

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und  
Gesundheitsökonomie  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Effektivität eines Konzentrates aus Obst- und Gemüsesaft auf die  
Prävention von Erkältungssymptomen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Antje Klaumünzer

aus Berlin

Gutachter/in:      1. Prof. Dr. S. N. Willich  
                                 2. Prof. Dr. med. V. Braun  
                                 3. Prof. Dr. med. H. Englert

Datum der Promotion: 09.09.2011

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1 Die Erkältung .....	5
1.1.1 Allgemeines.....	5
1.1.2 Ökonomische Bedeutung .....	6
1.1.3 Übertragung und Pathogenese.....	6
1.1.4 Inkubation und Symptome.....	7
1.1.5 Behandlung und Prävention.....	8
1.1.6 Alternative Behandlung und Prävention von Erkältung .....	9
1.2 Bioaktive Substanzen in Obst und Gemüse .....	12
1.3 DGE Empfehlung.....	16
1.4 Konzentrat aus Obst- und Gemüseextrakt.....	18
1.5 Fragestellung .....	19
<b>2. Methoden</b> .....	<b>20</b>
2.1 Das Präparat .....	20
2.2 Studienpopulation .....	21
2.3 Studiendesign.....	22
2.4 Zielgrößen .....	23
2.5 Statistische Auswertung .....	24
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>25</b>
3.1 Studienpopulation .....	25
3.2 Compliance und Verblindung.....	29
3.3 Erkältungssymptome .....	30
3.4 Primäre Zielgröße.....	31
3.5 Sekundäre Zielgrößen.....	31
3.5.1 Tage mit mindestens moderaten Erkältungssymptomen nach Monaten .....	31
3.5.2 Tage mit moderaten und Tage mit schweren Erkältungssymptomen .....	32
3.5.3 Mittlere Schwere von Erkältungssymptomen anhand des Severity Symptom Scores ....	37
3.5.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	40
3.5.5 Mittlere Anzahl arbeitsunfähiger Tage .....	40
3.5.6 Mittlere Anzahl an Tagen mit Medikamenteneinnahme .....	41
3.5.7 Mittlere Anzahl an Tagen mit mindestens moderaten Symptomen nach Subgruppen....	42

3.6 Analyse nach Geschlecht .....	45
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>47</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>53</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
<b>7. Anhang.....</b>	<b>62</b>
7.1 Erkältungstagebuch .....	62
7.2 Epidemiologischer Fragebogen zur Baseline .....	63
7.3 Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	65
7.4 Fragebogen zu Monat 2,4,6, 8 .....	68
<b>Erklärung.....</b>	<b>69</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>70</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>71</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Die Erkältung

### 1.1.1 Allgemeines

Die akute Entzündung der oberen Atemwege oder akute Nasopharyngitis, im Volksmund Erkältung genannt, ist eine meist milde Erkrankung des Nasen-Rachenraumes, die von vielen unterschiedlichen Viren verursacht werden kann. Verursacht werden Erkältungen in ca. 30-50 % der Fälle durch Rhinoviren, gefolgt von Coronaviren (10 - 15 %) und Influenzaviren (5-15 %). Des Weiteren können Respiratory Syncytial Viruses, Parainfluenzaviren, Adenoviren und Enteroviren eine Erkältung auslösen (1-3). Die Inzidenz von Erkältungen in der nördlichen Hemisphäre steigt in den Monaten von August - September stark an, bleibt hoch während der Wintermonate und sinkt in den Monaten April und Mai wieder ab. Im Herbst können bis zu 80 % der Infektionen allein durch Rhinoviren ausgelöst werden (1, 2). Während Kinder von null bis neun Jahren unter vier bis sechs Erkältungen im Jahr leiden, ist jeder Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 15 Jahren im Durchschnitt von zwei bis vier Erkältungen im Jahr betroffen, wobei die Inzidenz ab einem Alter von über 60 Jahren auf durchschnittlich zwei Erkältungsepisoden abnimmt (1-4).

Die Bezeichnung „Erkältung“ rührt von dem Glauben her, dass die Infektion durch Kälte ausgelöst wird. Während in vergangenen Jahrzehnten dieser Zusammenhang angezweifelt wurde, zeigen neuere Studien der Universität Cardiff, dass zumindest von einer Begünstigung des Ausbruchs einer Infektion mit Erkältungsviren im Zusammenhang mit Kälte ausgegangen werden kann. Demnach entwickelten Probanden, die ihre Füße in kaltes Wasser hielten, im Anschluss häufiger Erkältungen, als Probanden, die ihre Füße in Schüsseln ohne Wasser hielten (5). Eine Hypothese ist, dass Abkühlung der Körperoberfläche zu einer peripheren Vasoconstriktion führt, die dann die Immunabwehr in den oberen Atemwegen behindert und so zu einem Ausbruch einer schon vorhandenen Infektion führt (6). Eine weitere These geht davon aus, dass das Einatmen kalter Luft die mukoziliäre Clearance des Flimmerepithels der oberen Atemwege behindert und die Phagozytenaktivität reduziert. Damit wäre die Abwehr in den Schleimhäuten akut geschwächt und der Körper somit anfälliger für eine Infektion (7). Die oben genannten Faktoren könnten eine Erklärung für die Häufung von Erkältungen in den kälteren Monaten des Jahres sein. Zudem soll die warme und trockene Heizungsluft, der die Menschen in den Wintermonaten ausgesetzt sind, die Aktivität des Flimmerepithels ebenfalls negativ beeinflussen und somit die Abwehrfunktion der oberen Atemwege schwächen (8).

### 1.1.2 Ökonomische Bedeutung

Obwohl die Erkältung selbstlimitierend und meistens mild verläuft, stellt sie eine große ökonomische Belastung dar. In den USA führt sie pro Jahr zu 20-27 Millionen Fehltagen am Arbeitsplatz, 22-26 Millionen Fehltagen in der Schule und rund 25 Millionen Arztbesuchen (4, 9, 10). Die derzeit aktuellste Studie aus dem Jahr 2003 gibt über 100 Millionen Arztbesuche mit Kosten von über 7,7 Milliarden US-Dollar und 126 Millionen Fehltagen am Arbeitsplatz an (11). 1981 resultierten Erkältungen in den USA durchschnittlich in 1,2 Tagen eingeschränkter Aktivität und 1,4 Fehltagen am Arbeitsplatz pro Person und Jahr (9). Zudem werden jährlich 3-10 Milliarden US-Dollar für Medikamente gegen Erkältungssymptome in den USA ausgegeben (2, 4, 9).

### 1.1.3 Übertragung und Pathogenese

Die Inzidenz der Erkältung ist sehr hoch, was für eine sehr effiziente Übertragung des Virus von Mensch zu Mensch spricht. Infektionswege für das Rhinovirus finden statt über

- 1) sehr kleine Aerosole, die längere Zeit in der Luft schweben,
- 2) größere Aerosole, die direkt von einer infizierten Person stammen (durch Niesen oder Husten),
- 3) über direkten Kontakt mit einer infizierten Person oder über kontaminierte Oberflächen (1).

Eine 3-36-stündige Exposition von virusanfälligen Personen mit infizierten Personen führte allerdings nur zu einer Transmissionsrate von 10 % (12). Auch nach 150 Stunden Exposition wurden nur 44 % der Probanden infiziert, obwohl sie nachweislich empfänglich für das Virus waren (13). Der effektivste Infektionsweg verläuft über Hand-zu-Hand-Kontakt mit nachfolgendem Kontakt zur Nasenschleimhaut (3, 14, 15). Ebenfalls effektiv ist eine Infektion über kontaminierte Oberflächen, wie z.B. Türklinken, denn das Virus kann dort mehrere Stunden überleben (3). Somit besteht eine hohe Exposition in Institutionen mit viel Menschenkontakt wie Schulen und Krankenhäusern.

Die Inokulation der Nasenschleimhaut ist zwingend für die Entwicklung von Erkältungssymptomen, d.h. der Mensch entwickelt nur dann eine klinisch manifeste Erkrankung, wenn die Zellen der Nasenschleimhaut in Viruskontakt gekommen sind. Gleiches gilt für die Konjunktiven, da sie über den Ductus nasolacrimalis mit der Nasenhöhle in Verbindung stehen.

Wird dagegen das Virus über die Mundschleimhaut in den Organismus gebracht, entsteht daraus keine klinisch apparente Erkältungssymptomatik (3, 4, 12).

Das Rhinovirus kann auf Dauer nur in einem engen Temperaturintervall von 33-35°C überleben und sich vermehren. Damit eignet sich die Nasenschleimhaut sehr gut als Nährmedium, tiefere Atemwege und der Gastrointestinaltrakt dagegen sind weniger geeignet. Das Rhinovirus bindet an die Epithelzellen der Nasenschleimhaut über den ICAM-1 Rezeptor. Dabei bleibt die Infektion beschränkt auf einzelne isolierte Foci von wenigen zilienträgenden Zellen. Die so infizierten Zellen sezernieren dann Interleukin-8 (IL-8). IL-8 ist ein starkes Chemokin, das die Sezernierung von einer Reihe inflammatorisch wirksamer Moleküle wie Kinine, Prostaglandine, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 und TNF- $\alpha$  stimuliert. Diese Substanzen bewirken lokal eine Vasodilatation, Erhöhung der Gefäßpermeabilität und eine Erhöhung der Exkretion aus Schleimhautdrüsen. Dies führt zu den klassischen Symptomen des Niesens und einer abwechselnd verstopften und laufenden Nase. Die Konzentrationen von IL-6 und IL-8 scheinen positiv mit der Stärke von Erkältungssymptomen zu korrelieren (1-4, 16, 17).

Histologisch können an den Epithelzellen keine morphologischen Veränderungen bei einer Infektion mit Rhinoviren festgestellt werden. Es wird also davon ausgegangen, dass oben genannte Abwehrmaßnahmen des infizierten Organismus eher die Auslöser der Symptome sind, als der Ausdruck einer Schädigung der Zellen selbst (1-4). Adeno- und Influenzavirusinfektionen gehen dagegen mit einem deutlich geschädigten Flimmerepithel einher.

Aus bisher ungeklärten Gründen resultiert aber nicht jede Infektion in einer klinischen Manifestation von Symptomen. Nur in ca. 75 % der Fälle wird aus einer Rhinovirusinfektion auch eine symptomatische Erkrankung (1).

Die oben beschriebenen Überlegungen und Erkenntnisse über den Übertragungsweg und die Pathogenese von Erkältungen gelten momentan nur für Infektionen durch das Rhinovirus, da dieses am besten untersucht worden ist. Andere, seltenere Viren wie z.B. das Coronavirus werden u.U. eher über Aerosole als über direkten Kontakt übertragen.

### 1.1.4 Inkubation und Symptome

Die Inkubationszeit der Erkrankung hängt wesentlich von der Virusart ab und kann allein schon beim Rhinovirus je nach Art von zwölf Stunden bis zu sieben Tagen reichen. Im Durchschnitt beträgt die Inkubationszeit ein bis zwei Tage.

Rhinovirusinfektionen beginnen oft mit Halsschmerzen oder Halskratzen, welche als sehr störend empfunden werden. Sehr bald kommen Niesen und eine verstopfte und/ oder laufende Nase hinzu. Die Halsschmerzen verschwinden meist schnell und am dritten Tag überwiegen meist die nasalen Symptome. Unspezifische generelle Krankheitssymptome wie Abgeschlagenheit, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen entwickeln sich langsam und bleiben bei einer reinen Erkältung oft mild. Fieber tritt bei Erwachsenen im Gegensatz zu Kindern typischerweise nicht auf. Der ursprünglich seröse, wässrige Nasenschleim wird über den Krankheitsverlauf mukös und gelblich tingiert. In ca. 30 % der Fälle tritt Husten ab dem vierten bis fünften Tag auf und kann u.U. länger persistieren. Im Allgemeinen nimmt die Schwere der Symptome innerhalb der ersten Tage schnell zu und erreicht ihren Höhepunkt am zweiten bis dritten Tag der Erkrankung. Die durchschnittliche Dauer einer Erkältung beträgt sieben bis zehn Tage, kann sich aber auch, vor allem mit persistierendem Husten, bis zu zwei bis drei Wochen strecken (ca. 25 % der Fälle). Die Dauer hängt auch hier von der jeweiligen Virusart ab (1-4, 18, 19).

Als Komplikationen einer Erkältung können eine Otitis media oder Sinusitis acuta auftreten. Das Virus bedingt die Abnahme der Funktion der Tuba Eustachii und der Sinusostien und schränkt dadurch die Belüftung des Mittelohres bzw. der Sinus ein. Kinder sind von Otitiden häufiger betroffen als Erwachsene. Dies ist wahrscheinlich auf die anatomischen Gegebenheiten zurückzuführen. Kinder haben eine flacher verlaufende Eustachsche Röhre, die deswegen anfälliger für einwandernde Erreger ist. Pneumonien sowohl durch bakterielle Superinfektionen als auch als eine weitere virale Infektion, sowie Asthmaexazerbationen können weitere Komplikationen sein (1).

### 1.1.5 Behandlung und Prävention

Da die Erkältung generell eine milde und selbstlimitierende Erkrankung ist, ist eine medikamentöse Behandlung zur Bekämpfung der Erkrankung oft nicht notwendig. Weil die Erkrankung von zahlreichen, sehr unterschiedlichen Virusstämmen ausgelöst werden kann, ist bis



jetzt auch keine Medikation gegen die Erreger verfügbar. Versuche mit ICAM-1 Blockern konnten die Erkrankungsschwere nur minimal verringern (20). Die Behandlung beschränkt sich auf eine Linderung der Symptome mit frei käuflichen Medikamenten wie nicht-steroidale Antirheumatika, abschwellenden Nasentropfen, Mukolytika und leichten Analgetika, z.B. Lutschpastillen gegen Halsschmerzen, und Antitussiva.

Obwohl die Erkältung in der Mehrheit eine viral bedingte Erkrankung ist, werden sehr häufig Antibiotika verschrieben. In den USA wurden 1998 allein für akute Infekte der oberen Atemwege (URI), ausgenommen Pharyngitis, Otitis media, Sinusitis und Bronchitis, 7,4 Millionen Mal Antibiotika von Ärzten verschrieben mit Kosten von 227 Millionen US-Dollar. Dies entspricht fast 30 % aller Patienten mit URI, die in diesem Jahr einen Arzt konsultierten (21).

Die wirksamste Prävention einer Erkältung scheint aus schulmedizinischer Sicht zurzeit ein gründliches Händewaschen und Desinfektion von Oberflächen zu sein (3).

### 1.1.6 Alternative Behandlung und Prävention von Erkältung

Für die Behandlung einer Erkältung gibt es viele alternative, d.h. nicht schulmedizinische Behandlungsmethoden, die ein großes Spektrum an pflanzlichen und nahrungsergänzenden Mitteln umfassen, sowie homöopathische Mittel und Spurenelemente. Einige populäre Mittel sind Echinacea, Zink und Knoblauch.

#### Echinacea

Die Wirksamkeit von Echinacea auf die Inzidenz und Länge von Erkältungskrankheiten wurde in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2005 der Cochrane Library untersucht, die 16 klinische Studien analysierte. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Präparate aus den oberirdisch wachsenden Anteilen von Echinacea purpurea die Erkältungsdauer verkürzen und die Schwere der Symptome verringern können. Für Präparate aus unterirdisch wachsenden Anteilen oder aus verwandten Subspezies der Pflanze fehlen genügend Daten. Auf die Inzidenz von Erkältungen scheint die Einnahme von Echinacea keinen Einfluss zu haben (22). Eine noch neuere Metaanalyse von 2007 hat auch Evidenz gefunden, dass Echinacea die Inzidenz von Erkältungen herabsetzen kann, also präventiv wirksam sein könnte (23).

## Zink

Die Effektivität von Zink ist umstritten. Ein von Caruso, Prober und Gwaltney 2007 durchgeführter Review fand unter ursprünglich 105 Studien nur 14, die placebokontrolliert und randomisiert waren. Von diesen 14 Studien entsprachen nur vier den von den Autoren angewandten Kriterien zur Validität von Interventionsstudien, die sich nach dem „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ richteten. Von diesen vier Studien konnte nur in einer Studie mit Zinknasengel ein positiver Effekt auf Dauer und Symptome festgestellt werden. Zwei Studien mit Zinkpastillen und eine mit Zinknasenspray zeigten keinen nachweisbaren Effekt (24). Offensichtlich ist die Datenlage valider Studien zur Effektivität von Zink zur Behandlung von Erkältungen klein. Zink als präventives Mittel wurde von den Autoren des Reviews nicht untersucht.

## Knoblauch

Ein 2009 von Lissiman et al. durchgeführter Review der Cochrane Library über Knoblauch zur Prävention oder Therapie einer Erkältung fand nur eine klinische Studie, die den Qualitätskriterien einer randomisierten, placebokontrollierten Studie entsprach (25). In dieser von Josling durchgeführten Studie nahmen 146 Teilnehmer über 12 Wochen eine Kapsel mit Alliin enthaltendem Knoblauch bzw. Placebo ein. In der Verumgruppe traten signifikant weniger Erkältungen (24 vs. 65,  $p < 0.001$ ) auf, die auch wesentlich kürzer dauerten (1,5 Tage vs. 5,0,  $p < 0.001$ ) als in der Placebogruppe (26). Knoblauch kann nach dieser Studie sowohl die Inzidenz als auch die Länge von Erkältungen verringern, allerdings ist die Datenlage sehr beschränkt.

## Vitamin C

Die am meisten untersuchte und am weitesten bekannte Methode zur Behandlung von Erkältungen ist die Einnahme von Vitamin C. Seit Linus Paulings großer Befürwortung von hohen Vitamin C Dosen zur Prävention und Behandlung von Erkältungen in den 70er Jahren ist das Interesse ungebrochen (27). In einem Review der Cochrane Library von 2007 untersuchten Douglas und Hemilä insgesamt 56 Studien zum Einfluss von Vitamin C auf die Inzidenz, Dauer und Schwere von Erkältungen. Diese Studien waren innerhalb eines Zeitraumes von 60 Jahren durchgeführt worden (28).

