

Prospektive unkontrollierte klinische Studie zur Wirksamkeit von  
ambulantem Heilfasten nach Otto Buchinger auf Schmerz,  
Befindlichkeit, Gelenkfunktion und paraklinische  
Entzündungsparameter bei Patienten mit Arthrose

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der

Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Katrin Stoy,

geboren am 08. November 1982 in Bremerhaven

2012

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Peter Oelzner, kommissarischer Leiter des Funktionsbereiches Rheumatologie & Osteologie der Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinik Jena, Erlanger Allee 101, 07740 Jena
2. Gutachter: Prof. Dr. Gustav J. Dobos, Klinik für Naturheilkunde u. Integrative Medizin, Kliniken Essen-Mitte, Knappschafts-Krankenhaus, Am Deimelsberg 34a, 45276 Essen
3. Gutachter: PD Dr. Rainer Brenke, Hermsdorfer Straße 31, 13469 Berlin (Reinickendorf)

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05. November 2013

Für meinen Opa Karl-Heinz Stoy (1919 – 2012) und  
meine Professorin Prof. Dr. med. Christine Uhlemann (1946 – 2010)

# INHALTSVERZEICHNIS

<b><u>INHALTSVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>IV</u></b>
<b><u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>VIII</u></b>
<b><u>1 ZUSAMMENFASSUNG.....</u></b>	<b><u>1</u></b>
<b><u>2 EINLEITUNG.....</u></b>	<b><u>4</u></b>
<b>2.1.SCHMERZ UND ENTZÜNDUNG.....</b>	<b>4</b>
2.1.1 DEFINITION SCHMERZ.....	4
2.1.2 SCHMERZARTEN/ - QUALITÄTEN.....	4
2.1.3 NOZIZEPTION – PERIPHER.....	5
2.1.4 NOZIZEPTION – ZENTRAL.....	7
2.1.5 ENTZÜNDUNGSMECHANISMEN UND SCHMERZ.....	8
<b>2.2 ARTHROSE.....</b>	<b>10</b>
2.2.1 DEFINITION.....	10
2.2.2 EPIDEMIOLOGIE.....	10
2.2.3 EINTEILUNG/ÄTIOLOGIE.....	11
2.2.4 URSACHEN/PATHOGENESE.....	12
2.2.5 KLINIK.....	14
2.2.6 DIAGNOSTIK.....	15
2.2.7 THERAPIE.....	18
2.2.7.1 Nicht-medikamentöse Therapie.....	19
2.2.7.2 Medikamentöse Therapie.....	20
2.2.7.3 Operative Therapie.....	30
<b>2.3 HEILFASTEN.....</b>	<b>34</b>
2.3.1 BEGRIFF UND GESCHICHTE DES FASTENS, FASTENFORMEN.....	34
2.3.2 PHYSIOLOGIE DES FASTENS UND WIRKUNG.....	36
2.3.3 DURCHFÜHRUNG.....	39
2.3.4 INDIKATIONEN.....	40
2.3.5 KONTRAINDIKATIONEN, ABBRUCHKRITERIEN.....	41
2.3.6 NEBENWIRKUNGEN.....	41
<b><u>3 ZIELE DER STUDIE/HYPOTHESEN.....</u></b>	<b><u>43</u></b>

---

<b>4 MATERIAL UND METHODIK.....</b>	<b>44</b>
<b>4.1 STUDIENTEILNEHMER.....</b>	<b>44</b>
<b>4.2 EINSCHLUSSKRITERIEN.....</b>	<b>44</b>
<b>4.3 AUSSCHLUSSKRITERIEN.....</b>	<b>44</b>
<b>4.4 DEMOGRAPHISCHE DATEN.....</b>	<b>45</b>
4.4.1 STRUKTURMERKMALE.....	45
4.4.2 ART DER ARTHROSE.....	48
4.4.3 MEDIKATION.....	48
<b>4.5 BEWERTUNGSKRITERIEN.....</b>	<b>49</b>
4.5.1 SCHMERZ.....	49
4.5.1.1 Schmerzintensität – Visuelle Analogskala (VAS) global.....	49
4.5.1.2 Schmerzintensität – Visuelle Analogskala (VAS) spezifisch.....	49
4.5.1.3 Pressure Pain Threshold (PPT) – positive tender points.....	50
4.5.1.4 Analgetika-Konsum.....	50
4.5.2 PATIENTENZENTRIERTE MAßE.....	51
4.5.2.1 SF-36 (Short form – 36).....	51
4.5.2.2 WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthrosis Index).....	51
4.5.3 GELENKFUNKTION (NEUTRAL-NULL-DURCHGANGSMETHODE).....	52
4.5.4 ERNÄHRUNGSGEWOHNHEITEN (DIETARY HISTORY).....	52
4.5.5 KLINISCHE PARAMETER.....	53
4.5.5.1 Autonome Parameter (Blutdruck und Puls).....	53
4.5.5.2 Body-Mass-Index (BMI).....	53
4.5.5.3 Bauchumfang.....	53
4.5.6 LABORPARAMETER.....	53
<b>4.6 KONTROLLZEITPUNKTE.....</b>	<b>54</b>
<b>4.7 BEHANDLUNGSABLAUF.....</b>	<b>55</b>
<b>4.8 STATISTISCHE PRÜFMETHODIK.....</b>	<b>57</b>
<b>4.9 ERLÄUTERUNG DER DARSTELLUNG IN TABELLEN UND ABBILDUNGEN.....</b>	<b>57</b>
<b>5 ERGEBNISSE.....</b>	<b>58</b>
<b>5.1 SCHMERZ.....</b>	<b>58</b>
5.1.1 VISUELLE ANALOGSKALA (VAS) – GLOBAL.....	58
5.1.2 VISUELLE ANALOGSKALA (VAS) – SPEZIFISCH.....	60
5.1.2.1 VAS – spezifisch, Belastungsschmerz.....	60
5.1.2.2 VAS – spezifisch, Anlaufschmerz.....	61
5.1.2.3 VAS – spezifisch, Ruheschmerz.....	62

---

5.1.3 DRUCKALGOMETRIE (PRESSURE PAIN THRESHOLD (PPT)).....	63
5.1.4 ANALGETIKAKONSUM.....	64
<b>5.2 PATIENTENZENTRIERTE PARAMETER.....</b>	<b>65</b>
5.2.1 SHORT FORM 36 (SF-36) .....	65
5.2.1.1. Physical und Mental Component Score (PCS, MCS).....	65
5.2.2 WESTERN ONTARIO AND MCMASTERS UNIVERSITIES ARTHROSEINDEX (WOMAC) .....	69
5.2.2.1 Vergleich Patienten mit Arthrose / Patienten ohne Arthrose.....	70
5.2.2.2 Vergleich Arthrosetypen.....	71
5.2.2.3 Vergleich Krankheitsdauer .....	72
<b>5.3 GELENKFUNKTION (NEUTRAL-NULL-DURCHGANGSMETHODE).....</b>	<b>73</b>
<b>5.4 ERNÄHRUNGSGEWOHNHEITEN (DIETARY HISTORY) .....</b>	<b>75</b>
<b>5.5 KLINISCHE PARAMETER .....</b>	<b>77</b>
5.5.1 AUTONOME PARAMETER (BLUTDRUCK UND PULS).....	77
5.5.1.1 Puls.....	77
5.5.1.2 Blutdruck.....	77
5.5.2 BODY-MASS-INDEX (BMI) .....	78
5.5.3 BAUCHUMFANG (BU) .....	80
<b>5.6 LABORPARAMETER.....</b>	<b>82</b>
5.6.1 PARAMETER ZUR LABORCHEMISCHEN ÜBERWACHUNG DER STUDIENTEILNEHMER .....	82
5.6.2 ADVANCED GLYCATION ENDPRODUCTS (AGE) UND REZEPTOR FÜR AGE (RAGE) .....	84
5.6.3 C-REAKTIVES PROTEIN (CRP) UND INTERLEUKIN-6 (IL-6).....	86
<b><u>6 DISKUSSION.....</u></b>	<b><u>91</u></b>
6.1 STRUKTURMERKMALE.....	92
6.2 SCHMERZ .....	92
6.3 GELENKFUNKTION .....	97
6.4 LEBENSQUALITÄT/BEFINDLICHKEIT .....	99
6.5 BMI, BAUCHUMFANG, ERNÄHRUNG IM ALLGEMEINEN.....	101
6.6 LABORPARAMETER.....	103
6.7 ARZT-PATIENTEN-INTERAKTION UND PLACEBO-/NOCEBO-EFFEKT.....	108
6.8 CAM-VERFAHREN .....	110
6.9 KRITISCHE BEMERKUNGEN/ PROBLEME EINES RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS (RCT) ZU ERNÄHRUNG .....	111
6.10 VERBESSERUNGSVORSCHLÄGE/LIMITATIONEN DER STUDIE .....	112
<b><u>7 SCHLUSSFOLGERUNGEN.....</u></b>	<b><u>115</u></b>

---

<b>8 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>XII</b>
<b>9 ANHANG.....</b>	<b>XXXII</b>
<b>9.1 ERHEBUNGS- UND INFORMATIONSMATERIALIEN (BEIGEFÜGT AUF CD) .....</b>	<b>XXXII</b>
9.1.1 ORGANISATION.....	XXXII
9.1.2 INFORMATIONSMATERIALIEN.....	XXXII
9.1.3 ERHEBUNGSMATERIALIEN.....	XXXII
<b>9.2 DANKSAGUNG .....</b>	<b>XXXIV</b>
9.3 LEBENS LAUF .....	XXXVII
<b>9.4 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>XLI</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
a.G.	aufgrund
AGE	Advanced Glycation Endproduct
ÄGHE	Ärztegesellschaft Heilfasten und Ernährung e.V.
ALAT	Alanin-Aminotransferase (=GPT)
ASAT	Aspartat-Aminotransferase (=GOT)
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Aufbautag
ATP	Adenosintriphosphat
b.B.	bei Bedarf
BE	Blutentnahme
BL	baseline
BMI	Body-Mass-Index
BP	Bodily Pain
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BU	Bauchumfang
BZ	Blutzucker
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CA	Coxarthrose
CAM	Complementary and Alternative Medicine
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
Cl	Chlorid
CML	N-epsilon-Carbomethyllysin
COX	Cyclooxygenase
CR	Caloric Restriction
CrP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DD	Differentialdiagnose
Dfa	Deutsche Fastenakademie
d.h.	das heißt
die	dies (lat. = Tag)
diastol.	Diastolisch
DIP	Distales Interphalangealgelenk
DSG	Daumensattelgelenk
DSS	Druckschmerzschwelle
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme linked Immunoabsorbent Assay
esRAGE	endogenous secreted RAGE
EULAR	European League Against Rheumatism
ET	Entlastungstag
et al.	et alri
FMS	Fibromyalgiesyndrom
FSU	Friedrich-Schiller-Universität Jena
FT	Fastentag



---

f.u.	follow up (Nachuntersuchung)
GA	Gonarthrose
ggf.	gegebenenfalls
GGT	Gamma Glutamyl Transferase
GH	Growth Hormon, General Health
Hb	Hämoglobin
HDL	High density lipoprotein
HF	Herzfrequenz
Hk	Hämatokrit
hs-CrP	high sensitivity C-reaktives Protein
HWS	Halswirbelsäule
HWZ	Halbwertszeit
IL	Interleukin
i.m.	intramuskulär
insbes.	insbesondere
i.P.	im Plasma
i.U.	im Urin
i.v.	intravenös
ISG	Iliosakralgelenk
J.	Jahr(e)
K	Kalium
kcal	Kilokalorie
KG	Körpergewicht
kg/s	Kilogramm pro Sekunde
KHD	Krankheitsdauer
KHK	Koronare Herzkrankheit
kp/cm <sup>2</sup>	Kilopond pro Quadratzentimeter
LDL	Low density lipoprotein
LOX	Lipoxygenase
LWS	Lendenwirbelsäule
M	Median
m	männlich
M.	Musculus
Max.	Maximum
max.	maximal
MBM	Mind-Body-Medicine
MCS	Mental Component Score
Mg	Magnesium
MH	Mental health
Min.	Minimum
min.	minimal/Minute
mind.	mindestens
mm	Millimeter
MPO	Myeloperoxidase
MRT	Magnetresonanztomografie
MV	Mittelwert (mean value)
N/n	Anzahl
Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
neg.	negativ
NFkB	Nuclear Factor kappa B

---

NGF	Nerve growth factor
NHV	Naturheilverfahren
NNDM	Neutral-Null-Durchgangsmethode
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
o.B.	ohne pathologischen Befund
o.g.	oben genannt/-e
OSG	Oberes Sprunggelenk
PA	Polyarthrose der Hände
Pat.	Patient/-en
PCS	Physical Component Score
PF	Physical Functioning
pH	pondus Hydrogenii
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
Pkt.	Punkt(e)
PmA	Patient/-in/-en mit Arthrose
PNS	Peripheres Nervensystem
PoA	Patient/-in/-en ohne Arthrose
PPT	Pressure Pain Threshold
Q.	Quartil
RA	Rheumatoide Arthritis
RAGE	Rezeptor für AGE
RE	Role Emotional
RP	Role Physical
RR	Blutdruck gemessen nach Riva-Rocci in mmHg
S	Sekunde
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
sen.	Senior
SF	Social Functioning
SF-36	Short Form 36-Questionnaire
s.o.	siehe oben
sog.	sogenannte
SP	Substanz P
sRAGE	soluble RAGE
s.u.	siehe unten
supp.	Suppositorium
SYSADOA	symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis
system.	systemisch
systol.	systolisch
Tab.	Tabelle
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
TD	Trapezius descendens
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
TEP	Totalendoprothese
TG	Triglyzerid/-e
TNF	Tumornekrosefaktor
TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
TrkA	Tyrosinkinase A Rezeptor
TRPV1	Transient receptor potential V1
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TTS	transdermales therapeutisches System

---

tw.	teilweise
u.a.	und andere/-s
u.U.	unter Umständen
u.v.m.	und viele(s) mehr
v.a.	vor allem
VAS	visuelle Analogskala
vs.	versus
VT	Vitality
w	weiblich
Wo.	Woche/-n
WOMAC	Western Ontario and McMasters Universities Arthroseindex
z.A.	zum Ausschluss
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZP	Zeitpunkt

## 1 Zusammenfassung

**Einführung:** In der vorliegenden Arbeit wurde eine Analyse der Wirkung des Heilfastens nach Otto Buchinger auf Patienten mit Arthrose vorgenommen. In einer prospektiven, unkontrollierten klinischen Beobachtungsstudie im ambulanten Setting wurden insbesondere die Auswirkungen auf Schmerzen, Gelenkfunktion und Befindlichkeit bei Patienten mit Polyarthrose der Hände, Cox- oder Gonarthrose untersucht. Eine Vorgängerstudie war bereits von S. Schmidt veröffentlicht worden (2010).

**Fragestellung:** Ist ambulant durchgeführtes Heilfasten nach Otto Buchinger eine Therapieoption zur Verbesserung von Schmerzen, Befindlichkeitsstörungen und Funktionseinschränkungen bei Patienten mit Arthrose (PmA) (Polyarthrose der Hände, Cox-, Gonarthrose)? Bestehen eventuelle Verbesserungen auch einen, drei und vier Monate nach Beendigung der Therapie fort? Stehen die klinischen Verbesserungen in Zusammenhang mit Serumkonzentrationen von AGE, RAGE, CrP und IL-6?

**Methodik:** Im Rahmen der prospektiven, klinischen Studie wurden n = 30 Patienten mit Arthrose (PmA; 28 w, 2 m) der Kellgren-Stadien I bis III (n = 12 Polyarthrose der Hände, n = 9 Coxarthrose, n = 9 Gonarthrose) und n = 9 Patienten ohne Arthrose (PoA; 6 w, 3 m) beobachtet. Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 37 und 72 Jahren. Aus organisatorischen Gründen erfolgte die Durchführung in Kleingruppen von drei bis fünf Teilnehmern über einen Zeitraum von insgesamt 58 Wochen. Der Beobachtungszeitraum pro Teilnehmer betrug jeweils 20 Wochen/5 Monate. Alle Teilnehmer erhielten zunächst eine Voruntersuchung (baseline, -1). Zwei Wochen darauf erfolgte die zweiwöchige Therapie mittels Heilfasten, während der die Teilnehmer alle zwei Tage medizinisch überwacht wurden (Tag 1 bis 15). Vier (I), zwölf (III) und 16 (IV) Wochen nach der Intervention wurden Nachuntersuchungen (follow ups) durchgeführt. Während der Intervention erfolgten Erhebungen von globaler Schmerzintensität, Belastungs-, Anlauf- und Ruheschmerz mittels Visueller Analogskala (VAS), Messung der Druckschmerzschwelle bzw. Pressure Pain Threshold (DSS, PPT) und Erfassung des Analgetika-Konsums. Die Befindlichkeit wurde mittels der Fragebögen SF-36 und WOMAC-Arthrose Index erfasst, die Ernährungsgewohnheiten mittels dietary-history-Fragebogen. Zur Messung der Gelenkfunktion von Fingern, Knie bzw. Hüfte wurde die Neutral-Null-Durchgangsmethode (NNDM) angewendet. Body-Mass-Index (BMI), Bauchumfang (BU), Puls und Blutdruck (RR) wur-

den registriert, ebenso wie laborchemische Parameter. Diese umfassten Blutbild, CrP, BSG, Na, K, Ca, Cl, Mg, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, ALAT, ASAT,  $\gamma$ -GT, Bilirubin (gesamt), Albumin, Blutzucker, Cholesterin, HDL, LDL, Triglyzeride, CML und sRAGE (jeweils im Serum) sowie Ketonkörper (im Urin). In einer Subgruppe (n = 27 Pat., davon n = 21 PmA, n = 6 PoA) erfolgte zudem die Bestimmung von IL-6 (im Serum).

**Ergebnisse:** Globale Schmerzintensität, ebenso wie Belastungs-, Anlauf- und Ruheschmerz konnten im Fasten- und gesamten Studienzeitraum signifikant gesenkt werden. Die Druckschmerzschwelle lag im Vergleich zu Patienten *ohne* Arthrose bei weniger Patienten *mit* Arthrose im physiologischen Bereich von  $> 2 \text{ kg/cm}^2$ .

Die Gelenkfunktion (Neutral-Null-Durchgangsmethode) konnte für Polyarthrose der Hände in den Gelenken DIP II-IV und PIP IV (jeweils Flexion), für Gonarthrose in der Flexion und für Coxarthrose in der Innenrotation im gesamten Studienverlauf signifikant verbessert werden.

Die WOMAC Scores (Gesamt/ Schmerz/ Steifigkeit/ Funktion; niedrige Werte = wenig Beeinträchtigung) wurden im Fastenverlauf und im gesamten Studienzeitraum signifikant verbessert.

Als weiterer Zielparameter wurde der orale Analgetikakonsum registriert. Die Dosis wurde reduziert, jedoch konnten die Patienten nach Bedarf Gebrauch von Analgetika machen. Der Konsum wurde in einigen Subgruppen im follow up erhöht, weswegen die Aussagekraft der Schmerzparameter differenziert betrachtet werden muss.

Im SF-36 (hohe Werte = hohes Maß an Gesundheit) zeigten sich sowohl bei den PmA als auch bei den PoA im Physical Component Score niedrigere Werte als die der Normpopulation. Im gesamten Studienverlauf war eine signifikante Zunahme bei den PmA zu verzeichnen, wohingegen die Veränderungen der PoA trendartig waren. Im Mental Component Score zeigten sich in beiden Gruppen trendartige Veränderungen.

BMI und Bauchumfang konnten im Fasten- und gesamten Studienzeitraum signifikant reduziert werden. Die Ernährungsgewohnheiten änderten sich dahingehend, dass der Obst- und Gemüsekonsum gesteigert, der Fleischkonsum reduziert wurde.

Blutdruck- und Pulswerte lagen im gesamten Studienzeitraum im Normbereich.

Laborchemisch wurden weder Elektrolytentgleisungen noch Hypoglykämien registriert. Harnsäure, Transaminasen und Ketonkörper (i.U.) stiegen im Fastenzeitraum klinisch nicht relevant an und waren im follow up in jeweilige Normbereiche rückläu-

fig. Gesamt- und LDL-Cholesterin konnten im Fastenzeitraum normalisiert werden, lagen jedoch im follow up erneut über den jeweiligen Normwerten. CrP war zum Zeitpunkt 8 maximal, jedoch klinisch nicht relevant erhöht und zeigte sich im follow up rückläufig. Im Fastenverlauf zeigte sich eine Reduktion der Leukozytenzahlen (signifikant zwischen 11 und 15) mit signifikantem Wiederanstieg mit Re-Alimentation. Serum-Konzentrationen von CML und sRAGE wurden im Fastenzeitraum signifikant gesenkt. Dies ließ sich für CML auch für den gesamten Studienzeitraum nachweisen.

**Schlussfolgerungen:** Zweiwöchiges ambulantes Heilfasten nach der Methode Otto Buchingers konnte Schmerzen, Gelenkfunktion und Befindlichkeit bei Patienten mit Arthrose der Finger, Knie oder Hüfte der Kellgren-Stadien I bis III signifikant verbessern. Die modifizierten Werte waren auch im follow up noch nachweisbar. Eine signifikante Reduktion von BMI und BU konnte ebenfalls erzielt werden. Antiinflammatorische Wirkung des Heilfastens ließ sich über die Senkung von CrP, BSG und CML bzw. sRAGE im Fastenzeitraum nachweisen. Veränderte Ernährungsgewohnheiten lassen eine Lebensstil-modifizierende Wirkung des Heilfastens vermuten. Zusammenfassend stellt Heilfasten nach Otto Buchinger eine therapeutische Option bei Patienten mit Arthrose dar, die auch im ambulanten Setting durchgeführt werden kann.

## 2 Einleitung

### 2.1.Schmerz und Entzündung

#### 2.1.1 Definition Schmerz

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache.“ (International Association for the Study of Pain).

Eine physiologische Schmerzantwort als überlebenswichtiges Warnsystem des Körpers, führt zu entsprechenden Vermeidungs- und Schutzreaktionen. Ein noxischer (= gewebeschädigender) Reiz auf gesundes Gewebe löst diese *physiologische Schmerzantwort* aus (Handwerker und Schaible 2006, Schaible et al. 2011). Sie wird über nozizeptive Nervenzellen im Rahmen der Nozizeption vermittelt. Noxen können mechanischer, thermischer oder chemischer Natur sein (Schaible 2010c, Schaible et al. 2011). Demgegenüber entsteht ein *pathologischer nozizeptiver Schmerz* bei Entzündung oder Verletzung des Gewebes. Er kann über Sensibilisierung der Nozizeptoren zu Hyperalgesie (gesteigerte Schmerzempfindlichkeit bei schmerzhafter Reizstärke) oder Allodynie (gesteigerte Schmerzempfindlichkeit bei physiologischer Reizstärke) führen (Verri et al. 2006, Schaible et al. 2011). Ist das Neuron selbst geschädigt, so kommt es zur Empfindung des *neuropathischen Schmerzes*. Verletzungen des Neurons entstehen z.B. durch Herpes zoster, und haben eher brennenden oder elektrisierenden Charakter (Schaible et al. 2011).

#### 2.1.2 Schmerzarten/ - qualitäten

An der Wahrnehmung von Schmerzen sind sensorische, affektive, vegetative, motorische und kognitive Komponenten beteiligt (Schaible 2010c). Schmerzen können anhand der Art ihrer Entstehung wie oben beschrieben klassifiziert werden. Eine andere Unterteilung lässt sich anhand des Entstehungsortes vornehmen: somatischer Oberflächenschmerz, somatischer Tiefenschmerz und viszeraler Tiefenschmerz. Je nach Gewebe sind die jeweiligen Nozizeptoren auf unterschiedliche Reize sensibel. So sprechen Nozizeptoren der Haut v.a. auf thermische Reize an, Nozizeptoren in Muskeln und Gelenken eher auf mechanische (Schaible 2010c, Schaible et al. 2011). Eine weitere Einteilung bezieht sich auf den Verlauf: es gibt akute und chronische Verlaufsformen, wobei die Chronifizierung, z.B. im Rahmen einer Arthrose, durch die

wiederholte Aktivierung des nozizeptiven Systems verursacht wird. Von chronischen Schmerzen spricht man, wenn die Patienten > 6 Monate darunter leiden. Weltweit sind ca. 20% aller Erwachsenen von chronischen Schmerzen betroffen (Breivik et al. 2006). Chronische Schmerzen enthalten auch eine bedeutende psychosoziale Komponente (Uhlemann 2004a, Schaible 2007).

