

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

DISSERTATION

**Nicht-pharmakologische Interventionen und  
Lebensstilmodifikation bei kardiometabolischen  
Risikopatienten**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nico Steckhan

aus Dresden

Datum der Promotion: 16. Juni 2018

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Zusammenfassung.....</b>	<b>3</b>
1.1. Kurzdarstellung .....	3
1.2. Einführung .....	5
1.3. Methodik .....	10
1.4. Ergebnisse.....	14
1.4.1. Studie 1 .....	14
1.4.2. Studie 2 .....	16
1.4.3. Studie 3 .....	18
1.5. Diskussion .....	21
1.6. Abkürzungsverzeichnis .....	24
1.7. Literaturverzeichnis .....	25
<b>2. Liste der ausgewählten Publikationen .....</b>	<b>27</b>
<b>3. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen .....</b>	<b>28</b>
3.1. Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome - a systematic review and meta-analysis .....	28
3.2. Effects of high phenolic olive oil on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis .....	40
3.3. Effects of yoga on cardiovascular disease risk factors : A systematic review and meta-analysis.....	51
<b>4. Lebenslauf.....</b>	<b>65</b>
<b>5. Vollständige Publikationsliste .....</b>	<b>68</b>
<b>6. Eidesstaatliche Versicherung und Anteilserklärung.....</b>	<b>70</b>
<b>7. Danksagung .....</b>	<b>73</b>

## 1. Zusammenfassung

### 1.1. Kurzdarstellung

Kardiovaskuläre Erkrankungen haben in den letzten Jahren rapide zugenommen. Multifaktorielle genetische und lebensstilbezogene Einflüsse werden als ursächlich betrachtet. Obwohl sich die Therapiemöglichkeiten stetig verbessert haben, nehmen kardiometabolische Erkrankungen ein epidemisches Ausmaß an. Damit verbundene Kosten haben erheblichen Einfluss auf das Gesundheitssystem.

Wie zahlreiche Studien gezeigt haben, ist die Beteiligung des Lebensstils nicht unerheblich. Die WHO geht sogar von einer 80%igen Vermeidbarkeit von kardiovaskulären Erkrankungen aus.

Die hier zusammengetragenen Arbeiten zeigen verschiedene lebensstilbezogene Möglichkeiten der Prävention und Krankheitsbewältigung auf.

Mittels systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen wurden Studien zu den Themen Entspannung, Bewegung und Ernährung, welche die Kerngebiete der Lebensstilmodifikation sind, zusammengefasst und analysiert.

Letztendlich konnten durch diese Studien, welche hauptsächlich in Kombination mit konventionellen leitliniengestützten Interventionen stattfanden, eine bis hin zu mittelgradige Verbesserung klinisch relevanter Parameter erzielt und auch die Lebensqualität gesteigert werden. Die vorliegende Arbeit empfiehlt daher eine integrative Herangehensweise bei kardiovaskulären Erkrankungen.

### *Abstract*

Cardiovascular diseases have grown rapidly in recent years. Multifactorial genetic and lifestyle-related influences are considered causative. Although the therapeutic possibilities have improved steadily, cardiometabolic diseases are still described as a burden with an epidemic extent. The associated costs have a significant impact on the health system. Many studies have shown considerable involvement of lifestyle. The World Health Organisation even assumes an 80% avoidability of cardiovascular diseases. The work summarized here reveals various lifestyle-related options for the prevention and treatment of cardiometabolic diseases. Through systematic reviews and meta-analyses, studies around relaxation, exercise and nutrition, which are the core areas of lifestyle modification, have been summarized and analysed. In summary, for studies with lifestyle-based therapies a low to moderate improvement of clinically relevant parameters could be achieved and thus quality of life could be increased. These lifestyle-based modifications took place mainly in combination with conventional guideline-based interventions. The present work therefore recommends an integrative approach to cardiovascular diseases.

### 1.2. Einführung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in der westlichen Welt. Die Ausgaben für die Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen belaufen sich auf über 200 Milliarden Euro pro Jahr in Europa <sup>1</sup>.

Das kardiometabolische Risiko wird durch multifaktorielle Ursachen hervorgerufen und potenziert sich durch das Zusammenspiel von genetischen Prädispositionen und Umweltfaktoren. Das metabolische Syndrom wird durch eine Konstellation aus arterieller Hypertonie, erhöhtem Bauchumfang, Hyperlipidämie, Dyslipoproteinämie und Hyperglykämie definiert. Die oftmals verbundene chronische Hyperinsulinämie führt schließlich zu einer peripheren Insulinresistenz. Daher wird das metabolische Syndrom auch als Vorstufe des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen.

Die Beteiligung des Lebensstils ist treibender Faktor bei der Pathogenese des kardiometabolischen Risikos, wobei als wesentliche Faktoren Fehl- und Überernährung, Bewegungsmangel und Stress anzusehen sind. Mit Hilfe der Epigenetik wird aktuell die Interaktion von Umwelt und Genen und dessen Beteiligung an diversen Pathomechanismen erforscht und diskutiert <sup>2</sup>.

Der Fokussierung der Forschung auf die Interaktion von genetischen Prädispositionen und Umweltfaktoren hat sich spätestens mit der Beendigung des Humangenomprojekts ergeben.

Die initial enthusiastische Erwartung mit dem Genom sämtliche Krankheiten wie Krebs und kardiovaskuläre Erkrankungen erklären und konsekutiv heilen zu können gilt heute jedoch als überholt.

Dies erst eröffnete letztendlich ein ähnlich angelegtes Großprojekt namens ENCODE welches die Rolle funktioneller Eigenschaften hervorhebt und dabei die Epigenetik berücksichtigt<sup>3</sup>. Zwillingsforschung verhilft so zum Beispiel Krankheiten zu identifizieren, die phänotypisch diskordant sind. Obwohl eineiige Zwillinge ein identisches Genom haben, erleidet oft nur einer der Zwillinge schwerwiegende Erkrankungen wie zahlreiche Studien gezeigt haben. Klare genetische Dispositionen mit Folge definierter Erkrankungen wie z.B. der Phenylketonurie stehen im Kontrast zu klaren schädlichen Umwelteinflüssen wie diversen Noxen oder Rauchen. Der Großteil der heutigen chronischen Erkrankungen kann nicht eindeutig auf einen ursächlichen Faktor reduziert werden. Die Interaktionen zwischen den psychosozialen und biologischen Mechanismen sollte daher in ihrer Gesamtheit erfasst werden.

Weiterhin weiß man heute, dass zahlreiche Erkrankungen, die sogenannten Zivilisationserkrankungen oder Wohlstandserkrankungen, eine überwiegende Beteiligung der Umwelt und des Lebensstils in der Pathogenese haben.