- 1) 42 dieser Studien untersuchten den Effekt täglicher Vitamin C Einnahme von  $\geq 200\text{mg/Tag}$  auf die Dauer und/ oder die Schwere von natürlich erworbenen Erkältungen.
- 2) Elf Studien untersuchten den therapeutischen Effekt von Vitamin C Gabe bei Beginn von Erkältungssymptomen.
- 3) Drei Studien untersuchten den Effekt von Vitamin C Einnahme auf die Entwicklung von künstlich induzierten Erkältungen bei Freiwilligen.

Zu 1): 30 Studien wurden bezüglich der Inzidenz von Erkältungen bei täglicher Einnahme untersucht und zeigten insgesamt keinen Effekt auf die Inzidenz von Erkältungen. Nur eine Untergruppe von sechs Studien, die an Teilnehmern durchgeführt worden waren, die großem physischen Stress ausgesetzt waren, wie Marathonläufern, Skifahrern und kanadischen Soldaten in einer subarktischen Übungseinheit, zeigten ein um 50 % reduziertes Risiko, eine Erkältung zu entwickeln.

Bezüglich der Dauer von Erkältungen bewirkte eine tägliche Vitamin C Einnahme bei Erwachsenen eine Reduktion von einem Tag pro Jahr und bei Kindern um vier Tage pro Jahr. Klinisch ist dieses Ergebnis von geringer Relevanz. Eine Dosisabhängigkeit des Effektes konnte nicht analysiert werden, da die meisten Studien eine Dosis von 1 g/Tag anwendeten und die Art der Teilnehmer (Kinder, Sportler, Erwachsene etc.) der unterschiedlichen Studien eher einen Einfluss auf die Länge der Erkrankungen zu haben schien als die Dosis des Vitamin C Präparates.

Die Schwere von Erkältungen wurde entweder anhand der Anzahl an Fehltagen in Schule oder am Arbeitsplatz, als Anzahl der Tage, an denen die Teilnehmer zu Hause bleiben mussten oder als „symptom severity scores“ gemessen. Ein Effekt konnte allerdings nur in den Studien nachgewiesen werden, die als Zielgröße die Anzahl an Fehltagen in Schule oder am Arbeitsplatz definiert hatten und auch dort war der Effekt klein. Die Anwendung verschiedener Messmethoden zog also teilweise inkonsistente Ergebnisse nach sich. Damit ist zu der Wirkung einer täglichen Einnahme von Vitamin C auf die Schwere der Erkältung keine statistisch gut begründbare Aussage zu machen.

Zu 2): In elf analysierten Studien konnten keine statistisch signifikanten Ergebnisse bezüglich der Dauer von Erkältungssymptomen gefunden werden. Abgesehen von einer Studie, in der die Teilnehmer am ersten Tag mit Symptomen 8 g Vitamin C zu sich nahmen. Die Dosen in den anderen Studien waren deutlich kleiner. Ebenso konnte kein Effekt auf die Schwere von Erkältungssymptomen gefunden werden (28).

Zu 3): Mink et al. fanden einen Effekt in der Inzidenz und einen verminderten symptom severity score (29). Schwartz konnte ebenfalls einen verminderten symptom severity score in der Verum- Gruppe feststellen (30). Bei Walker et al. hingegen hatte Vitamin C keinerlei Effekt auf die induzierten Erkältungen (31).

Zusammenfassend betrachtet konnten die Autoren also nur in den präventiven Studien einen leichten Effekt auf die Erkältungsdauer feststellen, der allerdings in seinem Ausmaß keine praktische Relevanz hat, jedoch auf einen echten biologischen Effekt von Vitamin C hinweisen könnte. Einzig bei Individuen, die hohem physischem Stress ausgesetzt waren (v.a. Marathonläufer), zeigte sich bei regelmäßiger Vitamin C Einnahme eine vermindertes Risiko zu erkranken. Zur Auswirkung von einer regelmäßigen Vitamin C Einnahme auf die Stärke von Erkältungskrankheiten kann bisher keine Aussage getroffen werden. Die Autoren befürworten weitere Studien mit hohen Dosen Vitamin C (ab 4-8 g/Tag) besonders bei Kindern. Da die Autoren unterschiedliche Effekte von Vitamin C in unterschiedlichen Unterpopulationen und Lebensbedingungen der Studiengruppen gefunden haben, sollte auch hier das Augenmerk bei weiteren Studien liegen. Nichtsdestotrotz gab es Studien (32), in denen auch relativ geringe Dosen von 1,5 g/Tag deutliche Effekte zeigten. Zurzeit besteht also keine Einigkeit über eine Dosis-Wirkungsbeziehung bei Vitamin C zur Reduzierung von Erkältungssymptomen.

## 1.2 Bioaktive Substanzen in Obst und Gemüse

In den letzten 60 Jahren konzentrierten sich die wissenschaftlichen Untersuchungen auf den gesundheitsfördernden Einfluss von isolierten Nahrungsbestandteilen in möglichst pharmakologisch hohen Dosen. Neuere Erkenntnisse gehen aber eher davon aus, dass die Nahrungsbestandteile im Zusammenspiel ihrer Gesamtheit gesundheitsfördernde Effekte entfalten (33, 34). In den Fokus sind die sekundären Pflanzenstoffe gerückt, die in der Pflanze selber z.B. Schutz-, Farb- oder Wachstumsfunktionen erfüllen und nur in geringen Konzentrationen vorkommen. Gerade Obst und Gemüse sind reich an sekundären Pflanzenstoffen, zu denen z.B.

Flavonoide, Carotinoide, Phytoöstrogene, Glucosinolate und Sulfide zählen. Diese Stoffe sollen vielfältige Wirkungen auf unsere Gesundheit haben und z.B. antikanzerogen, antithrombotisch und cholesterinsenkend sein, aber auch antimikrobiell, antibiotisch, antientzündlich und immunmodulierend wirken. Verschiedene epidemiologische Studien konnten zeigen, dass eine Ernährung mit hoher Fettaufnahme mit hohen Entzündungsmarkern wie TNF- $\alpha$ , CRP und IL-2 korreliert. Eine Ernährung, die reich an Obst, Gemüse, Fisch und Hülsenfrüchten ist, geht mit signifikant niedrigeren Entzündungsmarkern einher. Die Nahrungsaufnahme kann also Entzündungsprozesse beeinflussen (35-38).

In einer Interventionsstudie von Watzl et al. wurde erstmalig direkt der Einfluss von Obst und Gemüse auf das Immunsystem untersucht (39). Die Probanden aßen vier Wochen lang zwei Portionen Obst und Gemüse (1 Portion = 100 g oder 200 ml Saft) und wurden dann in drei Gruppen unterteilt: eine Gruppe aß vier weitere Wochen zwei Portionen, die zweite Gruppe fünf und die dritte Gruppe acht Portionen täglich. Die Obst- und Gemüseportionen bestanden aus vielen unterschiedlichen Obst- und Gemüsesorten, u. a. Karotten, grünen Bohnen, Brokkoli, Erbsen, Zucchini, Tomaten, Blumenkohl, Gurken, Kohl, Salat, Äpfeln, Bananen, Birnen, Kiwis, Pfirsichen, Kirschen, Nektarinen und Erdbeeren. Analysiert wurden Parameter des Immunsystems, die eine regulative Funktion haben und bei Entzündungen ansteigen können. Dazu gehörten u. a. die Anzahl und lytische Aktivität der natürlichen Killerzellen, die Lymphozytenproliferation, Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin 2 (IL-2), Interferon  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) und das C-reaktive Protein (CRP) im Blutplasma sowie Blutglukose und Lipidstoffwechselfparameter. Im Lipidstoffwechsel, Blutglukoselevel und allen Immunparametern außer CRP konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Einzig der CRP Level war in der Gruppe mit acht Portionen pro Tag signifikant niedriger als in der Gruppe, die zwei Portionen aß. In der Gruppe mit dem höchsten Gemüse- und Obstverzehr korrelierte der CRP Wert invers mit der Blutplasmakonzentration von  $\beta$ -Karotin und  $\alpha$ -Karotin. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Immunfunktion in gutgenährten Menschen durch einen höheren oder niedrigeren Gemüse- und Obstverzehr über einen relativ kurzen Zeitraum nicht beeinflusst wird. CRP als Marker von Entzündungsprozessen wird dagegen beeinflusst. Relativ hoher Obst- und Gemüseverzehr über einen längeren Zeitraum könnte sich positiv auf Entzündungen auswirken.

Im Folgenden konzentriere ich mich auf die immunmodulatorischen und antimikrobiellen Eigenschaften großer Gruppen an sekundären Pflanzenstoffen.

### Karotinoide

Karotinoide kommen z.B. in Brokkoli, Grünkohl und Spinat, in Paprika, Karotten, Tomaten, Äpfeln und Grapefruit vor. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass hohe Konzentrationen an Carotinoiden das Tumorrisiko und das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen, Makuladegenerationen und Kataraktbildung vermindern können (40, 41).

In einer retrospektiven epidemiologischen Studie mit 652 Senioren wurde die Inzidenz von Atemwegsinfektionen im Zusammenhang mit der Plasmakonzentration von  $\beta$ -Karotin untersucht (42). Teilnehmer, die eine Plasmakonzentration von  $0,8\mu\text{M}$  (erreichbar durch Einhaltung der DGE Empfehlungen) aufwiesen, wiesen eine geringere Inzidenz an Atemwegsinfektionen auf als die Placebogruppe. Eine doppelblinde cross-over Studie untersuchte den Einfluss einer täglichen Einnahme von 330 ml Tomaten- oder Karottensaft über zwei Wochen auf Parameter des Immunsystems wie IL-2, TNF- $\alpha$ , Lymphozytenzahl und die lytische Aktivität von natürlichen Killerzellen. Während sich die Karotinoidwerte im Blut sehr schnell innerhalb der ersten Tage erhöhten, konnten Einflüsse auf das Immunsystem erst nach den zwei Wochen in der Depletionsphase festgestellt werden. Die IL-2 Produktion erhöhte sich signifikant unabhängig von der Saftart und davon abhängig erhöhte sich auch die lytische Aktivität der natürlichen Killerzellen, die durch IL-2 gesteuert wird. Die Lymphozytenzahl und TNF- $\alpha$  erhöhten sich ebenfalls (43). Allerdings konnten immunmodulatorische Effekte nur bei Probanden nachgewiesen werden, die vorher eine karotinoidarme Ernährung zu sich genommen hatten.

### Flavonoide

Flavonoide befinden sich überwiegend in Randschichten, d.h. Haut oder Schale, von Pflanzen. Sie sind weit verbreitet und kommen z.B. in Äpfeln, Birnen, Orangen und Kirschen und in Tomaten, Paprika, Brokkoli, Bohnen und Sellerie vor, aber auch in Schokolade und Rotwein (40, 44).

Catechine und Isoflavone, beides Untergruppen der Flavonoide, sind laut Studien mit einem niedrigeren Risiko für Kolonkarzinome assoziiert, während bei anderen Flavonoidgruppen

kein Zusammenhang auch zu hormonabhängigen Tumoren, wie das Mamma-, Ovarial- oder Endometriumkarzinom zu finden war (45, 46, 47).

Quercetin (zu den Flavanoiden gehörig) wurde bisher am intensivsten zu den immunmodulatorischen Eigenschaften der Flavonoide untersucht. Für Quercetin werden vielfältige Wirkmechanismen auf das Immunsystem diskutiert. Unter Anderem kann Quercetin im Tierversuch Adhäsionsmoleküle wie ICAM-1 hemmen, das auch beim Eindringen des Rhinovirus in die Nasenschleimhaut eine große Rolle spielt (s.1.1.3). Als Wirkmechanismus wird dieser Effekt auch angenommen in der in mehreren Studien beobachteten Risikoreduktion von Harnwegserkrankungen bei Frauen, die regelmäßig Cranberrysaft zu sich nehmen (48). Hier sollen die in Cranberries enthaltenen Procyanidine (Untergruppe der Flavanoide) Bakterien über die Blockade des ICAM-1 Rezeptors daran hindern, in das Harnwegsepithel einzudringen. Des Weiteren konnten japanische Wissenschaftler in vitro an menschlichen Zellen und in vivo im Mausmodell zeigen, dass Catechine zusammen mit Sialinsäure in 60 % zu einer kompletten *H. pylori* Eradikation führten (49).

Die meisten der oben genannten Studien wurden allerdings mit Einzelsubstanzen durchgeführt. Daher ist unbekannt, welche Einflüsse Flavonoide auf das Immunsystem hätten, würden viele verschiedene von ihnen zugleich aufgenommen werden, wie es beim Obst- und Gemüseverzehr der Fall ist.

### Glucosinolate

Glucosinolate verleihen Kresse, Senf, Meerrettich, Rettich und Kohlgemüse wie Brokkoli, Weißkohl, Blumenkohl, Rosenkohl und Kohlrabi den typischen Geschmack. Kohlrabi hat den höchsten Glucosinolatgehalt. Durch Kochen gehen jedoch ca. 50 %, beim Fermentieren, z.B. beim Sauerkraut, bis zu 100 % des Glucosinolatgehaltes verloren (40, 50).

Isothiocyanate und Thiocyanate, die aus Glucosinolaten von Meerrettich, Garten- und Kapuzinerkresse gebildet werden, sind hinsichtlich ihrer antibakteriellen Wirkung untersucht. Eine randomisierte, doppel-blinde und placebokontrollierte Studie an Teilnehmern mit chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen konnte zeigen, dass sich bei Einnahme eines Präparates, das Stoffe aus Meerrettich enthielt, die Anzahl an rezidivierenden Harnwegsinfektionen senkte (51). Eine weitere Studie untersuchte in-vitro den Einfluss von Glucosinolaten und deren

Hydrolyseprodukte auf Bakterien, die aus dem menschlichen Darm isoliert wurden und die potentiell humanpathogen sind. Es konnte eine signifikante antimikrobielle Aktivität besonders der Isothiocyanate sowohl gegen grampositive als auch gegen gramnegative Bakterien gezeigt werden (52).

## Sulfide

Sulfide kommen in Zwiebeln und Knoblauch vor. Die gesundheitsfördernden Einflüsse sind nur beim Knoblauch näher in Studien untersucht worden. Der positive Effekt von Knoblauch auf kardiovaskuläre Erkrankungen durch Senkung einer Hypercholesterinämie und des Blutdruckes, sowie Hemmung der Thrombozytenaggregation ist bisher nicht eindeutig belegt (53, 54).

Zur Wirkung von Knoblauch auf Erkältungen siehe 1.1.3.

## 1.3 DGE Empfehlung

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt in ihrer „5-am-Tag“ Kampagne für jeden Erwachsenen den täglichen Verzehr von fünf Portionen Obst und Gemüse, entsprechend 400 g Gemüse und 250 g Obst pro Tag. Grundlage der Einführung der „5-am-Tag“ Kampagne war 1997 der Bericht des National Research Cancer Funds, (55) der eine deutliche Risikoreduktion von Krebserkrankungen bei hohem Obst- und Gemüseverzehr sah. Die von der DGE empfohlene Menge an Obst und Gemüse soll entsprechende gesundheitsfördernde Wirkungen entfalten können. In ihrem Bericht „Obst und Gemüse in der Prävention chronischer Krankheiten“ von 2007 bewertet die DGE noch einmal ausführlich die vorhandene Evidenz zur gesundheitsfördernden Wirkung von Obst und Gemüse anhand epidemiologischer Studien am Menschen. Bewertet wurde die Evidenz nach gängigen Härtegraden:

1. Als überzeugend evident wird ein Zusammenhang angesehen, wenn eine erhebliche Anzahl prospektiver Beobachtungsstudien oder randomisiert kontrollierter Interventionsstudien mit genügender Größe, Dauer und Qualität mit konsistenten Ergebnissen vorliegt.
2. Wahrscheinliche Evidenz liegt vor, wenn oben genannte Studien entweder einigermaßen konsistente Ergebnisse liefern, aber erkennbare Schwächen bestehen oder die Ergebnisse inkonsistent sind.



3. Mögliche Evidenz liegt vor, wenn Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien oder ungenügend gut durchgeführte Interventionsstudien, Beobachtungsstudien und nicht-kontrollierte Studien vorliegen.
4. Als Unzureichend wurde die Evidenz bewertet, wenn nur wenige Studienergebnisse vorliegen, die unzureichende Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einem Merkmal und der Erkrankung liefern.

Die DGE kommt zu dem Ergebnis, dass ein hoher Obst- und Gemüsekonsum mit überzeugender Evidenz das Risiko für KHK, Schlaganfall und Hypertonie reduziert.

Wahrscheinliche Evidenz liegt vor für Krebsarten des Magen-Darmtraktes. Für eine Risikoreduktion eines Mundhöhlen-, Pharynx-, Larynx-, Lungen-, Nieren-, Ovarial-, und Blasenkarzinom ergibt sich laut DGE eine mögliche Evidenz.

Für Asthma und rheumatoide Arthritis liegt eine mögliche Evidenz vor. Bezüglich chronisch entzündlicher Darmerkrankungen können keine Aussagen zu einem Zusammenhang mit hohem Obst- und Gemüsekonsum und einem leichteren Krankheitsverlaufs oder verminderten Erkrankungsrisiko gemacht werden (56).

Im Zuge der Verbreitung der „5-am-Tag“ Kampagne werben viele Hersteller von Nahrungsergänzungsmitteln mit einer vereinfachten, erhöhten Zufuhr von sekundären Pflanzenstoffen durch ihre Präparate, die z.T. Trockenextrakte aus Obst- und Gemüse enthalten und eine Aufnahme von 600 g Obst und Gemüse pro Tag erleichtern sollen. Die DGE steht diesen Nahrungsergänzungsmitteln kritisch gegenüber, da Trocknungs- und Extraktionsverfahren nicht alle in frischem Obst und Gemüse enthaltene sekundäre Pflanzenstoffe erhalten könnten. Auch machen die Hersteller keine Angaben zur Konzentration von sekundären Pflanzenstoffen in ihren Präparaten (57).