### 2.1.3 Nozizeption – peripher

Nozizeptoren sind für die Vermittlung von nozizeptiven Reflexen und Schmerzempfindungen verantwortlich. Sie werden erregt, wenn Gewebe geschädigt wurde. Der nozizeptive Reiz aus Haut, Muskel, Gelenken oder Viszerum erregt die sensorischen Endigungen des Nozizeptors im nozizeptiven Feld, so dass ein Aktionspotential entsteht, das ans Rückenmark fortgeleitet wird. Die sensorischen Endigungen eines Nozizeptors sind dünne unmyelinisierte Faserendigungen, die Fortleitung geschieht über C- und A $\delta$ -Fasern. C-Fasern sind unmyelinisierte Axone mit Leitungsgeschwindigkeiten < 2,5m/s, meist ca. 1m/s. A $\delta$ -Fasern sind dünn myelinisiert und haben Leitungsgeschwindigkeiten von 2,5-3,0 m/s. Es gibt polymodale Nozizeptoren, die sowohl auf mechanische als auch auf thermische oder chemische Reize ansprechen, aber auch solche, die nur auf eine Modalität reagieren (Schaible 2010c, Schaible et al. 2011).

Ein Nozizeptor wirkt sowohl **afferent sensorisch** als Vermittler von Aktionspotentialen an Rückenmarkszellen, als auch **efferent sekretorisch**. Die efferente Funktion von Nozizeptoren liegt in der Vermittlung einer lokalen Durchblutungs- und Gefäßpermeabilitätsänderung am Ort der Endigung eines Nozizeptors als Folge einer Reizung desselbigen. Durch Freisetzung von Substanz P und Calcitonin gene-related peptide (CGRP) aus der Nervenendigung wird diese s.g. neurogene Entzündung mit Vasodilatation und Plasmaextravasation ausgelöst, die in der Folge wiederum zu entzündlichen Gewebeveränderungen führt (Handwerker und Schaible 2006, Schaible et al. 2011). Zur Freisetzung dieser Substanzen kommt es durch die Stimulation von Tyrosinkinase A Rezeptoren (TrkA-Rezeptor), die sich auf Nozizeptorenmembranen (A $\delta$ - und C-Fasern) befinden und durch Nerve Growth Factor (NGF) stimuliert werden (Schaible 2010b). Eine Mutation des TrkA-Rezeptors kann zu einer kongenitalen Schmerzunempfindlichkeit führen (Schaible et al. 2011). NGF ist essentiell für das Wachstum von Nozizeptoren und wirkt über den von Nozizeptoren ausgebildeten TrkA-Rezeptor spezifisch auf diese ein. Einige



Nozizeptoren, darunter v.a. die der Gelenke und Knochen, bleiben von NGF abhängig, d.h. NGF ist essentiell für das Fortbestehen der Nervenfasern (Schaible 2010b). Die Stimulation am TrkA-Rezeptor führt einerseits zu erhöhter Empfindlichkeit der Ionenkanäle des Neurons, andererseits zur Internalisierung des Rezeptorkomplexes mit der Folge, dass sowohl o.g. Neuropeptide (Substanz P und CGRP) als auch TRPV1-Rezeptoren (transient receptor potential V1) synthetisiert werden (Schaible 2010b, Schaible et al. 2011). TRPV1-Rezeptoren kommen nur in nozizeptiven Neuronen vor und tragen maßgeblich zur durch thermische Noxen hervorgerufenen Hyperalgesie bei. Ihre Rolle bzgl. mechanischer Hyperalgesie, die im Rahmen von Arthrose bzw. Entzündung im Allgemeinen auftritt, ist noch nicht eindeutig geklärt (Schaible et al. 2011). Die Expression von TRPV1 an Neuronen der dorsalen Wurzelzellen wird auch über Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) vermittelt (Schaible et al. 2010d), ebenso regt TNF- $\alpha$  die Bildung von NGF an (Schürer 2012). TNF- $\alpha$  spielt eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von Entzündungen im Gelenk und bei der Pathogenese des Schmerzes an sich. Seine Aktivierung, ebenso wie die von anderen Zytokinen, z.B. IL-1 oder IL-6, wird über Prostaglandine, Leukotriene und Lipoxine getriggert (Adam et al. 2003). Durch TNF- $\alpha$  werden bei der Rheumatoiden Arthritis die Adhäsionsmoleküle für Entzündungszellen exprimiert sowie die Osteoklastogenese stimuliert, die für die Gelenkdestruktion verantwortlich sind (Schaible 2010a, Franke et al. 2011). Außerdem aktiviert es den Transkriptionsfaktor Nuclear Factor kappa B (NFkB) (Hein et al. 2004). Dieser intrazelluläre Regulator wird über verschiedene Zytokine, Noxen, Advanced Glycation Endproducts oder bakterielle oder virale Antigene aktiviert und beeinflusst die Genexpression der jeweiligen Zelle. Die Entzündungsmediatoren Prostaglandin E<sub>2</sub> und Bradykinin wirken ebenfalls auf TRPV1 (Schürer 2012).

Auch IL-6 und IL-1 $\beta$  als proinflammatorische Zytokine tragen an den Nozizeptorendigungen zur Entstehung des *pathologischen nozizeptiven Schmerzes* bei. Im Rahmen von Entzündungsprozessen im nozizeptiven Feld werden polymodale Nozizeptoren sensibilisiert, so dass die Erregungsschwelle sinkt und selbst harmlose Reize zu pathologischen Reaktionen führen. Außerdem werden stumme Nozizeptoren rekrutiert, die im gesunden Gewebe nicht auf mechanische oder thermische Reize reagieren würden. IL-6 führt beispielsweise zu erhöhter Empfindlichkeit der C-Fasern gegenüber mechanischer Stimuli im Gelenk (Verri et al. 2006, Brenn et al. 2007, Schaible et al. 2010c). Diese **periphere Sensibilisierung** ist

in der Folge auch für Übererregbarkeit von zentralen Nozizeptoren verantwortlich, führt also zu **zentraler Sensibilisierung** (Schaible et al. 2011). Zusätzlich wird diese durch die erhöhte Freisetzung von Substanz P, CGRP und Stickstoffmonoxid (NO) im Rückenmark über die oben beschriebenen Prozesse gefördert (Schaible 2010b, Cury et al. 2011). Die schon erwähnten Sensationen Allodynie und Hyperalgesie als Zeichen von *pathologischem nozizeptivem Schmerz* werden durch die Kombination von peripherer und zentraler Sensibilisierung hervorgerufen (Verri et al. 2006, Schaible et al. 2011).

Entzündungsmediatoren können auch *neuropathische Schmerzen* triggern. Im Rahmen der Entstehung von neuropathischen Schmerzen kommt es an dem geschädigten Areal des Neurons (oder auch in den dorsalen Wurzelganglien) zu ektopen Entladungen und damit zu Schmerzempfindungen. Eine Erklärung für die ektopen Entladungen könnte die Triggerung durch Entzündungsmediatoren sein. Aber auch Veränderungen in der Expression von Ionenkanälen oder pathologische Aktivierung der verletzten Nervenfasern durch den Sympathikus werden diskutiert (Schaible et al. 2011).

Arthroseschmerz wird v.a. dem pathologischen nozizeptiven Schmerz zugeordnet, vermutlich spielt aber auch eine neuropathische Komponente eine Rolle, die mit Zunahme der Krankheitsdauer verstärkt zum Tragen kommt (Schaible et al. 2011).

#### **2.1.4 Nozizeption – zentral**

Die Verschaltung der Neurone im Rückenmark ist abhängig davon, aus welchem Gewebe die Nozizeptoren stammen. Nozizeptoren des Tiefengewebes (Gelenke, Muskulatur) führen über eine Aktivierung von spezifischen Hinterhornneuronen zur Entstehung des somatischen Tiefschmerzes. Genauso gibt es spezifische Verschaltungen von Nozizeptoren der Haut. Konvergente Verschaltungen von Nozizeptoren sowohl des Tiefengewebes als auch der Haut im Rückenmark sind ebenfalls möglich. Dies kann zu diffusen Schmerzempfindungen führen, obwohl eine konkret lokalisierbare Schmerzursache zugrunde liegt (Schaible 2010c).

Für das Bewusstwerden der Sinnesempfindung Schmerz als kognitiver Verarbeitung des Schmerzreizes ist das **thalamokortikale System** verantwortlich, das aus einem lateralen und einem medialen Part besteht. Das laterale System mit dem Ventrolateralkomplex des Thalamus und den Kortexarealen S1 und S2 vermittelt die **sensorisch-diskriminative** Komponente des Schmerzes. Dies erfolgt über den

Tractus spinothalamicus und Projektion in die Kortexareale S1 und S2. Über das mediale System, das Insula, Gyrus cinguli anterior und präfrontalen Kortex umfasst, wird die **emotional-affektive** Schmerzkomponente vermittelt (Schaible 2007 und 2010c). Die gemeinsame Beteiligung der verschiedenen Areale bewirkt das Zusammenspiel von nozizeptiven Reizen mit anderen kortikalen Funktionen, wie Aufmerksamkeit, Emotion und Gedächtnis (Schaible 2010c, Benedetti et al. 2011a). Andersherum impliziert die Tatsache, dass Schmerz und Affekte z.T. in demselben Kortexareal wahrgenommen werden, die Notwendigkeit einer ganzheitlichen Betrachtung der Sinnesempfindung Schmerz (Uhlemann 2004b). Insbesondere in der Therapie **chronischer Schmerzen** lässt sich der Erfolg nur durch Einbezug aller Schmerzdimensionen erzielen.

An der Steuerung der Schmerzempfindung sind nicht nur erregende, sondern auch hemmende Systeme beteiligt. Das periaquäduktale Grau, von dem Fasern zum Nucleus raphe magnus und weiter im dorsolateralen Funiculus ins Rückenmark ziehen, ist maßgeblich für die Weiterleitung der von Hirnkernen ausgehenden Hemmung zum Rückenmark. Auch Projektionen aus dem Locus coeruleus in spinale Interneurone im Rückenmark sind daran beteiligt. Beide zusammen bewirken die **tonisch deszendierende Hemmung** über eine Erhöhung des Schwellenpotentials der Rückenmarkneurone (Schaible 2010c).

Mit dem Begriff **endogenes antinozizeptives System** wird das Zusammenspiel aus tonisch deszendierender Hemmung und segmentalen inhibitorischen Interneuronen beschrieben. Mediatoren, die ebenfalls zur Funktion dieses Systems beitragen, sind endogene Opioide (Endorphine, Endomorphine, Enkephaline, Dynorphine) und inhibitorische Transmitter (z.B. GABA). Über Opioidrezeptoren wirken die endogenen Opioide ebenfalls hemmend auf die Aktivität nozizeptiver Neurone. Auf der anderen Seite können Schmerzen auch verstärkt werden; dies geschieht mittels deszendierend erregender Fasern (Schaible 2010c).

### **2.1.5 Entzündungsmechanismen und Schmerz**

Eine Entzündung ist eine Reaktion des Körpers auf einen potentiell schädigenden Reiz (Noxe). In der Folge führt die Reaktion zur Unterbindung der Ausbreitung der Entzündung und zu Reparaturprozessen. Daran beteiligt sind auf zellulärer Ebene Granulozyten, Lymphozyten, Makrophagen, Mastzellen und Endothelzellen sowie Entzündungsmediatoren, wie Bradykinin, Prostaglandine, Substanz P, CGRP und

Zytokine. Eine umfangreiche Darstellung zur Entzündung lässt sich z.B. Bühling 2000 entnehmen. Entzündungsmediatoren spielen eine große Rolle in der Beeinflussung von Nozizeptoren (Bühling 2000, Schaible et al. 2011). Aus der Omega-6-Fettsäure Arachidonsäure entstehen enzymatisch neben *anti*inflammatorischen Prostaglandinen (PG-E1) insbesondere *pro*inflammatorische **Prostaglandine**, Leukotriene und weitere *pro*inflammatorische Eicosanoide (Enzym Cyclooxygenase = COX bzw. Lipoxigenase = LOX). Es ist erwiesen, dass diese Eicosanoide eine bedeutende Rolle im entzündlich-rheumatischen Gelenk spielen. Arachidonsäure wird vom Körper endogen produziert, aber v.a. exogen mit der Nahrung, insbesondere tierischen Lebensmitteln, zugeführt. Je geringer die Arachidonsäurekonzentration in der Zellmembran des menschlichen Körpers ist, desto weniger werden Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene gebildet (Pithan und Michalsen 2006, Adam et al. 2009). Aus Omega-3-Fettsäuren wird Eicosapentaensäure gebildet, aus der wiederum Eicosanoide entstehen, jedoch gehören diese Eicosanoide zu den *anti*inflammatorisch wirksamen. Sie wirken hemmend auf die Enzyme Cyclooxygenase und Lipoxigenase, die für die Bildung von *pro*inflammatorischen Eicosanoiden aus Arachidonsäure notwendig sind (Adam et al. 2009).

Eine ebenfalls wichtige Rolle in diesen Prozessen spielen die **Antioxidantien** Vitamin C und E. Zur Aktivierung der Cyclo- und Lipoxigenasen sind freie Sauerstoffradikale notwendig, ebenso wie für die darauf folgende Oxidation der Arachidonsäure zu *pro*inflammatorischen Eicosanoiden. Vitamin C und E können die Kaskade stoppen, indem sie die Sauerstoffradikale abfangen und so die Eicosanoidsynthese unterbrechen (Adam et al. 2009).

Weitere Parameter, die zu einer zellulären Entzündungsreaktion führen, stellen **Advanced Glycation Endproducts (AGE)** mit ihren Rezeptoren für AGE (RAGE) dar. AGEs sind Proteine, die durch nicht-enzymatische Bindung von Kohlenhydraten (Glykierung) im Rahmen der "Maillard-Reaktion" langkettige Verbindungen bilden, die nicht mehr abbaubar sind (Bierhaus und Nawroth 2002). Den so entstandenen Proteinen wird eine pathogene Eigenschaft zugeschrieben. Sie kommen vermehrt bei Pat. mit chronischen Erkrankungen wie Alzheimer Demenz, Diabetes mellitus, Nierensuffizienz, Rheumatoider Arthritis und Arthrose vor und sind auch mit Altern, Autoimmun- oder Infektionskrankheiten und Tumorwachstum assoziiert (Bierhaus und Nawroth 2002 und 2009). Oxidativer Stress kann die Bildung von AGEs verstärken (Drinda et al. 2002, Hein et al. 2004).

Durch die Bindung von AGEs an RAGEs in Zellmembranen (mRAGE) können Transkriptionsfaktoren im Zellinneren aktiviert werden, z. B. NFκB, der zur Synthese von proinflammatorischen Zytokinen und zu Dauerstimulation der Zelle aufgrund einer Entzündungsreaktion führt (Hein et al. 2004). Im Sinne einer positiven Rückkopplung kommt es zudem zu weiterer Synthese von RAGEs (Franke et al. 2007). Es gibt auch nicht-membranständige RAGEs, Degradationsprodukte des auf der Zellmembran verankerten RAGEs, die als „sRAGEs“ (s = soluble) oder „esRAGE“ (es = endogenous secretory) bezeichnet werden. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass sRAGE durch Bindung von AGEs die Interaktion derselben mit dem membranständigen Rezeptor verhindert, wodurch es nicht zur chronischen Aktivierung von NFκB kommt. Die Ausprägung von Krankheitssymptomen ist hierdurch gemindert (Bierhaus und Nawroth 2002). Ob die Interaktionen von AGE und RAGE jedoch ursächlich für eine Erkrankung sind oder durch diese entstehen, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Blockade von RAGE oder dessen Liganden als therapeutische Option bei chronischen Erkrankungen ist Gegenstand der Forschung. In diesem Zusammenhang müssen auch noch weitere Erkenntnisse über pathologische und physiologische Bedingungen gewonnen werden (Bierhaus und Nawroth 2009).

## **2.2 Arthrose**

### **2.2.1 Definition**

Bei der Arthrose (lat. Arthrosis deformans) kommt es zunächst zu einer degenerativen Veränderung des Gelenkknorpels, die in der Folge zu Knochenläsionen und Schrumpfung der Gelenkkapsel führt. Die Erkrankung war früher definiert als Erkrankung des Gelenkknorpels. Diese Meinung ist jedoch in der aktuellen Literatur revidiert worden, so dass die heutige Definition von Arthrose eine Erkrankung des gesamten Gelenks mit beteiligten Knochen, Bändern, Menisci, Muskeln, der Gelenkkapsel und der Synovialmembran umfasst (Hunter und Felson 2006). Die Krankheit verläuft chronisch und kann in jedem großen und kleinen Gelenk auftreten (Märker-Hermann 2006).

### **2.2.2 Epidemiologie**

Arthrose ist eine weltweit auftretende Erkrankung mit hoher Prävalenz. 35 Mio. Menschen leiden unter der Erkrankung, davon beträgt die Prävalenz der 20-jährigen ca.

9%, die der 34-jährigen bis 17% und die der über 65-jährigen bis über 90%. (Rehart und Lehnert 2008). Die Zahlen für Deutschland werden auf ca. 11 Mio. Arthrose-Kranke geschätzt. Die Kosten der Arthrose-Behandlung betragen 2008 laut statistischem Bundesamt 7,6 Milliarden Euro. Insgesamt ist die *Gonarthrose* die häufigste Erkrankungsform (stat. Bundesamt). Es folgen Arthrose der Hüfte > Hand > Schulter > Fuß (Rehart und Lehnert 2008). Aufgrund der höheren Lebenserwartung, wachsender Bevölkerungszahlen und Zunahme von Adipositas wird in Zukunft mit einer steigenden Prävalenz gerechnet (Lim und Doherty 2011). Polyarthrose der Hände tritt v.a. in den DIP- (Heberden-Arthrose), PIP- (Bouchardarthrose) und Carpometacarpal-Gelenken auf, seltener am Daumensattelgelenk (Rhizarthrose). Bzgl. Polyarthrose der Hände (PA) gibt es vergleichsweise wenige Daten und sehr großen Bedarf an weiterer Forschung (Kloppenburger 2012).

### 2.2.3 Einteilung/Ätiologie

Arthrose wird in primäre oder sekundäre Arthrose eingeteilt, wobei die **primäre** Arthrose auf Degeneration des Knorpels aufgrund eines Gewebedefektes mit nachfolgendem Umbau zurück zu führen ist. Ursächlich wird hier eine verminderte Durchblutung angeführt (vermutlich a.G. von genetischen Faktoren) (Märker-Hermann 2006). Die **sekundäre** Arthrose kann verschiedene Grunderkrankungen als Ursache haben, die anhand ihrer Genese in posttraumatische (Operationsfolgen, aseptische Knochennekrose, Fehlstellung), kongenitale (Hüftdysplasie), metabolische, endokrinologische sowie entzündliche/rheumatische Ursachen zu unterteilen sind (Schuh et al. 2007, Michael et al. 2010).

Patienten mit Arthrose weisen eine höhere Mortalität auf als die durchschnittliche Bevölkerung. Insbesondere der Verlust der Mobilität (Gehvermögen) spielt eine Rolle, aber auch Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II, maligne oder kardiovaskuläre Erkrankungen (Nüesch et al. 2011, Hochberg MC 2012a). Coxarthrose ist die zweithäufigste Ursache für chronische Invalidität (Schuh et al. 2007).

Oft kommt es zur Entwicklung von chronischen Schmerzen, die nicht nur verbunden sind mit Beeinträchtigungen auf physiologisch-organischer Ebene (Mobilität und Funktion), sondern auch auf kognitiv-emotionaler (Befindlichkeit und Stimmung), Verhaltens- und sozialer Ebene (Interaktion, Arbeitsfeld). Auf der anderen Seite sind Patienten mit depressiven, ängstlichen Stimmungen und solche, die zu Somatisierung neigen, stärker für eine Schmerzchronifizierung prädestiniert (Vacariu

2010). Eine chronische Erkrankung konfrontiert Patienten mit ihrem Selbstbild und neuen Anforderungen an ihr Coping in verschiedenen Lebenssituationen. Dies kann negativ empfunden werden, erlaubt jedoch auch ein persönliches Wachstum (Kalitzkus und Matthiessen 2010).

#### 2.2.4 Ursachen/Pathogenese

Die Pathogenese der Arthrose beruht zum einen darauf, dass hyaliner Knorpel nicht vaskularisiert ist, zum anderen darauf, dass Chondrozyten vermindert proliferieren. Diese Faktoren führen dazu, dass irreversible Schädigungen auftreten und der Knorpel nicht mehr regenerieren kann (Rehart und Lehnert 2008).

Pathophysiologisch kommt es zunächst zu einer Schädigung des Knorpels, die im weiteren Verlauf zu Knochenveränderungen führt. Die Knorpelschädigungen entstehen durch ein Ungleichgewicht zwischen anabolen und katabolen Prozessen im Knorpelstoffwechsel, welche durch Zytokine und Proteasen determiniert werden. Es kommt es zu einem Untergang von Chondrozyten, mit der Folge einer reaktiven Synovitis. In frühen Arthrostadien lassen sich erhöhte Zellinfiltrationen von Monozyten und Überexpression von Entzündungsmediatoren (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , COX-2, PGE<sub>2</sub>) immunhistochemisch darstellen (Benito et al. 2005). Im Rahmen dieses entzündlichen Prozesses wirken Entzündungsmediatoren wiederum destruiierend auf den Knorpel, so dass letztlich ein Circulus vitiosus entsteht (Bennemann et al. 2007). Eine weitere pathologische Reaktion stellt die Bildung von Osteophyten dar, die ein Versuch des Körpers sind, den durch die Gelenkveränderung neu verteilten Druck abzufangen (Bennemann et al. 2007, Blanke et al. 2008). Außerdem entstehen so genannte Geröllzysten im subchondralen Knochen infolge kleiner Spongiosaeinbrüche (Blanke et al. 2008).

Im Rahmen der oben beschriebenen Entzündungsprozesse ist IL-1 $\beta$  der Haupt-Entzündungsmediator mit einer induzierenden Wirkung von Enzymen, Stickstoffmonoxid und freien Radikalen und hemmender Wirkung auf die Kollagen Typ 2 Produktion und Proteoglykane. Wie oben beschrieben spielt IL-1 $\beta$  auch in der Vermittlung von Schmerz, insbesondere des pathologischen nozizeptiven Schmerzes, eine Rolle (Chevalier et al. 2011, Schaible et al. 2010c).

Als **Risikofaktoren** gelten Alter, Geschlecht (< 50 Jahre: m > w; > 50 Jahre: w > m), ethnische Herkunft (Europäer > Asiaten) und postmenopausale Umstellung auf der endogenen Seite (Michael et al. 2010). So ist z.B. bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr

ein sprunghafter Anstieg der Inzidenz der Gonarthrose zu verzeichnen (Bennemann et al. 2007). Übergewicht und gelenkbelastende Sportarten mit Sprung-/Stauchungs-/Stopp and go- Belastungen werden als exogene Faktoren angeführt (Schuh et al. 2007), ebenso Makro- und wiederholte Mikrotraumata, resezierende Gelenkeingriffe, Alkohol- und Nikotinkonsum (Michael et al. 2010, Hunter und Felson 2008).

Übergewicht und Adipositas sind aufgrund von statischer Beeinflussung, aber auch Beeinflussung des Stoffwechsels durch die endokrine Funktion des Körperfetts an der Entstehung von CA, aber v.a. GA und PA beteiligt (Adam 2006, Pottie et al. 2006, Rayman et al. 2006, Wilhelmi de Toledo et al. 2006). Ernährungsbedingter Mangel an Vitamin C oder D kann das Risiko für GA um das Dreifache erhöhen (Märker-Hermann et al. 2006).