Aus epidemiologischen Studien ist abzuleiten, dass Adipositas mit einer ganzen Reihe von den genannten Erkrankungen einhergeht oder diese eben auch hervorruft, bzw. deren Prognose verschlechtert. Die WHO hat demzufolge Übergewicht als eine Disposition mit epidemischen Ausmaß bezeichnet <sup>4</sup>.

Der Pathomechanismus, der die Interaktion von metabolischen und inflammatorischen Dysregulationen bei der Entstehung von Arteriosklerose erklärt ist relativ genau beschrieben <sup>5</sup>. Kardiovaskuläre Erkrankungen wie die koronare Herzerkrankung sind somit Folge von systemweiten dysregulierten Prozessen.

Weiterhin geht die WHO von einer 80 %igen Vermeidbarkeit von kardiovaskulären Erkrankungen aus <sup>6</sup>. Studien wie die INTERHEART Studie <sup>7</sup> berechneten, dass 90% aller Herzinfarkte durch Lebensstil-assoziierte Faktoren verursacht werden.

Demzufolge wären Präventionsmaßnahmen besonders durch Lebensstilmodifikationen sinnvoll und notwendig.

Interventionsstudien zeigten auch, dass Lebensstilmodifikationen grundsätzlich in der Lage sind, Prognosen zu verbessern und dadurch Rehospitalisierung, Morbidität und Mortalität reduzieren können. Zuletzt konnte die Oslo Studie einen deutlichen Langzeiteffekt von gesundem Lebensstil auf die koronare Sterblichkeit zeigen <sup>8</sup>.

Dabei stellen besonders auch multimodale Interventionen, wie z.B. Studien von Ornish et al. zeigen konnten <sup>9</sup>, effektive Strategien bei kardiometabolischem Risiko dar.

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass multimodale Interventionen in der Lage sind Bluthochdruck, LDL und Körpergewicht zu reduzieren und damit die Lebensqualität zu verbessern <sup>9</sup>. Daten früherer Studien legen sogar nahe, dass eine Regression von schwerer kardiovaskulärer Erkrankung mit Hilfe intensiver Lebensstilmodifikation ohne jegliche Lipidsenker möglich sei <sup>10</sup>.

Obwohl die prognostische Bedeutung des Lebensstils wissenschaftlich unzweifelhaft ist, werden in der heutigen medizinischen Forschung eher die Folgen dieses Lebensstils als der Lebensstil selbst als Zielgrößen für eine Intervention angesehen. Zukünftige Leitlinien sollten deshalb in besonderem Maße auch die Bedeutung des Lebensstils beachten <sup>11</sup>.

Es gibt zahlreiche intrinsische und extrinsische Gründe warum dennoch der Großteil der Bevölkerung diesen Problemen nicht angemessen entgegentreten kann. Darunter zählen Stress, schlechte Compliance und soziale Unterstützung zu den grundlegenden Faktoren.

Die Kosten des Gesundheitssektors steigen jährlich rapide an, nicht nur aufgrund der gesellschaftlichen Veränderungen, sondern auch durch immer teurer werdende Therapien (Immuntherapie).

Wie eine Studie aus dem New England Journal of Medicine darlegte, verlängern Stents nur in 5% der Fälle die Lebenszeit bzw. weitere kardiale Ereignisse <sup>12</sup>.

Hier wären besonders präventive Maßnahmen angezeigt <sup>13</sup>.

Die integrative Therapie verfolgt dabei einer interdisziplinären Zusammenarbeit von konventioneller Medizin und Ordnungstherapie, bzw. Lebensstilmodifikation.

Vor diesem Hintergrund haben die in dieser Arbeit zusammengefassten Studien ihren Fokus auf nicht-pharmakologische oder lebensstilmodifizierende Interventionen.

Insbesondere soll der Patient Kompetenzen im Umgang mit gesunder Ernährung, Bewältigung von Stress und sportlicher Aktivität erlangen. Diese Kompetenzen begegnen den ursächlichen Bedingungen, welche dann zum Fortschreiten der Erkrankungen führen können. Wie Studien von Ornish et al. zeigen konnten sind koronare Herzerkrankungen dann auch reparabel.

Die Implementierung von gesundheitsförderlichen Verhaltensänderungen in den Alltag ist dabei Kernanliegen ordnungstherapeutischer Interventionen oder Mind- Body Therapien. Diese Maßnahmen zielen darauf ab, dass Individuum in Hinsicht auf gesunde Ernährung, Bewegung und Entspannung zu schulen.

Möglichkeiten der nicht-pharmakologischen Intervention bei kardiometabolischem Risiko:

- Gewichtsreduktion / Adipositas
- Ernährungstherapie / Fasten und kalorische Restriktion / Mediterane Kost
- Körperliche Aktivität
- Stressreduktion
- Mind- Body Therapie
- Salzreduktion
- Soziale Unterstützung

Das metabolische Syndrom wird vordergründig als subklinische entzündliche Erkrankung beschrieben, somit stellt sich eine hier vorgestellte Arbeit (Studie 1) die Frage, welche diätetischen Maßnahmen zur Verbesserung dysregulierter Immunmarker führen können.

Weiterhin ist bekannt, dass sekundäre Pflanzenstoffe in der Ernährung positive Effekte auf kardiometabolische Risikoparameter haben können.

Studien zur mediterranen Diät haben wiederholt gezeigt, dass klinische Endpunkte im Zusammenhang mit kardiometabolischen Risiko verbessert werden können <sup>14</sup>.

Dabei werden besonders die Bestandteile in Olivenöl und Nüssen als besonders vorteilhaft hervorgehoben <sup>15</sup>. Die zweite Studie stellt die Effekte phenolhaltigen Olivenöls auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Gesunden als auch Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen vor.

Wie oben hingewiesen, stellt die Ernährung nur eine wichtige Säule in der Behandlung des metabolischen Syndroms dar. Weiterhin sind Bewegungsinterventionen und Stressreduktion erfolgreiche Therapiemaßnahmen.

Die dritte vorgestellte Übersichtsarbeit fokussiert auf die Kombination dieser beiden Elemente in Form der traditionellen indischen Bewegungspraxis Yoga.

Neben den spirituellen Wurzeln hat Yoga vor allem im Westen für die Krankheitsprävention und Gesundheitserhaltung an Bedeutung gewonnen.

In den letzten Jahren hat die Erforschung der klinischen Wirksamkeit von Yoga bei verschiedenen Indikationen rapide zugenommen <sup>16</sup>. Im hier vorgestellten Artikel wurde die Wirkung von Yoga auf kardiovaskuläre Risikofaktoren untersucht.