In der Nationalen Verzehrsstudie II des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz wurden während der Jahre 2005 und 2006 20.000 Personen unter anderem zu ihrem Obst und Gemüseverzehr befragt. Frauen essen mit durchschnittlich 270 g Obst/Tag mehr als Männer mit 222 g/Tag. Besonders junge Menschen zwischen 19-24 Jahren essen jedoch deutlich weniger Obst mit 209 g/Tag bei den Frauen bzw. 159 g/Tag bei den Männern. Außerdem unterschritten 59 % der Befragten die DGE Empfehlung von 250 g Obst/Tag und zwar 65 % der Männer und 54 % der Frauen. Rechnet man Obstsaft hinzu, unterschreiten immer noch 49 % die DGE-Empfehlung. In Bezug auf den Gemüseverzehr

wird die DGE-Empfehlung von 400 g/Tag noch deutlicher unterschritten. Frauen essen demnach im Durchschnitt 129 g Gemüse/Tag und Männer 112 g. Auch hier gaben die jungen Altersgruppen von 14-18 Jahren, bzw. 19-24 Jahren den durchschnittlich niedrigsten Gemüseverzehr mit 90 g/Tag bzw. 100 g/Tag an. Werden Gerichte auf Gemüsebasis hinzugezählt, verdoppeln sich die Angaben auf 243 g/Tag für Frauen und 222 g/Tag für Männer. Somit unterschritten 87,4 % der Befragten die DGE-Empfehlung von 400 g Gemüse pro Tag, d.h. 88 % der Männer und 86 % der Frauen, Gerichte auf Gemüsebasis sowie Gemüsesaft waren dort schon mitberechnet (59).

Die Mehrheit der Deutschen unterschreitet also täglich die Empfehlungen der DGE zum Obst- und Gemüseverzehr und führt sich damit wahrscheinlich nicht die erforderlichen Mengen an sekundären Pflanzenstoffen zu, um von gesundheitsfördernden Effekten durch Obst und Gemüse profitieren zu können.

#### 1.4 Konzentrat aus Obst- und Gemüseextrakt

Eine erhöhte Zufuhr an sekundären Pflanzenstoffen, könnte über Präparate erfolgen, die eine hohe Konzentration an sekundären Pflanzenstoffen enthalten. Das von uns untersuchte Präparat (Juice Plus+<sup>®</sup>, National Safety Associates, LLC, TN, USA) ist ein Konzentratpulver aus Obst- und Gemüsesaft, das laut Hersteller sekundäre Pflanzenstoffe in konzentrierter Form enthält. Es wurde mehrfach wissenschaftlichen Untersuchungen unterzogen. Mehrere Interventionsstudien in Japan, Australien, Amerika und Österreich konnten zeigen, dass bioaktive Substanzen im Blut bei Einnahme des Präparates signifikant gegenüber einem Placebopräparat anstiegen. Dazu zählen die Antioxidanzien Vitamin C, Vitamin E und  $\beta$ -Karotin, sowie Lykopen, Selen und Folsäure (59-64). Kiefer et al. (60) und Kawashima et al. (59) gehen davon aus, dass die signifikant höheren antioxidativen Kapazitäten nicht nur auf die Zuführung oben genannter Stoffe basieren, da deren Konzentration im Obst- und Gemüsepräparat relativ gering sind. Möglicherweise könnten auch sekundäre Pflanzenstoffe in synergistischer oder additiver Weise zu dieser Erhöhung antioxidativer Kapazitäten im Blut beitragen. Denn eine Studie an älteren Frauen zeigte, dass Mahlzeiten, die Erdbeeren, Spinat oder Rotwein enthielten, die antioxidative Kapazität im Blut in einem Ausmaß steigern konnten, das gleich oder sogar größer war als eine hohe Dosis (1250 mg) an Vitamin C (65). Auch Flavonoide, die sich z.B. in Äpfeln befinden, zeigen einen großen antioxidativen Einfluss. Eberhardt et al. stellten fest, dass ein 100 g schwerer Apfel dieselbe antioxidative Kapazität auf-

wies entsprechend einer Dosis von 1500 mg Vitamin C, obwohl der Apfel selber nur eine Vitamin C Konzentration von ca. 5,7 mg enthielt (66).

Auch Indikatoren für oxidativen Stress (Superoxiddismutase SOD, carbonyl groups on protein CP, Gluthationperoxidase GPx) und Parameter des Immunsystems wurden in einer Interventionsstudie von Nantz et al. (63) bzw. in einer österreichischen von Lamprecht et al. (64) untersucht. CP Konzentrationen nahmen über den Studienverlauf von insgesamt 28 Wochen ab, GPx und SOD fielen zunächst ab, stiegen jedoch mit zunehmender Studiendauer an und fielen auf die Baselinewerte zurück. TNF- $\alpha$  Konzentrationen nahmen über den Studienverlauf zwar zu, waren in der Verumgruppe aber signifikant niedriger als in der Placebogruppe (64). In beiden Studien (63, 64) wurde IL-2 nicht von der Intervention beeinflusst.

Nantz konnte zeigen, dass die Teilnehmer der Verumgruppe 30 % mehr im Blut zirkulierende  $\gamma\delta$ -T-Zellen aufwiesen als die Teilnehmer der Placebogruppe.  $\gamma\delta$ -T-Zellen spielen eine Rolle im Schutz von Epithelzellen und vor viral infizierten Zellen (67, 68). Plasmakonzentrationen von INF- $\gamma$  wurde in der Verumgruppe um 70 % reduziert. Sowohl Nantz et al. als auch Lamprecht et al. befragten ihre Studienteilnehmer zu Erkältungssymptomen. Während Lamprecht et al. die Anzahl Tage mit Erkältungssymptomen zählte, befragte Nantz die Teilnehmer auch zur Dauer der einzelnen gängigen Symptome (s. 1.1.4). Beide stellten in der Interventionsgruppe einen Trend zu weniger Tagen mit Erkältungssymptomen, bzw. weniger Erkältungsepisoden, sowie eine kleinere Anzahl an Symptomen fest. Lamprecht et al. zeigten, dass der Unterschied zwischen Placebo- und Verumgruppe am deutlichsten ab Woche 8 (ab Januar) des Studienzeitraumes ausfiel. Keines dieser Ergebnisse war jedoch statistisch signifikant.

Es existieren bisher keine Studien, die Blutspiegel von sekundären Pflanzenstoffen wie z.B. Karotinoiden, Sulfiden, Flavonoiden und Phenolen unter Einnahme dieses Obst- und Gemüsepräparates untersuchen.

## 1.5 Fragestellung

Die Erkältung ist zwar eine generell mild verlaufende akute Infektion der oberen Atemwege, verursacht aber hohe Kosten durch ihre hohe Inzidenz wegen vieler Fehltage am Arbeitsplatz, häufigen Arztbesuchen und Kauf von Medikamenten, die die Symptome allenfalls lindern können. Eine kausale Therapie existiert nicht und auch präventive Mittel sowohl der Schulmedizin als auch der alternativen Medizin sind in ihrer Wirkung umstritten.

In den letzten Jahren wird immer mehr das Zusammenspiel von sekundären Pflanzenstoffen in Obst und Gemüse in ihrer gesundheitsfördernden Wirkung untersucht und diskutiert. Es gibt Hinweise, dass einige dieser Stoffe Einfluss auf das Immunsystem haben. Gemessen an den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, isst die deutsche Bevölkerung allerdings viel zu wenig Obst und Gemüse. Einen Ausgleich könnten sekundäre Pflanzenstoffe in hohen Konzentrationen in Trockenpräparaten aus Obst und Gemüse bieten. In der Tat konnten Studien zu einem bestimmten Präparat (Juice+<sup>®</sup>, National Safety Associates, LLC, TN, USA) zeigen, dass Plasmakonzentrationen antioxidativer Marker und immunologischer Marker durch dieses Präparat beeinflusst werden. Es wurde auch ein Trend zu weniger und kürzer dauernden Erkältungskrankheiten beschrieben.

Ziel der Arbeit ist es, zu untersuchen, ob sich diese vorwiegend auf molekularer Ebene gemessenen Effekte auch auf klinischer Ebene und bei einer großen Studienpopulation im Sinne einer Reduktion von Tagen mit Erkältungssymptomen zeigen.

## **2. Methoden**

### **2.1 Das Präparat**

Das Konzentrat aus Obst- und Gemüsesaft, Juice+<sup>®</sup>, sowie das gleich aussehende Placebopräparat wurden von National Safety Associates gestellt. Juice+<sup>®</sup> ist ein kommerziell erhältliches Nahrungsergänzungsmittel, das aus reifen Früchten und Gemüse hergestellt wird, die entsaftet werden. Der Saft wird auf spezielle Weise bei geringen Temperaturen dehydratisiert. So entsteht ein konzentriertes Pulver. Die nach der Entsaftung zurückbleibenden Schalen und Kerne werden ebenfalls getrocknet und teilweise als Pulver wieder hinzugefügt. Laut Hersteller werden Vitamin C aus Acerolakirschen, Vitamin E aus Sojaöl und  $\beta$ -Karotin aus der Algenart *Dunaliella salina* zugefügt, um natürliche Schwankungen des Vitamingehalts auszugleichen und einen konstanten Gehalt dieser Inhaltsstoffe zu garantieren (69).

An Obst enthalten die Kapseln variierende Mengen folgender Obstarten: Äpfel, Orangen, Ananas, Moosbeeren, Acerolakirschen, Pfirsiche und Papaya. An Gemüse sind variierende Mengen enthalten von: Karotten, Petersilie, Rüben, Brokkoli, Grünkohl, Weißkohl, Tomaten und Spinat.

Die tägliche Dosis von zwei Kapseln Obstkonzentrat enthalten:

- Vitamin C 150 mg 250 % RDA (empfohlene Tagesdosis)
- Vitamin E 20 mg 200 % RDA
- Provitamin A 3,2 mg 66 % RDA
- Folsäure 100 µg 50 % RDA

Die tägliche Dosis von zwei Kapseln Gemüsekonzentrat enthalten:

- Vitamin C 50 mg 83 % RDA
- Vitamin E 26 mg 260 % RDA
- Provitamin A 4,3 mg 90 % RDA
- Folsäure 300 µg 150 % RDA

## 2.2 Studienpopulation

Die Teilnehmer wurden über Aushänge an der Charité, Berlin und über das Intranet der Charité und des Vivantes-Konzerns, Berlin angeworben. Teilnehmer wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Mitarbeiter der Charité bzw. des Vivantes- Konzerns mit überwiegendem Patientenkontakt während ihrer Tätigkeit,
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren,
- Bereitschaft, vier Kapseln Placebo oder Verum täglich über die gesamte Studiendauer einzunehmen,
- Bereitschaft, auf weitere Nahrungsergänzungsmittel während der Studiendauer zu verzichten,
- schriftliche Einwilligungserklärung nach Informationsgespräch.

Ausschlusskriterien waren:

- Akute Erkältung oder Influenza zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses,
- Schwangerschaft/Stillzeit,
- unbeabsichtigter schwerer Gewichtsverlust, Fieber oder andere Anzeichen einer malignen Erkrankung, sowie das Vorliegen einer schweren kardiovaskulären, gastrointestinalen, Lungen-, Nieren-, Leber- oder Pankreaserkrankung,
- Alkohol- oder Drogenabhängigkeit,

- Nichtbereitschaft auf zusätzliche Nahrungsergänzungsmittel während der Studiendauer zu verzichten,
- Sprachbarrieren, die ein Ausfüllen der Fragebogen und Interviews nicht möglich machen.

### 2.3 Studiendesign

Diese Studie wurde als randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie über acht Monate von September 2008 bis Juni 2009 durchgeführt. Die Teilnehmer wurden zufällig der Interventionsgruppe (I) oder der Kontrollgruppe (K) zugeteilt und erhielten zunächst eine 2-Monatsration des Obst- und Gemüsekonzentrates oder Placebo, von der sie täglich vier Kapseln einnahmen, zwei morgens und zwei abends, vorzugsweise zu einer Mahlzeit. Sie wurden gebeten, ihre normalen Essgewohnheiten nicht zu verändern. Zusätzlich führten die Teilnehmer über die gesamte Studiendauer ein Tagebuch, in dem sie für jeden Tag eventuelle Erkältungssymptome einschätzten (s. Anhang 7.1).

Für jedes der folgenden Symptome kreuzten die Teilnehmer an, ob das Symptom

- a) nicht vorhanden (keine),
- b) leicht,
- c) moderat oder
- d) stark ausgeprägt war.

Folgende Symptome wurden durch die Teilnehmer dokumentiert:

- Husten
- laufende oder verstopfte Nase, Niesen (Nasensymptome)
- Halskratzen, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden (Halssymptome)
- Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Mattigkeit, Fieber (Allgemeinsymptome)

Zusätzlich dokumentierten die Teilnehmer alle Medikamente, die sie gegen Erkältungssymptome einnahmen.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Baseline) und nach 2, 4, 6 und 8 Monaten beantworteten die Teilnehmer einen epidemiologischen Fragebogen und einen Fragebogen zu ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Short Form 12 (SF-12), s. Anhang 7.2-7.4). Bei jedem dieser Besuche im Studienbüro erhielten die Teilnehmer eine neue 2-Monatsration des Obst-

und Gemüsepräparates oder des Placebopräparates und ein neues Tagebuch. Die Compliance wurde wie folgt errechnet: Anzahl der ausgegebenen Kapseln minus Anzahl der zurückgebrachten Kapseln/ Anzahl der einzunehmenden Kapseln. Um den Erfolg der Verblindung am Ende der Studie zu überprüfen, wurde im letzten Fragebogen außerdem gefragt, welches Präparat die Teilnehmer glaubten, eingenommen zu haben.

Die ersten zwei Monate der Studiendauer werden als Aufbauphase eines eventuellen Wirkungsspiegels, bzw. Auswaschphase einer hohen Konzentration an Vitaminen durch eventuelle vorherige Einnahme eines anderen Vitaminpräparates gewertet, da auch in einer vorangegangenen Studie (63) erst ein Effekt nach zweimonatiger Einnahme des Obst- und Gemüsepräparates festgestellt worden war. Demnach gehen in Analysen über den gesamten Studienzeitraum die Monate drei bis acht ein.

## 2.4 Zielgrößen

Untersucht werden sollen die Dauer und Schwere von Erkältungssymptomen anhand folgender Parameter:

### Primäre Zielgröße:

Mittlere Anzahl an Tagen innerhalb von sechs Monaten mit mindestens moderaten Erkältungssymptomen im Vergleich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe nach einer achtwöchigen Anlaufphase.

### Sekundäre Zielgrößen:

- Mittlere Schwere von Erkältungssymptomen mittels Erkältungstagebuch (Severity Symptom Score)
- Mittlere gesundheitsbedingte Lebensqualität im Vergleich zwischen Interventionsgruppe und Placebogruppe mittels SF-12 Fragebögen
- Mittlere Anzahl arbeitsunfähiger Tage mittels epidemiologischer Fragebögen
- Mittlere Anzahl an Tagen mit Medikamentengebrauch gegen Erkältungssymptome
- Mittlere Anzahl an Tagen mit mindestens moderaten Erkältungssymptomen im Vergleich zwischen Subgruppen nach Altersklassen, BMI-Klassen, körperlicher Aktivität, Obst-, Gemüseverzehr, Alkohol- und Tabakkonsum, Saunabesuchen und Erwartungen an das Präparat.

Der Severity Symptom Score wurde als Summe der für die einzelnen Symptome vergebenen Zahlenwerte errechnet. Dabei erhielt die Kategorie “keine” den Zahlenwert 0, “leichte” = 1, “moderat” = 2, “schwer” = 4. Der minimale Symptomscore eines Tages war also 0 und der maximale  $4 \times 4 = 16$  Punkte, entsprechend der vier Symptome.

## 2.5 Statistische Auswertung

Für alle Baselinewerte, d.h. Charakteristika der Studienpopulation, wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt und die Werte entweder als Häufigkeit in Prozent oder als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben je nach Einheit der Variable. Verglichen wurden die Baselinewerte mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson für alle qualitativen und mittels t-Test für unverbundene Stichproben für alle quantitativen Angaben.

Für die primäre Zielgröße und alle sekundären Zielgrößen wurden die Ergebnisse als Mittelwerte mit 95 % Konfidenzintervall angegeben. Gruppenunterschiede wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  geprüft.

Alle Analysen wurden mit SPSS für Windows 17.0 durchgeführt.

Während der Analysen stellte sich heraus, dass jeweils ein Teilnehmer der Kontroll- bzw. der Interventionsgruppe an 135 bzw. 138 von 240 Studientagen mindestens moderate Symptome angegeben hatten. Im Vergleich mit ihren jeweiligen Gruppen sind diese Angaben Extremwerte. Man könnte davon ausgehen, dass diese Teilnehmer unter einer chronischen Erkrankung der Atemwege leiden. Da das Intention-to-treat-modell (ITT) jedoch vorsieht, alle einmal eingeschlossenen Teilnehmer in die Analyse einzubeziehen (70, 71), wurden im Folgenden alle Analysen für die Gesamtpopulation (ITT) und für die Studienpopulation ohne diese beiden Teilnehmer durchgeführt (Primäranalyse).

Im Folgenden werden Ergebnisse der ITT Population nur dann ausführlich in Tabellenform dargestellt, wenn diese im Gegensatz zu den Ergebnissen der Primäranalyse signifikant sind oder umgekehrt. Besteht kein Unterschied zwischen der ITT Population und der Primäranalyse bezüglich der Signifikanz von Ergebnissen, werden diese kurz in Textform beschrieben.