Berufsbedingte Gelenkbelastungen durch Arbeiten in der Hocke oder im Knien werden ebenfalls als Risikofaktoren genannt (Märker-Hermann et al. 2006). Zudem ist die Beeinflussung durch Stress im Arbeitsleben relevant (Schneider et al. 2005).

Ein Zusammenhang mit der Knochendichte konnte ebenfalls nachgewiesen werden. So ist hohe Knochendichte mit CA und GA assoziiert (Märker-Hermann et al. 2006).

In jüngster Zeit wird auch immer mehr Augenmerk auf genetische Faktoren als Ursache gelegt: Diskutiert werden die Gene growth/differentiation factor 5 (GDF5) und frizzled-related protein (FRZB), das an der Knochenentwicklung beteiligt ist, sowie Gene, die für strukturelle extrazelluläre Knorpelmatrixkomponenten kodieren (z.B. double von Willebrand factor A, DVWA). Außerdem spielt eine Region des 7q22 Chromosoms für die Entstehung von Arthrose eine Rolle (Valdes und Spector 2009 und 2011, Evangelou et al. 2011).

Demgegenüber hat sich eine Rolle von IL-1-Polymorphismen für die Prävalenz von Cox- oder Gonarthrose nicht bestätigt. Polymorphismen des IL-1-Rezeptors werden jedoch in Zusammenhang mit dem Schweregrad von Gonarthrose gebracht (Kerkhof et al. 2011): Der Krankheitsprogress ließ sich im Tiermodell mittels Blockade von IL-1 durch den IL-1 Rezeptor Antagonisten verlangsamen und bei Pat. mit Gonarthrose zeigten sich signifikante Verbesserungen von Schmerz und Funktion (VAS und WOMAC Score) nach intraartikulärer Gabe des IL-1 Rezeptor Antagonisten (Chevalier et al. 2005).

Die Polyarthrose der Hände stellt insgesamt eine heterogene Gruppe von Arthrose dar. Eine eher untypische Art ist die erosive Arthrose (im Vergleich zur non-erosiven, die in der vorliegenden Arbeit besprochen wird), für die noch nicht geklärt ist, ob sie



eine eigene Erkrankungsform mit spezifischen Risikofaktoren und Pathogenese oder eine schwere Form der non-erosiven Polyarthrose der Hände darstellt (Kloppenburger und Kwok 2011).

### 2.2.5 Klinik

Die morphologischen und pathophysiologischen Veränderungen am Gelenk finden im Verlauf der chronischen Erkrankung ein wechselndes klinisches Korrelat. Allgemein treten bei 3% der 45- bis 54-jährigen und bei 15% der 65- bis 74-jährigen klinische Beschwerden auf. Man differenziert die stumme Arthrose, die schmerzhaft nichtaktivierte, die aktivierte und die dekompenzierte Arthrose (Rehart und Lehnert 2008).

Ein kurzer Anlaufschmerz ist oftmals das erste Symptom, das den Patienten zum Arzt führt. Die ersten Beanspruchungen des Gelenks nach längeren Ruhephasen sind schmerzhaft (Jezussek et al. 2007). Später kommt es zu Dauerschmerzen, die v.a. belastungsabhängig sind. Die Schmerzen können als lokale Gelenkschmerzen auftreten, aber auch als Muskel- oder Nervenschmerzen (Märker-Hermann 2006). Bei der Coxarthrose sind es v.a. Leistenschmerzen, die zunächst bemerkt werden. Auch die Bereiche des Trochanter major oder das Gesäß sind oft schmerzhaft, mit Ausstrahlungen bis ins Knie (Jezussek et al. 2007).

Nächtliche Beschwerden können ebenfalls auftreten, wenn es zu entzündlicher Exazerbation gekommen ist. Des Weiteren finden sich Steifigkeitsgefühl, v.a. nach längeren Inaktivitätsphasen, oder Krepitationen (Rehart und Lehnert 2008).

**Radiologisch** findet sich zunächst eine subchondrale Sklerose an den stärker belasteten Gelenkbereichen, gefolgt von Gelenkspaltverschmälerungen, Osteophyten und Gelenkzysten im fortgeschrittenen Stadium. Die Röntgenstadien werden nach Kellgren und Lawrence eingeteilt, wobei vier Stadien unterschieden werden. Die Klassifikation bezieht sich auf Gelenkspaltverschmälerung und die Ausprägung von Osteophyten am Gelenkspalt (s. 2.2.6 Diagnostik). Das Ausmaß eines radiologischen Befundes findet häufig kein klinisches Korrelat, jedoch steigt z.B. die Wahrscheinlichkeit der radiologisch nachweisbaren Gonarthrose mit zunehmender Häufung von klinischen Symptomen (Zhang et al. 2010). Die Bildung von Osteophyten wird in Zusammenhang gebracht mit Fehlstellungen und Knorpelverlust, letzteres auch durch eine Schädigung der Menisci. MRT-Studien haben auch gezeigt, dass Pat. mit Gonarthrose häufig auch Schädigungen des vorderen Kreuzbandes aufweisen. Wei-

tere am Kniegelenk beteiligte Strukturen, wie Knochenmark und Synovia, werden vermehrt in ihrer Bedeutung bzgl. der Arthrose untersucht (Conaghan et al. 2006).

### 2.2.6 Diagnostik

In der klinischen Diagnostik zeigen sich Funktionseinschränkungen in Form von schmerzhaften Muskelverkürzungen, eingeschränkter Beweglichkeit, ggf. Überwärmung oder Synovialerguss. Zu einer Schwellung der Gelenkkapsel, Instabilität des Gelenks oder schmerzhaften Sehnenansätzen (Tendinosen) kommt es v.a. im späteren Stadium (Rehart und Lehnert 2008).

Bei Erhebung der **Anamnese** berichten die Patienten häufig über Anlaufschmerz und bewegungsabhängige Schmerzen, die sie als „bohrend“ beschreiben (Michael et al. 2010). Im fortgeschrittenen Stadium treten diese auch in Ruhe oder nachts auf. Im chronischen Stadium klagen die Patienten über Dauerschmerzen mit Funktionsminderung des betroffenen Gelenkes. Weiterhin lässt sich häufig ein (steigender) Analgetikabedarf eruieren. Morgensteifigkeit wird auch als Kriterium genannt (Zhang et al. 2010).

Kriterien, auf die in der orthopädisch/rheumatologisch orientierten **klinischen Untersuchung** geachtet werden muss, umfassen Sicht- und Tastbefund, Bewegungsüberprüfung zur Testung der Bewegungsausmaße, ggf. spezielle Funktionsprüfungen, wie z.B. Bandstabilität (Varus- und Valgusstress, Schublidentests, Zohlen-Zeichen), Meniskustest, Ganganalyse (bei CA und GA) sowie Krepitationsprüfung und Wachstum von Osteophyten bei PA (Michael et. al. 2010, Zhang et al. 2010).

Bei Patienten mit Rhizarthrose kommt es v.a. bei Oppositionsstellung des Daumens zu Bewegungsschmerzen, Patienten mit Coxarthrose klagen insbesondere über Bewegungseinschränkung bei Innenrotation (aber auch Abduktion, Streckung, Beugung). Im Rahmen der Gonarthrose stehen Belastungsschmerzen, die v.a. beim Treppensteigen auftreten, im Vordergrund (Märker-Hermann 2006).

Ein Nachweis eines einzelnen Symptoms kann laut der European League Against Rheumatism (EULAR) nicht alleine zur Diagnose Polyarthrose der Hände führen, aber z.B. wird die Wahrscheinlichkeit für die korrekte Diagnose Heberdenarthrose von 20 % auf 88 % erhöht, wenn nicht nur Osteophyten am DIP nachgewiesen werden können, sondern der Pat. auch > 40 Jahre alt ist, eine positive Familienanamnese hat und Gelenkspaltverschmälerungen aufweist (Zhang et al. 2009).

Zur **radiologischen Diagnostik** werden Röntgen, MRT und Sonografie angewandt. In der Primärdiagnostik wird meist eine **Röntgen**untersuchung veranlasst. Sie erfolgt in mind. 2 Ebenen (a.-p. und lateral) und lässt eine Beurteilung der radiologischen Zeichen nach Kellgren/Lawrence zu. Diese werden in folgende Stadien eingeteilt (hier exemplarisch am Beispiel der Gonarthrose (Michael et al. 2010, Jezussek et al. 2007):

- Grad 0 – ohne Befund
- Grad 1 – initiale Arthrose, beginnende Osteophytenbildung an der Eminentia.
- Grad 2 – mäßige Gelenkspaltverschmälerung, mäßige subchondrale Sklerosierung
- Grad 3 – Gelenkspaltverschmälerung > 50%, Entrundung des Femurcondylus, ausgedehnte subchondrale Sklerosierung, ausgeprägte Osteophyten
- Grad 4 – Gelenkdestruktion, Gelenkspalt ist komplett aufgehoben, Geröllzysten im Tibiakopf und Femurcondylus, Subluxationsstellung

Spezialaufnahmen, wie z.B. die Faux-Profilaufnahme zur Darstellung der ventralen Hüftkopfüberdachung werden angewandt, wenn es um präoperative Planungen bei gelenkerhaltenden Operationen geht (Jezussek et al. 2007).

Die **Computertomografie (CT)** ist kein Mittel der Wahl zur Diagnostik der Arthrose, kann aber Aufschluss über die Stellung der beteiligten Knochen zueinander geben und die 3D-Rekonstruktion ermöglichen (Jezussek et al. 2007).

Die **MRT**-Untersuchung stellt bislang keine Routine-Diagnostik der Arthrose dar. Da sie sich gut zur Darstellung von Knorpel und Weichteilen eignet, wird sie zur differenzialdiagnostischen Abklärung von degenerativen, entzündlichen, tumorösen oder traumatischen Gelenk- bzw. Weichteilveränderungen eingesetzt. Dies ist z.B. nötig, wenn Klinik und Röntgenbefund eine große Diskrepanz aufweisen, die Beschwerden sich therapieresistent zeigen oder sich weitere Hinweise auf mögliche Differenzialdiagnosen, z.B. Osteonekrose, Arthritis oder Fraktur, ergeben haben (Märker-Hermann 2006). In den letzten Jahren konnte mit Hilfe der MRT mehr über die Morphologie und Rolle des Knorpels im Zusammenhang mit der Entstehung der Arthrose, sowie über die Ätiologie des Schmerzes herausgefunden werden. Auch die 3D-Rekonstruktion ist dadurch möglich (Jezussek et al. 2007, Genant 2012, Hunter 2012).

**Ultraschall** vermag neben Weichgewebe die Kontur der Knochen- und Knorpelstrukturen darzustellen. Der Zugang zum gesamten Gelenk ist allerdings meist erschwert.

Er kann zur Diagnostik, aber auch für Interventionen angewendet werden, z.B. ultraschallgesteuerte Punktionen und Injektionen (Klocke 2012).

Die routinemäßige **laborchemische Diagnostik** zeigt in der Regel keine Auffälligkeiten. Lediglich bei der entzündlich destruktiven Coxarthrose kann es zu einem Anstieg der Entzündungsparameter (CrP) kommen (Jezussek et al. 2007). (High-sensitive) CrP zeigte sich als Korrelat zu tibialer Knorpeldicke und lokaler Entzündung auch als ein guter prognostischer Marker des Krankheitsprogresses (CrP↑ => Knorpeldicke↓). Es konnte nachgewiesen werden, dass IL-1-Blockade zur Senkung von High-sensitive CrP führte (Chevalier et al. 2011).

Als weitere biologische Marker zur Diagnostik der Arthrose im Frühstadium werden Zytokine und Chemokine, wie z.B. IL-1 $\beta$ , IL-8, CXCL1, CXCL3, die Enzyme MMP-13 und ADAMTS4, sowie die Matrixproteine COL2A1 und Aggrecan diskutiert (Sandell et al. 2012). Van Spil et al. identifizierten im Rahmen der CHECK-Studie (Cohort Hip and Cohort Knee) weitere potentielle Biomarker (Van Spil et al. 2012). Erhöhte Serumkonzentrationen der Marker Coll2-1 (ein Kollagen Typ II), dessen nitrierter Form Coll2-1NO<sub>2</sub> und von Myeloperoxidase (MPO) konnten bei Polyarthrose der Hände nachgewiesen werden (Punzi et al. 2012).

Für o.g. AGEs sind im Vergleich zur Normalpopulation ähnlich hohe, für sRAGE erniedrigte Serumkonzentrationen bei Arthrose beschrieben worden (Chayanupatkul und Honsawek 2010). Es liegen jedoch keine Referenzwerte vor (Drinda et al. 2012). Insgesamt geht man aber davon aus, dass ein Anstieg der RAGE-Konzentration auf eine gesteigerte RAGE-Expression im Rahmen einer Inflammation schließen lässt (Franke 2011).

Eine Untersuchung der Synovia im Rahmen einer Gelenkpunktion wird ggf. zum Ausschluss von Differentialdiagnosen eingesetzt. Diese wird am Hüftgelenk sonographie-gesteuert durchgeführt. Das Punktat würde bei folgenden Eigenschaften auf das Vorliegen einer Arthrose hindeuten: hellgelb gefärbt, transparent, von normaler Viskosität, Leukozyten < 2,0/  $\mu$ l, Granulozyten < 30%, Mikrobiologie und Kristalle negativ (Märker-Hermann 2006).

**Differentialdiagnosen** der Arthrose stellen u.a. dar: Arthritiden (rheumatisch, infektiös u.a.), Insertionstendopathien, Bursitiden, Frakturen, Bandrupturen, Knochenmetastasen, aseptische Knochennekrosen und Chondrokalzinose (Jezussek et al. 2007, Märker-Hermann 2006).

### 2.2.7 Therapie

Da die Pathogenese der Arthrose bislang nicht geklärt ist, kann die Erkrankung nicht kausal therapiert werden. Aus diesem Grund zielt die Therapie auf die symptomatische Behandlung (Schmerzlinderung) und die Verbesserung der Lebensqualität, sowie Steigerung der Beweglichkeit und Gehleistung ab. Die Progredienz der Erkrankung soll ebenfalls verhindert werden, um einen künstlichen Gelenkersatz so lange wie möglich hinauszuzögern (Schuh 2007, Michael et al. 2010, Valdes und Spector 2011).

Die Therapie der Arthrose sollte sich nach dem Schema **1. Nicht-medikamentöse Therapie => 2. Medikamentöse Therapie => 3. Operative Therapie** aufbauen. Eine Kombination aus verschiedenen Therapieoptionen ist in den meisten Fällen die beste Lösung. Das optimale Therapieschema wird individuell zusammengestellt, wobei die Schwere der Symptome, das Befallsmuster und weitere Erkrankungen berücksichtigt werden müssen (Jordan et al. 2003, Michael et al. 2010). V.a. beim Auftreten von Mobilitäts-einschränkungen (Gehfähigkeit) sollten auch die evtl. vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren mit einbezogen und die körperliche Aktivität ausgebaut werden (Nüesch et al. 2011, Smink et al. 2011). Die European League Against Rheumatism (EULAR), eine Organisation aller europäischen Staaten, die Patienten, Ärzte und wissenschaftliche Gesellschaften zum Thema Rheumatologie vereint, gibt für verschiedene Arthrosearten evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen heraus. Diese werden auf der Basis von neusten wissenschaftlichen Publikationen und Expertenmeinungen erstellt, die in die nachfolgend dargestellten Therapieschritte mit einfließen (Jordan et al. 2003, Zhang et al. 2010). Bzgl. der Frage, ob die Therapie der Arthrose besser individualisiert würde, oder ob es nicht allgemeingültige Leitlinien geben sollte, hat sich in den Niederlanden eine Expertengruppe z.B. für eine 3-Schritt-Strategie im Rahmen der nicht-operativen Therapie von GA und CA ausgesprochen: 1. Schulung, Lebensstilmodifikation, Paracetamol; 2. Körperliche Übungen, Ernährungstherapie, NSAR; 3. Multidisziplinärer Ansatz, intraartikuläre Injektionen, TENS. Diese wird angepasst an die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten (Smink et al. 2011). Andererseits spielt der Placebo-Effekt eine so große Rolle in der Therapie der Arthrose, dass man nicht nachweisen kann, ob eine individualisierte Therapie einen zusätzlichen spezifischen Effekt hat. Dadurch kann aber auch eine weniger effektive Therapie großen Benefit verschaffen, wenn die Konditionen geeignet sind den Placebo-Effekt zu verstärken (Lim und Doherty 2011).

Insgesamt stehen für die nicht-operativen, nicht-medikamentösen Maßnahmen vergleichsweise wenige Studien zur Verfügung, wohingegen umfangreiche Forschungen auf dem Gebiet der medikamentösen und operativen Therapie als Option bei Arthrose betrieben werden. Dieser „research-agenda bias“ ist v.a. auf die Interessen Pharmaindustrie zurückzuführen (Hunter und Felson 2006, Kjeldsen-Kragh 2003).

### 2.2.7.1 Nicht-medikamentöse Therapie

Zu Beginn aller Maßnahmen steht die individuelle **Schulung** des Patienten. Diese beinhaltet sowohl die Evaluation des Lebensstils und dessen möglicherweise nötige Modifikation, als auch das Angebot der Unterstützung im sozialen Bereich, um die Compliance zu erhöhen. (Hunter und Felson 2006).

Zur **Gewichtsreduktion** sollten übergewichtige Pat. ermutigt werden, insbesondere Pat. mit GA oder CA (Siedentopp 2010). Aber auch Pat. mit Arthrose der nicht lasttragenden Gelenke profitieren, da mit der Reduktion von Körperfett auch dessen endokrine Effekte verändert werden (Pottie et al. 2006). Idealerweise werden ergänzend zur Gewichtsreduktion **sportliche Übungen** durchgeführt (Michael et al. 2010). Diese Übungen sollten nicht nur darauf abzielen, die Gewichtsreduktion zu erleichtern, sondern auch die Sauerstoffkapazität des Blutes zu erhöhen und die Muskeln zu trainieren. Geeignet sind v.a. (Nordic) Walking, Radfahren, Schwimmen, sowie andere Wassersportübungen. Es ist erwiesen, dass ein gestärkter M. quadrizeps femoris zu Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung des Kniegelenkes führt (Hunter und Felson 2006). Aktive und passive Bewegung fördert die Beweglichkeit der Gelenke und führt zu verbesserter Durchblutung der Gelenkstrukturen und damit zu deren besserer Ernährung (Märker-Hermann 2006). Ausdauertraining beeinflusst Schmerzen und Stress positiv, führt zu besserer Leistungsfähigkeit und steigert das Selbstwertgefühl (Rampp 2011).

Unterstützend sollten Patienten mit Arthrose (GA oder CA) geeignetes **Schuhwerk** tragen, das gute dämpfende Funktion hat. Entsprechend angepasste Absatzkeile o.ä. Maßnahmen zum Ausgleich von Fehlstellungen, weiche Sohlen oder Pufferabsätze könnten weitere Abhilfe verschaffen (Hunter und Felson 2006, Märker-Hermann 2006, Hönle et al. 2007). Auch durch die Verwendung von Gehhilfen kann das Hüftgelenk deutlich entlastet werden. Zur weiteren Unterstützung dienen Toilettensitzerhöhungen und Arthrodesekissen/-stühle (Hönle et al. 2007).

Auf Schmerz und Funktion bei Arthrose haben die genannten allgemeinen Maßnahmen nach einer Metaanalyse von Chodosh et al. 2005 keine wesentliche Wirkung, wohingegen eine weitere Metaanalyse zeigte, dass Übungen und Selbstmanagement zwar mäßigen Effekt auf o.g. Symptome, aber einen signifikanten Einfluss auf die Befindlichkeit des Patienten haben (Michael et al. 2010).

Die **Physiotherapie** bietet verschiedene Ansätze zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Gelenkfunktion: Übungen zur Verbesserung des Bewegungsumfanges, Muskelkräftigung, Muskeldehnung und Bindegewebsmobilisation. Die möglichen Verfahren umfassen Ultraschall, Elektrotherapie (z.B. Transkutane elektrische Nervenstimulation [TENS], Stangerbad), Muskelstimulation, Kältetherapie bei Aktivierungszeichen, Wärmetherapie (nicht bei aktivierter Arthrose), Querfriktion, Stretching/Walking und Extensionsbehandlung (Märker-Hermann 2006, Michael et al. 2010). Physikalische Maßnahmen zielen darauf ab, zum Einen zur Schmerzlinderung beizutragen, zum Anderen aber auch an der Schmerzentstehung anzugreifen, indem sie dem Pat. zu helfen, pathologische Bewegungsmuster zu erkennen und in der Folge zu vermeiden (Uhlemann 2004b).

Die **Manuelle Therapie** beinhaltet die Mobilisation der Gelenke, die von Arthrose betroffen sind, aber auch nach der Theorie der „Verkettung“ von Störungsmustern die der weiter entfernten Gelenke. Dies erfolgt auch, wenn (noch) keine akuten Aktivierungszeichen vorliegen. Verkürzte Muskelgruppen sollten gedehnt und geschwächte Muskeln gestärkt werden. Dies sollte durch den Therapeuten geschehen, jedoch auch vom Pat. selbst fortgeführt werden. Der Nutzen ist bislang nicht durch RCTs wissenschaftlich belegt worden. Vor Beginn einer Manuellen Therapie müssen eine röntgenologische Abklärung erfolgt und Kontraindikationen ausgeschlossen worden sein (Deuse 2006).

## 2.2.7.2 Medikamentöse Therapie

### 2.2.7.2.1 Analgetika

**Paracetamol** stellt die erste Stufe der oralen Analgetika dar, die bei leichten bis moderaten Schmerzen angewandt werden. In einem zweiten Schritt kann auf **NSAR** zurückgegriffen werden, entweder als Ergänzung zu Paracetamol oder auch als Substitution, wenn Patienten inadäquat auf Paracetamol reagierten bzw. aufgrund ihrer größeren Effizienz (Hunter und Felson 2006). Sie wirken analgetisch, antiphlogistisch und antipyretisch, mit schnellem Wirkungseintritt und relativ schnellem Abbau (Mär-

ker-Hermann 2006). Der Wirkmechanismus besteht in der Hemmung der Prostaglandinsynthese über die beiden Cyclooxygenase-Isoformen COX-1 und -2. Als Nebenwirkung der NSAR sind v.a. gastrointestinale Komplikationen bekannt, ebenso renale. Die empfohlenen Tagesdosismaxima sollten beachtet werden (z.B. Diclophenac 150 mg, Ibuprofen 2400 mg). Bei Komedikation von Steroiden und anderen Risikoprofilen sollten nicht-selektive NSAR in Kombination mit einem magenprotektiven H<sub>2</sub>-Rezeptor- oder Protonenpumpen-Hemmer angewendet werden. NSAR können ebenfalls **topisch** appliziert werden, was besondere Bedeutung für die extraartikulären Symptome der Arthrose (z.B. Myogelosen, Tendinosen) hat. **Selektive COX II-Inhibitoren** stellen eine weitere Option dar. Unter Coxiben ist das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen im Vergleich zu unselektiven Cox-Hemmern deutlich niedriger, während sie bezüglich kardiovaskulärer und renaler Nebenwirkungen keinen Vorteil gegenüber NSAR darstellen, weshalb sie Mittel zweiter Wahl sind (Märker-Hermann 2006, Michael et al. 2010). Die Dosierung beträgt beispielsweise 100-200 mg pro Tag für Celecoxib (Rehart und Lehnert 2008).

**Metamizol** kommt bei starken Schmerzen zur Anwendung. Auf Agranulozytose als Nebenwirkung muss hier geachtet werden. Die Tagesdosis beträgt 8-16mg/kg KG. Patienten, die Kontraindikationen zu NSAR aufweisen, diese nicht tolerieren oder bei denen sie wenig Wirksamkeit zeigen, können mit **Opioiden** behandelt werden. Beispielsweise Tramadol (150-200 mg pro Tag, 1-2 x täglich) wird bei starken Schmerzen bevorzugt eingesetzt (Rehart und Lehnert 2008).