### 1.3. Methodik

In der vorliegenden Arbeit wurden systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen durchgeführt. Die systematischen Übersichtsarbeiten wurden in Übereinstimmung mit den PRISMA Richtlinien <sup>17</sup> (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) und den Empfehlungen der Cochrane Collaboration <sup>18</sup> erstellt.

Geeignete Studien mussten folgende Bedingungen erfüllen:

1. Studientyp: Nur randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sowie randomisierte Crossover Studien wurden zugelassen. Crossover Studien waren nur dann geeignet, wenn Daten aus der ersten aktiven Behandlungsphase vorlagen. Lediglich Studien welche als Volltext in wissenschaftlichen Fachzeitschriften mit Peer-Review Verfahren verfügbar waren wurden ausgewählt. Es wurden Studien in sämtlichen Sprachen eingeschlossen.

2. Studienteilnehmer: Studien mit Personen ab 18 Jahren galten als geeignet.

Jede Metaanalyse hat ihre eigenen Ein- und Ausschlusskriterien, diese sind den Originalarbeiten zu entnehmen.

3. Studieninterventionen: Studien beinhalteten nicht-pharmakologische Interventionen und basieren hauptsächlich auf Lebensstilmodifikationen. Studien mit aktiven Kontrollen als auch Wartegruppen waren gleichermaßen geeignet.

4. Zielparameter: Studien beinhalteten primäre und sekundäre Zielkriterien.

Jede Metaanalyse hat ihre eigene Definition von Zielkriterien.

Zusammenfassend spiegeln die ausgewählten Zielkriterien kardiometabolische und inflammatorische Effekte wieder.

#### *Suchstrategie und Studienauswahl*

Folgende Datenbanken wurden für die Übersichtsarbeiten durchsucht: Medline/PubMed, Scopus, and the Cochrane Library, EMBase, CAMbase, CAM-QUEST, IndMed. Aus den Literaturverzeichnissen wurden mittels reference tracking' weitere Artikel in die Datensammlung einbezogen.

Die Literatursuche wurde mittels den Artikel-spezifischen Suchbegriffen in der jeweiligen Syntax der Datenbank durchgeführt.

Anschließend wurden Abstracts gescreent und relevante Originalarbeiten als Volltexte heruntergeladen und anschließend deren Daten extrahiert.

### *Dataextraktion und Datenmanagement*

Zwei unabhängige Autoren extrahierten die Studiencharakteristik (z.B. Studiendesign, Randomisierung und Verblindung), Patientencharakteristik (z.B. Fallzahl, Alter und Diagnose), Charakteristik der Interventions- und Kontrollbedingung (z.B. Studiendauer und Häufigkeit), Dropout- Raten, Zielparameter, Follow-ups/Nachfolgeuntersuchung, Ergebnisse und Angaben zur Sicherheit. Diskrepanzen wurden mit einem dritten Autor nachgeprüft und soweit diskutiert bis Konsens gefunden wurde.

### *Risiko für Bias der individuellen Studien*

Risiko für Bias wurde durch zwei Autoren unabhängig voneinander mittels des „Cochrane risk of bias tools“ bewertet. Dieses Risiko für Bias tool ermittelt das Risiko anhand folgender Kriterien: Selection-Bias, Performance-Bias, Detection-Bias, Attrition-Bias, Reporting-Bias, und anderer Bias. Die Studienautoren wurden für weitere Details kontaktiert. Studien mit hohem Risiko für Bias wurden nicht ausgeschlossen.

### *Statistische Auswertung*

Die Metaanalysen wurden mittels Revman 5 (Cochrane Information Management System) durchgeführt. Voraussetzung waren ausreichend Daten für mehr als eine Studie. Berechnungen für die erste und dritte Metaanalyse basierten auf dem random-effect inverse-variance Model. Standardisierte Mittelwertsunterschiede (SMDs) von kontinuierlichen Zielwerten und 95% Konfidenzintervalle (95% KIs) wurden berechnet. In der zweiten Studie wurde das generic inverse variance Modell verwendet. Crossover Studien wurden mittels Korrelationen zwischen den Meßzeitpunkten korrigiert. Wenn keine Korrelation angegeben war wurde ein Wert von 0.7 verwendet.

Mittelwerte wurde durch den Vergleich zwischen längstem Follow-up zu Baseline erhalten. Sonst wurden auch Post- Werte oder Deltas zur Berechnung aus den Originalarbeiten extrahiert. Weiter wurden Standardabweichungen dieses Unterschieds zwischen Intervention und Kontrolle extrahiert. Wenn keine Mittelwertsunterschiede verfügbar waren wurden absolute post-Interventionswerte verwendet. Wenn keine Standardabweichungen vorhanden waren, dann wurden sie anhand der Standardfehler oder der Konfidenzintervalle berechnet.

Wenn keine dieser Berechnungen möglich war, dann wurden der Mittelwert der Standardabweichungen anderen Studien verwendet. Wenn keine Mittelwerte berichtet waren, dann wurden die Autoren wegen fehlender Daten per Email kontaktiert.

### *Beurteilung der Heterogenität*

Statistische Heterogenität zwischen den Studien wurde mittels der  $I^2$  Statistik analysiert, ein Maß, das darüber Auskunft gibt, wieviel Varianz zwischen den Studien auf wirklich Unterschiede, anstatt des Zufalls, zurückzuführen sind. Das Ausmaß der Heterogenität wurde folgendermaßen eingestuft:

1.  $I^2 = 0\%$  bis  $24\%$ : geringe Heterogenität
2.  $I^2 = 25\%$  bis  $49\%$ : moderate Heterogenität
3.  $I^2 = 50\%$  bis  $74\%$ : beträchtliche Heterogenität
4.  $I^2 = 75\%$  bis  $100\%$ : erhebliche Heterogenität

Der Chi-Quadrat Test wurde benutzt um die Unterschiede der Resultate von alleinigem Zufall abzugrenzen. Aufgrund der geringen Power dieses Tests wurden, wenn nur wenige Studien oder Studien mit kleinen Fallzahlen vorhanden waren, ein P-wert kleiner 0,1 als statistisch signifikante Heterogenität gewertet.

### *Sensitivitätsanalyse*

Um die Robustheit der signifikanten Ergebnisse zu überprüfen wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Sensitivitätsanalysen wurden zwischen Studien mit hohem gegen niedrigen Bias betrachtet. Dabei wurden folgende Bereiche

untersucht: Selection-Bias, Detection-Bias, and Attrition-Bias. Die Analysen wurden unabhängig von der Heterogenität durchgeführt, lag Heterogenität vor, wurden sie zusätzlich genutzt, um diese zu untersuchen. Die erste und dritte Metaanalyse verwendete auch noch Subgruppenanalysen um versch. Teilnehmergruppen zu vergleichen.