### 3. Ergebnisse

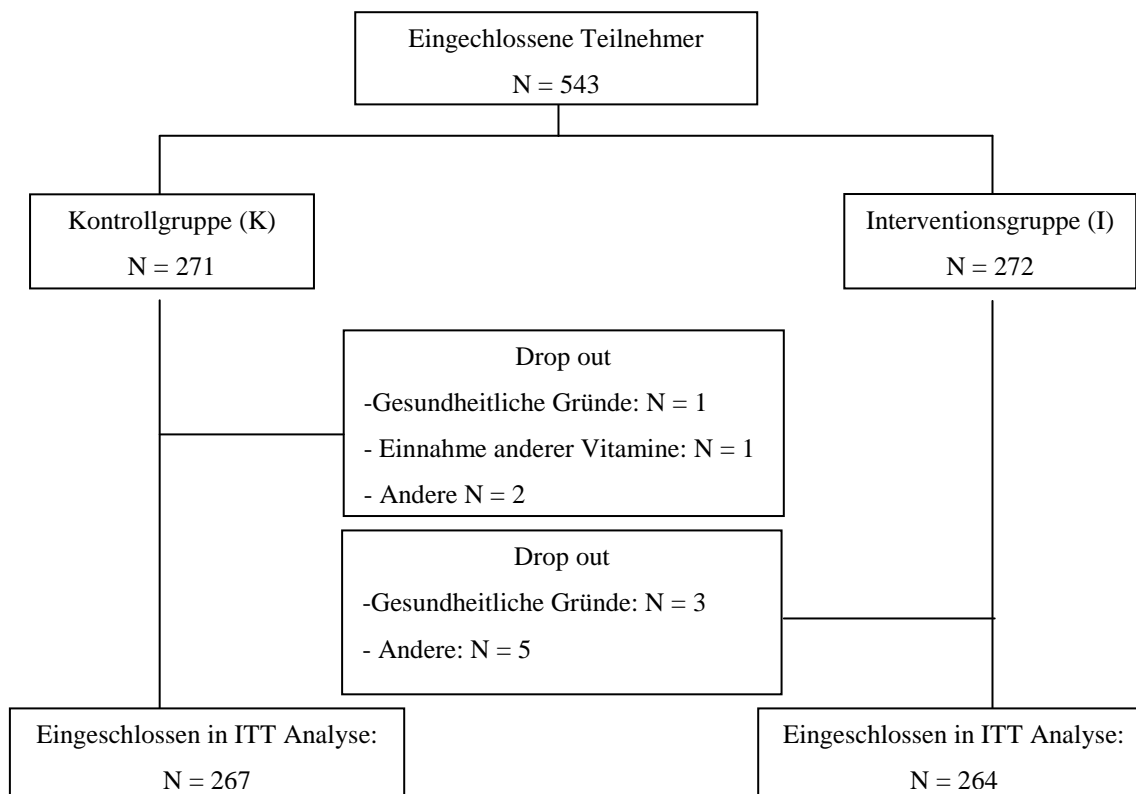
#### 3.1 Studienpopulation

543 Teilnehmer wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert (s. Abb.1). Zwölf Teilnehmer fielen aus der Studie vor dem ersten Follow-up Termin, d.h. bevor Daten von ihnen gesammelt werden konnten, vier davon in der Kontrollgruppe und acht in der Interventionsgruppe.

Zwei (K) bzw. fünf (I) dieser Teilnehmer zogen ihr Einverständnis zurück oder waren für den Follow-up Termin nicht mehr kontaktierbar (Fig.1 Andere). Vier Teilnehmer nahmen aus gesundheitlichen Gründen nicht weiter an der Studie teil:

- Ein Teilnehmer der Interventionsgruppe hatte eine ernste Erkrankung, die zur Zeit des Studieneinschlusses nicht diagnostiziert worden war.
- Bei einem Teilnehmer der Interventionsgruppe wurde eine Hypertonie diagnostiziert.
- Ein Teilnehmer der Interventionsgruppe fühlte sich weniger leistungsfähig.
- Ein Teilnehmer der Kontrollgruppe zeigte allergische Symptome.

Nach zwei bzw. vier Monaten fielen noch einmal jeweils zwei Teilnehmer aus der Interventions- bzw. Kontrollgruppe heraus, weil sie ihr Einverständnis zur weiteren Studienteilnahme zurückzogen. Ihre Daten wurden bis zu ihrem Ausscheiden in die Analyse einbezogen. Bei Analysen der ITT Population, die den gesamten Studienzeitraum berücksichtigen, basieren die Ergebnisse dementsprechend nur auf 265 Teilnehmern in der Kontroll- und 262 Teilnehmern in der Interventionsgruppe.



**Abb. 1 Flussdiagramm Studienpopulation**

### Charakteristik der Studienpopulation

Die Studienteilnehmer befanden sich durchschnittlich  $242 \pm 5$  Tage in der Studie ohne Unterschied zwischen den beiden Gruppen (s. Tab 1). Die Mehrheit der Teilnehmer waren Frauen (80 %), zu 60 % (K) bzw. 67 % (I) tätig in der Pflege. 31 % (K) bzw. 28 % (I) der Teilnehmer waren Krankentransporter, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten oder Sprechstundenhilfen und 10 % (K) bzw. 5 % (I) waren im ärztlichen Bereich tätig (s. Tab 1). Das durchschnittliche Alter betrug 40 Jahre. Der durchschnittliche BMI war 24,1 (K) bzw. 24,5 (I). Ein Viertel der Teilnehmer war übergewichtig mit einem BMI zwischen 25 bis unter 30 und 10 % waren stark übergewichtig mit einem BMI  $\geq 30$ . Ein Drittel der Teilnehmer rauchten, ein Drittel waren ehemalige Raucher und ein Drittel hatten noch nie geraucht. Jeweils 10 % der Teilnehmer gaben an, nie Alkohol bzw. regelmäßig Alkohol zu trinken.

Bei körperlicher Aktivität wurde nach der Anzahl Stunden pro Woche gefragt, in denen die Teilnehmer Aktivitäten verrichteten, bei denen sie stärker als gewöhnlich atmeten. Ca. 80 % aller Studienteilnehmer gaben an, eine Stunde oder mehr pro Woche körperlich aktiv zu sein.

Fast die Hälfte aller Teilnehmer aß täglich Obst und ein weiteres Fünftel jeweils vier bis sechs, bzw. zwei bis drei Mal Obst in der Woche. Mehr als zehn Prozent der Teilnehmer nahmen nur einmal oder weniger pro Woche Obst zu sich. Gemüse wurde generell deutlich weniger gegessen als Obst. Weniger als ein Drittel der Teilnehmer gaben an, täglich Gemüse zu sich zu nehmen. Die Mehrheit aß zwei- bis dreimal pro Woche Gemüse (knapp 40 %) und ein Viertel vier- bis sechsmal in der Woche. Knapp 90 % der Teilnehmer erwarteten bei Studienbeginn eine geringe oder deutliche Verbesserung ihrer Erkältungssymptomatik durch die Einnahme des Obst- und Gemüsepräparates. Bis auf Alter- und Geschlechtsverteilung unterschied sich die Kontroll- nicht von der Interventionsgruppe.

Im Verlauf der Studie änderten sich oben genannte Angaben der Teilnehmer nur um wenige Prozent und oft gleichsinnig innerhalb beider Gruppen, weshalb auf einen nochmaligen Vergleich zwischen den Gruppen verzichtet wurde.

Der tägliche Obstkonsum nahm während der Wintermonate kontinuierlich ab, um im Frühling, während der letzten zwei Monate, sein niedrigstes Niveau zu erreichen. Der Gemüsekonsum blieb dagegen über den Studienzeitraum konstant. Die Teilnehmer waren während der Wintermonate weniger körperlich aktiv als im Herbst und wurden im Frühling am aktivsten. Während der Monate drei und vier, d.h. im Dezember und Januar, herrschte der höchste Krankenstand unter den Teilnehmern. In beiden Gruppen waren in den Monaten drei und vier ca. 25 % der Teilnehmer wegen Erkältungssymptomen zeitweise arbeitsunfähig. Zum Ende der Studie im Mai/Juni waren die wenigsten Teilnehmer arbeitsunfähig. Insgesamt ließen sich jeweils 19 % (K) bzw. 16 % (I) gegen die saisonale Grippe impfen (s. Tab.1, SD = Standardabweichung).

**Tab. 1: Baseline Charakteristika**

	<b>Kontroll- gruppe</b>	<b>Interventions- gruppe</b>	<b>p-Wert</b>
Anzahl Teilnehmer	267	264	-
Tage in der Studie	242±5	242±5	0,206
Alter (Mittelwert ± SD)	39 ± 10	41 ± 10	0,017
Geschlecht weiblich (%)	84	77	0,033
BMI (Mittelwert ± SD)	24,1 ± 4,1	24,9 ± 4,5	0,048
<b>BMI Klassen (%)</b>			
BMI < 25	68	61	0,210
BMI 25 bis < 30	22	27	
BMI ≥30	10	12	
<b>Rauchen (%)</b>			
nie geraucht	36	31	0,214
früher geraucht	31	38	
rauche immer noch	33	31	
<b>Alkoholkonsum (%)</b>			
keinen	12	13	0,457
gelegentlich	77	79	
regelmäßig	11	8	
<b>Obstkonsum (%)</b>			
< 1x pro Woche	1	3	0,776
1x pro Woche	11	9	
2-3x pro Woche	24	21	
4-6x pro Woche	19	19	
täglich	45	48	
<b>Gemüsekonsum (%)</b>			
< 1x pro Woche	2	0	0,155
1x pro Woche	6	8	
2-3x pro Woche	39	36	
4-6x pro Woche	25	28	
täglich	28	28	

	<b>Kontroll- gruppe</b>	<b>Interventions- gruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Körperlich aktiv (%)</b>			
nie	5	4	0,461
< 1 h/Woche	16	15	
1 bis < 2.5 h/Woche	36	31	
≥ 2.5 h/Woche	43	50	
<b>Saunabesuche (%)</b>			
nie	69	71	0,167
1 x/Monat	23	17	
2-3 x/Monat	4	7	
wöchentlich	4	5	
<b>Lebensqualität (Mittelwert ± SD)</b>			
Körperlich	52 ± 6	52 ± 6	0,693
Psychisch	51 ± 8	52 ± 7	0,164
<b>Erwartung (%)</b>			
keine Verbesserung	7	11	0,260
geringe Verbesserung	58	55	
deutliche Verbesserung	35	34	

### 3.2 Compliance und Verblindung

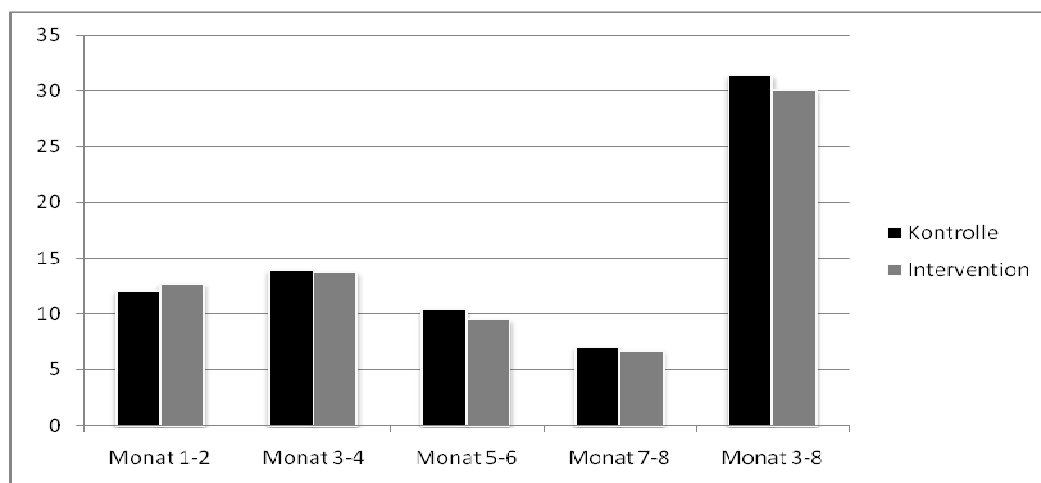
Die Compliance war mit durchschnittlich 96 % in jedem Monat sehr hoch, unabhängig davon, ob sich die Teilnehmer in der Kontroll- oder Interventionsgruppe befanden. Die Teilnehmer wurden am Ende der Studie befragt, welcher Gruppe sie glaubten zugeteilt worden zu sein, der Kontroll- oder der Interventionsgruppe. 56 % der Teilnehmer der Kontrollgruppe und 61 % der Teilnehmer der Interventionsgruppe gaben am Ende der Studie ihre korrekte Gruppenzugehörigkeit an (Tab. 2)

**Tab. 2: Compliance (%), mit 95 % Konfidenzintervall (KI)**

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
Monat 1-2	96 (95-98)	96 (95-97)	0,709
Monat 3-4	96 (95-97)	96 (95-96)	0,595
Monat 5-6	96 (96-97)	96 (96-97)	0,755
Monat 7-8	96 (96-97)	96 (95-97)	0,255
Monat 2-8	96 (96-97)	96 (95-97)	0,696

### 3.3 Erkältungssymptome

Wie aus Abb. 2 zu entnehmen ist, bestand zwischen den Gruppen zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied in der Anzahl an Tagen mit Erkältungssymptomen, sowohl in der ITT Population als auch in der Studienpopulation der Primäranalyse. D.h. sofern nicht nach der Stärke der Symptome unterschieden wird, ist die Anzahl an Tagen mit Symptomen in Interventions- und Kontrollgruppe gleich groß. In Monat drei und vier, d.h. Mitte Dezember bis Mitte Januar, wurden mit durchschnittlich 13,6 Tagen in jeder Gruppe die meisten Erkältungstage angegeben. In Monat sieben und acht, d.h. Mitte April bis Mitte Mai/ Anfang Juni, berichteten die Teilnehmer über die wenigsten Erkältungstage mit durchschnittlich 6,5 Tagen in beiden Gruppen. Es zeigt sich also eine Saisonalität der Erkältungssymptome mit einem Anstieg von Erkältungssymptomen während der Herbst- und Wintermonate und einem deutlichen Rückgang im Frühjahr. 51 Teilnehmer waren während des Studienzeitraumes nie an Erkältungssymptomen erkrankt, davon stammten 33 Teilnehmer aus der Interventionsgruppe.



**Abb. 2 Mittlere Anzahl der Tage mit Erkältungssymptomen (ITT)**

### 3.4 Primäre Zielgröße

#### Tage mit mindestens moderaten Symptomen

Innerhalb des Studienzeitraumes berichteten die Teilnehmer der Interventionsgruppe über weniger Tage mit moderaten oder schweren Erkältungssymptomen als die Kontrollgruppe. Im Durchschnitt erkrankten die Teilnehmer, die das Obst- und Gemüsepräparat einnahmen, 1,9 Tage weniger an moderaten oder schweren Erkältungssymptomen.

In der ITT Population bleibt dieser Unterschied von 1,9 Tagen zwar bestehen, ist aber nicht mehr statistisch signifikant.

**Tab. 3: Primäre Zielgröße, Mittelwerte mit 95 % KI**

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Tage mit mindestens moderaten Erkältungssymptomen</b>	9,5 (8,4-10,6)	7,6 (6,5-8,8)	0,023
<b>Tage mit mindestens moderaten Erkältungssymptomen (ITT)</b>	10,0 (8,5-11,5)	8,1 (6,7-9,6)	0,085

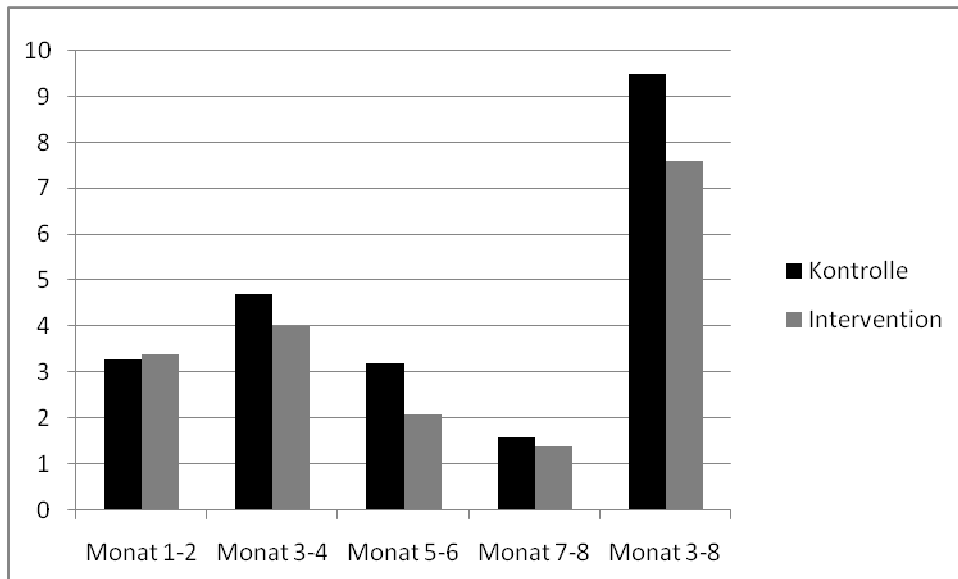
### 3.5 Sekundäre Zielgrößen

#### 3.5.1 Tage mit mindestens moderaten Erkältungssymptomen nach Monaten

Zu Beginn und besonders zum Ende der Studie, d.h. während der ersten und letzten zwei Monate, war die Anzahl an Tagen mit mindestens moderaten Erkältungssymptomen insgesamt niedrig. Wie aus Abb. 3 ersichtlich war in diesen Monaten die Inzidenz von Erkältungssymptomen kleiner. Hier gaben die Teilnehmer beider Gruppen eine etwa gleich hohe Anzahl an Tagen mit Erkältungssymptomen an.

Im Winter dagegen, mit Zunahme der Inzidenz von Erkältungssymptomen, d.h. in den Monaten drei bis vier, berichteten die Teilnehmer der Interventionsgruppe durchschnittlich über 0,7 Tage weniger mit mindestens moderaten Erkältungssymptomen als die Teilnehmer der Kontrollgruppe. In den Monaten fünf bis sechs, d.h. Februar und März, wuchs diese Differenz auf 1,1 Tag an und war hier am Größten. Die Teilnehmer der Interventionsgruppe erkrankten in diesem Zeitraum signifikant weniger an moderaten und schweren Erkältungssymptomen ( $p = 0,014$ ).

Die ITT Analyse zeigte denselben Effekt, allerdings mit einem p-Wert von 0,034 (s. Tab 4).