**Tapentadol**, ein Agonist am  $\mu$ -Opioidrezeptor und selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, ist seit 2010 auf dem (deutschen) Markt. Durch seine Wirkung an zwei zentralen Angriffsorten hat er einen synergistischen Effekt in der Schmerztherapie von nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen und kann bei Pat. mit Arthrose im weit fortgeschrittenen Stadium angewendet werden (Hartrick et al. 2009). Es wird 2 x täglich in 50 mg Dosierung gegeben und kann bis auf 2 x 250 mg gesteigert werden. Gastrointestinale und zentralvenöse Nebenwirkungen treten hierbei seltener auf als bei Anwendung von Opioiden (Herrmann 2010).

#### 2.2.7.2.2 Glukokortikoide

Glukokortikoide eignen sich zur intraartikulären Applikation, insbesondere bei Gonarthrose. Eine systemische Medikation sollte nicht erfolgen (Märker-Hermann 2006). Die intraartikuläre Gabe hat einen kurzzeitigen Effekt (ca. 1 Woche). Relative



Kontraindikationen umfassen bereits erhöhte Blutzuckerwerte bei Patienten mit Diabetes mellitus (Michael et al. 2010). Die Kortikoidinjektion ist v.a. bei einer akuten aktivierten Arthrose indiziert (Märker-Hermann 2006). Aufgrund einer langen Halbwertszeit in kristalliner Lösung mit geringer Kristallgröße bieten sich z.B. Triamcinolonacetonid und – hexacetonid in der Dosierung 10 mg bzw. 40 mg an. Im Vergleich mit Injektionen von Placebo, Hyaluronsäure und mit intraartikulärer Lavage ergab sich unter intraartikulärer Glukokortikoidtherapie eine Schmerzreduktion über 2 bis 3 Wochen nach der Injektion (Michael et al. 2010). Die „American Academy of Orthopaedic Surgeons“ (AAOS) empfiehlt die intraartikuläre Anwendung von Glukokortikoiden nur kurzzeitig.

Als Komplikation der Glukokortikoid-Injektion kann die septische Arthritis auftreten. Das Risiko für das Auftreten beträgt laut einer retrospektiven Studie aus Island 0,037% (Michael et al. 2010).

### **2.2.7.2.3 SYSADOA („symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis“ (Hyaluronsäure, D-Glukosaminsulfat, Chondroitinsulfat, Diacerein)**

Diese Medikamente aus verschiedenen Substanzklassen haben gemeinsam, dass sie nicht über eine Hemmung der Prostaglandinsynthese wirken. Ihre Mechanismen umfassen Entzündungshemmung, Blockade der Schmerzrezeptoren oder Beeinflussung der viskoelastischen Eigenschaften des Knorpelgewebes, sind z.T. aber noch nicht eindeutig geklärt (Michael et al. 2010). Die Medikamente eignen sich zur oralen und teilweise auch zur intraartikulären Anwendung, wobei ihre Wirksamkeit nicht evidenzbasiert ist (Märker-Hermann 2006). Hyaluronsäure stellt den Hauptbestandteil der Synovia dar. Zur Wirkung der intraartikulär über einen Zeitraum von bis zu 3 Wochen applizierten **Hyaluronsäure** konnte nachgewiesen werden, dass sie bei Gonarthrose im Vergleich zu Placebo sowohl die Funktion signifikant verbessern kann als auch zur Schmerzlinderung führt (Petrella und Petrella 2006). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Altman et al. 2011 in einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie (FLEXX trial, Altman et al. 2011).

**Glucosamine und Chondroitin** bilden weitere mögliche Substanzklassen für die Therapie der Arthrose. Nach den EULAR Empfehlungen für die Behandlung von Gonarthrose (Jordan et al. 2003) hat die orale Gabe von Chondroitinsulfat einen Evidenzgrad 1a (Uebelhart 2008) und zeigt in Meta-Analysen gute Ergebnisse (Märker-Hermann 2006). Sie werden als Glukosamin (Dona<sup>®</sup>-200-S, 2 Dragees 3 x tgl.)

und Chondroitinsulfat (1200 mg/die Crondrosulf<sup>®</sup>) verordnet. In anderen Studien hat sich jedoch die schmerzlindernde Wirkung als nicht größer als der Placebo-Effekt herausgestellt (Sawitzke et al. 2010, Wandel et al. 2010). Kontroverse Diskussionen gibt es bzgl. der strukturmodulierenden Effekte dieser Substanzklassen (Hochberg 2010, Michael et al. 2010).

Weitere mögliche pharmakologische Ansatzpunkte bieten Zytokine, wie z.B. TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-1, IL-4, IL-10 oder IL-13 (Michael et al. 2010). Bei der Blockade von z.B. IL-1 (z.B. mit Diacerein, in Deutschland derzeit nicht zugelassen) oder TNF-  $\alpha$  sind die Ergebnisse jedoch bzgl. Schmerzlinderung und Funktionsverbesserung teilweise widersprüchlich und diese Therapieoptionen bedürfen weiterer Überprüfung (Chevalier 2011, Chevalier et al. 2012). Ein weiterer Ansatzpunkt der aktuellen Forschung sind analgetische Therapieoptionen mittels Antikörpern gegen NGF (z.B. Tanezumab) und Antagonisten gegen den TRPV1-Rezeptor (Schaible 2010c, Schaible et al. 2011).

#### **2.2.7.2.4 Komplementärmedizinische Verfahren**

Neben den aufgezeigten konventionellen Behandlungsoptionen der Arthrose stehen die vielfältigen komplementärmedizinischen Verfahren zur Verfügung, die z.T. eine gute Evidenz zeigen, aber bislang noch nicht in vollem Umfang ausgeschöpft werden. Es gibt im deutschen Sprachgebrauch zahlreiche Begriffe um auszudrücken, dass es sich bei einem medizinischen Verfahren nicht um konventionelle Medizin handelt, z.B. Naturheilkunde, Alternative Medizin, Integrative Medizin oder Komplementärmedizin. Diese werden unterschiedlich verwendet und interpretiert (Brinkhaus 2010a, Michalsen 2010b, Walach 2010a). Im englischen Sprachgebrauch hat sich der Begriff Complementary and Alternative Medicine (CAM) etabliert. Er beinhaltet Verfahren, die als weitere Therapieoption neben konventionellen medizinischen Verfahren zur Verfügung stehen, und sich mit diesen gegenseitig ergänzen (Walach 2010b). CAM-Verfahren werden von Patienten mehr und mehr akzeptiert. Die Prävalenz von Patienten in den USA, die sich mit CAM-Verfahren behandeln lassen, betrug 2002 ca. 1/3 (Tindle et al. 2005), bezogen auf die Pat. in industrialisierten Ländern > 40 %. In einer nationalen Gesundheitsumfrage gaben 51 % der niedergelassenen deutschen Ärzte an, dass sie CAM-Verfahren verschreiben (Stange et al. 2008). Im Vordergrund steht bei allen Verfahren die Anregung der Selbstheilungskräfte (Uhlemann 2007b, Rampp 2009). Nachfolgend sollen einige

komplementärmedizinische Therapieoptionen zur Behandlung von Arthrose vorgestellt werden. Dabei wird zunächst auf die klassischen Naturheilverfahren, dann auf die naturheilkundlichen Therapien und zum Schluss auf die eigenen Medizinsysteme eingegangen (Uhlemann 2007b).

#### *2.2.7.2.4.1 Klassische Naturheilverfahren*

Zu den **klassischen Naturheilverfahren** zählen Ordnungs-, Phyto-, Bewegungs-, Hydro- und Ernährungstherapie („Kneipp-Säulen“) sowie Massage und aus- und ableitende Verfahren (Uhlemann 2007b).

Auf die Patientenaufklärung und –schulung wurde im Text schon eingegangen. Sie zählen zur **Ordnungstherapie bzw. Mind-Body-Medicine (MBM)** und tragen maßgeblich zur Motivation des Patienten in der Langzeit-Behandlung bei. Hierunter gehören außerdem die Anleitung zu einem gesünderen Lebensstil, Hilfe zur Selbsthilfe und Schmerz-Coping (Deuse 2006, Rampp 2011). MBM ist ein Konzept, das aus dem amerikanischen Kulturkreis stammt und schulmedizinische Verfahren und CAM integriert (Dobos et al. 2006). Es umfasst Techniken wie z.B. Meditation, Yoga, Tai Chi, Qigong, autogenes Training oder Hypnose. Oft wird Gruppentherapie in das Behandlungskonzept einbezogen (Neuendorff und Skerra 2005). Diese stressreduzierenden Maßnahmen können z.B. oxidativen Stress und sekundär vermehrtes Vorkommen von AGEs im Körper reduzieren (Michalsen et al. 2006a).

Als **Phytotherapeutika** kommen zur Behandlung der Arthrose Teufelskralle (*Harpagophytum procumbens*) und Phytodolor<sup>®</sup>, ein Kombinationspräparat aus Zitterpappel (*Populus tremula*), Esche (*Fraxinus excelsior*) und Goldrutenkraut (*Solidago virgaurea*) in Frage. Im Vergleich mit NSAR kommt es zu wesentlich weniger gravierenden Nebenwirkungen (Deuse 2006). Hagebuttenpulver hat sich ebenfalls als wirksam bei Arthrose erwiesen (Rossnagel et al. 2007). Der sekundäre Pflanzeninhaltsstoff Resveratrol, u.a. in Rotwein enthalten, könnte sich ebenfalls aufgrund seiner antiinflammatorischen und antioxidativen Wirkung positiv auf Arthrose auswirken. Sein Effekt ist vergleichbar mit der lebensverlängernden Wirkung von Caloric Restriction (Kleine-Gunk 2007, Kleeberg 2009, Mainardi et al. 2009).

**Bewegungstherapie** umfasst Krankengymnastik, Bewegungsbäder und Atmungstherapie. Bei Arthrose haben sich Radfahren, Aqua-Jogging, isometrische und isotone Übungen, Haltungstraining und allgemeine Kräftigung als sinnvoll erwiesen (Ostermayr 2005).

Das bekannteste Element der **Hydro- und Thermotherapie** ist sicherlich die Kneipp-Therapie. Sie wurde von Pfarrer Sebastian Kneipp (1821-1897) etabliert. Mittels Wasseranwendungen von unterschiedlicher Temperatur wird der Körper mit Reizen konfrontiert, auf die er in Abhängigkeit von der Temperatur des Wassers eine unterschiedliche Wärmereaktion zeigt. Je nach Temperatur wird die Reizintensität unterteilt in „sehr kalt“ (10-15°C), „kühl bis lauwarm“ (23-33°C), „indifferent“ (34-36°C), „warm“ (37-38°C), „sehr warm“ (39-40°C) oder „heiß“ (41-44°C) (Märker-Hermann 2006, Stein 2011). Bei Gonarthrose hat sich Eis-Massage als effektiv auf die Besserung von Beweglichkeit, Gelenkfunktion und Muskelkraft gezeigt (Deuse 2006). Außerdem gibt es die Balneotherapie, bei der es sich um Bäder oder Teilbäder, z.B. als Mineral- Kräuter- oder Moorbäder, handelt (Uehleke und Fritz 2005). Allerdings dürfen Patienten mit akut aktivierter Arthrose keine warmen Vollbäder (Temperatur 35–38°C) nehmen (Deuse 2006). Saunagänge können wohltuend sein, ebenso Wärmeauflagen (Heublumensack, Ingwer, uvm.) oder Kälteauflagen (Quark, Kohl) (Rampp 2011).

V.a. im Rahmen der Behandlung von GA und CA spielt die **Gewichtsreduktion** eine wichtige Rolle. Bereits mäßige Reduktion verbessert die Beschwerden deutlich und verringert die Druckbelastung der Gelenke (Deuse 2006). Aber nicht nur die Reduktion des Gewichts ist in der **Ernährungstherapie** wichtig, sondern v.a. die Zusammensetzung der Nahrung. In der ADAPT-Studie (arthritis, diet and activity promotion trial) konnten im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom neben der erhöhten mechanischen Belastung auch Auswirkungen durch biochemische Faktoren nachgewiesen werden (Miller et al. 2003).

Über den Zusammenhang zwischen Ernährung und Entzündungsmediatoren lassen sich Empfehlungen für die Ernährung ableiten. Wichtig ist die Reduktion der Zufuhr von Arachidonsäure-haltigen Lebensmitteln, wie Fleisch, Eigelb oder Camembert (Rampp 2011). Generell sollte darauf geachtet werden, dass die Zufuhr an  $\Omega$ -3-Fettsäuren erhöht wird. Das ideale Verhältnis von  $\Omega$ -6- zu  $\Omega$ -3-Fettsäuren beträgt bei Gesunden < 5:1, bei Pat. mit entzündlichen Erkrankungen < 3:1 (Adam et al. 2009). Ein gutes Verhältnis der  $\Omega$ -Fettsäuren findet sich z.B. in Leinsamen oder Leinöl, Rapsöl, grünem Blattgemüse, Linsen, Bohnen, Kohl und Walnüssen (Rampp 2011). Auch Fischöle von Kaltwasserfischen enthalten viel  $\Omega$ -3-Fettsäure (Pithan und Michalsen 2006). Eine **mediterrane Vollwerternährung** mit Obst, Gemüse, fettem Seefisch, aber wenig weiteren tierischen Fetten ist dementsprechend eine gute Kombina-

tion der o.g. Empfehlungen und wird als Kostform bei Arthrose empfohlen (Pithan und Michalsen 2006, Deuse 2006, Rampp 2011). Außerdem empfiehlt sich die Verwendung von möglichst gering verarbeiteten Lebensmitteln. Dies wurde bereits von den Ärzten und frühen Verfechtern der Vollwertkost Max Bircher-Benner (1867 – 1939) und Werner Kollath (1892 – 1970) postuliert (Beer et al. 2005).

Der Einfluss der Vitamine C, D und E auf die Entstehung und Progredienz der Arthrose ist ebenfalls umfangreich nachgewiesen (Deuse 2006, Adam et al. 2009, Siedentopp 2010). Eine Supplementierung von Vitaminen erscheint deshalb sinnvoll. Die o.g. eher lakto-vegetabil ausgerichtete mediterrane Vollwerternährung mit reichlich Verzehr von Obst, Gemüse und Vollkornprodukten wird dem Bedarf gerecht (Pithan und Michalsen 2006).

**Avocado-soybean unsaponifiables (ASU)**, ein Extrakt aus Avocado und Sojabohnenöl, hat in der Gabe von 300 mg/Tag in randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien an Patienten mit Gon- oder Coxarthrose in der symptomatischen Therapie einen positiven Effekt gezeigt (Ernst 2003). Meta-Analysen belegen einen höheren Benefit für Patienten mit Gonarthrose im Vergleich zu Patienten mit Coxarthrose (Christensen et al. 2008). Experimentell konnte durch ASU eine Reduktion der Expression von TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , COX-2 und iNOS durch Chondrozyten erzielt werden (Au et al. 2007).

Auf **Heilfasten** als einer besonderen Ernährungsform wird im Kapitel 2.3 eingegangen.

Zu den **ausleitenden Verfahren** zählen das **Schröpfen**, die Behandlung mit einem **Cantharidenpflaster** (Vesikanzien) und die **Blutegeltherapie** (Rampp 2011, Ostermayr 2005). Schröpfen kann „blutig“ oder „trocken“ durchgeführt werden und führt zu Hyperämie und Muskeldetonisierung und somit zu verbesserter Versorgung des Gewebes und Schmerzlinderung. Schröpfen hat sich insbesondere bei Wirbelsäulenerkrankungen etabliert, wird aber auch bei Arthropathien angewendet. Das Cantharidenpflaster, das den Stoff Cantharidin der *Lytta vesicatoria* (Spanische Fliege) enthält, wird neben Rückenschmerzen, Spinalkanalstenose und Lumbago ebenfalls bei degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates eingesetzt. Es wird für ca. 12 Stunden auf die schmerzhafte Stelle geklebt und führt zu starker Hautreizung mit Blasenbildung. Die Blase wird nachfolgend steril punktiert und die Wunde versorgt (Rampp 2009, Rampp 2011).

Für die Behandlung von GA mittels Blutegeln wurden in einer randomisierten, kontrollierten Studie im Vergleich mit Diclofenac signifikant bessere Ergebnisse im WOMAC und SF-36 erzielt (Michalsen et al. 2003b). Auch dem TENS-Verfahren zeigte sich eine Blutegel-Behandlung bei GA Patienten in einer randomisierten, kontrollierten Studie in Bezug auf Schmerz (VAS) signifikant überlegen (Stange et al. 2012).

#### *2.2.7.2.4.2 Naturheilkundliche Therapien*

Die **Neuraltherapie** nach Huneke beruht auf einer Theorie, die von einem Störfeld als möglicher Krankheitsursache ausgeht. Als Störfeld gelten z.B. Narben oder chronische Entzündungen, d.h. Bereiche des Körpers, in denen strukturelle Veränderungen stattgefunden haben, aufgrund derer es zu einer Störung kam. Eine neuraltherapeutische Behandlung beinhaltet die Injektion (lokale intrakutane Quaddeln und intraartikuläre Injektion) von Lokalanästhetika (Procain) in die jeweiligen Störfelder sowie in Organe, die für die Gesamtregulation des Organismus (Schilddrüse) oder für die vegetative Regulation der jeweiligen Areale wichtig sind (Nervenplexus/Ganglien). Außerdem wird im Bereich von Zähnen, Kiefer und Tonsillen nach Störfeldern gesucht. (Ostermayr 2005, Deuse 2006)

#### *2.2.7.2.4.3 Eigene Medizinsysteme*

In der **Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM)** wird die Arthrose als Bi-Syndrom angesehen, eine Bezeichnung für die Kombination aus einer Obstruktion von Qi (Lebensenergie) und Blut im muskuloskelettalen Gewebe (Siedentopp 2010). Die Erkrankung gehört zu den Störungen des Funktionskreises „Niere“ (Deuse 2006). Man geht davon aus, dass die Essenz Jing oder das Nieren-Qi geschwächt sind, was zu einer Schwächung von Knochen und Gelenken führt. Ursächlich sind Traumata oder die pathogenen Wirkungen von Wind, Hitze, Kälte und Feuchtigkeit (Siedentopp 2010). Die Stärkung des Funktionskreises „Niere“ ist dementsprechend das therapeutische Ziel, das mittels Akupunktur, Kräutertherapie oder Diät erreicht werden kann. In der weiteren Diagnostik wird die Art des Schmerzes untersucht, z.B. lokalisiert stechend bei aktivierter Arthrose als Zeichen von Blut-Stase oder unscharf begrenzt, regional, myofaszial als Zeichen von Qi-Stagnation.

Die Anwendung von **Akupunktur** zielt in erster Linie auf die Behandlung der schmerzhaften Regionen ab. Dabei werden v.a. das betroffene Gelenk und die beteiligten Strukturen (Muskeln, Sehnen, Knochen) behandelt, aber auch myofasziale

Triggerpunkte und lokale Schmerzpunkte (Ashi). Die Akupunkturpunkte werden nach betroffenen Meridianen ausgewählt, Nah- und Fernpunkte bestimmt und dann ggf. weitere gestörte Funktionskreise mit einbezogen. Als Wirkmechanismen sind die Anregung der zentralen und peripheren Ausschüttung von Neurotransmittern, Detonisierung der Muskulatur und Aktivierung der deszendierenden Schmerzhemmung über die Beeinflussung von limbischem System, sekundärem somatosensorischem Kortex, Hypothalamus, Nucleus accumbens und Gyrus cinguli nachgewiesen (Irnich 2008). Wiederholte Anwendungen könnten über diese Effekte zu besserer Schmerzverarbeitung durch das nozizeptive System führen (Bäcker et al. 2004).

Insbesondere als Therapieoption bei Gonarthrose hat Akupunktur im Vergleich mit Physiotherapie bzw. Bedarfsmedikation von NSAR zu einer deutlichen Verbesserung des WOMAC-Scores nach 26 Wochen geführt (Schuh et al. 2007) und sich auch im Vergleich zu Scheinakupunktur, Minimalakupunktur bzw. Kontrollgruppe als überlegen gezeigt (Uhlemann 2004a, Brinkhaus et al. 2005, White et al. 2007, Mannheimer et al. 2007, Irnich 2008).

In der **chinesischen Diätetik** werden z.B. Nahrungsmittel mit kühlendem Verhalten verordnet, wenn die Ursache des Bi-Syndroms Arthrose durch Hitze oder Feuchtigkeit hervorgerufen wurde. Kühles Verhalten zeigen z.B. Artischocken, Ananas, Oliven- oder Leinöl. Liegt die Ursache an der Einwirkung von Wind oder Kälte wird mit Zwiebeln, Shiitake-Pilzen, Lauch oder Paprika entgegengewirkt (Siedentopp 2010).

Ergänzend können sekundäre Symptome wie Schmerzen, Bewegungseinschränkung, Gewichtszunahme oder Depression durch **Qi-gong**, **Tuina** (chinesische manuelle Medizin) und **Gua Sha** (Schaben der Haut) behandelt werden. Die entspannende Wirkung von Gua Sha, Akupunktur oder Massagen werden durch den Einfluss auf Nozizeptoren und das Rückenmark erzielt (Musial et al. 2008, Siedentopp 2010).

**Tai Chi**, eine traditionelle chinesische Kampfkunst, die über die Schulung von Balance, Kraft, Flexibilität und Selbstvertrauen sowohl Körper als auch Geist anspricht, wirkt sich nachgewiesenermaßen positiv auf Schmerz, Depression und Angst bei Patienten mit chronischen Erkrankungen aus. In einer randomisierten, kontrollierten Studie an Pat. mit GA zeigten sich verbesserte WOMAC Scores für Schmerz und Gelenkfunktion bei Patienten, die zweimal wöchentlich 60 Minuten Tai Chi über einen Zeitraum von 12 Wochen praktizierten (Wang et al. 2009).

**Ayurveda**, übersetzt die „Wissenschaft vom Leben“ ist eine traditionelle indische Heilkunst, die auf der Lehre von drei „Lebensenergien“, den Doshas, aufbaut. Diese

werden Vata, Pitta und Kapha genannt und sind für die Steuerung aller körperlich-geistigen Vorgänge zuständig. Alle drei Doshas sind voneinander abhängig und wirken zusammen. Das Gleichgewicht zwischen den Doshas und der Konstitution ist wesentlich für den Gesundheitszustand des Menschen. Techniken im Ayurveda sind Massage, Reinigungstechniken, Ernährungslehre, spirituelle Yogapraxis und Pflanzenheilkunde. Arthrose und arthritische Gelenkerkrankungen entstehen durch eine Störung von Vata. Um dies zu regulieren, werden die Heilkräuter *Withania somnifera* und *Ricinus communis* empfohlen, ebenso wie Einreibungen mit Öl, leichte Bewegungsübungen und die Durchführung des Panchakarma. Panchakarma, übersetzt „fünf Handlungen“ ist eine Reinigungstherapie, bei der verschiedene Massagen und Dampfbäder mit Ölen und Kräutern durchgeführt werden, um alle Giftstoffe zu mobilisieren und in den Darm zu bringen, der dann mittels Einlauf gereinigt wird. Während dieser Therapie fasten die Pat. oder erhalten eine leichte Kost. Außerdem werden sie zu moderater körperlicher Tätigkeit, z.B. mittels Yoga, angeregt (Schrott 2002, Chopra et al. 2010). Yoga hat sich als unterstützende Maßnahme zur Therapie bei Schmerzen und damit verbundenen Einschränkungen als effektiv bewiesen (Büssing et al. 2012). Dies zeigte sich auch z.B. in Pilotstudien bei Patienten mit Arthrose (PA und GA) (Deuse 2006, Dobos 2008).