### *Publication-Bias*

Für die Einschätzung des Publication bias wurden bei Meta-Analysen mit mehr als 10 Studien Funnel plots erstellt. In den Funnel plots wurden die Effektstärken der Interventionen gegen deren Standardfehler abgetragen. Da die Präzision der Effektstärke normalerweise mit ansteigender Fallzahl einhergeht, würden kleinere Studien weiter streuen als größere Studien. Nichtveröffentlichte kleine Studien mit nicht-signifikanten Ergebnissen würden daher unsymmetrische Funnel plots ergeben. Ein geringes Risiko für Publication-Bias würde sich anhand der Funnel plots bei symmetrischen Verteilungen ergeben, hingegen bei asymmetrischen Plots auf hohen Publication bias hinweisen.

## **1.4. Ergebnisse**

### **1.4.1. Studie 1**

Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome - a systematic review and meta-analysis

#### *Literatursuche*

Die Literatursuche erbrachte 686 Einträge, davon waren 194 Duplikate.

Anschließend wurden 492 Abstracts gescreent und 13 Volltexte mit einer Summe von 2017 Patienten in die qualitative Analyse einbezogen.

Studien mussten ausgeschlossen werden, wenn die Kriterien des metabolischen Syndroms (laut NCEP ATP III) nicht erbracht wurden oder die Studie keine Diätform war oder keine inflammatorischen Marker erhielten.

Letztendlich wurden 10 Volltexte mit einer Summe von 1585 Patienten in die Meta Analyse gebracht. Die RCTs wurden zwischen 2004 und 2013 durchgeführt.

#### *Studiencharakteristik*

Die Tabelle ist der Originalarbeit zu entnehmen (Tabelle 2, S. 28).

#### *Studienteilnehmer*

Es wurden keine soziodemografischen Unterschiede in den Studien zwischen Interventions- und Kontrollgruppe festgestellt. Die Fallzahl der RCTs reichte von 27 zu 486 Probanden. Das Alter der Studienteilnehmer streute von 18 bis 69 Jahren.

41% der Teilnehmer waren kaukasischen Ursprungs.

#### *Interventionscharakteristik*

13 Studien wurden in die qualitative Analyse aufgenommen, die Studienlaufzeit reichte von 1 Monat bis 2 Jahren. Sechs Studien dauerten weniger als 6 Monate.

3 Studien verglichen low-carb Diäten mit verschiedenen Kontrolldiäten. Vier Studien verglichen low-fat mit low-carb, low-glycemic index oder high-fat Diäten.

Zwei Studien verglichen Vollkorn Diäten gegen raffiniertes Getreide.

Drei Studien verglichen multimodale Interventionen mit gewöhnlichem Lebensstil.

Eine Studie berichtete über Komedikation während der Intervention, eine andere Studie erwähnte die Supplementation von Multivitaminen. Acht Studien basierten auf isokalorischen Bedingungen. Alle Studien wurden ambulant durchgeführt.

Die beobachtete Dropout Rate war hoch innerhalb der Studien (von 6% bis 41%, median 21.5%).

Low-carb Diäten hatten höhere Dropout Raten als low-fat Diäten. Diäten welche Vollkornprodukte bevorzugten hatten die geringste Dropout Rate. Sieben Studien berichteten asymmetrische Dropout Raten.

### *Outcome*

Die Konzentration von CRP wurde in 10 RCTs berichtet, IL-6 in 7 RCTs, TNF- $\alpha$  in 4 RCTs, MCP-1 in 3 RCTs. Weitere inflammatorische Marker (e.g. IL-1 R, IL-18, ICAM-1 und PAI-1) wurden nur in einigen Studien berichtet und konnten daher nicht analysiert werden.

### *Risiko für Bias in den einzelnen Studien*

Sieben Studien berichteten wie Randomisierungslisten generiert wurden. Teilweise wurde auch angegeben wie die Randomisierung der Probanden durchgeführt wurde. Fünf Studien berichteten über die Verblindung des Studienpersonals. Weitere Details bietet auch Abbildung 2 und Abbildung 3 auf Seite 30-31 entnehmen.

### *Meta-Analyse*

Low-fat Diäten ( $29 \pm 2\%$  Energie von Fetten) reduzierten C-reaktives Protein verglichen mit Kontrolldiäten (SMD: -0.98; 95% KI: -1.6 bis -0.35; P = 0.002). Low-carb Diäten ( $23 \pm 10\%$  Energie von Kohlenhydraten; SMD: 0.33; 95% KI: -0.63 bis -0.03; P = 0.004) und multimodale Interventionen (SMD: -1.02; 95% KI: -1.97 bis -0.07; P = 0.04) induzierten signifikante Gewichtsabnahme. Low-carb Diäten reduzierten Insulin (SMD: -0.33; 95% KI: -0.63 bis -0.03; P = 0.03).

### **1.4.2. Studie 2**

Effects of high phenolic olive oil on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis

#### *Literatursuche*

1238 Treffer brachte die Literatursuche, ein weiterer Artikel wurde per Referenz Tracking angefügt. Nach der Beseitigung der Duplikate wurden 308 Abstracts gescreent. Davon stimmten 289 nicht mit den Einschlusskriterien überein.

7 Studien wurden ausgeschlossen weil die Kontrollgruppe ein anderes Öl zum Vergleich bekam. 3 weitere Artikeln wurden entfernt, da sie sich auf dieselbe Studie bezogen. Eine Studie berichtete nicht die definierten Zielparameter. Schließlich wurden 8 RCTs in die Meta- Analyse einbezogen.

#### *Studiencharakteristik*

Details sind der Originalarbeit zu entnehmen. (S. 42)

#### *Setting und Teilnehmercharakteristik*

8 von 19 geeigneten RCTs stammen aus Europa. Patienten wurden über Ambulanzen, Tageszeitungen, Universitäten und religiösen Stätten rekrutiert.

Drei Studien nahmen gesunde Teilnehmer auf. Gesunde Raucher, leicht hypertensive Patienten, Patienten mit stabiler Herzerkrankung und Männer mit vaskulären Erkrankungen wurden in RCTs aufgenommen.

Das Durchschnittsalter der Patienten reichte von 26 bis 70 Jahren (Median= 57,5 Jahre). Zwischen 0 und 100% der Teilnehmer waren weiblich (Median=54,5%)

#### *Interventionscharakteristik*

Alle Studie nutzten Crossover- Designs und verglichen bzw. untersuchte Olivenöl mit verschiedenen Mengen an phenolischen Bestandteilen.