**Abb. 3: Tage mit mindestens moderaten Erkältungssymptomen. In den Monaten 5-6 und Monat 3-8 ist  $p < 0,05$ .**

**Tab. 4 Tage mit mindestens moderaten Symptomen (ITT), Mittelwerte mit 95 % KI**

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Monat 1-2</b>	3,4 (2,8-4,0)	3,3 (2,7-4,0)	0,898
<b>Monat 3-4</b>	4,9 (4,1-5,7)	4,2 (3,4-5,0)	0,197
<b>Monat 5-6</b>	3,4 (2,7-4,1)	2,3 (1,6-3,0)	0,034
<b>Monat 7-8</b>	1,7 (1,2-2,1)	1,6 (1,1-2,1)	0,861

### 3.5.2 Tage mit moderaten und Tage mit schweren Erkältungssymptomen

Aus Tab. 5 lässt sich entnehmen, dass der Effekt von weniger Tagen mit mindestens moderaten Symptomen bei Teilnehmern der Interventionsgruppe fast ausschließlich auf einer geringeren Anzahl an Tagen mit schweren Symptomen beruht. Die Teilnehmer der Interventionsgruppe berichteten zwar in allen Monaten über durchschnittlich weniger Tage mit schweren Erkältungssymptomen, ein statistisch signifikanter Unterschied existierte aber nur in den Monaten fünf und sechs. In den Monaten drei und vier, den Monaten mit der höchsten Erkältungsinzidenz, näherte sich der p-Wert der Signifikanz. Nach der Aufbauphase berichteten die Teilnehmer der Interventionsgruppe über 1,1 Tage weniger mit schweren Krankheitssymptomen als die Kontrollgruppe.



**Tab. 5: Tage mit moderaten und Tage mit schweren Symptomen, Mittelwerte mit 95 % KI**

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Monat 1-2</b>			
Moderate Symptome	2,3 (1,9-2,7)	2,3 (1,9-2,7)	0,904
Schwere Symptome	1,0 (0,7-1,3)	1,1 (0,8-1,4)	0,669
<b>Monat 3-4</b>			
Moderate Symptome	2,9 (2,4-3,3)	2,7 (2,2-3,2)	0,595
Schwere Symptome	1,9 (1,5-2,2)	1,3 (1,0-1,7)	0,063
<b>Monat 5-6</b>			
Moderate Symptome	2,1 (1,7-2,4)	1,5 (1,1-1,9)	0,034
Schwere Symptome	1,1 (0,8-1,4)	0,7 (0,4-1,0)	0,030
<b>Monat 7-8</b>			
Moderate Symptome	1,1 (0,8-1,3)	1,0 (0,8-1,3)	0,893
Schwere Symptome	0,5 (0,3-0,7)	0,4 (0,2-0,6)	0,465
<b>Monat 3-8</b>			
Moderate Symptome	6,0 (5,3-6,8)	5,2 (4,5-6,0)	0,139
Schwere Symptome	3,5 (2,9-4,1)	2,4 (1,8-3,0)	0,010

Die ITT Analyse der schweren und moderaten Symptome unterscheidet sich nicht grundlegend von der Primäranalyse. Auch hier wurden nur Unterschiede bezüglich Tagen mit schweren Symptomen gefunden. Zusätzlich zu den schon berichteten Unterschieden in Monat fünf und sechs und drei bis acht, gab es einen Unterschied von 0,6 Tagen zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe in den Monaten drei und vier, der knapp signifikant mit  $p = 0,044$  war (s. Tab. 6).

**Tab. 6: Tage mit moderaten und Tage mit schweren Symptomen (ITT), Mittelwerte mit 95 % KI**

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Monat 1-2</b>			
Moderate Symptome	2,4 (2,0-2,8)	2,3 (1,9-2,7)	0,704
Schwere Symptome	1,0 (0,7-1,3)	1,1 (0,8-1,4)	0,781
<b>Monat 3-4</b>			
Moderate Symptome	2,9 (2,4-3,4)	2,8 (2,3-3,3)	0,811
Schwere Symptome	2,0 (1,6-2,5)	1,4 (0,9-1,8)	0,044
<b>Monat 5-6</b>			
Moderate Symptome	2,2 (1,7-2,6)	1,7 (1,2-2,1)	0,143
Schwere Symptome	1,2 (0,9-1,5)	0,7 (0,3-1,0)	0,017
<b>Monat 7-8</b>			
Moderate Symptome	1,2 (0,8-1,5)	1,2 (0,8-1,5)	0,957
Schwere Symptome	0,5 (0,3-0,7)	0,4 (0,2-0,6)	0,602
<b>Monat 3-8</b>			
Moderate Symptome	6,2 (5,3-7,2)	5,7 (4,7-6,7)	0,436
Schwere Symptome	3,7 (3,1-4,4)	2,5 (1,8-3,1)	0,009

Schlüsselt man die Angaben der Teilnehmer nach den jeweiligen Symptomen auf (s. Tab. 7), sieht man, dass großenteils zwar Unterschiede in der Anzahl an Tagen mit moderaten und in der Anzahl an Tagen mit schweren Symptomen bestehen, diese aber nicht statistisch signifikant sind. In den Monaten drei und vier und fünf und sechs berichteten die Teilnehmer der Interventionsgruppe über weniger schwere Allgemeinsymptome und in den Monaten fünf und sechs zusätzlich über weniger schwere Hustensymptome. Summiert man die Tage mit moderaten und schweren Beschwerden eines Symptoms über die gesamte Studiendauer auf, werden die Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe statistisch bedeutsam. Die Teilnehmer, die das Obst und Gemüsepräparat zu sich nahmen, berichteten demnach über die Studiendauer weniger Hals-, Nasen- und deutlich weniger Allgemeinsymptome (s. Tab 7 Fortsetzung).

Auch bei den Ergebnissen der ITT Population kann man Ähnliches beobachten.

**Tab. 7: Anzahl Tage mit moderaten und Anzahl Tage mit schweren Symptomen nach jeweiligem Symptom, Mittelwerte mit 95 % KI**

	Monat 1-2			Monat 3-4			Monat 5-6		
	Kontrolle	Intervention	p-Wert	Kontrolle	Intervention	p-Wert	Kontrolle	Intervention	p-Wert
<b>Husten</b>									
Moderat	0,9 (0,7-1,2)	1,2 (0,9-1,5)	0,276	1,4 (1,1-1,8)	1,5 (1,1-1,8)	0,921	1,0 (0,7-1,3)	0,6 (0,4-0,9)	0,095
Schwer	0,3 (0,2-0,5)	0,4 (0,3-0,6)	0,385	0,8 (0,6-1,1)	0,7 (0,4-0,9)	0,362	0,5 (0,2-0,7)	0,3 (0,1-0,4)	0,15
<b>Nasensymptome</b>									
Moderat	1,5 (1,2-1,8)	1,4 (1,1-1,8)	0,797	2,1 (1,7-2,5)	1,9 (1,5-2,3)	0,461	1,4 (1,1-1,7)	1,0 (0,7-1,3)	0,071
Schwer	0,6 (0,4-0,8)	0,6 (0,4-0,8)	0,941	1,0 (0,7-1,3)	0,7 (0,4-0,9)	0,077	0,6 (0,3-0,8)	0,4 (0,2-0,5)	0,127
<b>Halsymptome</b>									
Moderat	0,9 (0,7-1,1)	0,9 (0,7-1,1)	0,915	1,1 (0,9-1,4)	1,0 (0,7-1,2)	0,366	0,5 (0,3-0,6)	0,5 (0,3-0,7)	0,779
Schwer	0,3 (0,2-0,4)	0,2 (0,1-0,3)	0,208	0,4 (0,3-0,6)	0,3 (0,2-0,4)	0,175	0,2 (0,1-0,3)	0,1 (0,04-0,1)	0,03
<b>Allgemeinsymptome</b>									
Moderat	1,2 (0,9-1,4)	1,3 (1,0-1,6)	0,539	1,5 (1,2-1,8)	1,3 (1,1-1,6)	0,501	0,9 (0,6-1,1)	0,6 (0,5-0,8)	0,123
Schwer	0,5 (0,3-0,6)	0,4 (0,3-0,6)	0,852	1,0 (1,1-1,6)	0,6 (0,4-0,8)	0,01	0,7 (0,4-0,9)	0,3 (0,2-0,5)	0,028

**Tab. 7: Fortsetzung Anzahl Tage mit moderaten und Anzahl Tage mit schweren Symptomen nach jeweiligem Symptom, Mittelwerte mit 95 % KI**

	Monat 7-8			Monat 3-8		
	Kontrolle	Intervention	p-Wert	Kontrolle	Intervention	p-Wert
<b>Husten</b>						
Moderat	0,4 (0,2-0,6)	0,4 (0,2-0,5)	0,697	2,8 (2,3-3,4)	2,5 (2,0-2,9)	0,334
Schwer	0,2 (0,05-0,3)	0,1 (0,01-0,2)	0,403	1,5 (1,1-1,9)	1,0 (0,7-1,3)	0,080
<b>Nasensymptome</b>						
Moderat	0,7 (0,5-0,9)	0,7 (0,5-1,0)	0,753	4,2 (3,6-4,8)	3,6 (3,1-4,2)	0,199
Schwer	0,3 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,3)	0,247	1,8 (1,4-2,3)	1,2 (0,9-1,5)	0,025
<b>Halssymptome</b>						
Moderat	0,4 (0,3-0,6)	0,4 (0,2-0,5)	0,582	2,0 (1,8-2,4)	1,9 (1,5-2,2)	0,489
Schwer	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,3)	0,574	0,9 (0,7-1,1)	0,6 (0,4-1,8)	0,036
<b>Allgemein-symptome</b>						
Moderat	0,5 (0,3-0,7)	0,4 (0,3-0,6)	0,513	2,9 (2,4-3,4)	2,4 (2,0-2,8)	0,152
Schwer	0,3 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,3)	0,198	1,9 (1,5-2,4)	1,1 (0,8-1,3)	0,001

### 3.5.3 Mittlere Schwere von Erkältungssymptomen anhand des Severity Symptom Scores

Den höchsten Score erhielten von jeweils beiden Gruppen die Nasensymptome, gefolgt von Husten und Allgemeinsymptomen, die innerhalb der Gruppen etwa gleichstark beurteilt wurden (s. Tab. 8). Da in den Monaten drei und vier die höchste Anzahl an Tagen mit Erkältungssymptomen vorliegt, ist der Score in diesen Monaten am höchsten. Hier traten also die meisten und stärksten Erkältungssymptome auf, mit einer leichten Milderung in den Monaten fünf und sechs und einem deutlichen Rückgang im Frühjahr in den Monaten sieben und acht. Obwohl die schwersten Erkältungssymptome in den Monaten drei und vier auftraten, finden sich auch hier nur Unterschiede in den Monaten fünf und sechs. Die Interventionsgruppe berichtete zu diesem Zeitpunkt leichtere Allgemeinsymptome mit durchschnittlich 4,6 Punkten vs. 6,7 Punkten (K). Auch über den gesamten Studienzeitraum ist dieser Unterschied feststellbar. Die Symptom Scores der anderen Symptome sind in der Interventionsgruppe zwar geringer als die der Kontrollgruppe, unterscheiden sich statistisch jedoch nicht. Zählt man die Scores aller Symptome zusammen, sind die Scores der Interventionsgruppe ab Monat drei zwar geringer als die der Kontrollgruppe, erreichen aber auch hier keinen signifikanten Unterschied. Nur in den Monaten fünf und sechs liegt der p-Wert im Grenzbereich zur Signifikanz.

Die Schwere von Erkältungssymptomen in der ITT Population unterscheidet sich im Großen und Ganzen nicht zwischen den Gruppen (s. Tab. 9). In den Monaten fünf und sechs erreicht die Interventionsgruppe im Durchschnitt einen um zwei Punkte kleineren Score bei den Allgemeinsymptomen als die Kontrollgruppe. Allerdings ist dieser Unterschied mit  $p = 0,042$  nur knapp signifikant. Über den gesamten Studienzeitraum gesehen liegt dieser Unterschied an der Grenze zur Signifikanz mit  $p = 0,067$ .

**Tab. 8: Severity Symptom Score, Mittelwerte mit 95 % KI**

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Monate 1-2</b>			
Husten	6,6 (5,3-8,0)	7,4 (6,0-8,8)	0,422
Nasensymptome	12,0 (10,2-13,7)	12,3 (10,5-14,0)	0,368
Halssymptome	6,1 (5,1-7,0)	5,5 (4,5-6,5)	0,424
Allgemeinsymptome	7,5 (6,3-8,7)	7,2 (6,0-8,4)	0,787
Gesamt	32,1 (27,5-36,7)	32,5 (27,9-37,2)	0,897
<b>Monate 3-4</b>			
Husten	9,7 (7,9-11,5)	9,6 (7,8-11,4)	0,917
Nasensymptome	15,1 (13,0-17,1)	14,0 (11,9-16,1)	0,505
Halssymptome	7,0 (6,0-8,1)	6,3 (5,2-7,4)	0,341
Allgemeinsymptome	9,8 (8,4-11,2)	8,6 (7,2-10,0)	0,241
Gesamt	41,6 (35,9-47,4)	38,7 (33,5-43,8)	0,448
<b>Monate 5-6</b>			
Husten	6,7 (5,2-8,2)	4,9 (3,3-6,4)	0,084
Nasensymptome	10,3 (8,5-12,1)	9,1 (7,4-10,9)	0,368
Halssymptome	4,4 (3,7-5,2)	3,5 (2,8-4,3)	0,108
Allgemeinsymptome	6,7 (5,5-7,9)	4,6 (3,4-5,8)	0,015
Gesamt	28,1 (23,3-32,9)	22,1 (18,1-26,0)	0,056
<b>Monate 7-8</b>			
Husten	3,2 (2,2-4,1)	2,8 (1,8-3,8)	0,619
Nasensymptome	5,9 (4,6-7,3)	6,4 (5,0-7,8)	0,616
Halssymptome	3,4 (2,5-4,2)	2,7 (1,9-3,5)	0,274
Allgemeinsymptome	3,8 (2,9-4,7)	2,7 (1,8-3,7)	0,102
Gesamt	16,2 (12,6-19,8)	14,7 (11,6-17,8)	0,518
<b>Monate 3-8</b>			
Husten	19,6 (16,5-22,7)	17,3 (14,2-20,4)	0,296
Nasensymptome	31,3 (27,1-35,4)	29,6 (25,4-33,8)	0,580
Halssymptome	14,8 (12,9-16,8)	12,5 (10,6-14,5)	0,098
Allgemeinsymptome	20,3 (17,8-22,8)	16,0 (13,5-18,5)	0,016
<b>Totaler Symptom Score (Monate 3-8)</b>	<b>86,0 (76,3-95,7)</b>	<b>75,4 (65,7-85,2)</b>	<b>0,131</b>

**Tab. 9: Severity Symptom Score (ITT), Mittelwerte mit 95 % KI**

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Monate 1-2</b>			
Husten	6,9 (5,5-8,4)	7,6 (6,1-9,0)	0,553
Nasensymptome	12,1 (10,4-13,9)	12,4 (10,6-14,2)	0,834
Halssymptome	6,0 (5,1-7,0)	5,6 (4,6-6,6)	0,564
Allgemeinsymptome	7,5 (6,3-8,7)	7,3 (6,1-8,6)	0,894
Gesamt	32,6 (27,9-37,2)	32,9 (28,3-37,8)	0,914
<b>Monate 3-4</b>			
Husten	10,3 (8,3-12,3)	10,0 (7,9-12,0)	0,840
Nasensymptome	15,5 (13,3-17,7)	14,4 (12,1-16,5)	0,462
Halssymptome	7,1 (5,9-8,2)	6,5 (5,4-7,7)	0,532
Allgemeinsymptome	9,9 (8,5-11,4)	8,9 (7,5-10,4)	0,342
Gesamt	42,8 (36,6-48,9)	39,8 (34,2-45,7)	0,486
<b>Monate 5-6</b>			
Husten	7,2 (5,5-8,9)	5,2 (3,5-6,9)	0,102
Nasensymptome	10,7 (8,8-12,6)	9,5 (7,5-11,4)	0,374
Halssymptome	4,5 (3,6-5,4)	3,9 (3,0-4,8)	0,337
Allgemeinsymptome	6,9 (5,5-8,2)	4,9 (3,6-6,2)	0,042
Gesamt	29,2 (24,0-34,5)	23,4 (18,7-28,2)	0,107
<b>Monate 7-8</b>			
Husten	3,4 (2,3-4,6)	3,2 (2,0-4,3)	0,735
Nasensymptome	6,1 (4,7-7,6)	6,7 (5,3-8,2)	0,570
Halssymptome	3,3 (2,5-4,2)	3,0 (2,1-3,9)	0,568
Allgemeinsymptome	3,8 (2,9-4,8)	3,0 (2,0-4,0)	0,237
Gesamt	16,7 (13,0-20,5)	15,8 (12,0-19,7)	0,754
<b>Monate 3-8</b>			
Husten	20,9 (17,1-24,7)	18,4 (14,5-22,2)	0,361
Nasensymptome	32,3 (27,7-36,9)	30,6 (26,0-35,2)	0,598
Halssymptome	14,9 (12,6-17,2)	13,4 (11,1-15,7)	0,363
Allgemeinsymptome	20,6 (17,8-23,4)	16,9 (14,0-19,7)	0,067
<b>Totaler Symptom Score (Monate 3-8)</b>	<b>88,7 (77,1-100,4)</b>	<b>79,2 (67,5-90,9)</b>	<b>0,258</b>

### 3.5.4 gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Baseline unterschied sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Teilnehmer der Kontrollgruppe nicht von der der Teilnehmer der Interventionsgruppe. Im Monat vier, zum Zeitpunkt der häufigsten Erkältungstage, sank die körperliche und psychische gesundheitsbezogene Lebensqualität ab, um in den folgenden Monaten wieder langsam zu steigen und am Ende im Frühjahr die Anfangswerte zu übersteigen. Im Monat drei und vier ging es den Teilnehmern der Kontrollgruppe körperlich leicht schlechter als den Teilnehmern der Interventionsgruppe, über den gesamten Studienzeitraum unterschieden sich die Gruppen in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität jedoch nicht.

Die ITT Population bestätigt diese Ergebnisse.