Bei der **Fußreflexzonentherapie** (FRZT) wird davon ausgegangen, dass bestimmten Zonen am Fuß jeweils Organe zugeordnet werden können, über die man mittels Druckausübung auf die korrespondierende Zone am Fuß therapeutisch einwirken kann. Sie wird meist zwei- bis dreimal wöchentlich über eine Dauer von 20 bis 30 Minuten durchgeführt (Güttner et al. 2008). Beispielsweise werden bei GA hauptsächlich die Symptomzonen „Knie“, „Hüfte“, „große Gelenke“ sowie „Wirbelsäule“ behandelt (Uhlemann 2006). Güttner et al. konnten nachweisen, dass sich hierdurch Schmerzen und Funktionsstörungen des Kniegelenkes bei GA Grad I bis II signifikant bessern ließen. Ein Erklärungsansatz stellt die Stimulation der Afferenz dar, d.h. propriozeptive Faszilitation der Rezeptoren an der Fußsohle, die zu verbesserter efferenter Versorgung der Kniegelenksfunktion führen (Güttner et al. 2008).

Das Interesse und die Offenheit von Pat. mit unterschiedlichsten Krankheitsbildern an **CAM**-Therapieformen wächst stetig. Auch wenn die Effekte vieler Verfahren nicht wissenschaftlich erwiesen sind, ist das Interesse an CAM-Verfahren sehr groß (Brinkhaus 2010b). Dies liegt zum Einen an der ganzheitlichen Betrachtung, die die



Pat. erwarten, zum Anderen an der großen Placebo-Komponente. Diese wird getriggert durch den Therapeuten, der sich im Allgemeinen mehr Zeit nimmt, mehr auf den Pat. eingehen kann und die Therapie individuell an den jeweiligen Pat. anpasst. Die Arzt-Patienten-Beziehung wirkt sich so direkt auf die Erwartungen und das Outcome aus (Spiegel und Harrington 2008, Ahn et al. 2010). Von deutschen Allgemeinmedizinern und niedergelassenen Spezialisten wird die Phytomedizin mit 67% als häufigste CAM Therapieoption verordnet (Stange 2008).

### 2.2.7.3 Operative Therapie

Operative Verfahren kommen erst zum Einsatz, wenn alle nicht-operativen Maßnahmen ausgeschöpft sind. Es wird unterschieden zwischen gelenkerhaltender und gelenkersetzender Operation.

#### 2.2.7.3.1 Gelenkerhaltende operative Therapie

Im Rahmen eines operativen Vorgehens steht die **Arthroskopie** an erster Stelle, da sie wenig traumatisierend ist und ihre Infektionsrate  $< 0,1\%$  liegt (Michael et al. 2010). Sie ist die am häufigsten angewandte Methode, insbesondere bei Gonarthrose, wird jedoch bzgl. ihrer Wirkung kontrovers beurteilt: Placebo-Studien haben ergeben, dass verbesserte Symptome auch resultieren, wenn im Rahmen einer Arthroskopie keine Abtragung eventuell störender Knorpelteile stattfindet, bzw. dass im Vergleich von arthroskopischen Verfahren mit Placebo-Eingriffen das Outcome bzgl. der Symptome vergleichbar ist (Moseley 2002, Hunter und Felson 2006). Wenn sich jedoch Knorpelteile vom Knorpel gelöst haben und mechanisch störend im Knie wirken, kann eine Abtragung sinnvoll sein (Hunter und Felson 2006). Weitere symptomatische arthroskopische Verfahren stellen die Lavage, das Shaving und das Débridement dar. Bei einer **Lavage** werden Zelldetritus und Entzündungsmediatoren aus dem Gelenk entfernt (Michael et al. 2010). Sie hat sich nicht als eine maßgebliche Therapie zur Schmerzlinderung oder Funktionsverbesserung etabliert (Reichenbach et al. 2010). **Shaving oder auch Chondroplastik** umfasst eine Entfernung von Knorpelablösungen und Glättung der Ränder, die jedoch nur kurzfristig positive Ergebnisse bringt. Beim **Débridement** können Osteophyten abgetragen, ebenso wie eventuelle Meniskusschäden mit behoben werden (Michael et al. 2010). Es kommt jedoch rasch zur Wiederausbildung der abgetragenen Osteophyten. Am

Hüftgelenk kann arthroskopisch eine Labrumteilresektion durchgeführt werden (Hönle et al. 2007).

Desweiteren gibt es verschiedene Verfahren zur Stimulation der Bildung von Faserknorpel. Diese soll durch **Anbohrung, Mikrofrakturierung oder Abrasionsplastik** zur Eröffnung des subchondralen Knochens und damit Stimulation von pluripotenten Stammzellen erzielt werden (Michael et al. 2010).

Gelenkflächenrestitution gehört ebenfalls zu den gelenkerhaltenden operativen Möglichkeiten. Zum Einen gibt es hier die **autologe Chondrozytentransplantation (ACT)**, bei der aus gesundem Knorpel in vitro Chondrozyten gezüchtet werden, die matrixgebunden in den arthrotischen Gelenkdefekt eingebracht werden (Michael et al. 2010). Auch aus mesenchymalen Stammzellen aus dem Knochenmark lassen sich laut neueren Studien Chondrozyten für die ACT gewinnen (Rehart und Lehnert 2008). Zum Anderen kommt die **autologe osteochondrale Transplantation (OCT)** zur Anwendung, bei der osteochondrale Knorpel-Knochen-Zylinder aus intakten Gelenkbereichen entnommen und mittels einer pressfit-Technologie in die defekte Region eingebracht werden. Es sind bislang gute Studienergebnisse beschrieben worden, jedoch kommt es nachfolgend zu keiner festen Integration der Zylinder, da sich am Übergang zwischen diesem und des ursprünglichen Gewebes Faserknorpel bildet (Hönle et al. 2007, Michael et al. 2010).

**Umstellungsosteotomien** werden häufig als prophylaktische Maßnahme am Kniegelenk vorgenommen, wenn präarthrotische Deformitäten, wie z.B. Valgus- oder Varusfehlstellungen, vorliegen. Durch Verlagerung der Hauptbelastungszone von schon destruierten Knorpelarealen auf intakte Bereiche wird der Teufelskreis von Gelenkdegeneration und Fehlstellung durchbrochen und die Notwendigkeit einer Endoprothese um 10-15 Jahre hinausgezögert (Hunter und Felson 2006, Hönle et al. 2007, Rehart und Lehnert 2008, Michael et al. 2010).

Eine Gelenkversteifung (**Arthrodesis**), z.B. des Kniegelenks, wird heutzutage nur noch selten durchgeführt, kommt jedoch im Falle des Vorliegens von Kontraindikationen für die prothetische Gelenkversorgung zur Anwendung und kann jedoch bzgl. Schmerzen, Stabilität und Gehfähigkeit gute Ergebnisse erzielen. Auch bei erfolgloser Primärimplantation oder an Gelenken, die sich nicht zur prothetischen Versorgung eignen (Bsp. Daumengrundgelenk, zu stark einwirkende Kräfte, zu schnell Lockerung zu erwarten), bei Zustand nach Tumorresektion oder Infektionen wird auf die Arthrodesis zurückgegriffen. Bei der Arthrodesis des Hüftgelenkes kommt es durch

die Überbelastung langfristig zu Sekundärschäden wie beispielsweise degenerativen Veränderungen der Lendenwirbelsäule, der kontralateralen Hüfte oder des ipsilateralen Kniegelenkes (Märker-Hermann et al. 2006, Hönle et al. 2007, Rehart und Lehnert 2008).

Mittels **Fixateur externe** kann auf das arthrotische Gelenk eine Zugspannung gebracht werden, die die beteiligten Strukturen entlastet. Der Gelenkspalt kann hierdurch erweitert und die Knorpeldicke wieder erhöht werden, klinisch kommt es zu deutlicher Schmerzreduktion. Dies wird insbesondere in fortgeschrittenen Arthrosestadien angewendet (Lafeber and Mastbergen 2012).

### 2.2.7.3.2 Gelenkersetzende operative Therapie

Ein operatives Vorgehen bei Arthrose wird erst in Betracht gezogen, wenn alle nicht-operativen möglichen Maßnahmen ausgeschöpft sind. Bei starken Schmerzen und Einschränkung im Alltag (Laufen, Schlafen, Arbeiten) als deutliche Minderung der Lebensqualität wird ein teilweiser oder vollständiger **Gelenkersatz** als letzte Maßnahme angewendet (Hönle et al. 2007, Michael et al. 2010). Er stellt eine irreversible Intervention dar und erfordert sorgfältiges Abwägen aller Befunde mit den Therapieoptionen im Vorhinein. Bevor die Entscheidung für einen Gelenkersatz getroffen wird, wird der Schmerzstatus erhoben, ebenso wie eine radiologische Kontrolluntersuchung durchgeführt um den Status des Gelenkspalts zu überprüfen. Kontraindikationen stellen Infektionen des betroffenen Gelenkes, fehlende Tiefensensibilität, insuffiziente Stabilisierung durch Muskeln oder schlechte Hautverhältnisse dar (Hönle et al. 2007). Die Operationsergebnisse sind in 95% der Fälle gut bis sehr gut (Hunter und Felson 2006). Z.B. beträgt die Überlebenszeit des Implantats bei unikondylärer Schlittenprothese am Kniegelenk nach 15 Jahren 95% (Hönle et al. 2007). Knie- und Hüft-TEP zeigen in 80% der Fälle eine Dauer von > 20 Jahren bis zur ersten Lockerung des Implantats (Rehart und Lehnert 2008). Bei Patienten mit präoperativ deutlichen Funktionseinschränkungen erzielte Gelenkersatz eine nicht so deutliche Verbesserung der Gelenkfunktion wie bei Patienten mit präoperativ nicht so schwerwiegender Funktionseinschränkung (Hunter und Felson 2006)). Die postoperativen Schmerzen nach einem Gelenkersatz sind insbesondere bei Patienten mit präoperativ eher gering ausgeprägten radiologischen Befunden sehr stark (Valdes et al. 2012).

Bei der Knie-Endoprothese wird zwischen uni- oder bikondylären unverkoppelten Schlittenprothesen und gekoppelter Prothese unterschieden. Wenn z.B. nur der mediale Kondylus arthrotisch beeinträchtigt ist, wird er mit Hilfe eines (unikondylären) medialen Schlittens versorgt. Hier liegt der Benefit insbesondere in der Schmerzlin-derung; das Gelenk ist jedoch nicht so belastungsfähig wie ein mit einer Totalendoprothese (TEP) versorgtes (Hönle et al. 2007). Diese gilt als Goldstandard der therapieresistenten CA und GA. Bikondyläre Prothesen kommen bei Pan-GA zum Einsatz. Polyethylen-Inlays werden hierbei als Gleitflächen zwischen den Prothesen-Gegenstücken eingesetzt. Je nach Befall des Gelenks wird ebenfalls ein Retropatellarersatz benötigt (Rehart und Lehnert 2008). Je nach Alter des Patienten mit CA werden zementfreie, teilzementierte und zementierte Prothesen eingesetzt. Zementierte Prothesen werden bei Pat. mit schwacher Knochensubstanz verwendet, zementfreie Modelle dagegen beim jungen Pat. (Hönle et al. 2007). Außerdem wird nach der Kombination der Materialien von Kunstgelenkkopf bzw. -pfanne unterschieden. Für die Kombination aus Kunststoffpfanne und Keramikkopf wurden Langzeitergebnisse mit > 95 % Überlebensrate nach > 10 Jahren erzielt (Hönle et al. 2007).

Auch bei Arthrose im OSG ist die Arthrodese von der TEP als Therapie erster Wahl abgelöst worden. Hier werden 3-Komponenten-Prothesen verwendet (Rehart und Lehnert 2008).

**Kurzschafftprothesen** werden v.a. bei Patienten eingesetzt, die < 60 Jahre alt sind und bei denen man von einem wahrscheinlichen Prothesenwechsel im Laufe des Lebens ausgeht. Kurzschafftprothesen können knochensparend und schenkelhalserhaltend verwendet werden (Rehart und Lehnert 2008).

Bei **Oberflächenersatzprothesen** wird mittels einer Metallkappe (McMinn- oder Hüftkappenprothese) nur die Oberfläche des Hüftkopfes ersetzt, so dass die physiologische Mechanik des Gelenkes wenig beeinträchtigt und die Gefahr der Luxation gering gehalten wird. Nachteilig wirkt die umfangreichere Pfannenfräsung. Außerdem liegen noch keine Ergebnisse bzgl. des Metallabriebs sowie der langfristigen Auswirkungen der zementierten Metallkappe auf den verbliebenen Hüftkopf vor (Rehart und Lehnert 2008).

Insgesamt muss man sich auch der Risiken im Falle eines operativen Vorgehens bewusst sein. Dazu gehören nicht nur allgemeine Operationskomplikationen, wie z.B. Hämatom, Wundheilungsstörungen oder -infektionen, Beinvenenthrombosen, Blut-

verlust, Gefäß- oder Nervenverletzungen, sondern insbesondere Fettembolien, intraoperative Frakturen, postoperative Lockerungen, Luxationen, Implantatversagen, Bewegungs- und Funktionseinschränkungen, Pseudarthrosen und bleibende Muskelatrophien (S3-Leitlinien Koxarthrose, Hönle et al. 2007).

Eine weder gelenkerhaltende noch –ersetzende operative Methode stellt die **Girdlestonehüfte** dar, bei der der Hüftkopf reseziert wird. Indikation hierfür sind Revisionsoperationen nach gelockerten Hüftendoprothesen, eitrige Coxitiden oder superinfizierte Coxarthrosen (Hönle et al. 2007).

## 2.3 Heilfasten

Fasten bezeichnet den freiwilligen Verzicht auf feste Nahrungsmittel sowie Alkohol, Nikotin und Koffein über einen begrenzten Zeitraum. Es ist erwiesen, dass sachgerecht durchgeführtes Fasten gut verträglich ist, nicht zu Hungergefühl führt und keinen Jo-Jo-Effekt nach sich zieht (Wilhelmi de Toledo et al. 2002, Beer 2005, Pithan und Michalsen 2006, Michalsen 2009).

### 2.3.1 Begriff und Geschichte des Fastens, Fastenformen

Der Begriff des Fastens kommt von „fastan“ (gotisch; (fest)halten, beobachten, bewachen) bzw. „fasten“ (althochdeutsch; fest (im Sinne von „an den Geboten der Enthaltsamkeit festhaltend)). Nahrungsaufnahme und dazwischen liegende Fastenperioden gehören zur Natur des Menschen. Ein Beispiel sind die Zeiten zwischen den Mahlzeiten, v.a. die längere Periode zwischen Abendbrot und Frühstück (engl. 'breakfast' = Fastenbrechen). Evolutionsbiologisch betrachtet sind die Stoffwechselveränderungen, die durch Fasten hervorgerufen werden, in Zeiten von Nahrungsmangel lebenswichtig und Art-erhaltend (Keller et al. 2006). Außerdem reduziert der kranke Mensch aus einem Instinkt heraus seine Nahrungsaufnahme. Die Leistungsfähigkeit wird durch Fasten nicht beeinträchtigt. Im Tierreich finden sich zahlreiche Beispiele dafür, dass Fasten zum natürlichen Lebensrhythmus gehört und dass fastende Lebewesen (z.B. Zugvögel) zu Höchstleistungen fähig sind (Lischka und Lischka 2007).

Die Idee, das Fasten bewusst über einen gewissen Zeitraum zu betreiben, hat kulturelle und/bzw. religiöse Ursprünge. In allen Kulturkreisen und Weltreligionen ist es üblich, für eine gewisse Zeit zu fasten, wobei es unterschiedliche Formen gibt. Im Hinduismus und Jainismus ist das Shiva-Fasten bekannt, Buddha erlangte fastend

Erleuchtung, im Judentum wird an Yom Kippur gefastet, im Christentum vor Ostern und im Advent und Muslime fasten während des Monats Ramadan (Faulstich 2007, Lischka und Lischka 2007).

Auch der Gedanke des medizinisch-therapeutischen Aspekts des Fastens lässt sich schon vor vielen Jahrhunderten entdecken. Er hat sich seitdem immer weiter entwickelt. Hippokrates war der Begründer einer Fastenform mit Honigwasser zur Heilung von verschiedenen Krankheitsbildern. Auch Galen, Hildegard von Bingen, Paracelsus und Kneipp empfahlen Fastenkuren als Therapie bei unterschiedlichsten Erkrankungen. Vor allem die Schmerzlinderung durch Fasten war den damaligen Medizinern schon bekannt. Nachdem das kirchliche Fasten Ende des 19. Jahrhunderts nicht mehr angewendet wurden, führten die US-amerikanischen Ärzte Henri Tanner und Edward Hooker Dewey die ersten therapeutischen Fastenversuche durch (Wilhelmi de Toledo und Klepzig 1994). Mit Otto Buchinger sen. (1878 – 1966) wurde im frühen 20. Jahrhundert eine Methode des Heilfastens geschaffen, die multidisziplinär und ganzheitlich den kurativen Aspekt des Heilfastens mit physiotherapeutischen und ernährungsphysiologischen Maßnahmen kombiniert und auch spirituelle Aspekte einbezieht (Buchinger 1935, Wilhelmi de Toledo und Klepzig 1994, Wilhelmi de Toledo 2006). Er gründete mehrere Fastenkliniken, die nach seinem Vorbild arbeiten, u.a. in Bad Pyrmont. Mittlerweile gibt es im deutschsprachigen Raum einige Fastenkliniken und zahlreiche ärztliche und nicht-ärztliche Fastenleiter, die Anleitung zu ambulanter Fastentherapie anbieten. Auch werden viele Fastenwanderungen organisiert. Seit vielen Jahren wird medizinische Forschung im Bereich Fastentherapie betrieben. Positive Ergebnisse konnten u.a. in der Therapie von Adipositas (Lützner 1988, 1993), kardiovaskulären Erkrankungen (Horne et al. 2008) und RA (Kjeldsen-Kragh 1991, Müller et al. 2001, Sköldstam et al. 2003, Michalsen et al. 2005b) erzielt werden. Heilfasten bei Arthrose wurde in einer Pilotstudie am Kompetenzzentrum Naturheilverfahren der Universitätsklinik Jena auch mit positiven Resultaten durchgeführt (Schmidt et al. 2010).

Es gibt neben dem Heilfasten nach Otto Buchinger (Saft-Fasten) noch viele weitere Formen (Wilhelmi de Toledo et al. 1993, Leitzmann et al. 2009):

- F.X. Mayr (Teefasten, Diät aus Milch und alten Brötchen)
- Schrothkur (vegetarische Kost, Wechsel von Trocken- und Trink-Tagen)
- Molkefasten
- Rohsäftefasten nach Heun

- Schleimfasten (z.B. Hafer- oder Buchweizenschleim)
- Wasserfasten
- Teefasten

Vom Fasten abzugrenzende gewichtsreduzierende Maßnahmen sind die Very Low Calory Diet (Nährstoffmischung in Pulverform) und die Null-Diät (nur mit kalorienarmen Flüssigkeiten). Null-Diäten sind aufgrund ihres ausgeprägten Proteinkatabolismus abzulehnen (Pithan und Michalsen 2006).

### **2.3.2 Physiologie des Fastens und Wirkung**

Fasten wirkt auf die gesamte Körper-Geist-Seele-Einheit und betrifft alle Organsysteme des Körpers (Beer 2005, Uhlemann 2009). Während der Fastenzeit wird der Stoffwechsel umgestellt auf eine katabole Stoffwechsellage. Zunächst wird ca. 5-6 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme (postabsorptiv) Glykogen aus der Leber zu Glukose abgebaut. Sind die Glykogenreserven der Leber für die Bereitstellung von Glukose nicht mehr ausreichend und alle Reserven verstoffwechselt, kommt es zur Glukoneogenese in der Leber und damit zur Glukoseproduktion aus Laktat, Pyruvat, Glycerin und glukogenen Aminosäuren (hepatische Produktion 180g Glukose/die aus 75g Muskelprotein). Der intra- und extrazelluläre Eiweißabbau führt auch zu Immunmodulation. Nach dreiwöchiger Heilfastenperiode zeigten sich in zwei Studien verschiedene Auswirkungen auf die Konzentration von sekretorischem IgA nach dreizehntägiger Heilfastenzeit. Beer et al. konnten signifikant erhöhte Konzentrationen nachweisen, Michalsen et al. keine signifikanten Veränderungen, wobei man beachten muss, dass die IgA Konzentrationen der Studienteilnehmer von Beer et al. zur baseline deutlich niedriger lagen als die der Patienten von Michalsen et al. (Beer et al. 2001, Buchinger und Lindner 2004, Michalsen et al. 2005b, Keller 2006).

Längerfristig wird die Energieversorgung im Fastenstoffwechsel v.a. aus Fettsäuren und Ketonkörpern bereitgestellt. Durch gleichzeitiges Absinken von Blutglukose und Insulinspiegel wird die Lipolyse gesteigert und die Proteolyse verringert. Der Proteinabbau steht somit nicht mehr im Vordergrund. Über die Ketonkörper ist, alternativ zur Glukose, die Versorgung des ZNS sichergestellt. Die Ketonkörperkonzentration im Blut während des Fastens beträgt ca. 6-8 mmol/l und ist somit nicht lebensbedrohlich. Aufgrund des zwar erniedrigten, aber doch vorhandenen Insulins im Blut ist die Azidose nur gering ausgeprägt und nicht klinisch relevant (Keller 2006, Pithan und Michalsen 2006). Zur Entstehung der azidotischen Stoffwechsellage kommt es durch

Zellkernabbau und Rücktransport von Harnsäure aus dem Bindegewebe. Da auch die Ketonkörperkonzentration angestiegen ist, wird die Ausscheidung der Harnsäure über die Niere gehemmt. Der Anstieg der Harnsäurekonzentration ist somit ein physiologischer Vorgang, der durch den Konsum von Gemüsesäften oder ergänzenden Basenpräparaten (z.B. Bullrich's vital<sup>®</sup>) und reichlich Flüssigkeitszufuhr neutralisiert oder – über die Anregung der Ausscheidung – vermindert werden kann (Beer 2005). Fasten über einen Zeitraum von 1-3 Wochen führt zu einer fast vollständigen Energieversorgung des Körpers durch Fettsäuren. Das Gehirn wird hauptsächlich über Ketonkörper versorgt (Keller 2006).

Aufgrund seiner **ganzheitlichen Wirkungsweise** zeigen sich weitere Auswirkungen auf den Organismus:

Der *Verdauungstrakt* wird entlastet und ruhig gestellt. Dies geschieht zum einen über die fehlende Zufuhr von festen Nahrungsmitteln, zum anderen über die vermehrten Ausscheidungsprozesse. Außerdem wird die Sekretion von Magensekreten und Verdauungsenzymen reduziert. Fasten führt zu geringerer Antigenzufuhr und Veränderungen der Darmflora, die positiv mit dem Behandlungserfolg korrelieren (Beer et al. 2001, Müller et al. 2001). Im Rahmen der Stoffwechseleränderungen kommt es zu einem *verminderten Grundumsatz* und damit zu verminderter Thermogenese. Dies zieht ein erhöhtes Wärmebedürfnis während der Fastenzeit nach sich (Pithan und Michalsen 2006).

Außerdem führt Fasten laut physikalisch-chemischen Gesetzmäßigkeiten von der Erhaltung der Energie zu *Gewichtsabnahme*. Dabei nehmen Männer im Durchschnitt 300-500 g pro Tag, Frauen 200-300 g ab. Die Ausscheidung von Kochsalz, Kalzium und Wasser wird forciert (*antihypertensiv*). Fasten wirkt über die Beeinflussung von Vitamin C und K, Kalzium und Serum-Albumin *antithrombogen* und verbessert die Fließeigenschaften des Blutes (Fahrner 1991). Auf hormoneller Ebene kommt es neben der o.g. Hypoinsulinämie und Lipolyse zur Reduktion von Schilddrüsenhormonen; aufgrund neuroendokriner Aktivierung liegen Adrenalin und Glukokortikoide in erhöhter Konzentration vor (Fahrner 1991, Buchinger 2000, Michalsen et al. 2003a, Lischka und Lischka 2007).

Das kardiale Schlagvolumen ist erhöht. Aufgrund von verbesserter Sauerstoffausnutzung und positivem Glukagoneffekt sind die Kontraktionskraft und die Koronardurchblutung verbessert (Buchinger 2004). Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass



über verstärkte Produktion von Adiponektin durch Calory Restriction (CR) ein kardioprotektiver Effekt erzielt werden kann (Shinmura et al. 2007).