Die tägliche Aufnahme der Phenole erreichte 0 bis 4 mg in der Kontrollintervention und 3 bis 31 mg in der Interventionsgruppe. Täglich wurden zwischen 25 und 76 ml Olivenöl eingenommen. Die Studiedauer reichte von 3 Wochen bis 3 Monate.

### *Outcome*

Zwei Studien ermittelten die Höhe des arteriellen Blutdrucks, 4 weitere oxidiertes LDL und 6 RCTs ermittelten jeweils die Höhe des Gesamtcholesterins, HDL, LDL und der Triglyzeride.

### *Risiko für Bias in den einzelnen Studien*

Alle bis auf eine Studie hatten ein unklares Risiko. Nur eine Studie berichtete über den Randomisierungsprozess. Die Verblindung des Studienpersonals wurde nur in einem RCT erwähnt. Zusammenfassend konnten nicht genügend Informationen für die Beurteilung des Risikos erfasst werden. Weitere Details erhalten Sie auf Seite 43.

### *Meta-Analyse*

Die Meta-Analyse zeigte mittlere Effekte für die Reduktion des systolischen Blutdrucks ( $n = 69$ ; SMD  $-0.52$ ; KI  $-0.77/-0.27$ ;  $p < 0.01$ ) und geringe Effekte für reduziertes oxLDL ( $n = 300$ ; SMD  $-0.25$ ; KI  $[-0.50/0.00]$ ;  $p = 0.05$ ) zugunsten der Interventionsgruppe. Es wurden keine Effekte für den diastolischen Blutdruck ( $n = 69$ ; SMD  $-0.20$ ; KI  $-1.01/0.62$ ;  $p = 0.64$ ); Malondialdehyd ( $n = 71$ ; SMD  $-0.02$ ; KI  $[-0.20/0.15]$ ;  $p = 0.79$ ), Gesamtcholesterin ( $n = 400$ ; SMD  $-0.05$ ; KI  $[-0.16/0.05]$ ;  $p = 0.33$ ); HDL ( $n = 400$ ; SMD  $-0.03$ ; KI  $[-0.14/0.08]$ ;  $p = 0.62$ ); LDL ( $n = 400$ ; SMD  $-0.03$ ; KI  $[-0.15/0.09]$ ;  $p = 0.61$ ); und Triglyzeride ( $n = 360$ ; SMD  $0.02$ ; KI  $[-0.22/0.25]$ ;  $p = 0.90$ ) gefunden.

### 1.4.3. Studie 3

Effects of yoga on cardiovascular disease risk factors : A systematic review and meta-analysis

#### *Literatursuche*

Die Literatursuche ergab 1510 Einträge, vier weitere Artikel wurden per Referenz Tracking angefügt. Nach der Beseitigung von Duplikaten wurden 956 Artikel gescreent. 857 mussten ausgeschlossen werden, da diese keine RCTs waren, die Studienteilnehmer hatten unzulässige Krankheitsbilder oder die Intervention basierte nicht eindeutig auf Yoga. Von 99 Volltexten wurden 46 ausgeschlossen, da diese nicht randomisiert waren. Ebenso wenn die Studienpatienten Diabetes mellitus Typ 1 hatten. Wenn Yoga nicht Hauptbestandteil der Intervention war, bzw. keine Yogahaltungen durchgeführt wurden, sind die Studien ausgeschlossen wurden. Ebenso wenn kein relevanter Zielparameter berichtet wurde.

53 Volltexte mit 48 RCTs waren letztendlich geeignet. Davon waren vier Studien nicht geeignet, da diese keine ausreichenden Daten für die Meta-Analyse beinhalteten. Schließlich wurden aus 49 Volltexten mit 44 RCTs eine Summe von 3168 Studienteilnehmern in die Analyse eingeschlossen.

#### *Studienteilnehmer und Setting*

Von den 44 RCTs waren 21 RCTs mit gesunden Teilnehmern durchgeführt worden. 12 RCTs beinhalteten nicht diabetische Teilnehmer mit hohem kardiovaskulären Risiko. (Bluthochdruck, Metabolisches Syndrom, Fettleibigkeit, Dyslipidämie, Insulinresistenz)

11 RCTs schlossen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein.

Die Fallzahlen reichten von 16 bis 420 Studienteilnehmern mit einem Median von 49. Das Alter der Studienteilnehmer reichte von 10 bis 75 Jahren (Median = 48,2 Jahre). 4 RCTs schlossen auch Kinder ein. Im Median waren 53,5% der Teilnehmer Frauen. 19 RCTs wurden in Indien, 8 in USA, 3 in UK, je 1 in Taiwan, China, Japan, Thailand, Schweden, Kuba, Jamaica durchgeführt.

Die Teilnehmer wurden über Kliniken, Ambulanzen und Praxen rekrutiert. Gesunde Teilnehmer hingegen aus Universitäten und Schulen, vom Arbeitsplatz, Armee, Kindertagesstätten.

### *Interventionscharakteristik*

24 der eingeschlossenen RCTs berichteten nicht ausführlicher über die Yoga Methodik.

7 erwähnten Hatha Yoga, die restlichen 13 verwendeten unterschiedliche Formen (Iyengar Yoga, Sudarshan Kriya Yoga, Kundalini Yoga, restoratives Yoga, Silver Yoga, Ashtanga Yoga, Viniyoga, Vinyasa Yoga, Yoga Synergy Water Sequence)

Alle RCTs beinhalteten physische Haltungen (Asanas), 33 RCTs verwendeten yogischen Atemübungen, 36 RCTs Entspannungsübungen, 18 RCTs beinhalteten Meditation, 9 RCTs integrierten Hinweise für Lebensstil. Die Studiendauer reichte von 3 Tagen bis zu 1 Jahr (Median 12 Wochen).

30 RCTs verglichen Yoga mit Standardversorgung oder Wartegruppe.

12 RCTs nutzten Bewegungsübungen als ihre Kontrollintervention. 6 nutzten psychologische Interventionen.

### *Outcome*

Der arterielle Blutdruck ist in 28 RCTs, die Herzfrequenz in 19, und die respiratorische Rate in 6 RCTs ermittelt worden. Abdominales Fett wurde in 10 RCTs, Blutfette in 16 RCTs und die Insulinresistenz in 17 RCTs ermittelt.

### *Risiko für Bias den einzelnen Studien*

6 RCTs berichteten über die Erzeugung der Randomisierungslisten.

Kein RCT machte Angaben zur Verblindung. Nur 2 Studien hatten in allen anderen Kriterien ein geringes Risiko.

Weitere Details bitte Abbildung 2 auf Seite 57 entnehmen.