**Tab. 10: Mittlere gesundheitsbezogene Lebensqualität in Punkten nach SF-12, Mittelwerte mit 95 % KI**

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Monat 2</b>			
Körperlich	51,0 (50,2-51,9)	50,8 (50,0-51,7)	0,697
Psychisch	51,9 (51,0-52,8)	52,5 (51,6-53,4)	0,361
<b>Monat 4</b>			
Körperlich	48,9 (47,9-49,9)	50,3 (49,3-51,2)	0,046
Psychisch	51,8 (50,9-52,8)	52,3 (51,3-53,3)	0,534
<b>Monat 6</b>			
Körperlich	50,9 (50,0-51,8)	51,9 (51,1-52,7)	0,104
Psychisch	51,8 (50,8-52,8)	52,8 (51,9-53,6)	0,131
<b>Monat 8</b>			
Körperlich	51,5 (50,7-52,4)	51,9 (51,1-52,6)	0,566
Psychisch	53,1 (52,2-53,9)	53,7 (52,8-54,5)	0,313

### 3.5.5 Mittlere Anzahl arbeitsunfähiger Tage (Tab. 11)

In den ersten zwei Monaten unterschieden sich die beiden Gruppen nicht hinsichtlich der mittleren Anzahl an Tagen, an denen die Teilnehmer wegen Erkältungssymptomen nicht arbeiten konnten. In den Monaten drei und vier waren die Teilnehmer der Kontrollgruppe 1,6 Tage arbeitsunfähig und die der Interventionsgruppe 1,3. In den Monaten fünf und sechs waren die Teilnehmer der Interventionsgruppe durchschnittlich 0,4 Tage weniger arbeitsunfähig als die Teilnehmer, die Placebo zu sich nahmen. Im Frühjahr glichen sich die Werte wieder



an. Über den gesamten Studienzeitraum waren die Teilnehmer der Interventionsgruppe im Durchschnitt 0,8 Tage mehr arbeitsfähig als die Teilnehmer der Kontrollgruppe. Keiner der genannten Unterschiede war jedoch statistisch signifikant.

Oben genannte Ergebnisse gelten in gleicher Weise für die ITT Population.

**Tab. 11: Anzahl arbeitsunfähiger Tage, Mittelwert mit 95 % KI**

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Monate 1-2</b>	0,8 (0,6-1,1)	0,8 (0,5-1,1)	0,733
<b>Monate 3-4</b>	1,6 (1,2-2,1)	1,3 (0,9-1,8)	0,392
<b>Monate 5-6</b>	1,2 (0,7-1,7)	0,8 (0,3-1,2)	0,198
<b>Monate 7-8</b>	0,5 (0,3-0,8)	0,4 (0,2-0,6)	0,504
<b>Monate 3-8</b>	3,3 (2,5-4,1)	2,5 (1,7-3,3)	0,155

### 3.5.6 Mittlere Anzahl an Tagen mit Medikamenteneinnahme

Bei der Medikamenteneinnahme verhält es sich ähnlich wie bei den Tagen, an denen die Teilnehmer arbeitsunfähig waren. Zu Beginn der Studie gleichen sich die Anzahl der Tage, an denen die Teilnehmer Medikamente gegen Erkältungssymptome einnahmen. In den Monaten fünf und sechs jedoch betrug der Unterschied 0,7 Tage und über den gesamten Studienzeitraum 1,5 Tage. Beide Ergebnisse sind grenzwertig bzw. knapp signifikant (s. Tab. 12). Die Teilnehmer der Interventionsgruppe nahmen also an weniger Tagen Medikamente gegen Erkältungssymptome zu sich als die Teilnehmer der Kontrollgruppe.

In der ITT Population bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied in der Anzahl an Tagen mit Medikamenteneinnahme zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (s. Tab. 13). Über den ganzen Studienzeitraum gesehen, nahmen die Teilnehmer der Interventionsgruppe durchschnittlich an 1,8 Tagen weniger Medikamente zu sich. Dieses Ergebnis ist grenzwertig signifikant.

**Tab. 12: Anzahl an Tagen mit Medikamenteneinnahme, Mittelwerte mit 95 % KI**

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Monate 1-2</b>	2,9 (2,3-3,4)	2,6 (2,0-3,1)	0,476
<b>Monate 3-4</b>	3,7 (3,0-4,3)	2,9 (2,3-3,6)	0,106
<b>Monate 5-6</b>	2,3 (1,7-2,8)	1,6 (1,1-2,2)	0,093
<b>Monate 7-8</b>	1,3 (0,9-1,6)	1,1 (0,7-1,4)	0,470
<b>Monate 3-8</b>	7,2 (6,2-8,3)	5,7 (4,6-6,7)	0,040

**Tab. 13: Mittlere Anzahl Tage mit Medikamenteneinnahme (ITT), Mittelwerte mit 95 % KI**

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Monat 1-2</b>	2,9 (2,3-3,4)	2,6 (2,0-3,1)	0,465
<b>Monat 3-4</b>	3,9 (3,2-4,6)	3,1 (2,4-3,8)	0,128
<b>Monat 5-6</b>	2,5 (1,9-3,1)	1,8 (1,1-2,4)	0,128
<b>Monat 7-8</b>	1,5 (1,0-2,0)	1,1 (0,6-1,6)	0,255
<b>Monat 3-8</b>	7,8 (6,4-9,3)	6,0 (4,5-7,4)	0,069

### 3.5.7 Mittlere Anzahl an Tagen mit mindestens moderaten Symptomen, aufgeschlüsselt nach Subgruppen

Um festzustellen, ob eventuelle Unterschiede innerhalb einzelner Subpopulationen bestehen, wurde zusätzlich die durchschnittliche Anzahl an Tagen mit mindestens moderaten Erkältungssymptomen innerhalb von ausgewählten Subgruppen analysiert (s. Tab. 14). Man kann der Tabelle entnehmen, dass ein deutlicher Unterschied zwischen Männern und Frauen existiert. Die Frauen der Interventionsgruppe berichteten mit durchschnittlich 7,7 Tagen deutlich weniger moderate oder schwere Erkältungssymptome als die Frauen der Kontrollgruppe mit 10,3 Tagen. Das entspricht einem Unterschied von 2,6 Tagen, der statistisch hochsignifikant ist. Dagegen berichteten die Männer der Interventionsgruppe im Durchschnitt zwei Erkältungstage mehr als die Männer der Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede ergaben sich weiterhin bei Teilnehmern mit einem BMI unter 25, Teilnehmern mit gelegentlichem Alkoholkonsum, Teilnehmern, die unter einer Stunde pro Woche körperlich aktiv waren, einmal pro Monat in die Sauna gingen, oder eine deutliche Verbesserung ihrer Erkältungssymptomatik vor Studienbeginn erwarteten. Grenzwertige Unterschiede bestanden zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe bei den Rauchern und den Teilnehmern unter 32 Jahren. Die Subgruppen der Teilnehmer mit BMI unter 25 und der Teilnehmer, die gelegentlich Alkohol zu

sich nahmen, beinhalteten jeweils die große Mehrheit der Studienteilnehmer (s. Tab 1.). Bemerkenswert ist jedoch die Subgruppe der Teilnehmer, die nur eine Stunde pro Woche aktiv waren, obwohl nur 21 % der Teilnehmer der Kontrollgruppe und 19 % der Teilnehmer der Interventionsgruppe dieser Subgruppe angehörten, ist hier der größte Unterschied, nämlich von 4,3 Tagen zwischen beiden Gruppen, zu verzeichnen. Innerhalb der Interventionsgruppe berichtete die Subgruppe mit geringer körperlicher Aktivität ( $< 1\text{h}/\text{Tag}$ ) über die wenigsten Tage mit Erkältungssymptomen. Innerhalb der Interventionsgruppe herrscht ein deutlicheres Gefälle in der Anzahl der Erkältungstage abhängig von ihrer körperlichen Aktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der sich die Mittelwerte glichen. Es besteht kein Unterschied in der Anzahl an Tagen mit mindestens moderaten Erkältungssymptomen zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit von der Häufigkeit des Obst- und Gemüseverzehrs. D.h. Teilnehmer, die neben dem Präparat nur wenig Gemüse und/ oder Obst zu sich nahmen, waren im Durchschnitt genauso oft von Erkältungssymptomen betroffen, wie die Teilnehmer der Kontrollgruppe. Nur in der Subgruppe, die täglich Gemüse zu sich nahm, zeigt sich ein Trend zu weniger Tagen mit mindesten moderaten Erkältungssymptomen in der Interventionsgruppe.

In der ITT Population bleibt der deutliche Unterschied bei Teilnehmern mit BMI unter 25, sowie zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe bezüglich der körperlichen Aktivität bestehen. Zwischen den Frauen der Interventions- und Kontrollgruppe besteht zwar weiterhin ein Unterschied von 2,6 Tagen, allerdings ist dieser Unterschied durch die vergrößerte Streubreite nur noch knapp signifikant mit  $p = 0,049$ . Die Raucher der Interventionsgruppe berichten unter Berücksichtigung der beiden zusätzlichen Teilnehmer der ITT Population mit durchschnittlich 6,8 Tagen über 4,4 Tage weniger als die Kontrollgruppe ( $p = 0,036$ ). Ebenso nähert sich der p-Wert in der Subgruppe der täglichen Gemüsekonsumenten mit  $p = 0,052$  der Signifikanz, was auf einer größeren Streubreite in der Kontrollgruppe der ITT Population zurückgeht.

**Tab. 14: Mittlere Anzahl an Tagen mit mindestens moderaten Symptomen nach Subgruppen, Mittelwerte mit 95 % KI**

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht</b>			
Männer	5,4 (3,2-7,7)	7,4 (5,5-9,3)	0,181
Frauen	10,3 (9,0-11,6)	7,7 (6,4-9,0)	0,006
<b>Altersklassen</b>			
1. Quartil ( $\leq 32$ Jahre)	11,4 (9,2-13,5)	8,4 (5,9-10,9)	0,075
2. Quartil (33 - 41 Jahre)	8,8 (6,7-11,0)	7,5 (5,4-9,7)	0,408
3. Quartil (42 - 47 Jahre)	7,1 (5,3-8,9)	6,5 (4,7-8,3)	0,626
4. Quartil ( $\geq 48$ Jahre)	10,4 (7,5-13,4)	8,1 (5,5-10,8)	0,258
<b>BMI Klassen</b>			
BMI < 25	10,3 (8,9-11,8)	7,5 (6,0-9,1)	0,010
$25 \leq \text{BMI} < 30$	7,8 (5,7-9,9)	8,2 (6,3-10,1)	0,796
BMI $\geq 30$	7,7 (4,3-11,1)	6,9 (3,7-10,1)	0,736
<b>Rauchen</b>			
Nichtraucher	10,2 (8,2-12,2)	8,0 (5,8-10,2)	0,151
ehemaliger Raucher	8,4 (6,6-10,3)	8,0 (6,4-9,7)	0,752
Raucher	9,8 (7,7-11,9)	6,8 (4,7-9,0)	0,051
<b>Alkoholkonsum</b>			
Nie	6,2 (3,5-8,8)	8,2 (5,6-10,7)	0,286
Gelegentlich	9,7 (8,4-11,1)	7,6 (6,2-8,9)	0,027
Regelmäßig	11,8 (8,6-15,1)	7,4 (3,6-11,2)	0,080
<b>Obstkonsum</b>			
$\leq 1$ x/Woche	10,7 (7,3-14,1)	9,0 (5,6-12,5)	0,494
2-3 x/Woche	9,3 (7,0-11,6)	6,8 (4,4-9,3)	0,148
4-6 x/Woche	9,8 (7,4-12,2)	8,1 (5,6-10,5)	0,310
Täglich	9,2 (7,4-11,0)	7,5 (5,8-9,2)	0,181
<b>Gemüsekonsum</b>			
$\leq 1$ x/Woche	7,9 (3,7-12,0)	6,1 (1,6-10,6)	0,258
2-3 x/Woche	9,6 (7,8-11,3)	7,3 (5,6-9,1)	0,079
4-6 x/Woche	9,4 (7,1-11,7)	9,0 (6,8-11,2)	0,782
Täglich	10,0 (7,7-12,3)	7,1 (4,7-9,4)	0,082

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Körperliche Aktivität</b>			
< 1 h/Woche	9,7 (7,5-11,9)	5,5 (3,3-7,8)	0,010
≥1 bis < 2,5 h/Woche	9,2 (7,2-11,3)	7,9 (5,7-10,1)	0,375
≥2,5 h/Woche	9,6 (7,9-11,3)	8,4 (6,7-10,0)	0,305
<b>Saunabesuche</b>			
Nie	9,5 (8,1-10,8)	7,5 (6,1-8,8)	0,080
1 x /Monat	9,9 (7,3-12,5)	6,6 (3,5-9,6)	0,040
2-3 x /Monat	7,9 (3,7-12,1)	10,5 (7,2-13,8)	0,322
wöchentlich	9,1 (3,0-15,2)	10,2 (5,1-15,3)	0,774
<b>Erwartung</b>			
keine Verbesserung	5,9 (2,6-9,3)	6,2 (3,5-8,8)	0,916
geringe Verbesserung	9,4 (7,8-11,0)	8,0 (6,4-9,6)	0,227
deutliche Verbesserung	10,4 (8,5-12,2)	7,5 (5,6-9,4)	0,034

### 3.6 Analyse nach Geschlecht

Es gibt eine signifikante Interaktion von Geschlecht und Intervention. Frauen, die das Obst- und Gemüsepräparat zu sich nahmen, litten im Durchschnitt 3,6 Tage weniger an mindestens moderaten Erkältungssymptomen, als die Frauen der Kontrollgruppe. Die Männer der Interventionsgruppe dagegen berichten von Monat eins an über z.T. signifikant mehr Tage mit mindestens moderaten Erkältungssymptomen als die Männer der Kontrollgruppe (s. Tab 14 und 15).

Insgesamt litten die Männer der Interventionsgruppe an mehr Tagen an Erkältungssymptomen als die Männer der Kontrollgruppe. Bei den Frauen gab es einen Trend zu weniger Tagen mit Erkältungssymptomen in der Interventionsgruppe (s. Tab.15).

**Tab. 15: Mittlere Anzahl an Tagen mit mindesten moderaten Erkältungssymptomen nach Geschlecht, Mittelwerte mit 95 % KI**

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Monat 1-2</b>			
Frauen	3,5 (2,9-4,2)	3,1 (2,4-3,7)	0,323
Männer	2,2 (0,7-3,6)	4,4 (3,1-5,6)	0,024
<b>Monat 3-4</b>			
Frauen	5,1 (4,3-5,9)	4,0 (3,2-4,8)	0,051
Männer	2,7 (1,2-4,2)	4,2 (2,9-5,5)	0,133
<b>Monat 5-6</b>			
Frauen	3,5 (2,8-4,2)	2,2 (1,5-2,9)	0,010
Männer	1,6 (0,6-2,6)	1,9 (1,1-2,8)	0,619
<b>Monat 7-8</b>			
Frauen	1,6 (1,2-2,1)	1,5 (1,0-1,9)	0,611
Männer	1,2 (0,4-2,0)	1,3 (0,6-2,0)	0,784

**Tab. 16 Mittlere Anzahl Tage mit Erkältungssymptomen nach Geschlecht, Mittelwerte mit 95 % KI**

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Monat 1-2</b>			
Frauen	12.4 (10.9-14.0)	11.9 (10.3-13.5)	0.662
Männer	8.7 (5.1-12.3)	14.9 (11.8-17.9)	0.011
<b>Monat 3-4</b>			
Frauen	14.6 (12.8-16.3)	13.1 (11.3-14.9)	0.249
Männer	9.6 (5.7-13.5)	15.1 (11.8-18.4)	0.034
<b>Monat 5-6</b>			
Frauen	10.8 (9.2-12.4)	8.4 (6.7-10.1)	0.045
Männer	7.0 (3.3-10.7)	12.1 (9.0-15.3)	0.040
<b>Monat 7-8</b>			
Frauen	7.3 (5.9-8.7)	5.9 (4.4-7.4)	0.170
Männer	3.9 (1.0-6.8)	8.7 (6.2-11.2)	0.016
<b>Monat 3-8</b>			
Frauen	32.7 (28.8-36.6)	27.5 (23.4-31.5)	0.068
Männer	20.5 (11.4-29.6)	35.9 (28.2-43.6)	0.012

Über den gesamten Studienzeitraum gesehen litten die Frauen der Interventionsgruppe an weniger Tagen an moderaten Symptomen und an weniger Tagen an schweren Symptomen als die Kontrollgruppe (moderate: 6,5 Tage (K) vs. 5,1 Tage (I) ( $p = 0,019$ ), schwere 3,8 Tage (K) vs. 2,6 Tage (I),  $p = 0,015$ ). Die Männer gaben generell weniger Tage mit moderaten oder schweren Erkältungssymptomen an, als die Frauen. Zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe der Männer gab es jedoch keinen Unterschied.

Insgesamt litten die Frauen der Interventionsgruppe unter weniger schweren Erkältungssymptomen als die Frauen der Kontrollgruppe (Totaler Symptom Score: 74,0 Punkte (I) vs. 92,8 Punkte (K),  $p = 0,02$ ), während die Männer der Interventionsgruppe unter schwereren Erkältungssymptomen litten (Totaler Symptom Score: 80,2 Punkte (I) vs. 51,2 Punkte (K),  $p = 0,035$ ).

Die Compliance unterschied sich weder bei den Frauen noch bei den Männern zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Obwohl die Frauen der Interventionsgruppe weniger starke Erkältungssymptome angaben, nahmen sie nicht weniger Medikamente ein oder waren weniger arbeitsunfähig als die Frauen der Kontrollgruppe. Zwar zeigte sich über den gesamten Studienzeitraum ein Trend zu geringerer Medikamenteneinnahme (1,6 Tage weniger,  $p = 0,067$ ) und geringerer Arbeitsunfähigkeit (1,3 Tage weniger,  $p = 0,072$ ), jedoch war der Unterschied nicht signifikant.

## **4. Diskussion**

Teilnehmer, die das Obst- und Gemüsekonzentrat zu sich nahmen, erkrankten weniger häufig an schweren Erkältungssymptomen als Teilnehmer, die das Placebopräparat konsumierten. Die Gesamtanzahl an Tagen mit Erkältungssymptomen unterschied sich jedoch nicht. Auch ein (nicht signifikant) niedrigerer Severity Symptom Score in der Interventionsgruppe weist darauf hin, dass diese Teilnehmer zwar nicht weniger von Erkältungssymptomen betroffen waren, aber die Einnahme des Obst- und Gemüsekonzentrates führte zu einer weniger schweren Erkältungserkrankung. Dies wird auch durch eine geringere Einnahme von Medikamenten gegen Erkältungssymptome in der Interventionsgruppe unterstützt. Ebenso berichteten vorangegangene Studien (63, 64) mit demselben Präparat eine gleich hohe Anzahl an Erkrankungen, aber einen leichteren Verlauf, d.h. weniger Symptome oder arbeitsunfähige Tage.