In Folge der abdominalen Entlastung während der Fastenzeit und des bronchospasmolytischen Effekts des Fastens kommt es zu einer Erhöhung der Vitalkapazität (Buchinger 2004).

Zu Beginn der Fastenzeit liegen meist Unruhe und Anspannung vor (sympathikotone Phase), die sich nach wenigen Fastentagen aufgrund der *neurovegetativen Umschaltung* auf die parasympathikotone Phase lösen. Zudem tritt eine Stimmungsaufhellung ein. Huether et al. konnten im Tierversuch nachweisen, dass eine Reduktion der Nahrungsmenge auf die halbe Menge die Dichte der Serotonintransporter im frontalen Kortex reduziert, was einen verminderten Abbau des *Serotonins* zur Folge hat. Fasten über einen längeren Zeitraum kann zu euphorischer Stimmungslage führen (Huether et al. 1997, Buchinger 2004). Für das Ausmaß von hormonellen Veränderungen, Hungergefühlen und auch Befindlichkeit während der Fastenzeit hat sich der GNB3 C825T Polymorphismus als relevant erwiesen. Vorhandensein des 825T Allels ist auch mit höherem Risiko für Adipositas verknüpft (Michalsen et al. 2009b).

Die Folgen für das *Schlafverhalten* zeigen sich als Einschlaf- und Durchschlafstörungen. In Folge erhöhten Noradrenalins liegt eine verstärkte *Traumaktivität* vor. Teilweise verringert sich das Schlafbedürfnis (Pithan und Michalsen 2006, Buchinger 2010).

Neueste Studien an Tiermodellen zeigen, dass Fasten ebenfalls bei *Tumorerkrankungen* das Wachstum verlangsamen und die Nebenwirkungen einer Chemotherapie deutlich mildern kann (Raffaghello et al. 2008, Lee et al. 2012). CR-Mimetika scheinen über den NF-E2-related factor 2 (Nrf2) Signalweg zu wirken, über den antioxidative und antikarzinogen wirkende Enzyme induziert werden (Pearson et al. 2008).

Als *analgetische Wirkung* des Heilfastens werden eine Reihe von Mechanismen diskutiert: Gewichtsabnahme, Verbesserung des kapillär-zellulären Austausches, Verbesserung lokaler Stoffwechsel-Bedingungen (Fahrner 1991, Schmiedel 2008), erhöhter Kortisolspiegel und neuroendokrine Aktivierung (Michalsen et al. 2003a, Schaible 2005), ein erniedrigter Arachidonsäurespiegel, Leptindepletion mit Suppression von naiven T-Zellen und CD4+-T-Zellen (Lord et al. 1998), Serotoninwiederaufnahmehemmung (Huether et al. 1997) und Freisetzung von Endorphinen (Uhlenmann et al. 2007b, Michalsen et al. 2009b). Über Wirkungen im

Gastrointestinaltrakt könnten immunmodulatorische Prozesse beteiligt sein (Beer et al. 2001, Michalsen et al. 2005b, Stange 2006).

Der sekundäre Pflanzenstoff Resveratrol wirkt antioxidativ und antiinflammatorisch. Ihm wird eine ähnliche Wirkung nachgesagt, wie sie durch verminderte Kalorienzufuhr (Caloric Restriction (CR)) erzielt wird. Auf zellulärer Ebene bietet Resveratrol als COX-2-Inhibitor und iNOS-Inhibitor einen Erklärungsansatz für die analgetische Wirkung des Fastens (Kleine-Gunk 2007, Kleeberg 2009). Als weitere Hypothese wird die Reduktion von AGEs (Advanced Glycation Endproduct) und deren Rezeptor RAGE im Rahmen der proteolytischen Wirkung des Heilfastens diskutiert (Michalsen et al. 2006, Wilhelmi de Toledo 2006, Drinda et al. 2012).

### **2.3.3 Durchführung**

Das Heilfasten bei Erkrankungen sollte immer ärztlich überwacht werden. Fasten für Gesunde kann auch durch geschulte Fastenleiter durchgeführt werden. Therapeutisches Fasten sollte idealerweise stationär durchgeführt werden (Pithan und Michalsen 2006).

Das Heilfasten nach O. Buchinger gliedert sich in Entlastungs-, reine Fasten- und Aufbau-tage. Im Rahmen der Entlastungstage sollen die Quantität der Nahrung sowie der Kalorien reduziert werden. Die Ernährung während der Entlastungstage ist ovo-lacto-vegetarisch. Außerdem sollen in dieser Zeit auch Vorbereitungen auf eine Zeit mit mehr Ruhe getroffen werden, der Schlafrythmus (wieder-) hergestellt und weitere Störfaktoren wie berufliche und private Belastungssituationen vermieden werden. Insgesamt kommt es zu einer seelischen, geistig und körperlichen Vorbereitung auf die Fastenzeit. Körperliche Bewegung soll den Körper beim Umschaltprozess unterstützen.

Zur Ernährung im Rahmen des Fastens gehört die Aufnahme von täglich mind. 2,5l Flüssigkeit aus 0,25l Gemüsesaft, 0,25l Gemüsebrühe und Tee und Mineralwasser ad libitum. Es kann auch ca. 1 TL Honig pro Tag konsumiert werden. Die Aufnahme von einem Minimum an Glukose stellt die Energieversorgung des Gehirns zumindest zu Fastenbeginn und bei Fastenunerfahrenen sicher. Die max. Kalorienzahl beträgt 300 -500 kcal/die. Auf feste Speisen wird verzichtet, ebenso auf Koffein, Nikotin und Alkohol (Wilhelmi de Toledo et al. 2002, Pithan und Michalsen 2006).

Als Begleit-anwendung sollten die Ausscheidungsvorgänge über Lunge, Leber, Niere, Darm und Haut angeregt werden. Hierzu eignen sich Leberwickel, regelmäßige

sportliche Betätigung - idealerweise an der frischen Luft -, Darmabführmaßnahmen mittels Glauber- bzw. Bittersalz (Natrium- bzw. Magnesiumsulfat) und Darmeinläufen sowie hydrotherapeutische Maßnahmen (Kneipp'sche Anwendungen, Sauna, Wickel). Sie sind zu Beginn des Fastens individuell zu verordnen und je nach körperlichen Reaktionen des Fastenden anzupassen. Die darmreinigenden Maßnahmen können das anfänglich noch mögliche Hungergefühl oder etwaige abdominale Beschwerden lindern (Pithan und Michalsen 2006).

Patienten haben oft eine große Anzahl verschiedener Arzneimittel als Dauermedikation. Diese werden während der Fastenzeit teilweise oder komplett entbehrlich, können jedoch während der Fastenzeit nicht einfach abgesetzt, sondern sollten langsam reduziert werden. Insbesondere gilt dies für Betablocker und Psychopharmaka. Medikamente, die auf jeden Fall weitergeführt werden müssen, sind Schilddrüsenhormone und Antiasthmatica. Zu den abzusetzenden Arzneimitteln gehören Diuretika und orale Antidiabetika. Eine etwaige Medikation mit Urikosurika muss ggf. erhöht werden (Fahrner 1991, Pithan und Michalsen 2006).

Eine fastenbegleitende Substitution mit basischen Mineralsalzen (z.B. Bullrich's Vital<sup>®</sup>) oder Vitaminen ist gemäß aktueller Literatur nicht mehr erforderlich (Michalsen et al. 2002). Jedoch sollten Elektrolyt-, Gerinnungs- und Blutdruckkontrollen regelmäßig durchgeführt werden, um eventuellen Entgleisungen frühzeitig entgegenwirken zu können (Pithan und Michalsen 2006).

Die Dauer der Fastentherapie richtet sich nach der Indikation. Eine Dauer von 1-3 Tagen kann bei grippalem Infekt sinnvoll sein, zur Therapie sind mind. 6-7 Tage geeignet. Fasten kann aber auch bei entsprechendem Gewicht und Konstitution über 3-4 Wochen durchgeführt werden (Pithan und Michalsen 2006).

Nach dem Fastenbrechen muss ein vorsichtiger Kostaufbau erfolgen, idealerweise über einen Zeitraum von 1/3 der Fastenzeit. Stoffwechsel- und Verdauungsfunktionen werden wieder aufgebaut und Verdauungsenzyme erneut produziert. Der Aufbau sollte stufenweise erfolgen (Beer et al. 2005).

### **2.3.4 Indikationen**

Die Naturheilverfahren propagieren Heilfasten als eine der wirkungsvollsten Therapien bei verschiedensten Krankheitsbildern (Uhlemann 2009). Fasten wird v.a. als Therapie bei metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus Typ II, stabile KHK, Reizdarmsyndrom, COPD, Asthma, Neurodermitis, Psoriasis und Spannungskopf-

schmerz und Migräne empfohlen. Chronische Schmerzsyndrome, zu denen Arthrose gezählt wird, und entzündlich rheumatische Erkrankungen gehören auch zum Indikationsbereich. Bei psychosomatischen Störungen bietet es sich ebenfalls als Therapie an (Wilhelmi de Toledo et al. 2002, Kjeldsen-Kragh 2003, Beer 2005).

### **2.3.5 Kontraindikationen, Abbruchkriterien**

Je nach Bedingungen und Art des Fastens muss der Indikationsbereich gewählt werden. Bei ambulant durchgeführtem Fasten werden z.B. strengere Kriterien auferlegt als bei stationärem. Generell wird zwischen absoluten Kontraindikationen und Risikoindikationen unterschieden. Als absolute Kontraindikationen gelten Kachexie (z.B. im Rahmen eines Karzinoms oder Tuberculose), Anorexia und Bulimia nervosa, dekompensierte Hyperthyreose, fortgeschrittene zerebro-vaskuläre Insuffizienz, Demenz, fortgeschrittene Leber-, Nieren- und Herzinsuffizienz sowie Schwangerschaft und Stillzeit (Wilhelmi de Toledo et al. 2002, Beer 2005). Beim ambulanten Fasten ist zusätzlich wichtig, dass elektrokardiografisch Herzrhythmusstörungen ausgeschlossen werden konnten.

Risikoindikationen beinhalten Suchterkrankungen, Diabetes mellitus Typ I, Psychosen, Malignome, fortgeschrittene KHK, Netzhautablösung, Ulcera ventriculi bzw. duodeni und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa) (Wilhelmi de Toledo et al. 2002).

Das Auftreten folgender Symptome führt zum Abbruch der Fastentherapie: Non-Compliance des Patienten, therapierefraktäre Magenbeschwerden, Herzrhythmusstörungen, Elektrolytentgleisungen, d.h.  $K^+ < 3,0 \text{ mmol/l}$  oder  $Na^+ < 124 \text{ mmol/l}$  oder  $Cl^- < 90 \text{ mmol/l}$ . Ebenfalls zu den Abbruchkriterien gehört die symptomatische Kreislaufdepression über mind. 2 Tage mit einer HF  $< 45 \text{ bpm}$  und RR systolisch  $< 70 \text{ mmHg}$  und/oder RR diastolisch  $< 40 \text{ mmHg}$  (Wilhelmi de Toledo et al. 2002).

### **2.3.6 Nebenwirkungen**

Körperliche Beschwerden können sich in den ersten Fastentagen im Sinne einer „Heilkrise“ verstärken (Pithan und Michalsen 2006). Als mögliche Nebenwirkungen des Fastens sind hypotone Kreislaufregulationsstörungen, leichte Hypoglykämie, Elektrolytstörungen, Kopfschmerzen, Migräneschübe, Muskelkrämpfe, Schlafstörungen, Sehstörungen und Hautreaktionen beschrieben (Wilhelmi de Toledo et al. 2002). Im Rahmen dieser Heilkrise kann es auch zu erhöhter Schmerzhaftigkeit

kommen (Fahrner 1991, Lützner 1993). Durch oben beschriebene begleitende Maßnahmen lassen sich die Symptome gut mildern.

In den USA wurde in Einzelfällen von Herztod nach > 12 wöchigem Fasten mit Formulaprodukten oder Nulldiät berichtet. Bei sachgerecht durchgeführtem Heilfasten sind jedoch keine ernsthaften Nebenwirkungen oder Todesfälle beschrieben worden (Pithan und Michalsen 2006).

Evtl. kommt es zu einer verlängerten Reaktionszeit während der Fastenphase, weswegen von ambulanten Fastenkuren für Ungeübte, die Tätigkeiten mit hoher Anforderung an die Aufmerksamkeit nachgehen, abgeraten wird (Pithan und Michalsen 2006). Patienten sollten auf potentiell beeinträchtigte Fahrtauglichkeit hingewiesen werden.

### 3 Ziele der Studie/Hypothesen

Diese Dissertation in Form einer (un-)kontrollierten Studie ist die Folgearbeit zu der von S. Schmidt 2009 veröffentlichten Studie zur Prüfung des wissenschaftlichen Nachweises der Wirksamkeit von ambulantem Heilfasten nach O. Buchinger als Therapieoption zur Beeinflussung von Schmerzen, Befindlichkeitsstörungen und Funktionseinschränkungen bei Patienten mit Arthrose (Fingergelenks-Poly-, Cox-, Gonarthrose).

1. Ambulant durchgeführtes Heilfasten nach Otto Buchinger stellt eine Therapieoption dar zur Beeinflussung von Schmerzen, Befindlichkeitsstörungen und Funktionseinschränkungen bei Patienten mit Arthrose (Fingergelenks-Poly-, Cox-, Gonarthrose). Es führt zu Verbesserungen der Schmerzen, der Befindlichkeit und der Gelenkfunktion.
2. Auch einen, drei und vier Monate nach Beendigung der Therapie bestehen o.g. Verbesserungen fort.
3. Klinische Verbesserungen stehen in Zusammenhang mit Serumkonzentrationen von AGE, RAGE, CrP und IL-6.

Im Vergleich mit der Studie von S. Schmidt wurden für die vorliegende Studie ebenfalls n = 30 Patienten mit Arthrose rekrutiert. Die vorliegende Studie wurde jedoch um n = 9 Teilnehmer ohne Arthrose erweitert. Außerdem wurde der follow up Zeitraum um einen Monat auf vier Monate verlängert. Die Untersuchungen wurden um die Analyse von AGE, RAGE und IL-6 erweitert.

## 4 Material und Methodik

### 4.1 Studienteilnehmer

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, klinische, nicht randomisierte Studie. Nach Erstellung der Studienanordnung sowie Genehmigung des Studienplans durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Friedrich Schiller Universität Jena (FSU) am 28.10.2006, Bearbeitungsnr. 1867-10/06), erfolgte die Rekrutierung der Patienten. Von den insgesamt 69 kontaktierten Patienten nahmen 47 an einführenden Gesprächen teil. Die definitive Anzahl der Teilnehmer belief sich auf 30 Patienten mit Arthrose (PmA) und 9 Patienten ohne Arthrose (PoA). Diese beendeten die Studie regulär. Damit beträgt die Drop-out Rate 0%. Alle Daten konnten somit vollständig in die biometrische Auswertung einbezogen werden.

Die Rekrutierung erfolgte zum größten Teil aus der Sprechstunde von Frau Professor Dr. med. C. Uhlemann (1946 – 2010) am Kompetenzzentrum Naturheilverfahren der Friedrich-Schiller-Universität Jena; einige Patienten nahmen aus Eigeninitiative an der Studie teil. Im Rahmen der Eingangsanamnese erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung der Patienten über Ablauf, Zweck und Inhalt der Studie.

### 4.2 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien galten

- orthopädisch und/oder radiologisch gesicherte Diagnose Arthrose (PA, CA, GA) nach den ACR Kriterien (Altman et al. 1991) seit mind. 6 Monaten
- Alter zwischen 40 und 75 Jahren (bzw. zwischen 20 und 75 Jahren für PoA)
- Schmerzscore mind. 3 von 10 in den letzten 7 Tagen
- schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie

### 4.3 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschluss- und Risikoindikationen (Wilhelmi de Toledo et al. 2002) gehörten

- Kachexie
- Anorexia nervosa
- latente oder manifeste Hyperthyreose

- fortgeschrittene zerebro-vaskuläre Insuffizienz bzw. Demenz
- fortgeschrittene Leber- und Niereninsuffizienz
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Gerinnungsstörungen
- systemische Entzündungen
- Suchterkrankungen (Alkohol-, Drogenabusus)
- Diabetes mellitus Typ I
- Psychosen
- bösartige Erkrankungen
- fortgeschrittene koronare Herzerkrankung
- Netzhautablösung
- Ulcus ventriculi et/ut duodeni

Als Problemmedikation galten Antikoagulantien (Cumarintyp), Psychopharmaka (Neuroleptika, Lithium) und systemische Kortikoide. Patienten, die momentan eine Therapie mit diesen Medikamenten durchführten, war eine Teilnahme an der Studie nicht möglich.

Weitere Voraussetzungen bestanden darin, dass in den letzten 3 Monaten keine Injektion von Medikamenten intraartikulär erfolgt war, außerdem keine systemische Kortikosteroidtherapie sowie keine physikalische Therapie in den letzten 4 Wochen. Eine eventuelle Gelenkoperation (TEP) oder Arthroskopie musste mehr als 4 Wochen zurückliegen.

Ausgeschlossen wurden auch Patienten, die in den letzten 6 Monaten an einer ähnlichen Studie teilgenommen hatten.

## **4.4 Demographische Daten**

### **4.4.1 Strukturmerkmale**

Von den 30 PmA litten 12 Patienten an Polyarthrose der Hände, d.h. Heberden-, Bouchard- und/oder Rhizarthrose (PA). Jeweils 9 Patienten waren von Cox- bzw. Gonarthrose (CA bzw. GA) betroffen. Die Geschlechterverteilung betrug w/m 28/2. Im Median waren die PmA 60 Jahre alt mit einem Min. von 37 und einem Max. von 72 Jahren. Der BMI der PmA betrug im Median 27,4 kg/m<sup>2</sup>, was der WHO-Kategorie



Praeadiopositas entspricht. Die Krankheitsdauer (KHD) lag zwischen 1 und 30 Jahren, mit der Verteilung 16 Patienten  $\leq 5$  Jahre (KHD 1), 14 Patienten  $> 5$  Jahre (KHD 2). Die Geschlechterverteilung der Patienten ohne Arthrose (PoA) betrug w/m 6/3.

**Tab. 1:** n, Geschlecht, Alter, BMI, KHD, Arthrosetypen

	n	w/m	Alter in J. (Median)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (Median)	KHD1/ KHD2	PA/CA/GA
Pat. gesamt	30	28 / 2	60	27,4	16 / 14	12 / 9 / 9

**Tab. 2:** n, Geschlecht, Alter, BMI nach Arthrosetypen, KHD

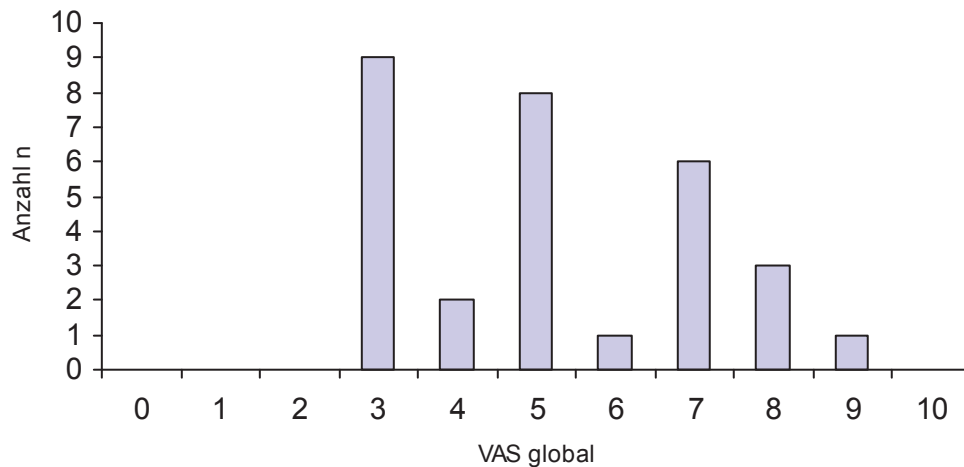
	Diagnosen			KHD	
	PA	CA	GA	$\leq 5$ J.	$> 5$ J.
n	12	9	9	16	14
w / m (n)	12 / 0	8 / 1	8 / 1	14 / 2	14 / 0
Alter in Jahren (Median)	59,5	53,0	63,0	59,0	60,5
BMI in kg/m <sup>2</sup> (Median)	27,2	26,6	29,6	26,5	28,4

Tabelle 3 zeigt die Übersicht über den sozialen Status der Patienten.

**Tab. 3:** Sozialer Status der Studienteilnehmer (n = 39)

	Arbeitsfähig	EU-Rentner	Rentner
<b>gesamt</b>	<b>22</b>	<b>3</b>	<b>14</b>
PmA	13	3	14
PoA	9	0	0

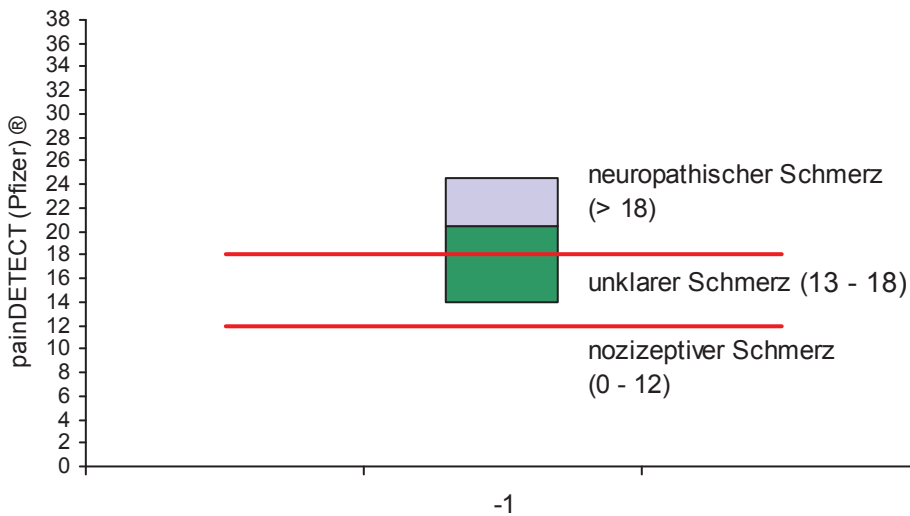
Die Einstufung des Schmerzes erfolgte zu Beginn mittels visueller Analogskala (VAS) und painDETECT<sup>®</sup>-Fragebogen. Zum Zeitpunkt der baseline gaben die Patienten einen globalen Schmerz, ermittelt mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS), von wenigsten 3 bis höchstens 9 an. Die Häufigkeitsverteilung ist in Abb. 1 aufgezeigt.



**Abb. 1:** Verteilung VAS global, Zeitpunkt -1, Anzahl n

Zur Einschätzung der Algogenese zum Zeitpunkt der baseline (-1) wurde der painDETECT<sup>®</sup>-Fragebogen (Pfizer©) vorgelegt und ausgewertet (s. Abb. 2). Dieser Screening-Fragebogen dient zur Differenzierung zwischen neuropathischem und nozizeptivem Schmerz (Freyhagen et al. 2006). Beide Schmerzkomponenten spielen bei chronischen Schmerzsyndromen eine Rolle („mixed pain“), jedoch ist der Schmerzcharakter bei Arthrose eher dem nozizeptiven Schmerz zuzuordnen. Der painDETECT<sup>®</sup> ermittelt einen Gesamtscore von 0 bis 38, der in 3 Bereiche unterteilt wird: ein Gesamtscore von 0-12 entspricht dem nozizeptiven Schmerz, 13-18 einem unklaren Schmerz, und ein Score von 19-38 ist dem neuropathischen Schmerz zuzuordnen.

Im Median lagen die PmA mit 20,5 von 38 maximal möglichen Punkten im Bereich des neuropathischen Schmerzes. In Abb. 2 werden die drei Bereiche des Schmerzes und die Werte der Patienten dargestellt.