### *Meta-Analyse*

Im Vergleich zu Standardbehandlung oder Wartegruppe bewirkte Yoga reduzierten systolischen (Mittelwertsdifferenz (MD) = -5.85 mm Hg; 95% Konfidenzintervall (KI) = -8.81, -2.89) und diastolischen Blutdruck (MD = -4.12 mm Hg; 95%; KI = - 6.55, - 1.69), reduzierte Herzfrequenz (MD = - 6.59 bpm; 95%; KI = - 12.89, - 0.28), reduzierte respiratorische Rate (MD = - 0.93 breaths/min; 95%; KI = - 1.70, - 0.15), reduzierten Taillenumfang (MD = - 1.95 cm; 95%KI = - 3.01, -0.89), reduzierte Taille/Hüft Ratio (MD = -0.02; 95%; KI = -0.03, -0.00), reduziertes Gesamtcholesterin (MD = -13.09 mg/ dl; 95%; KI = -19.60, -6.59), erhöhtes HDL-C (MD = 2.94 mg/dl; 95%; KI = 0.57, 5.31), reduziertes VLDL-C (MD = -5.70 mg/dl; 95%; KI = -7.36, -4.03), reduzierte Triglyzeride (MD = -20.97 mg/dl; 95%; KI = -28.61, -13.32), reduziertes HbA1c (MD = -0.45%; 95%; KI = -0.87, -0.02), und reduzierte Insulinresistenz (MD = -0.19; 95%; KI = -0.30, -0.08). Relativ zu Bewegung, verbesserte Yoga HDL-C (MD = 3.70 mg/dl; 95%; KI = 1.14, 6.26).

### 1.5. Diskussion

Die hier vorgestellten Arbeiten sind im Rahmen eines Forschungsverbundes zur „Integrativen Kardiologie und präventiven Gefäßmedizin“ (kurz CORONA, [www.corona-studie.de](http://www.corona-studie.de)) durchgeführt worden.

Da die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen in den westlichen und Schwellenländern rapide zunimmt, spricht die WHO bereits von einer Erkrankung mit epidemischem Ausmaß. Die Kosten für die Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen würden laut ökonomischen Prognosen bald die Budgets der westlichen Gesundheitssysteme übersteigen. Diese Entwicklung würde in Amerika nach Schätzungen in den nächsten Jahren zu enormen wirtschaftlichen Problemen führen<sup>19</sup>.

Das Problem erscheint jedoch nicht als unausweichliches, da man vor allem lebensstilbezogene Faktoren für diese Ausprägungen verantwortlich machen kann und diese grundsätzlich beeinflussbar sind.

Die eingangs vorgestellten Originalarbeiten prüfen mittels Meta-Analysen die Effektivität nicht-pharmakologischer und lebensstilbezogener Interventionen bei kardiovaskulären Erkrankungen, Bluthochdruck und metabolischem Syndrom.

Die erste Studie untersuchte die Wirkung verschiedener Diäten auf inflammatorische Marker in Patienten mit metabolischem Syndrom. Dem Inflammasom, im speziellen dem NLRP3-Inflammasom wird ein besonderer Stellenwert bei der Manifestation des metabolischen Syndroms und der Arteriosklerose zugesprochen<sup>20</sup>. Dabei konnten geringe reduzierende Effekte von low-fat Diäten auf die Konzentration von CRP gefunden werden.

Low-carb Diäten und multimodale Interventionen konnten eine signifikante Gewichtsreduktion induzieren. Eine Sensitivitätsanalyse ergab, dass der Effekt auf CRP auch von einer Gewichtsreduktion abhängig ist.

Da man bei metabolischen Syndrom von einer geringgradigen Inflammation ausgeht, stellt die gefundene Reduktion von CRP einen vorteilhaften Effekt dar.

In der zweiten Studie wurde die Effektivität von phenolhaltigem Olivenöl auf kardiovaskuläre Parameter untersucht. Dabei wurden mittlere Effekte auf den systolischen Blutdruck und geringe auf die Konzentration von oxLDL gefunden.

In der dritten Studie wurde eine umfangreiche Meta-Analyse für Yoga bei kardiovaskulärem Risiko erstellt. Dabei wurden 44 RCTs mit über 3000 Teilnehmern

untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Yoga systolischen und diastolischen Blutdruck, sowie das Gewicht, Respirationsrate, Bauchumfang, Cholesterin, HbA1c und die manifestierte Insulinresistenz senken kann. Zusammenfassend berichtete die Studie über klinisch bedeutsame Effekte von Yoga für kardiovaskuläre Zielparameter.

### **Limitationen**

Eine besondere Schwierigkeit stellt im Besonderen die Compliance der Patienten dar. Einige Studien berichten von Dropout Raten von bis zu 40%. Die Compliance kann durch Gruppentherapie verbessert werden. Weiterhin muss aber gezeigt werden, mit welchen Langzeiteffekten gerechnet werden kann. Optimalerweise geht man von einer nachhaltigen Veränderung des Lebensstils, wie ebenso der Wiederholung bestimmter Therapieelemente aus.

Weiterhin muss man die oft kleinen Fallzahlen und erhöhte Heterogenität der Studien als Limitation sehen. Bei der Bewertung des Risiko für Bias wurde dieses von den Autoren überwiegend als unklar eingestuft. Generell verteilt sich die Risiko für Bias Bewertung ähnlich anderen (pharmakologischen) RCTs.

Zusammenfassend konnte durch Interventionen mit Elementen aus lebensstilbasierter Therapie eine geringe bis mittelgradige Verbesserung klinisch relevanter Parameter erzielt werden und auch die Lebensqualität gesteigert werden. Diese Ko-interventionen fanden hauptsächlich in Kombination mit konventionellen leitliniengestützten Interventionen statt. Die vorliegende Arbeit empfiehlt daher eine integrative Herangehensweise bei kardiovaskulären Erkrankungen. Dies wird auch gestützt durch die grundlagenwissenschaftlichen Belege, dass der Lebensstil ein wichtiger Prädiktor der Pathomechanismen von koronaren Herzerkrankung, Diabetes mellitus Typ II und metabolischem Syndrom darstellt. So können Patienten mit ihrer Erkrankung zusammenhängende Prognosen verbessern. Bei einigen Patienten können Blutdruck-Medikamente und orale Antidiabetika reduziert oder sogar abgesetzt werden.

In seiner Gesamtheit sollte daher auf kardiologische Parameter wie 24h ABPM, metabolische Parameter wie Glucose, HOMA-IR und inflammatorische Parameter wie CRP geachtet werden. Psychometrische Daten, wie Depressivität und Lebensqualität sollten ebenso in die Gesamtbeurteilung und Therapieplanung einbezogen werden.