Lamprecht et. al. (64) bemerkten, dass auf die Gesundheit positive Effekte des Obst- und Gemüsepräparates sich acht Wochen nach Studienbeginn deutlicher ausprägten. Aus diesem Grund berücksichtigten wir ebenfalls eine achtwöchige Anlaufphase. Obwohl die meisten Erkältungssymptome in den Monaten drei und vier auftraten, sind die größten Unterschiede erst in den Monaten fünf und sechs zu beobachten, obwohl die Inzidenz an Erkältungssymptomen zu diesem Zeitpunkt bereits abnahm. Dies weist darauf hin, dass eine längere Aufbauphase als acht Wochen benötigt sein könnte, bevor das Obst- und Gemüsepräparat seine volle Wirkung entfaltet. Um die beobachteten Effekte genauer untersuchen zu können, wäre eine Studie über einen längeren Beobachtungszeitraum also sinnvoll. In den Monaten sieben und acht war die Inzidenz von Erkältungssymptomen insgesamt so niedrig, dass Unterschiede nicht festgestellt werden konnten.

Obwohl sich in einigen Untergruppen eine signifikante Reduktion von Erkältungssymptomen zeigte, gibt es keinen eindeutigen Trend, dass ein gesünderer oder ungesünderer Lebensstil mit einer größeren Effektivität des Obst- und Gemüsepräparates assoziiert sein könnte. Z.B. wiesen Raucher und Teilnehmer mit geringer körperlicher Aktivität (< 1h/ Woche), aber auch junge Teilnehmer und Teilnehmer mit normalem BMI signifikante oder fast signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in der Anzahl an Tagen mit mindestens moderaten Erkältungssymptomen auf. Demnach lassen sich keine konkreten Aussagen zu der Effektivität des Obst- und Gemüsepräparates in der Verminderung schwerer Erkältungssymptome bezüglich eines bestimmten Lebensstils oder Untergruppen an Teilnehmern machen.

Ferner war die Höhe des Obst- und Gemüsekonsums nicht assoziiert mit einer signifikanten Reduktion von Tagen mit Erkältungssymptomen. Obwohl davon auszugehen ist, dass die Mehrheit der Teilnehmer die DGE Richtlinien zum Obst- und Gemüseverzehr unterschritt, profitierten die Teilnehmer mit niedrigem Obst- und/ oder Gemüsekonsum nicht stärker von der Einnahme des Obst- und Gemüsekonzentrates als Teilnehmer, die ohnehin viel Obst und Gemüse aßen. Da während der Studie nicht die Menge in Gramm pro Tag bestimmt wurde, die die Teilnehmer an Obst und Gemüse zu sich nahmen und auch in dem Obst- und Gemüsepräparat laut Hersteller variierende Mengen der einzelnen Bestandteile enthalten sind, können wir nicht genau sagen, wie viele der Teilnehmer der Interventionsgruppe während der Studiendauer die DGE Empfehlungen eingehalten hat. Gehen wir davon aus, dass die Teilnehmer, die täglich Obst- und Gemüse konsumierten, die DGE Empfehlungen einhielten, unter-



schreiten beim Obstkonsum immer noch 52 % aller Studienteilnehmer und beim Gemüsekonsum 72 % der Studienteilnehmer die DGE Empfehlungen. Dies entspricht in etwa den Zahlen der Nationalen Verzehrsstudie (58).

Chronische Atemwegserkrankungen oder Allergien, abgesehen von Nahrungsmittelallergien, waren kein Ausschlusskriterium. Dies könnte dazu beigetragen haben, dass gerade in den Monaten des Frühjahrs Allergiesymptome, die als allergische Rhinitis und/ oder als Asthma Erkältungssymptomen ähneln können, von den Teilnehmern in ihren Tagebüchern berichtet wurden und somit zu einer falsch hohen Anzahl an Tagen mit Erkältungssymptomen führten. Dies könnte auch bei den beiden Teilnehmern eine Rolle gespielt haben, die eine extrem hohe Anzahl an Tagen mit Symptomen angaben. Wie in 3.4 dargestellt, beeinflussten diese beiden Teilnehmer zumindest die primäre Zielgröße maßgeblich, obwohl ein Teilnehmer aus der Interventionsgruppe und ein Teilnehmer aus der Kontrollgruppe stammte und beide über eine ähnlich hohe Anzahl an Tagen mit Erkältungssymptomen berichteten (138 in I vs. 135 in K). Da eine Erkältung im Durchschnitt sieben bis zehn Tage andauert und ein Erwachsener im Durchschnitt zwei bis vier Erkältungen im Jahr hat, ergeben sich im Durchschnitt eine maximale Anzahl von 40 Tagen mit Erkältungssymptomen pro Erwachsener und Jahr. Deshalb gehen wir davon aus, dass diese beiden Teilnehmer auch über andere als reine Erkältungssymptome berichteten. Da diese im Nachhinein nicht mehr voneinander zu differenzieren waren, schlossen wir die beiden Teilnehmer aus der primären Analyse aus.

Es kann sein, dass andere Teilnehmer, die allergische Symptome als Erkältungssymptome berichteten, das Ergebnis weiter verzerren. Weiterhin muss man sich bewusst sein, dass alle abgefragten Parameter subjektive Größen sind und wir uns allein auf die von den Teilnehmern gemachten Angaben verlassen. Erkältungssymptome wurden also nicht objektiviert. Besonders die Einschätzung der Schwere eines Symptoms ist vermutlich großen individuellen Unterschieden unterworfen und lässt sich dementsprechend schwer verallgemeinern und auf eine gesamte Population abbilden. Außerdem ist auch die Erkältung an sich, wie erläutert, eine individuell in hohem Maße unterschiedlich verlaufende Erkrankung. Einerseits hängt der Verlauf von der Konstitution des Individuums ab, von Umweltfaktoren, aber auch, welcher der zahlreichen Erreger die akute Erkrankung hervorgerufen hat. Dennoch sollten oben genannte Faktoren durch die Randomisierung gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt gewesen sein.

Sie erklären aber die hohen Streubreiten an Erkrankungstagen, die in beiden Gruppen existieren.

Obwohl wir eine signifikant niedrigere Anzahl vor allem an schweren Erkältungssymptomen feststellten (s. 3.5.1), spiegelt sich dieses Verhältnis nicht in den Severity Symptom Scores wider. Dies liegt daran, dass der Severity Symptom Score eine Summe sowohl aus der Häufigkeit als auch der Schwere eines Symptoms ist. Liegt also ein Symptom, wie z.B. die Nasensymptome, häufig, aber in geringer Ausprägung vor, erhöht sich der Severity Symptom Score ebenso wie in dem Fall, wenn ein Symptom weniger oft auftritt, dafür aber in schwererer Ausprägung (3.5.3). Da sich die Anzahl der leichten Symptome statistisch nicht zwischen den Gruppen unterscheidet, wird bei einer Aufsummierung aller Symptomstärken eines Symptoms der beobachtete Effekt in der relativ großen Anzahl leichter Symptome insignifikant. Gleiches kann man bezüglich der schweren Erkältungssymptome beobachten. Vergleicht man die Anzahl an Tagen mit moderaten und schweren Symptomen für jedes Erkältungssymptom einzeln, ergeben sich zwar Unterschiede in den Durchschnittswerten beider Gruppen, diese sind statistisch aber nicht relevant. Summiert man aber alle vorhandenen Tage mit schweren Symptomen auf, wird dieser Unterschied statistisch signifikant (vgl. Tab. 3, Tab. 5 und Tab. 7). Man erkennt also, dass sich Effekte je nach dem Grad der Aufsummierung von Tagen ergeben, was darauf hinweist, dass der beobachtete Effekt relativ klein ist. Hinzuzufügen ist aber, dass alle Teilnehmer selten unter schweren Erkältungssymptomen litten, wie man an den kleinen Durchschnittswerten sehen kann, die sich bei den schweren Erkältungssymptomen im Bereich von unter einem Tag bewegen. Bei einem seltenen Ereignis ist es schwerer, einen eventuell vorhandenen Effekt mit Signifikanz nachzuweisen. Deswegen kann es sein, dass erst bei der Aufsummierung und der dadurch relativen Häufung schwerer Symptome Effekte sichtbar werden. Bezüglich der Allgemeinsymptome scheinen die Teilnehmer, die das Obst- und Gemüsepräparat zu sich nahmen, jedoch während der höchsten Inzidenz von Erkältungssymptomen durchgehend weniger schwer betroffen gewesen zu sein, als die Teilnehmer der Kontrollgruppe, sodass man davon ausgehen kann, dass das Präparat auf allgemeine Erkältungssymptome eine Wirkung zeigt. Eine Studie über einen längeren Zeitraum und somit einem häufigeren Auftreten von Erkältungssymptomen könnte hier klarere Ergebnisse bringen.

Wir befragten die Teilnehmer am Ende der Studie zu ihrer Vermutung, welcher Gruppe sie sich zugeordnet glaubten. Da die Frage nur zwei Antwortmöglichkeiten (Kontroll- oder Inter-

ventionsgruppe) enthielt, betrug die Wahrscheinlichkeit, auch bei Nichtwissen die richtige Gruppe anzukreuzen, 50 %. 61 % der Teilnehmer der Interventionsgruppe beantworteten die Frage nach ihrer Gruppenzugehörigkeit korrekt. Daraus lässt sich nicht schlussfolgern, wie viele Teilnehmer im Endeffekt entblindet waren oder wie viele Teilnehmer korrekt rieten, sondern es stellt nur einen groben Richtwert dafür dar, dass die Verblindung einigermaßen erfolgreich war, da es die Ratewahrscheinlichkeit von 50 % in geringem Maße übersteigt. Ein Grund für eine eventuelle Entblindung einiger Teilnehmer könnte sein, dass das in den Kapseln des Obst- und Gemüsepräparates enthaltene Pulver sich farblich von dem Zellulosegemisch der Placebokapseln unterschied.

Die Compliance war zwar sowohl in der Placebogruppe als auch in der Interventionsgruppe durchgehend sehr hoch. Allerdings wurden in diese Berechnung der Compliance nur die zurückgebrachten Kapseln einberechnet. Offen bleibt, ob die Teilnehmer diese auch einnahmen.

Die Teilnehmer waren alle Mitarbeiter im Gesundheitswesen, da diese Menschen durch ihre Tätigkeit einem großen Keimspektrum ausgesetzt sind und es für sie einfacher war, das Studienbüro alle zwei Monate aufzusuchen. Allerdings unterscheidet sich diese Population wahrscheinlich von der Durchschnittsbevölkerung in ihrem sozioökonomischen Status und ihrer Lebensqualität, aber eventuell auch im Konsum von Medikamenten, da medizinisches Personal leichteren Zugang zu Medikamenten und vielleicht auch eine größere Bereitschaft zum Konsum von Medikamenten durch den täglichen Umgang mit ihnen zeigt.

Die Rekrutierung von medizinischem Personal hatte zur Folge, dass die Geschlechter sehr ungleich verteilt waren, mit einer deutlichen Mehrheit an Frauen. Die Mehrheit der Teilnehmer stammte aus der Berufsgruppe des Pflegepersonals und dieser Beruf wird in Deutschland überwiegend von Frauen ausgeübt.

Die Frauen der Interventionsgruppe berichteten über signifikant weniger Tage mit mindestens moderaten Erkältungssymptomen als die Frauen der Kontrollgruppe. Die Männer der Interventionsgruppe dagegen waren von Anfang an kränker als die Männer der Kontrollgruppe. Die Compliance der Männer zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe unterschieden sich nicht. Unsere Ergebnisse bezüglich der Männer sind inkonsistent mit denen von Lamprecht et al. (64), die ihre Studie ausschließlich an Männern durchführten und einen Trend zu weniger

Erkältungstagen fanden. Allerdings waren diese Männer Teil einer polizeilichen Spezialeinheit und somit von den Lebensumständen, den sozioökonomischen Verhältnissen und der körperlichen Fitness wahrscheinlich verschieden zu unserer Männerpopulation.

Wir konnten zwar feststellen, dass Teilnehmer, die das Obst- und Gemüsepräparat einnahmen, an weniger starken Erkältungssymptomen erkrankten als Teilnehmer, die Placebo zu sich nahmen. Dennoch sind die Ergebnisse, v.a. was Lebensstil und Gesundheitsverhalten betrifft, heterogen. Auch verändern sich Signifikanzen je nach dem Grad der Aufsummierung von Symptomtagen. Es ist also schwer einzuschätzen, inwiefern und in welchem Ausmaß das Obst- und Gemüsepräparat einen Einfluss auf Erkältungssymptome hat. Dementsprechend müsste in folgenden Studien nicht nur die Fallzahl vergrößert und Einnahmedauer verlängert werden, sondern auch besonderes Augenmaß auf die Lebensumstände und Geschlechtsunterschiede gerichtet werden. Dies würde es ermöglichen, die Dauer von Effekten des Obst- und Gemüsepräparates sowie die Übertragbarkeit auf andere Studienpopulationen genauer festzulegen.

## 5. Zusammenfassung

Die Erkältung ist zwar eine generell mild verlaufende, akute Infektion der oberen Atemwege, verursacht aber hohe Kosten durch ihre hohe Inzidenz wegen vieler Fehltage am Arbeitsplatz, häufigen Arztbesuchen und Kauf von Medikamenten, die die Symptome allenfalls lindern können. Eine kausale Therapie existiert nicht und auch präventive Mittel sowohl der Schulmedizin als auch der alternativen Medizin sind in ihrer Wirkung umstritten. In den letzten Jahren wird immer mehr das Zusammenspiel von sekundären Pflanzenstoffen in Obst und Gemüse in ihrer gesundheitsfördernden Wirkung untersucht und diskutiert. Es gibt Hinweise, dass einige dieser Stoffe Einfluss auf das Immunsystem haben. Gemessen an den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung isst die deutsche Bevölkerung allerdings viel zu wenig Obst und Gemüse. Einen Ausgleich könnten sekundäre Pflanzenstoffe in hohen Konzentrationen in Trockenpräparaten aus Obst und Gemüse bieten. In der Tat konnten Studien zu einem bestimmten Präparat (Juice<sup>+</sup><sup>®</sup>, NSA International, Memphis, Tennessee) zeigen, dass Plasmakonzentrationen antioxidativer Marker und immunologischer Marker durch dieses Präparat beeinflusst werden. Es wurde sogar ein Trend zu weniger und kürzer dauernden Erkältungskrankheiten beschrieben.

An einer großen Studienpopulation wurde untersucht, ob die Einnahme dieses Präparates aus konzentriertem Obst- und Gemüsesaft die Inzidenz und Schwere von Erkältungssymptomen verringert. In dieser doppel-blinden, placebo-kontrollierten und randomisierten Studie vermerkten die Teilnehmer über einen Zeitraum von acht Monaten mittels Tagebuch das Auftreten und die Schwere von Erkältungssymptomen. Zusätzlich wurden epidemiologische Parameter zum Gesundheitsverhalten und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Teilnehmer, die das Obst- und Gemüsepräparat einnahmen, erkrankten weniger häufig an schweren Erkältungssymptomen und nahmen weniger Medikamente zu sich. Die Gesamtanzahl an Tagen mit Erkältungssymptomen unterschied sich jedoch nicht.

Inwieweit die gefundenen Ergebnisse sich bei langfristiger Einnahme verändern oder auf andere Populationen übertragbar sind, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Heikkinen T, Järvinen A. The common Cold. Lancet 2003;361:51-59.
- 2 Roxas M, Jurenka J. Colds and Influenza: A review of diagnosis and conventional, botanical and nutritional considerations. Altern Med Rev 2007;12(1):25-48.
- 3 Dolin R. Häufige Virusinfektionen der Atemwege und schweres akutes respiratorisches Syndrom (SARS). In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL et. al. Deutsche Ausgabe herausgegeben von Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, in Zusammenarbeit mit der Charité, Harrison's Innere Medizin Band 1. 17. Auflage, Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2009:1393-1394.
- 4 Turner RB. Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. Ann Allergy Asthma Immunol 1997 Jun;78(6):531-9.
- 5 Johnson C, Eccles R. Acute cooling of the feet and onset of common cold symptoms. Family Practice 2005;22(6):608-613.
- 6 Eccles R. Acute cooling of the body surface and the common cold. Rhinology 2002;40(3):109-14.
- 7 Eccles R. An explanation of the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. Acta Otolaryngol 2002;122(12):183-91.
- 8 Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. (Zugriff am 29.04.2009 über <http://de.wikipedia.org/wiki/Erkältung>)
- 9 Garibaldi RA Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in Adults. The American Journal of Medicine 1985;78(suppl6B):32-37.
- 10 Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey. Vital Health Stat 1999;10:1996.

- 11 Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 2003;163:487-494.
- 12 D'Alessio DJ, Meschievitz CK; Peterson JA, et al. Short-duration exposure and the transmission of rhinoviral colds. *J Infect Dis* 1984;150:189-94.
- 13 Meschievitz CK, Schultz SB, Dick EC. A model for obtaining predictable natural transmission of rhinoviruses in human volunteers. *J Infect Dis* 1984;150:195-201.
- 14 Gwaltney JM, Jr., Moskalski PB, Hendley JO. Hand-to-hand transmission of rhinovirus colds. *Ann Intern Med* 1978;88:463-7.
- 15 Hendley JO, Gwaltney JM, Jr. Mechanisms of transmission of rhinovirus infections. *Epidemiol Rev* 1988;10:243-58.
- 16 Zhu Z, Tang W, Ray A et al. Rhinovirus stimulation of interleukin-6 in vivo and in vitro: evidence of nuclear factor- $\kappa$ B-dependent transcriptional activation. *J Clin Invest* 1996;97:421-30.
- 17 Turner RB, Weingard KW, Yeh CH, Leedy DW. Association between interleukin-8 concentration in nasal secretions and severity of symptoms of experimental rhinovirus colds. *Clin Infect Dis* 1998;26:840-46.
- 18 Gwaltney JM, Jr, Hendley JO, Simon G, Jordan WS, Jr. Rhinovirus infections in industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response. *JAMA* 1967;202:494-500.
- 19 Tyrrell DA, Cohen S, Schlarb JE. Signs and symptoms in common colds. *Epidemiology infect* 1993;111:143-56.