**Abb. 2:** painDETECT<sup>®</sup>, baseline (-1), n = 30 Patienten, 1.Q, M, 3.Q

#### 4.4.2 Art der Arthrose

Teilweise waren mehrere Gelenke eines Patienten von Arthrose betroffen. Es wurde jeweils das Gelenk zur Auswertung herangezogen, bei welchem die Arthrose radiologisch und klinisch am stärksten ausgeprägt war. Die Sicherung der Diagnose erfolgte durch einen Facharzt für Orthopädie oder Physiotherapie. Es lag bei allen Patienten ein radiologischer Nachweis der Arthrose vor. Der Schweregrad der radiologisch diagnostizierten Arthrose wurde mit Hilfe der Stadien I bis IV nach Kellgren/Lawrence bestimmt, nach denen ein höherer Grad ein fortgeschrittenes Stadium anzeigt. Die Kellgren/Lawrence-Stadien der Patienten betragen I bis III. 12 PmA hatten Kellgren-Stadium I, 16 PmA wiesen ein Kellgren-Stadium II auf, bei 2 PmA betrug das Kellgren-Stadium III. Stadium IV lag bei keiner dem PmA vor.

N = 13 Patienten wiesen als Nebendiagnose Fibromyalgiesyndrom auf.

#### 4.4.3 Medikation

Einige PmA applizierten vor und während der Studienteilnahme folgende Medikamente: Analgetika wie Paracetamol, NSAR, Opioide, Opiate, beta-Blocker, Diuretika, Neuroleptika, Anxiolytika, Neuroleptika, Hormone (L-Thyroxin, Östrogene, Gestagene), Mineralien (Ca, Mg), Vitamine, Schüssler Salze. 24 PmA nahmen ein oder meh-

rere Präparate als Dauermedikation, 4 PmA als Bedarfsmedikation. 2 PmA benötigten keine Pharmaka.

## **4.5 Bewertungskriterien**

Die Fastenleitung und die Erhebung der Zielparameter, d.h. der Haupt- und Nebenzielparameter, erfolgten in standardisierter Form. Es wurde darauf geachtet, dass die Bedingungen für alle Teilnehmer möglichst konstant gehalten wurden und die Fastenleiterin bei der Befunderhebung Neutralität bewies.

### **4.5.1 Schmerz**

Als wichtiges Bewertungskriterium wurde der Schmerz untersucht. Er ist eine subjektive Erlebnisgröße, die mittels wiederholter Messung semiobjektiv und semiquantitativ beurteilt werden kann.

#### **4.5.1.1 Schmerzintensität – Visuelle Analogskala (VAS) global**

Die VAS erlaubt dem Patienten, die Schmerzintensität auf einer nicht numerischen (nicht graduierten), kontinuierlichen Skala zu quantifizieren. Dabei gibt der Patient mittels „Schieber“ einen Punkt von „kein Schmerz“ bis „stärkster vorstellbarer Schmerz“ auf einer 10 cm langen Skala an. Auf der Rückseite der Skala befindet sich, nur für den Untersucher sichtbar, eine numerische Skala, so dass das Ergebnis in Zahlen von 0 („kein Schmerz“) bis 10 („stärkster Schmerz“) ausgedrückt werden kann. Diese Verwendung der VAS stellt das Einfachblindverfahren dar. Zu Beginn der Untersuchungen wurde den Patienten die Handhabung der Skala ausführlich erklärt. Mit der VAS steht ein adäquat reliables und valides Verfahren zur Schmerzmessung zur Verfügung (Aitken 1969, Gift 1989).

#### **4.5.1.2 Schmerzintensität – Visuelle Analogskala (VAS) spezifisch**

Bei der spezifischeren Bestimmung der VAS wurden die Patienten angeleitet, ihren konkret auf ihre durch Arthrose betroffenen Gelenke bezogenen Anlauf-, Belastungs- und Ruheschmerz anzugeben. Als Hilfe wurde ihnen die Vorstellung von Schmerz beim Aufstehen und Loslaufen am Morgen für den Anlaufschmerz genannt, Treppensteigen als Beispiel für Belastungsschmerz und Sitzen oder Liegen als Beispiel für Ruheschmerz.

#### **4.5.1.3 Pressure Pain Threshold (PPT) – positive tender points**

Die Bestimmung der Druckschmerzschwelle (DSS) stellt ein etabliertes reliables und validiertes Verfahren zur Messung des subjektiven Schmerzes dar. Sie wurde mit einem standardisierten Dolorimeter/Druckalgometer von Fischer durchgeführt. Die Druckschmerzschwelle wird an den s.g. tender points untersucht, Zonen, an denen Patienten mit Arthrose auf lokalisierten Druck von  $\leq 2 \text{ kp/cm}^2$  hyperalg reagieren (nicht zu verwechseln mit Allodynie). Beim Gesunden wird beim Druck von  $2 \text{ kp/cm}^2$  die Schmerzschwelle normalerweise nicht erreicht, während beim PmA häufig dieser Druck nicht aufgebaut werden kann, da bei  $2 \text{ kp/cm}^2$  die Schmerzschwelle schon überschritten wäre. Ein positiver tender point wird demzufolge als schmerzhaft empfunden und gilt als pathologisch.

Die Messungen der PPT wurden an 8 Muskeln vorgenommen. Dazu gehörte die jeweils bilaterale Messung am M. trapezius pars descendens, M. deltoideus, M. piriformis und M. quadrizeps femoris. Zur Bestimmung der Druckschmerzschwelle wurde über eine  $1 \text{ cm}^2$  große Kontaktfläche orthogonal zur Hautoberfläche Druck mit zunehmender Druckkraft ( $1 \text{ kg/s}$ ) ausgelöst. Sobald der Patient den Übergang vom Druck zum Schmerz angab, wurde die Drucksteigerung unterbrochen. Der zu diesem Zeitpunkt registrierte Wert gab die Druckschmerzschwelle an. Gemessen wurde in  $\text{kp/cm}^2$ .

Zum Ziel der Minimierung der Messfehler wurden die Messungen immer von ein und derselben Person durchgeführt. Alle Studienteilnehmer wurden auf die gleiche Art angeleitet.

#### **4.5.1.4 Analgetika-Konsum**

Zur Beurteilung des Schmerzerlebens wurde ebenfalls der tägliche Analgetika-Konsum in  $\text{mg/Tag}$  sowie die Applikationsform (oral, s.c., i.m., i.v., TTS, spp.) erfasst. Die erfragten Substanzen gehörten zur Klasse der NSAR, der selektiven COX-2-Hemmer, der Opioiden, Antikonvulsiva, Myorelaxantien oder Spasmolytika. Es wurde eine Reduktion der Medikation angestrebt, jedoch nach individuellem Bedarf.

## 4.5.2 Patientenzentrierte Maße

### 4.5.2.1 SF-36 (Short form – 36)

Der SF-36 ist ein reliabler, validierter und subjektiver Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitsbefinden mit 36 Items, die körperliche, mentale, emotionale und soziale Bereiche abdecken (Bullinger 1995 und 1996). Der Fragebogen umfasst insgesamt acht Dimensionen, mit Hilfe derer sich Aussagen über die physische Beeinträchtigung (physical component score = PCS) und das psychische Empfinden (mental component score = MCS) treffen lassen. Es gibt insgesamt 8 Teilbereiche, die in unterschiedlicher Gewichtung und Polarität in die Bildung der zwei Scores PCS und MCS eingehen (s. Tab. 4). Die Werte liegen auf einer Skala von 0 bis 100, wobei höhere Werte für eine geringere Beeinträchtigung und weniger pathologischen Stress in dem jeweiligen Teilbereich stehen. Die Werte aller Teilbereiche werden zu einer gesunden Population in den USA, die auf 50 normiert wurde, in Relation gesetzt. Dies erlaubt eine übersichtliche Darstellung und vereinfachte Interpretation der Daten.

**Tab. 4 :** Bezeichnung der 8 Dimensionen

Bezeichnung			
1.	Körperliche Funktionsfähigkeit	Physical Functioning	PF
2.	Körperliche Rollenfunktion	Role Physical	RP
3.	Körperliche Schmerzen	Bodily Pain	BP
4.	Allgemeine Gesundheit	General Health	GH
5.	Vitalität	Vitality	VT
6.	Soziale Funktionsfähigkeit	Social Functioning	SF
7.	Emotionale Rollenfunktion	Role Emotional	RE
8.	Psychisches Gesundheitsempfinden	Mental Health	MH

### 4.5.2.2 WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthrosis Index)

Der WOMAC ist ein spezifisch für Arthrosepatienten (Cox- und Gonarthrose) erstellter, multidimensionaler, reliabler und validierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung durch Patienten mit Arthrose der Hüft- und Kniegelenke (Bellamy et al. 1988, Bellamy 1989). In der Studie wurde der WOMAC NRS 3.0 verwendet. Der Fragebogen besteht aus drei Komponenten und umfasst insgesamt 24 Fragen. Die erste Komponente bezieht sich mit 5 Fragen auf den Schmerz, die zweite Komponente mit 2 Fragen auf die Steifigkeit und die übrigen 17 Fragen der dritten Komponente geben eine

Einschätzung der Alltagsaktivität wieder. Der Fragebogen wurde ebenfalls bei den Patienten mit Fingergelenksarthrose angewandt. Durch Addition der Einzelscores aus den 3 Komponenten ergibt sich ein Gesamtscore.

#### 4.5.3 Gelenkfunktion (Neutral-Null-Durchgangsmethode)

Die Neutral-Null-Durchgangsmethode stellt eine Funktionsprüfung der Gelenke dar. Hierzu wird die Beweglichkeit jedes Gelenkes in Winkelgraden isoliert mit dem Goniometer bestimmt. Dazu liegt der Patient mit gestreckten Beinen, am Rumpf anliegenden Armen und nach innen gedrehten Handflächen auf der Untersuchungsfläche. Der Drehpunkt des Goniometers wird an dem jeweiligen Gelenk angelegt, dessen Bewegung untersucht werden soll. Der Untersucher fordert den Patienten auf, aus der Neutral-Null-Stellung heraus die zu messende Bewegung aktiv auszuführen. Die Bewegungsumfänge wurden nach internationalem Standard in der Form „Extension – 0 – Flexion“ und „Abduktion – Adduktion“ protokolliert (Rössler und Rütter 2007).

#### 4.5.4 Ernährungsgewohnheiten (dietary history)

Die Ernährungsgewohnheiten der Studienteilnehmer wurden mit Hilfe des dietary history, eines Fragebogens der Gesellschaft zur Förderung von Ernährungstherapien bei Malnutrition (GEM) e.V., abgefragt. In diesem Fragebogen werden die Nahrungsmittel in 8 Gruppen unterteilt. Die Studienteilnehmer konnten zwischen täglichem, fast täglichem, mehrmals wöchentlichem, monatlichem oder seltenem/keinem Konsum unterscheiden.

**Tab. 5:** dietary history, Übersicht abgefragter Nahrungsmittel, nach Gruppen

Gruppe	Auswahl an Nahrungsmitteln, die in der Auswertung näher betrachtet wurden
1	Vollkornbrot/-brötchen/-toast, Misch-, Weißbrot, Brötchen, Toast, Reis, Nudeln hell, Vollkornreis, Vollkornnudeln, Pell-, Salzkartoffeln, Pommes Frites, Bratkartoffeln
2, 3	gegartes Gemüse, Rohkost und Salate, Mayonnaise / Sahnesauce, Obst (frisch)
4	Mineralwasser, Kräuter-/ Früchtetee, zuckerhaltige Getränke, 100% Frucht-/ Gemüsesäfte, Alkohol
5	Milch, Kakao, Pudding, Joghurt, Kefir, Buttermilch Quark, Schnitt-, Weich-, Streichkäse
6	Fleisch, Wurst, Fisch, Eier
7	Schokolade, Eis, Kuchen, Süßigkeiten, Chips, Nüsse, Knabbergebäck, Marmelade, Honig, Nußcremes
8	Streichfette (Butter, Margarine), Sahne, Creme fraiche, Schmand

## **4.5.5 Klinische Parameter**

### **4.5.5.1 Autonome Parameter (Blutdruck und Puls)**

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden Messungen von Blutdruck (mmHg) und Puls (bpm) am sitzenden Patienten nach einer 10-minütigen Ruhephase durchgeführt. Die Einnahme der antihypertensiven Medikation erfolgte im Anschluss an die Messung.

### **4.5.5.2 Body-Mass-Index (BMI)**

Die Studienteilnehmer registrierten ihr Nüchterngewicht (kg) jeweils zu Hause im un-  
bekleideten Zustand. Mittels Division durch das Quadrat der Körpergröße (m) wurde  
der BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) errechnet.

### **4.5.5.3 Bauchumfang**

Der Bauchumfang wurde mit Hilfe eines flexiblen Maßbandes (cm) am entkleideten  
Patienten zwischen kaudalem Rippenbogen und Beckenkamm gemessen. Der  
Bauchumfang ist abhängig von Geschlecht, Hormonstatus, genetischen Faktoren,  
Bewegung und Ernährung (Hauner 2006). Er korreliert mit dem BMI. Die Bestim-  
mung des Bauchumfangs stellt womöglich eine noch genauere Methode dar, wenn  
es um die Prädestination für spätere Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen,  
z.B. Diabetes mellitus Typ II, geht, da v.a. das Bauchfett und die darin gebildeten  
Hormone und Entzündungsmediatoren (Omentum majus) einen Risikofaktor darstel-  
len (Powell 2007, Hauner et al. 2008).

## **4.5.6 Laborparameter**

Zur Überwachung der Teilnehmer sowie zur Bestimmung von Stoffwechselverände-  
rungen vor, während und nach der Therapie wurden verschiedene Parameter im Se-  
rum und Urin bestimmt. Die serologischen Bestimmungen umfasste: Blutbild mit Leu-  
kozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin und Hämatokrit, die Entzün-  
dungsparameter BSG nach 1 Stunde, CrP und IL-6 (ab 01.01.2008), die Elektrolyte  
Kalium im Plasma, Natrium, Magnesium, Chlorid, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure,  
Gesamt-Bilirubin, der Nüchtern-Blutzucker, Albumin, ASAT, ALAT, gamma-GT, Cho-  
lesterin, Triglyzeride, LDL, HDL, LDL-HDL-Quotient und CML (ein Vertreter der  
Advanced Glycation Endproducts (AGEs)) sowie sRAGEs (soluble Rezeptor für



AGE) im Serum. Im Urin wurden die Ketonkörper bestimmt, sowie Kreatinin und Protein-Kreatinin-Quotient.

Die Proben wurden am nüchternen Studienteilnehmer zwischen 8 und 10 Uhr morgens mittels einer 0,8 mm Kanüle entnommen. Ihre Analyse erfolgte im Zentrallabor des Universitätsklinikums Jena (Direktor: Prof. Dr. med. T. Deufel, Betreuer: Dr. med. Dr. rer. nat. M. Kiehntopf).

Die Analyse des Carboxymethyllysins (CML) sowie dessen Rezeptors (sRAGE) erfolgte zu den Zeitpunkten 1, 11, 15 und I mittels Enzyme-linked ImmunoSorbentAssay (ELISA). Die Seren wurden nach Entnahme separiert und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert, bis die Analysen gestartet wurden. Als Kit wurde für die Bestimmung von CML der AGE-CML ELISA von MicroCoat Biotechnology GmbH (Bernried, Deutschland) verwendet. Für den sRAGE Enzyme Immunoassay kam das Kit von R&D Systems Inc. (Minneapolis, MN, USA) zur Anwendung.

#### **4.6 Kontrollzeitpunkte**

Standardisierte Untersuchungen wurden zwei Wochen vor Therapiebeginn (-1), zu Therapiebeginn (1), am vierten, sechsten, achten, elften und dreizehnten Therapietag (4, 6, 8, 11, 13), zu Therapieende (15) und zu den follow ups einen, drei und vier Monate nach Therapieende (I, III, IV) durchgeführt (s. Abb. 3).

Kontrollzeitpunkt Parameter	BL	Fastenzeit							Follow up		
	2 Wochen	15 Tage							Monate nach Fasten		
	-1	1	4	6	8	11	13	15	I	III	IV
<b>Schmerz</b>											
Schmerzintensität VAS <b>global</b>											
Schmerzintensität VAS <b>spezifisch</b> Anlauf-, Belastungs-, Ruheschmerz											
painDETECT											
Druckschmerzschwelle (PPT)											
Analgetika-Verbrauch											
Befindlichkeit SF-36, WOMAC											
Funktion											
<b>Metabolik</b>											
Labor											
BMI											
Bauchumfang											
Ernährungsgewohnheiten											
Autonome Parameter (RR, Puls)											

**Abb. 3:** Schematische Darstellung der Kontrollzeitpunkte und der jeweiligen Messparameter (farbig hinterlegt)

#### 4.7 Behandlungsablauf

Im Rahmen von mehrmaligen Informationsveranstaltungen fand die Vorstellung der Studie statt. Im Anschluss daran wurden die Patienten ebenfalls schriftlich über die Studie aufgeklärt. Nach erfolgter Einverständniserklärung wurden in einem Erstgespräch die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft, sowie die röntgenologischen und orthopädischen Befunde einer Arthrose zusammengetragen.

Nach Studiendesign fand vor Beginn der Fastentherapie eine Voruntersuchung (baseline, -1) statt. Zwei Wochen danach (Zeitpunkt 1) begannen die Patienten mit der Fastentherapie, durchgeführt jeweils in Gruppen von drei bis fünf Studienteilnehmern und angeleitet durch die Promovendin.

Die Therapiezeit bestand aus drei Entlastungstagen, an denen sich die Teilnehmer nach einem festgelegten Plan ernährten (Kalorienreduktion 850 – 600 – 500 kcal/die, s. Anhang) und auf Kaffee, Zigaretten und Alkohol zu verzichten begannen. Die darauffolgenden acht Tage fand das Saffasten nach O. Buchinger statt, d.h. die Patien-

ten ernährten sich nur noch von Flüssigkeiten in Form von Wasser, Tee, Saft und Brühen nach festgelegtem Schema (300 kcal/die, s. Anhang). Während dieser Zeit kamen sie zu Untersuchungen, Anwendungen, zu Informationsvorträgen über das Fasten und zum Gruppengespräch am vierten, sechsten, achten und elften Tag der Therapiephase ins Kompetenzzentrum Naturheilverfahren (Zeitpunkte 4, 6, 8, 11).

Eine unterstützende medikamentöse Therapie beinhaltete Basenpulver, ProSymbioFlor (Symbiopharm, Herborn) und bei Bedarf Korodin Herztropfen (Robugen GmbH, Esslingen), Magnesium und Flohsamenschalen (s. Anhang, Medikamentenplan).

Im Anschluss an die Fastenzeit (11) folgte die 4-tägige Aufbauphase, in der die Teilnehmer langsam an die Aufnahme fester Nahrung gewöhnt wurden und wieder mehr Kalorien zu sich nahmen (800 – 1000 – 1200 – 1600 kcal/die). In diesem Rahmen sah die Untersucherin die Teilnehmer am 13. und 15. Therapietag (Zeitpunkt 13, 15). Über die gesamten 2 Wochen sollten kein Kaffee, Zigaretten oder Alkohol konsumiert werden. Die Studienteilnehmer wurden für diese Zeit krankgeschrieben, um ihnen die Möglichkeit zu geben, sich vollkommen auf die Fastenzeit zu konzentrieren. Dies ist bei einer ambulanten Durchführung im Gegensatz zur stationären erschwert, weswegen wenigstens der Berufsalltag als Einflussgröße ausgeschlossen werden sollte. Nach einem (I), drei (III) und vier (IV) Monaten nach der Fastenzeit wurden follow-up Untersuchungen durchgeführt.

#### 4.8 Statistische Prüfmethodik

Bei der statistischen Auswertung kamen nichtparametrische (verteilungsunabhängige) Tests zur Anwendung. Ihre Vorteile liegen im größeren Anwendungsbereich. Eine Normverteilung wird nicht vorausgesetzt und die Anwendung für ordinale Daten ist möglich. Der Nachteil besteht in einer geringeren Sensibilität im Vergleich zu parametrischen Tests.

Es erfolgte der Wilcoxon-Test (nichtparametrisch, verteilungsunabhängig) für gepaarte Stichproben zwischen zwei Zeitpunkten. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt.

Der Friedman-Test für mehr als 2 verbundene Stichproben wurde ebenfalls durchgeführt. Mit Hilfe dieses Tests lassen sich Angaben über die Veränderungen der untersuchten Werte über mehrere Untersuchungszeitpunkte feststellen. Der Friedman-Test wurde als globaler Suchtest durchgeführt. Die Angabe des Testergebnisses erfolgte als Irrtumswahrscheinlichkeit in Form eines 2-tailed P-Wertes. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt.

Die statistische Auswertung wurde computergestützt mit den Programmen SPSS (Statistical Package for Social Science) Version 15.0 und Microsoft Excel Version 2007 durchgeführt.

#### 4.9 Erläuterung der Darstellung in Tabellen und Abbildungen

Die Tabellen im Ergebnisteil enthalten nur Signifikanzwerte, wenn sich signifikante Veränderungen ergeben haben. Falls dies nicht der Fall war, wurde die Spalte leer gelassen bzw. ein Pfeil deutet die Richtung der nicht signifikanten Veränderung zwischen den jeweiligen Zeitpunkten an.

\* steht für signifikante Veränderung zwischen den zwei benachbarten Zeitpunkten, bestimmt nach Wilcoxon.

° steht für signifikante Veränderungen über einen Zeitraum, mittels Friedman ermittelt.

Für die bessere zeitliche Übersichtlichkeit in Tabellen und Abbildungen wurde farblich zwischen baseline (Farbe grau), Fastenzeit (Farbe gelb) und follow up (Farbe grün) unterschieden.

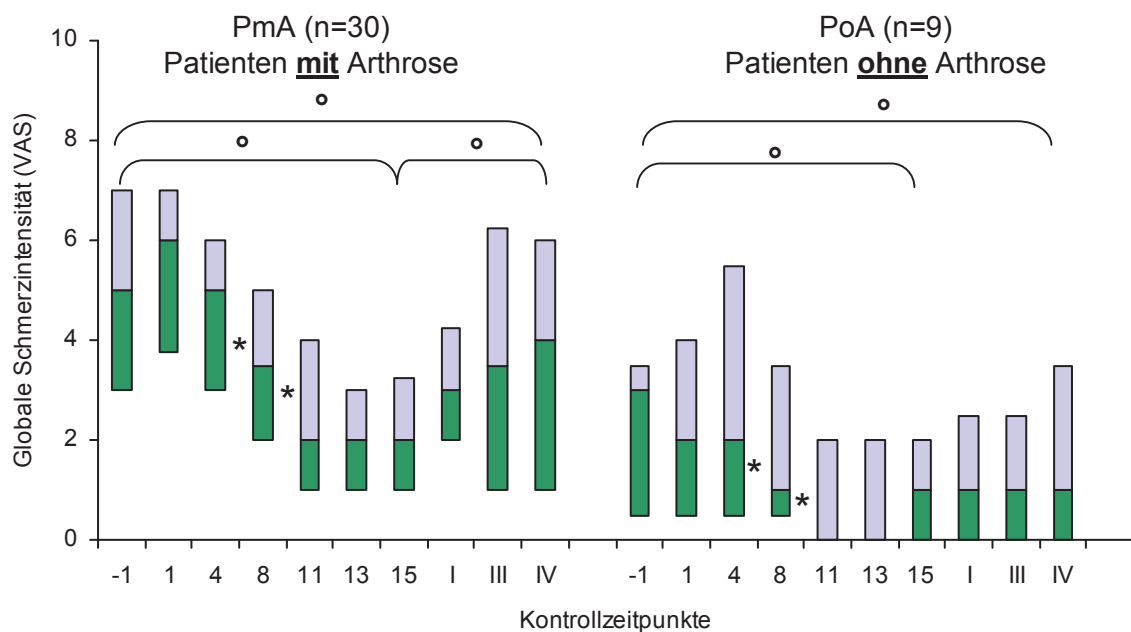
Zur übersichtlicheren und ansprechenderen Darstellung wurden in den Boxplots Farben gewählt, die keine inhaltliche Bedeutung tragen.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Schmerz

#### 5.1.1 Visuelle Analogskala (VAS) – global

Zu allen Untersuchungszeitpunkten wurde die allgemeine Schmerzintensität mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) erhoben. Die Patienten quantifizierten ihren Schmerz auf einer Skala von 0 bis 10, wobei 0 Schmerzfreiheit angibt und 10 dem stärksten vorstellbaren Schmerz entspricht. Es wurde jeweils der Median, sowie das 1. und 3. Quartil berechnet. Eine grafische Darstellung zeigt Abb. 4.