Dabei können systemweite Daten integriert werden und gezielte Therapiemaßnahmen unternommen werden. So können Therapien wie Yoga zahlreiche klinische Parameter verbessern. Hoch-phenolisches Olivenöl kann dagegen metabolisch relevante Parameter wie oxLDL reduzieren und so pathologische Endothelregulationen, Immunreaktionen und oxidativen Stress reduzieren.

## 1.6. Abkürzungsverzeichnis

CRP	C-reaktives Protein
KI	Konfidenzintervall
HDL	High-density lipoprotein
HOMA-IR	Homeostatic model assessment insulin resistance
(ox)LDL	Low-density lipoprotein (ox= oxidized)
MD	Mean difference
RCT	Randomized controlled trial
SMD	Standard mean difference



## 1.7. Literaturverzeichnis

1. Community research and development information service. [http://www.cordis.europa.eu/home\\_en.html](http://www.cordis.europa.eu/home_en.html)
2. Voelter-Mahlknecht S. Epigenetic associations in relation to cardiovascular prevention and therapeutics. *Clin Epigenetics* [Internet] 2016;8(1):4. Available from: <http://www.clinicalepigeneticsjournal.com/content/8/1/4>
3. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* [Internet] 2012 [cited 2016 Sep 29];489(7414):57–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955616>
4. WHO. Obesity and overweight. Fact sheet No. 311. 2013;
5. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* [Internet] 2006 [cited 2014 Jan 28];6(7):508–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16778830>
6. The challenge of cardiovascular disease - quick statistics. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases/data-and-statistics> 2016;
7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* [Internet] [cited 2015 Jan 27];364(9438):937–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364185>
8. Holme I, Retterstøl K, Norum KR, Hjermann I. Lifelong benefits on myocardial infarction mortality: 40-year follow-up of the randomized Oslo diet and antismoking study. *J Intern Med* 2016;
9. Pischke CR, Weidner G, Elliott-eller M, Ornish D. Lifestyle changes and clinical profile in coronary heart disease patients with an ejection fraction of  $\leq 40\%$  or  $\geq 40\%$  in the Multicenter Lifestyle Demonstration Project. 2007;9:928–34.
10. Ornish D. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? :129–33.
11. Gohlke H, Albus C, Bönner G, et al. Leitlinie Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen. 2007;(September 2007). Available from: [www.dgk.de](http://www.dgk.de)
12. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Impact of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention on long-term cardiovascular end points in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE

- Trial). *Am J Cardiol* [Internet] 2009 [cited 2016 Jun 23];104(1):1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19576311>
13. Hyman MA, Ornish D, Roizen M. Lifestyle medicine: treating the causes of disease. *Altern Ther Health Med* 2009;15(6):12–4.
  14. Martínez-González MA, Sánchez-Tainta A, Corella D, et al. A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *Am J Clin Nutr* 2014;100 Suppl:320S–8S.
  15. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacol Res* [Internet] 2012 [cited 2013 May 22];65(6):577–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22449789>
  16. Field T. Complementary Therapies in Clinical Practice Yoga research review. *Complement Ther Clin Pract* [Internet] 2016;24:145–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2016.06.005>
  17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses : the PRISMA statement. 2009;339(august):332–6.
  18. Furlan AD, Pennick V, Bombardier C, van Tulder M. 2009 updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Back Review Group. *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet] 2009;34(18):1929–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19680101>
  19. RJ S. Let them go bankrupt, soon. *Solving Social Security and Medicare*. Newsweek 2009;
  20. Vandanmagsar B, Youm Y, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* [Internet] 2011;17(2):179–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2279>

## 2. Liste der ausgewählten Publikationen

Impact Factor (IF) nach Thompson Reuters, Journal Citations Report, ISI Web of Knowledge, Stand 2016

### Publikation 1:

**„Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome - a systematic review and meta analysis“**

Nico Steckhan, Christoph-Daniel Hohmann, Christian Kessler, Gustav Dobos, Andreas Michalsen, Holger Cramer (2016)

Nutrition 32 (3): 338-48

DOI: 10.1016/j.nut.2015.09.010

PMID: 26706026

Impact Factor: 2,926 (5-jähriger IF: 3,026)

### Publikation 2:

**„Effects of high phenolic olive oil on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis“**

Christoph-Daniel Hohmann, Holger Cramer, Andreas Michalsen, Christian Kessler, Nico Steckhan, Kyung-Eun Choi, Gustav Dobos (2015)

Phytomedicine 22 (6): 631-40

DOI: 10.1016/j.phymed.2015.03.019

PMID: 26055128

Impact Factor: 3,126 (5-jähriger IF: 3,373)

### Publikation 3:

**„Effects of yoga on cardiovascular disease risk factors : A systematic review and meta-analysis“**

Holger Cramer, Romy Lauche, Heidemarie Haller, Nico Steckhan, Andreas Michalsen, Gustav Dobos (2014)

International Journal of Cardiology 173 (2): 170-83

DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.02.017

PMID: 24636547

Impact Factor: 4,638 (5-jähriger IF: 4,468)

### **3. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen**

#### **3.1. Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome - a systematic review and meta-analysis**

N. Steckhan, C.-D. Hohmann, C. Kessler, G. Dobos, A. Michalsen, and H. Cramer, "Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome - a systematic review and meta analysis," *Nutrition*, vol. 32, no. 3, pp. 338–48, Oct. 2015.

DOI: [10.1016/j.nut.2015.09.010](https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.010)

























### **3.2. Effects of high phenolic olive oil on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis**

C. D. Hohmann, H. Cramer, A. Michalsen, C. Kessler, N. Steckhan, K. Choi, and G. Dobos, "Effects of high phenolic olive oil on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis," *Phytomedicine*, vol. 22, no. 6, pp. 631–640, Jun. 2015.

DOI: [10.1016/j.phymed.2015.03.019](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.03.019)

























**3.3. Effects of yoga on cardiovascular disease risk factors : A systematic review and meta-analysis**

H. Cramer, R. Lauche, H. Haller, N. Steckhan, A. Michalsen, and G. Dobos, "Effects of yoga on cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis.," *Int. J. Cardiol.*, vol. 173, no. 2, pp. 170–83, May 2014.

DOI: [10.1016/j.ijcard.2014.02.017](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.02.017)































#### **4. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf ist in der elektronischen Version der Dissertation aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.






## 5. Vollständige Publikationsliste

### Publikationen:

**Steckhan N**, Hohmann C-D, Kessler C, Dobos G, Michalsen A, Cramer H. Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome - a systematic review and meta analysis. *Nutrition*. 2015;1-11. doi:10.1016/j.nut.2015.09.010.