- 20 Turner RB, Wercker MT, Pohl G et al. Efficacy of tremacamra, a soluble intercellular adhesion molecule 1, for experimental rhinovirus infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 1999;281:1797-804.
- 21 Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotics use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2001;33:757-62.
- 22 Douglas RM, Hemilä H, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of systematic reviews* 2007, Issue 3. Art. No.:CD000980.
- 23 Linde K, Barrett B, Wölkart K, Bauer R, Melchart D. Echinacea for preventing and treating of the common cold. *Cochrane Database of systematic reviews* 2006 Jan 25;(1):CD000530.
- 24 Shah SA, Sander S, White CM, Rinaldi M, Coleman CI. Evaluation of Echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(7):473-80.
- 25 Caruso TJ, Prober CG, Gwaltney Jr JM. Treatment of naturally acquired common colds with zinc: a structured review. *Clin Infect Dis* 2007;45:569-74.
- 26 Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;7(3):CD006206 .
- 27 Josling P. Preventing the common cold with a garlic supplement: a double-blind, placebo-controlled survey. *Adv Ther.* 2001;18(4):189-93.
- 28 Pauling L. The significance of the evidence about ascorbic acid and the common cold. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971;68(11):2678-2681.
- 29 Mink KA, Dick EC, Jennings LC, Inhorn SL. Amelioration of rhinovirus type colds by vitamin C (ascorbic acid) supplementation. *Medical virology* 1988;7:356.



- 30 Schwartz AR, Togo Y, Hornick RB, Tominaga S, Gleckman RA. Evaluation of the efficacy of ascorbic acid in prophylaxis of induced rhinovirus 44 infection in man. *J of infect dis* 1973;128:500-5.
- 31 Walker G, Bynoe ML, Tyrrell DA. Trial of ascorbic acid in prevention of colds. *Brit Med J* 1967;1:603-6.
- 32 Douglas RM, Hemilä H. Vitamin C for preventing and treating the common cold. 2005 *PloS Med* 2:e168.DOI:10.1371/journal.pmed.0020168 .
- 33 Anderson TW, Beaton GH, Corey P, Spero L. Winter illness and vitamin C: the effect of relatively low doses. *Canadian Medical Association Journal* 1975;112:823-6.
- 34 Liu HR, Health benefits are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *Am J Clin Nutr* 2003;78(suppl):517S-20S.
- 35 Frercks HJ. Ernährung. In: Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J, eds. *Basiswissen Innere Medizin*. 3. Auflage München: Urban und Fischer Verlag, 1. Nachdruck 2006:873-876.
- 36 Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT et al. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2006;80:1029-1035.
- 37 Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davies EJ et al. Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2006;84:1489-1497.
- 38 Kelley DS, Rasooly R, Jacob RA, Kader AA, Mackey BE. Consumption of Bing sweet cherries lowers circulating concentrations of inflammation markers in healthy men and women. *J Nutr* 2006;136:981-986.

- 39 Watzl B. Gesunde Vielfalt der Natur- Antiinflammatorische und immunmodulatorische Wirkungen von Mikronährstoffen und sekundären Pflanzenstoffen. *Aktuel Ernähr Med* 2008;33 Supplement 1:S23-S27.
- 40 Schmidt M, Ehrentreich M, Bioaktive Substanzen in Gemüse. LEL Schwäbisch Gmünd, 2006. (Zugriff am 23.11.2009 über [http://www.landwirtschaft-mlr.baden-wuerttemberg.de/servlet/PB/show/1194317/landinfo\\_Bioaktive%20Substanzen%20im%20Gemue%20-%20Schmidt.pdf](http://www.landwirtschaft-mlr.baden-wuerttemberg.de/servlet/PB/show/1194317/landinfo_Bioaktive%20Substanzen%20im%20Gemue%20-%20Schmidt.pdf)).
- 41 Watzl B, Bub A. Carotinoide. *Ernährungs-Umschau* 2001;48(2):71-74.
- 42 van der Horst-Graat JM, Kok FJ, Schouten EG. Plasma carotenoid concentrations in relation to acute respiratory infections in elderly people. *Brit J Nutr* 2004;92:113-118.
- 43 Watzl B, Bub A, Briviba K, Rechkemmer G. Supplementation of a low-carotenoid diet with tomato or carrot juice modulates immune function in healthy men. *Ann Nutr Metab* 2003;47:255-261.
- 44 Watzl B, Kullig S, Mösender J, Barth SW, Bub A. A 4-wk intervention with high intake of carotenoid-rich vegetables and fruit reduces plasma C-reactive protein in healthy, nonsmoking men. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1052-8.
- 45 Watzl B, Rechkemmer G. Flavonoide. *Ernährungs-Umschau* 2001;48(2):498-502.
- 46 Simons CC, Hughes LA, Arts IC, Goldbohm RA, van den Brandt PA, Weijenberg MP. Dietary flavonol, flavone and catechin intake and risk of colorectal cancer in the Netherlands cohort study. *Int J Cancer* 2009 Jun 15 [Epub ahead of print] .
- 47 Akhter M, Iwasaki M, Yamaji T, Sasazuki S, Tsugane S. Dietary isoflavone and the risk of colorectal adenoma: a case control study in Japan. *Brit J Cancer* 2009;100(11):1812-6.

- 48 Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23;(1):CD001321 .
- 49 Yang JC, Shun CT, Chien CT, Wang TH. Effective prevention and treatment of *Helicobacter pylori* infection using a combination of catechins and sialic acid in AGS cells and BALB/c mice. *J Nutr* 2008;138(11):2084-90.
- 50 Pittler MH, Ernst E. Clinical effectiveness of garlic. *Mol Nutr Food Res* 2007;51(11):1382-5.
- 51 Watzl B. Sulfide. *Ernährungs-Umschau* 2002;49(12):493-496.
- 52 Wang L, Lee IM, Zhang SM, Blumberg JB, Buring JE, Sesso HD. Dietary intake of selected flavonols, flavones and flavonoid-rich foods and risk of cancer in middle - aged and older women. *Am J Clin Nutr* 2009;89(3):905-12. Epub 2009 Jan 21.
- 53 Watzl B. Glucosinolate. *Ernährungs-Umschau* 2001;48(8):330-333.
- 54 Albrecht U, Goos KH, Schneider B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a herbal medicinal product containing *Tropaeoli majoris herba* (Nasturtium) and *Amoraciae rusticanae radix* (Horseradish) for the prophylactic treatment of patients with chronically recurrent lower urinary tract infections. *Curr Med Res Opin* 2007 Oct;23(10):2415-2422.
- 55 Aires A, Mota VR, Saavedra MJ, Rosa EA, Bennett RN. The antimicrobial effect of glucosinolates and their respective enzymatic hydrolysis products on bacteria isolated from the human intestinal tract. *J Appl Microbiol* 2009;106(6):2086-2095.
- 56 Glade MJ. Food, nutrition And the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Reasearch, 1997. *Nutrition* 1999;15(6):523-526 .

- 57 Boeing H, Bechthold A, Bub A et al. Obst und Gemüse in der Prävention chronischer Krankheiten. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V., September 2007. (Zugriff am 28.10.2009 über [http://www.dge.de/modules.php?name=St&file=w\\_stst](http://www.dge.de/modules.php?name=St&file=w_stst)) .
- 58 Watzl B. DGE- Stellungnahme zu Gemüse- und Obstprodukten als Nahrungsergänzungsmittel, 2002. (Zugriff am 08.12.2008 über [http://www.dge.de/modules.php?name=St&file=w\\_stst](http://www.dge.de/modules.php?name=St&file=w_stst)) .
- 59 Nationale Verzehrsstudie II des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, 2006. (Zugriff am 21.06.2009 über <http://www.was-ess-ich.de>) .
- 60 Kawashima A, Takeo M, Koike H, Komatsu Y, Wise JA. Four week supplementation with mixed fruit and vegetable concentrates increased protective serum antioxidants and folate and decreased plasma homocysteine in Japanese subjects. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16(3):411-421.
- 61 Kiefer I, Prock P, Lawrence C et al. Supplementation with mixed fruit and vegetable juice concentrates increased serum antioxidants and folate in healthy adults. *J Am Coll Nutr* 2004;23(3):205-211.
- 62 Samman S, Sivarajah G, Man JC, Ahamd Z, Petocz P, Caterson ID. A mixed fruit and vegetable concentrate increases plasma antioxidant vitamins and folate and lowers plasma homocysteine in men. *J Nutr* 2003;133:2188-2193.
- 63 Leeds AR, Ferris EAE, Staley J, Ayesh R, Ross F. Availability of micronutrients from dried, encapsulated fruit and vegetable preparations: a study in healthy volunteers. *J Hum Nutr Dietet* 2000;13:21-27.
- 64 Nantz MP, Rowe CA, Nieves C, Percival SS. Immunity and antioxidant capacity in humans is enhanced by consumption of a dried, encapsulated fruit and vegetable juice concentrate. *J Nutr* 2006;136:2606-2610.

- 65 Lamprecht M, Oettl K, Schwabegger G, Hofmann P, Greilberger JF. Several indicators of oxidative stress, immunity and illness improved in trained men consuming an encapsulated juice powder concentrate for 28 weeks. *J Nutr* 2007;137:2737-2741.
- 66 Cao G, Russell RM, Lischner N, Prior RL. Serum antioxidant capacity is increased by consumption of strawberries, spinach, red wine or vitamin C in elderly women. *J Nutr* 1998;128:2383-2390.
- 67 Eberhardt MV, Lee CY, Liu RH. Antioxidant activity of fresh apples. *Nature* 2000;405:903-904.
- 68 Carding SR, Egan PJ,  $\gamma\delta$ -T cells: functional plasticity and heterogeneity. *Nature Rev Immunol.* 2002;2:337-45.
- 69 Kabelitz D, Wesch D. Features and functions of  $\gamma\delta$ -T lymphocytes: focus on chemokines and their receptors. *Crit Rev Immunol* 2003;23:339-70.
- 70 Juice+® Homepage (Zugriff am 26.08.2009 über <http://www.juiceplus.ch/de/produkte/fragenkatalog/antwort/?path=produkte/fragenkatalog>).
- 71 Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomized controlled clinical trials. *BMJ* 1999;319:670-4.
- 72 Nüesch E, Trelle S, Reichenbach S et al. The effects of exclusions of patients from the analysis in randomized controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3244.

## 7. Anhang

### 7.1 Erkältungstagebuch

Täglich während der Studiendauer auszufüllen:

	<b>Keine Be- schwerden</b>	<b>Leichte Be- schwerden</b>	<b>Mäßige Be- schwerden</b>	<b>Starke Beschwerden</b>
<b>Husten</b>				
<b>Nase</b> (läuft, verstopft, Niesen)				
<b>Hals</b> (Halsschmerzen, Schluck- beschwerden)				
<b>Allgemeine Erkältungsbe- schwerden</b> (z.B.Kopfschmerzen, Glieder- schmerzen, Mattigkeit, Fieber)				
<b>Wie sehr haben Ihre Erkäl- tungssymptome Ihren ge- wohnten Tagesablauf (Arbeit, Freizeit usw.) beeinträchtigt?</b>	Gar nicht	Leicht	Mäßig	Stark

Wenn Sie Medikamente gegen Erkältungsbeschwerden eingenommen haben, bitte geben Sie sie hier an:

Name des Medikaments: \_\_\_\_\_

Anzahl (Tabletten/Beutel o.ä.): \_\_\_\_\_

## 7.2 Epidemiologischer Fragebogen zur Baseline

<b>A. Allgemeine Angaben</b>		<b>ID</b> _ _ _ _				
1. Alter?	___					
2. Geschlecht?	Weiblich <input type="radio"/>	Männlich <input type="radio"/>				
3. Körpergröße?	___ cm					
4. Körpergewicht?	___ kg					
5. Arbeitsbereich	Ärztlicher Bereich <input type="radio"/> Pflege <input type="radio"/> Anderes <input type="radio"/>	Wenn Anderes bitte hier eintragen: _____				
6. Haben Sie früher geraucht oder rauchen Sie zurzeit?	Noch nie geraucht <input type="radio"/> Früher geraucht <input type="radio"/> Rauche zur Zeit <input type="radio"/>					
	Wie viel rauchen Sie pro Tag? ___ Zigaretten      ___ Zigarren/Pfeifen      ___ Zigarillos					
7. Wie viele alkoholische Getränke nehmen Sie durchschnittlich pro Woche zu sich?	Trinke keinen Alkohol <input type="radio"/> Nur gelegentlich (z.B. feierliche Anlässe) <input type="radio"/> Regelmäßig <input type="radio"/> Und zwar <b>pro Woche</b> durchschnittlich ca.: Bier: ___ Gläser (0.5 L) Wein, Sekt: ___ Gläser (0.2 L) Hochprozentige Getränke: ___ Gläser (0.02 L)					
8. Wie oft nehmen Sie Obst oder Gemüse zu sich?		<b>Weniger als 1mal pro Woche</b>	<b>Etwa 1mal pro Woche</b>	<b>2-3mal pro Woche</b>	<b>4-6 mal pro Woche</b>	<b>Täglich</b>
	<b>Obstsaft (100%)</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Obst</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Gemüse (ohne Kartoffeln/Bohnen)</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Wie viele Stunden pro Woche üben Sie mittelschwere körperliche Aktivitäten aus (d.h. Aktivitäten bei denen Sie etwas schwerer atmen müssen als gewöhnlich)?	Gar nicht <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	unter 1 Stunde <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	1 bis unter 2,5 Stunden <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	2,5 Stunden oder mehr <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
10. Wie oft gehen Sie in die Sauna?	Nie <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Einmal pro Monat <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	2-3 mal pro Monat <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Wöchentlich <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
11. Haben Sie sich gegen Grippe impfen lassen?	Nein <input type="radio"/>	Ja <input type="radio"/>	
		Wann (Monat/Jahr): _____	
12. Waren Sie in den letzten 8 Wochen wegen Erkältungsbeschwerden arbeitsunfähig?	Nein <input type="radio"/>	Ja <input type="radio"/>	
		An wie vielen Tagen? _____	
13. Was erwarten Sie persönlich von der Einnahme eines Obst-/Gemüsekonzentrats zur Vermeidung von Erkältungsbeschwerden?	Keine Verbesserung <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Leichte Verbesserung <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Deutliche Verbesserung <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	



### 7.3 Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-12)

In diesem Teil des Fragebogens geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

*(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)*

- ausgezeichnet ..... 1
- sehr gut ..... 2
- gut ..... 3
- weniger gut ..... 4
- schlecht ..... 5

2. Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

*(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile eine Zahl an)*

	ja, stark eingeschränkt	ja, etwas eingeschränkt	nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. <b>mittelschwere Tätigkeiten</b> , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen			
b. <b>mehrere</b> Treppenabsätze steigen			

3. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

*(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile eine Zahl an)*

	ja	nein
a. Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte		
b. Ich konnte <b>nur bestimmte</b> Dinge tun		

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

*(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile eine Zahl an)*

	ja	nein
a. Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte		
b. Ich konnte nicht so <b>sorgfältig</b> wie üblich arbeiten		

5. Inwieweit haben Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

*(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)*

überhaupt nicht .....	1
ein bisschen .....	2
mäßig .....	3
ziemlich .....	4
sehr .....	5

6. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen

*(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile eine Zahl an)*

	immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	nie
a. ... ruhig und gelassen?						
b. ... voller Energie?						
c. ... entmutigt und traurig?						

7. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

*(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)*

immer ..... 1  
meistens ..... 2  
manchmal ..... 3  
selten ..... 4  
nie ..... 5

## 7.4 Fragebogen zu Monat 2, 4, 6, 8

### A. Allgemeine Angaben

ID \_ \_ \_ \_

	Weniger als 1mal pro Woche	Etwa 1mal pro Woche	2-3mal pro Woche	4-6 mal pro Woche	Täglich
1. Wie oft haben Sie in den letzten 8 Wochen Obst oder Gemüse zu sich genommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Obstsaft (100%)</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Obst</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Gemüse (ohne Kartoffeln/ Bohnen)</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Wie viele Stunden pro Woche üben Sie mittelschwere körperliche Aktivitäten aus (d.h. Aktivitäten bei denen Sie etwas schwerer atmen müssen als gewöhnlich)?

Gar nicht

unter 1 Stunde

1 bis unter 2,5 Stunden

2,5 Stunden oder mehr

3. Wie oft waren Sie in den letzten 8 Wochen in der Sauna?

Nie  Einmal pro Monat  2-3 mal pro Monat  Wöchentlich

4. Haben Sie sich in den letzten 8 Wochen gegen Grippe impfen lassen?

Nein  Ja  Wann (Monat/Jahr): \_\_\_\_\_

5. Waren Sie in den letzten 8 Wochen wegen Erkältungsschwerden arbeitsunfähig?

Nein  Ja  An wie vielen Tagen? \_\_\_\_\_

### B. Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-12) (s. 6.3)

**Sind seit der letzten Befragung unerwünschte Ereignisse aufgetreten, die Ihren Gesundheitszustand beeinflusst haben?**

Nein  Ja

Wenn Ja, bitte nähere Beschreibung

## **Erklärung**

„Ich, Antje Klaumünzer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Effektivität eines Konzentrates aus Obst- und Gemüsesaft auf die Prävention von Erkältungssymptomen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum 30.12.2009

Unterschrift

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Stefan Willich für die Überlassung der Arbeit. Weiterhin danke ich Herrn Dr. rer. medic. Marc Nocon für die Betreuung der Arbeit und das stets offene Ohr und Frau Dipl. stat. Stephanie Roll für Hilfestellung in statistischen Fragen.

Meinem Vater möchte ich für seine zahlreichen Fragen und kritischen Anmerkungen danken.

**Mein Lebensauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.**