Hohmann CD, Cramer H, Michalsen A, Kessler C, **Steckhan N**, Choi K, Dobos G, et al. Phytomedicine Effects of high phenolic olive oil on cardiovascular risk factors : A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2015;22(6):631-640. doi:10.1016/j.phymed.2015.03.019.

Cramer H, Lauche R, Haller H, **Steckhan N**, Michalsen A, Dobos G. Effects of yoga on cardiovascular disease risk factors : A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):170-183. doi:10.1016/j.ijcard.2014.02.017.

Cramer H, Haller H, Lauche R, **Steckhan N**, Michalsen A, Dobos G. A Systematic Review and Meta-Analysis of Yoga for Hypertension. 2014;27(September). doi:10.1093/ajh/hpu078.

Zimmermann-Viehoff F\*, **Steckhan N\***, Meissner K, Deter H-C, Kirschbaum C. Influence of a Suggestive Placebo Intervention on Psychobiological Responses to Social Stress: A Randomized Controlled Trial. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2015;1-7. doi:10.1177/2156587215588642. (\*equally contributed)

### Zeitschriftenbeiträge:

„Soja/Genistein: Eine kontroverse Angelegenheit – Prävention und Behandlung von Brustkrebs mit Phytoöstrogenen“

Zeitschrift für Phytotherapie (2013)  
34 (03): 126-128  
DOI: 10.1055/s-0032-1331496

### Poster:

“Fasting induces global changes in gene expression in patients with metabolic syndrome“

Berlin Institute of Health Symposium 2016 'Exploring Systems Medicine'

“Ayurvedic versus conventional dietary and lifestyle counseling for mothers with burnout-syndrome: A randomized controlled pilot study“

8th European Congress for Integrative Medicine 2015  
European Journal of Integrative Medicine 2015

Manuskripte in Bearbeitung/Peer-Review:

„Fasting induces global changes in gene expression in patients with metabolic syndrome“ (submitted October 2016, PLoS One)

“Mind-Body Medicine and Lifestyle Modification in Supportive Cancer Care: a Cohort Study on a Day Care Clinic Program for Cancer Patients” (submitted October 2016, Psych-Ocology)

„Effects of fasting therapy in overweight patients with type-2 diabetes – a randomized controlled explorative study“ (minor revision)

„Ayurvedic versus conventional dietary and lifestyle counseling for mothers with burnout-syndrome: A randomized controlled pilot study“ (submitted December 2016)

„The influence of a lifestyle modification program on hairsteroids of patients with cardio-metabolic risk“  
(in Kooperation mit AG Biopsychologie TU Dresden; Prof. Kirschbaum, T. Stalder)

„The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with gynecological cancer: a randomized cross-over pilot study“

„Monday is Fasting Day – Results of a Non-Randomized Controlled Clinical Pilot Trial on 8 weeks of Intermittent Fasting (MIFT-Trial)“

„Effects of phlebotomy on hypertension“

## 6. Eidesstaatliche Versicherung und Anteilserklärung

„Ich, Nico Steckhan, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [...] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

Nico Steckhan hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1:**

Nico Steckhan, Christoph-Daniel Hohmann, Christian Kessler, Gustav Dobos, Andreas Michalsen, Holger Cramer

***Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome - a systematic review and meta analysis***

Nutrition, 2015

Beitrag im Einzelnen:

Erstautorenschaft

Idee, Konzeption und Hypothese entstammen von Nico Steckhan. Durchführung der systematischen Übersicht und Meta- Analyse erfolgte durch Nico Steckhan. Das Manuskript wurde ebenfalls von Nico Steckhan angefertigt. Ebenso erfolgte die Einreichung bei einem Fachjournal durch Nico Steckhan.

**Publikation 2:**

C.D. Hohmann, H. Cramer, A. Michalsen, C. Kessler, N. Steckhan, K. Choi, G. Dobos

***Effects of high phenolic olive oil on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis***

Phytomedicine, 2015

Beitrag im Einzelnen:

Coautorenschaft

Durchführung der systematischen Übersicht und Meta- Analyse.

- Screening der Volltexte/ Datenerhebung
- Studiencharakteristik/ Datenauswertung
- Evaluation des Risiko für Bias/ Dateninterpretation
- Beitrag zum Manuskript

**Publikation 3:**

Holger Cramer, Romy Lauche, Heidemarie Haller, Nico Steckhan, Andreas Michalsen, Gustav Dobos

***Effects of yoga on cardiovascular disease risk factors : A systematic review and meta-analysis***

International Journal of Cardiology, 2014

Beitrag im Einzelnen:

Coautorenschaft

Durchführung der systematischen Übersicht und der Risiko für Bias Bewertung

- Screening der Volltexte/ Datenerhebung
- Studiencharakteristik/ Datenauswertung
- Evaluation des Risiko für Bias/ Dateninterpretation

- Beitrag zum Manuskript

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der  
betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---



## 7. Danksagung

Ich möchte zuallererst die Gelegenheit nutzen und mich bei meinem Doktorvater und Mentor Prof. Michalsen für die Möglichkeit in seiner Arbeitsgruppe zu promovieren recht herzlich bedanken. Außerdem möchte ich dem CORONA Forschungsverbund für die Unterstützung bei der Durchführung der bi-zentrischen, methodisch-multimodalen klinischen randomisierten Studie, in der diese Arbeiten eingebettet sind, danken. Dies beinhaltet neben der Stiftung im Besonderen Herrn Prof. Gustav Dobos und PD Dr. Holger Cramer, der durch seinen wissenschaftlichen Rat unverzichtbar für mich war.

Ebenso möchte ich dem Team der Naturheilkunde, Forschung sowie Klinik, einen besonderen Dank aussprechen. Ich könnte mir tatsächlich keine bessere Atmosphäre unter Kollegen vorstellen. Die Kollegen sind für mich vielmehr Freunde geworden und somit habe ich stets Freude bei der Arbeit gehabt.

Das interdisziplinäre Arbeiten hat mich sehr inspiriert und ich konnte dadurch viele Methoden kennenlernen, Forschungskooperationen aufbauen und Forschungsideen entwickeln. Letztendlich ist dies eindeutig auch auf Herrn Michalsen, der mir großen gestalterischen Freiraum gab, zurückzuführen. Außerdem haben mich die Gespräche mit Herrn Dr. Stange und Dr. Uehleke angeregt und geführt. Weiterhin sei Herrn PD Dr. Holger Cramer und Dr. Christian Kessler für den wissenschaftlichen Input und das Korrekturlesen dieser Arbeit gedankt.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern und meiner Freundin sowie ihren Eltern für die zahlreichen Aufmunterungen und Hilfestellungen vor Allem auch während besonders herausfordernden Zeiten danken.