**Abb. 4:** VAS Schmerzintensität (Global), PmA, PoA; Studienverlauf, 1.Q M, 3.Q, Wilcoxon- Test (\*), Friedman- Test (°)

Zu Beginn der Untersuchung liegt der Median der globalen Schmerzintensität der PmA bei einem Wert von 5,0. Demgegenüber geben die PoA Schmerzen um 3,0 auf der VAS an, wobei sich die Angaben in dieser Gruppe nicht auf Schmerzen im Rahmen einer Arthrose beziehen, sondern vielmehr auf Rücken- oder Kopfschmerzen. Die Tendenz in der Fastenzeit zeigt bei beiden Gruppen eine Abnahme der Schmerzintensität im Verlauf der Fastenzeit. Der Median der PmA-Gruppe verringert sich zum Zeitpunkt 15 signifikant auf 2,0. In den f.u. Untersuchungen bleibt das Schmerzniveau der PoA im Median bei 1,0, wohingegen es in der PmA wieder zunimmt. Zum Zeitpunkt 8 gibt die PoA nur noch eine Schmerzintensität mit einem Median von 1,0

an, der konstant niedrig bleibt, auch in den f.u. Die PmA geben in den f.u. eine Zunahme der Schmerzintensität an (bis auf 4,0 zum Zeitpunkt IV).

Weiterhin wurden die Werte nach Arthrosetypen und Krankheitsdauer ausgewertet. Eine Übersicht gibt Tab. 6.

**Tab. 6:** VAS Schmerzintensität (Global), PmA, PoA, Diagnosen, KHD, Studienverlauf, M

		-1	1	4	6	8	11	13	15	I	III	IV
PmA	n=30	5,0	6,0	5,0	3,5	3,0	3,0	2,0	2,0	3,0	3,5	4,0
PoA	n= 9	3,0	2,0	2,0	1,0	1,0	0,0	0,0	1,0	1,0	1,0	1,0
PA	n=12	5,0	4,5	4,5	2,5	3,0	3,0	1,0	1,0	3,0	3,5	3,5
CA	n= 9	5,0	5,0	5,0	3,0	3,0	3,0	2,0	2,0	3,0	2,0	3,0
GA	n= 9	5,0	6,0	5,0	4,0	3,0	3,0	2,0	3,0	4,0	6,0	6,0
KHD 1	n=16	5,0	5,5	4,0	3,0	3,0	3,0	1,0	1,5	3,0	3,0	3,5
KHD 2	n=14	5,0	6,0	6,0	4,5	3,5	3,5	2,5	3,0	3,0	4,5	5,0

In der Unterteilung nach **Krankheitsbildern** zeigt sich zur BL in allen drei Gruppen der gleiche Ausgangswert (5,0). Bis zum Ende der Fastenzeit ist auffällig, dass die Gruppe GA die geringste Schmerzabnahme während der Fastenzeit zeigt (von 5,0 auf 3,0), die Gruppe PA die größte und signifikante Schmerzabnahme (von 5,0 auf 1,0), s. Tab. 7 und 8. In den f.u. Untersuchungen nimmt die Schmerzintensität in allen Gruppen wieder zu (GA 6 > PA 3,5 > CA 3,0 zum Zeitpunkt IV).

Auch in der Auswertung nach **Krankheitsdauer** zeigen beide Gruppen zur BL einen Median von 5,0. Im Verlauf der Fastenzeit zeigt KHD 1 ( $\leq 5$  J.) eine größere Abnahme der Schmerzintensität als KHD 2 ( $> 5$  J.), wobei beide Abnahmen signifikant sind (1,5 vs. 3,0 zum Zeitpunkt 15). Im f.u. nehmen die Schmerzen wieder zu: in der Gruppe KHD 1 signifikant auf 3,0 zu den Zeitpunkten I und III und 3,5 zum Zeitpunkt IV, in der Gruppe KHD 2 bleibt die Schmerzintensität von 3,0 zum Zeitpunkt 15 auch zum Zeitpunkt I bestehen, nimmt dann aber zu III auf 4,5 und zu IV auf 5,0 zu.

**Tab. 7:** VAS Schmerzintensität (Global), PmA, PoA; Diagnosen, KHD, Studienverlauf, Wilcoxon-Test

		-1/1	1/15	15/I	I/III	III/IV
PmA	n=30	↑	0,000↓	0,006↑	0,027↑	↑
PoA	n= 9	↓	0,026↓	=	=	=
PA	n=12	↓	0,002↓	0,020↑	↑	=
CA	n= 9	=	0,007↓	↑	↓	↑
GA	n= 9	↑	0,047↓	↑	↑	=
KHD 1	n=16	↑	0,000↓	0,041↑	=	↑
KHD 2	n=14	↑	0,003↓	=	↑	↑

**Tab. 8:** VAS Schmerzintensität (Global), PmA, PoA; Diagnosen, KHD, Studienverlauf, Friedman-Test

		-1bisIV	1bis15	-1bis15	15bisIV
PmA	n=30	0,000↓	0,000↓	0,000↓	0,000↑
PoA	n= 9	0,007↓	0,007↓	0,005↓	=
PA	n=12	0,000↓	0,000↓	0,000↓	0,006↑
CA	n= 9	0,000↓	0,000↓	0,000↓	↑
GA	n= 9	0,000↑	0,000↓	0,000↓	0,033↑
KHD 1	n=16	0,000↓	0,000↓	0,000↓	0,014↑
KHD 2	n=14	0,000↓	0,000↓	0,000↓	0,009↑

## 5.1.2 Visuelle Analogskala (VAS) – spezifisch

### 5.1.2.1 VAS – spezifisch, Belastungsschmerz

Mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) wurde außerdem die Intensität des für Arthrose spezifischen Schmerzes, d.h. des Anlauf-, Bewegungs- und Ruheschmerzes des am stärksten durch Arthrose betroffenen Gelenks, erhoben. Es wurde jeweils der Median, sowie das 1. und 3. Quartil berechnet, tabellarisch jedoch der Übersichtlichkeit halber nur der Median abgebildet (Tab.9).

**Tab. 9:** VAS Schmerzintensität (spezifisch), Belastungsschmerz, PmA, Diagnosen, KHD, Studienverlauf, M, Wilcoxon- Test (sig.  $p \leq 0,050$ )

		-1		1		8		15		I		III
PmA	n= 30	5,5	↓	4,0	0,002↓	3,0	0,002↓	2,0	0,020↑	3,0	=	3,0
PA	n= 12	5,0	↓	4,5	↓	3,0	0,007↓	1,0	0,031↑	2,5	=	2,5
CA	n= 9	4,0	=	4,0	↓	3,0	↓	2,0	↑	3,0	↓	1,0
GA	n= 9	7,0	↓	5,0	0,028↓	3,0	↑	4,0	=	4,0	0,039↑	5,0
KHD 1	n= 16	5,0	↓	4,0	0,005↓	3,0	0,007↓	1,0	0,016↑	2,5	↓	1,5
KHD 2	n= 14	6,0	↓	5,0	↓	4,0	↓	3,5	=	3,5	↑	4,0

Eine tabellarische Darstellung des Belastungsschmerzes zeigt Tab. 9. Es fällt auf, dass der Belastungsschmerz insgesamt in allen Gruppen während der Fastenzeit an Intensität abnimmt. Diese Veränderungen sind signifikant in der gesamten Arthrosegruppe, sowie in den Gruppen PA, GA und KHD 1. Die Gruppe KHD 1 weist die deutlichste Abnahme auf, wohingegen in der Gruppe KHD 2 keine signifikanten Veränderungen auftreten.

Im Rahmen der f.u.s ergibt sich eine signifikante Zunahme des Belastungsschmerzes in der gesamten Patientengruppe zwischen 15 und I, insbesondere in der Gruppe der Patienten mit PA und der KHD 1. Zwischen I und III weist GA eine signifikante Zunahme der Schmerzintensität auf. Die Gruppe CA hat den größten Benefit (von 4,0

zum Zeitpunkt -1 auf 1,0 zum f.u. III). Auch die Gruppe KHD 1 hat einen großen Benefit: 5,0 zur BL, der bis ZP 15 auf 1,0 abnimmt und zu III leicht steigt (1,5).

Insgesamt liegt das Intensitätsniveau des Belastungsschmerzes zu f.u. IV unter dem zum ZP der BL (Tab. 10).

**Tab. 10:** VAS Schmerzintensität (spezifisch), Belastungsschmerz, PmA, Diagnosen, KHD, Studienverlauf, M, Friedman-Test (sig.  $p \leq 0,050$ )

		1 bis 15 Fastenzeitraum	15 bis III Zeitraum follow up	1 bis III Gesamt-Beobachtungs- zeitraum
PmA	n= 30	0,000 ↓	0,006 ↑	0,000 ↓
PA	n= 12	0,000 ↓	↑	0,001 ↓
CA	n= 9	↓	↓	↓
GA	n= 9	0,011 ↓	0,021 ↑	0,006 =
KHD1	n= 16	0,003 ↓	↑	0,000 ↓
KHD2	n= 14	0,013 ↓	0,016 ↑	0,009 ↓

### 5.1.2.2 VAS – spezifisch, Anlaufschmerz

Auch die Intensität des Anlaufschmerzes nimmt im Verlauf der Fastenzeit deutlich ab. Die gesamte PmA Gruppe zeigt hier eine signifikante Verbesserung (s. Tab. 12, Friedman), sowie die Gruppen PmA, PA, KHD 1 und 2 insbesondere im Vergleich 1/8 (s. Tab. 11, Wilcoxon). Nicht-signifikante Verbesserungen weisen die Patienten mit GA und CA auf.

In der Phase der f.u.s nimmt die Intensität des Anlaufschmerzes teilweise wieder zu. Signifikante Verschlechterungen lassen sich zwischen 15 und I in der Gruppe PA und zwischen I und III in den Gruppen PmA und KHD 1 nachweisen.

Bei Betrachtung des gesamten Untersuchungszeitraumes lässt sich jedoch mit Ausnahme von CA in allen Gruppen eine signifikante Abnahme der Intensität des Anlaufschmerzes feststellen (s. Tab. 12).

**Tab. 11:** VAS Schmerzintensität (spezifisch), Anlaufschmerz, PmA, Diagnosen, KHD, Studienverlauf, M, Wilcoxon- Test (sig.  $p \leq 0,050$ )

		-1		1		8		15		I		III
PmA	n= 30	5,0	0,029 ↓	3,0	0,001 ↓	2,0	=	2,0	↑	2,5	0,043 ↑	3,0
PA	n= 12	4,5	↓	4,0	0,007 ↓	1,5	↓	1,0	0,031	2,0	↓	1,5
CA	n= 9	4,0	↓	3,0	↓	1,0	↑	2,0	↓	1,0	↑	2,0
GA	n= 9	5,0	↓	4,0	↓	3,0	=	3,0	↑	4,0	=	4,0
KHD 1	n= 16	5,0	↓	3,0	0,014 ↓	2,0	↓	1,0	=	1,0	0,026 ↑	2,5
KHD 2	n= 14	4,5	↓	3,5	0,011 ↓	2,5	↓	2,0	↑	3,0	=	3,0



**Tab. 12:** VAS Schmerzintensität (spezifisch), Anlaufschmerz, PmA Pat, Diagnosen, KHD, Studienverlauf, M, Friedman-Test (sig.  $p \leq 0,050$ )

		1 bis 15 Fastenzeitraum	15 bis III Zeitraum follow up	1 bis III Gesamt-Beobachtungs- zeitraum
PmA	n= 30	0,000↓	0,002↑	0,000=
PA	n= 12	0,001↓	0,027↑	0,000↓
CA	n= 9	↓	=	↓
GA	n= 9	0,023↓	0,016↑	0,008=
KHD1	n= 16	0,002↓	0,003↑	0,000↓
KHD2	n= 14	0,006↓	↑	0,023↓

### 5.1.2.3 VAS – spezifisch, Ruheschmerz

Die Intensität des Ruheschmerzes liegt insgesamt unter denen von Anlauf- und Bewegungsschmerz. Zu Beginn der Untersuchungen geben die Patienten Werte zwischen 1,0 und 2,5 an, wobei die höchste Intensität in der Gruppe KHD 2 auffällt. Bis zum Ende der Fastenzeit nimmt die Intensität des Ruheschmerzes in allen Gruppen signifikant auf 0 ab, in der Gruppe PmA sowohl signifikant zwischen 1 und 8, als auch zwischen 8 und 15. In der Betrachtung 1/8 zeigen sich signifikante Abnahmen in den Gruppen GA, KHD 1 und 2, im Zeitraum 8/15 in der Gruppe PA.

In einigen Gruppen geben die Patienten auch während des f.u. keine Schmerzen an. Einzig in der Gruppe PA wird eine signifikante Intensitätszunahme auf 1,0 zum ZP I registriert, in der Gruppe KHD 2 eine nicht-signifikante Zunahme auf 0,5. Zum Zeitpunkt III gibt die Gruppe GA eine nicht-signifikante Intensitätszunahme auf 1,0 an, der Ruheschmerz aller anderen Gruppen liegt bei 0. Zusammenfassend ergibt sich eine signifikante Abnahme des Ruheschmerzes im Verlauf der Studie in allen Gruppen außer CA (analog zum Anlaufschmerz).

**Tab. 13:** VAS Schmerzintensität (spezifisch), Ruheschmerz, PmA, Diagnosen, KHD, Studienverlauf, M, Wilcoxon- Test (sig.  $p \leq 0,050$ )

		-1		1		8		15		I		III
PmA	n= 30	2,0	=	2,0	0,003↓	0,5	0,036↓	0	=	0	=	0
PA	n= 12	1,0	↑	3,0	↓	2,0	0,034↓	0	0,044↑	1,0	↓	0
CA	n= 9	2,0	↓	0	=	0	=	0	=	0	=	0
GA	n= 9	2,0	↑	3,0	0,046↓	1,0	↓	0	=	0	↑	1,0
KHD 1	n= 16	1,0	↑	1,5	0,032↓	0	=	0	=	0	=	0
KHD 2	n= 14	2,5	=	2,5	0,048↓	1,0	↓	0	↑	0,5	↓	0

**Tab. 14:** VAS Schmerzintensität (spezifisch), Ruheschmerz, PmA, Diagnosen, KHD, Studienverlauf, M, Friedman-Test (sig.  $p \leq 0,050$ )

		1 bis 15 Fastenzeitraum	15 bis III Zeitraum follow up	1 bis III Gesamt-Beobachtungs- zeitraum
PmA	n= 30	0,000↓	=	0,000↓
PA	n= 12	0,011↓	=	0,002↓
CA	n= 9	=	=	=
GA	n= 9	0,021↓	↓	0,046↓
KHD1	n= 16	0,030↓	=	0,010↓
KHD2	n= 14	0,005↓	=	0,016↓

### 5.1.3 Druckalgometrie (Pressure Pain Threshold (PPT))

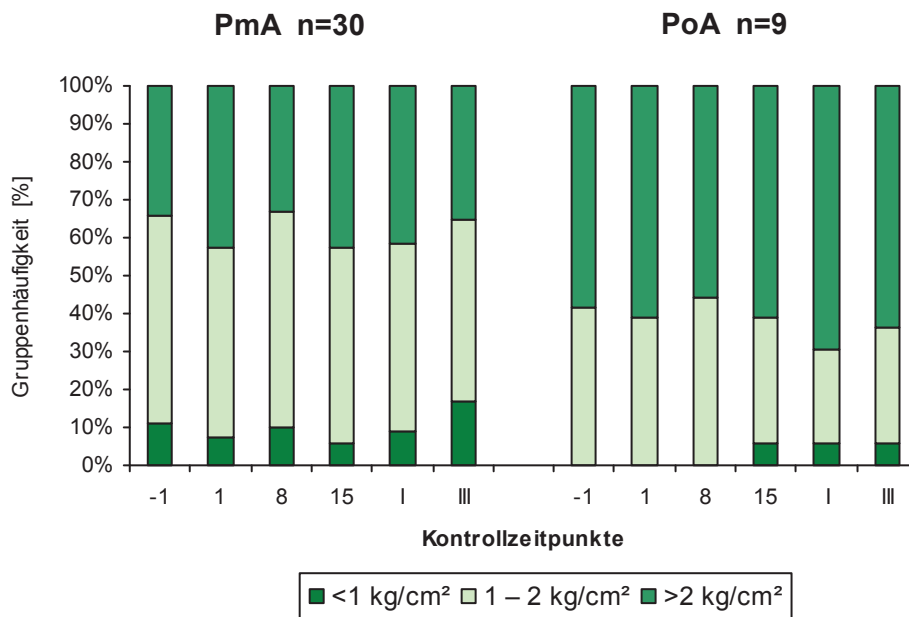
#### Vergleich Patienten mit Arthrose betroffene Seite / Patienten ohne Arthrose

Die Druckalgometrie ist jeweils für die von Arthrose stärker betroffene Seite ausgewertet worden. Die Werte der 4 gemessenen Punkte (M. trapezius, M. deltoideus, M. quadriceps femoris und M. gluteus maximus) wurden zum MV zusammengefasst. Bei den PoA wurde aus allen insgesamt 8 Punkten der MV gebildet, da hier nicht nach betroffener bzw. nicht betroffener Seite unterschieden wurde.

**Tab. 15:** PPT, PmA, PoA, Studienverlauf, Häufigkeit in % der Gesamtdruckpunkte

		-1		1		8		15		I		III
PmA n=30	<1 kg/cm <sup>2</sup>	11,1	-	7,5	+	10,0	-	6,0	+	9,2	+	16,7
	1 – 2 kg/cm <sup>2</sup>	54,7	-	50,0	+	56,7	-	51,3	-	49,2	-	48,3
	>2 kg/cm <sup>2</sup>	34,2	+	42,5	-	33,3	+	42,7	-	41,7	-	35,0
PoA n=9	< 1 kg/cm <sup>2</sup>	0,0	=	0,0	=	0,0	+	5,6	=	5,6	=	5,6
	1 – 2 kg/cm <sup>2</sup>	41,7	-	38,9	+	44,4	-	33,3	-	25,0	+	30,6
	>2 kg/cm <sup>2</sup>	58,3	+	61,1	-	55,6	+	61,1	+	69,4	-	63,9

Zu -1 geben 34,2 % der PmA einen Wert  $> 2\text{kg/cm}^2$  an. Mit 54,7 % empfindet ein Großteil der PmA die Werte zwischen 1 - 2  $\text{kg/cm}^2$  als von Druck in Schmerz übergehend. Bei einem Anteil von 11,1 % der PmA liegt die Druckschmerzschwelle bereits bei  $< 1\text{ kg/cm}^2$  (Tab. 15). Demgegenüber liegt die DSS von 58,3 % der PoA bei  $> 2\text{kg/cm}^2$  zum ZP -1 und die der übrigen PoA (41,7 %) zwischen 1 -  $2\text{kg/cm}^2$ . Zum ZP 15 geben mit 42,7 % deutlich mehr PmA eine DSS von  $> 2\text{kg/cm}^2$  an. In den f.u. nimmt die Häufigkeit auf 35 % ab. Die PoA geben zum ZP mit 61,1 % die DSS  $> 2\text{kg/cm}^2$  an, trendartig mehr als zum ZP -1. Diese Zahl nimmt in den f.u. weiter zu (63,9 % zum ZP III).



**Abb. 5:** PPT, PmA, PoA, Studienverlauf, Häufigkeit in % der Gesamtdruckpunkte

#### 5.1.4 Analgetikakonsum

Während des Studienverlaufs wurde die Einnahme von Analgetika seitens der PmA und PoA (NSAR und/oder Morphinpräparate) registriert. Die Studienteilnehmer gaben mit „Ja“ oder „Nein“ an, ob sie zum jeweiligen Zeitpunkt Analgetika einnahmen. Die Ergebnisse sind in Tab. 16 dargestellt.

Es zeigt sich, dass 26,7% der PmA zur BL Analgetika einnehmen. Bis zum ZP 15 nimmt der Anteil der PmA, die auf Analgetika angewiesen sind, auf 23,3% ab. Zu den f.u. Untersuchungen sind es mit 33,3% mehr Studienteilnehmer als zu Beginn, die die Einnahme von Analgetika angeben.

Die PoA nehmen zu Beginn der Studie ebenfalls Schmerzmedikamente ein, z.B. aufgrund von Rücken- oder Kopfschmerzen, jedoch nicht aufgrund von Arthroseschmerzen, weshalb der Konsum im Rahmen dieser Studie nicht ausgewertet wurde.

Die Dynamik, wie sie die Gesamtzahl der PmA zeigt, wiederholt sich auch in den Auswertungen nach Diagnosen und KHD (Tab. 16).

**Tab. 16:** Analgetika-Einnahme, PmA, PoA, Diagnosen, KHD, Studienverlauf, Einnahme (ja) %

	n	-1	1	4	6	8	11	13	15	I	III
PmA	30	26,7	26,7	36,7	26,7	30,0	23,3	23,3	23,3	33,3	33,3
PoA	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PA	12	16,7	16,7	33,3	16,7	16,7	8,3	8,3	8,3	33,3	25,0
CA	9	22,2	22,2	22,2	22,2	22,2	22,2	22,2	22,2	33,3	33,3
GA	9	44,4	44,4	55,6	44,4	55,6	44,4	44,4	44,4	33,3	44,4
KHD1	16	31,3	37,5	43,8	31,3	37,5	25,0	25,0	25,0	25,0	31,3
KHD 2	14	21,4	14,3	28,6	21,4	21,4	21,4	21,4	21,4	42,9	35,7

## 5.2 Patientenzentrierte Parameter

### 5.2.1 Short form 36 (SF-36)

Der SF-36 ist ein Fragebogen zur Erfassung des globalen Gesundheitszustandes, der insgesamt acht Dimensionen abfragt. Berechnet wurden jeweils die Mittelwerte und die Standardabweichung. Die Werte wurden mit denen einer Normpopulation verglichen. Niedrige Werte zeigen ein hohes Maß an globaler Beeinträchtigung an, hohe Werte stellen weniger Beeinträchtigung dar. Die acht Dimensionen des SF-36 werden unterteilt in vier Dimensionen, die die physische Beeinträchtigung (PCS) und vier, die die mentale Beeinträchtigung (MCS) abfragen. Im Folgenden werden PCS und MCS für die einzelnen Unterteilungen nach PmA/PoA, Krankheitsbildern und KHD genauer dargestellt. Wenn es zwecks einer übersichtlicheren Darstellung für sinnvoll erachtet wurde, wurden die Werte der Normpopulation auf 50 normiert und die Werte der Patienten bzw. Kontrollen adjustiert.

#### 5.2.1.1. Physical und Mental Component Score (PCS, MCS)

##### 5.2.1.1.1 Vergleich PmA mit PoA

Im Vergleich PmA (n=30) und PoA (n=9) zeigt sich, dass die Werte der PmA deutlich unter denen der PoA liegen (Abb. 6). Beide Gruppen erreichen im PCS nicht die Werte der Normpopulation. Beide Gruppen zeigen aber im Verlauf der Fastenzeit und zum Zeitpunkt I eine steigende Tendenz der Werte, d.h. sie profitieren mehr in Bezug auf die Befindlichkeit. Die Zunahme der PmA ist zwischen 1 und 15 sowie 15 und I signifikant (Tab. 17). Die Befindlichkeit der PoA bleibt in den f.u. gesteigert, wohingegen die der PmA leicht abnimmt. Im Gesamtverlauf überwiegt jedoch die Steigerung der Befindlichkeit.

Bei der Befragung des MCS geben die PoA eine Befindlichkeit im Bereich der Normpopulation an, die der PmA liegt wenig unter denen der Normpopulation mit leichter Verbesserung zum Zeitpunkt I. Ein signifikanter Anstieg ist hier bei den PmA zwischen -1 und 1 zu verzeichnen.

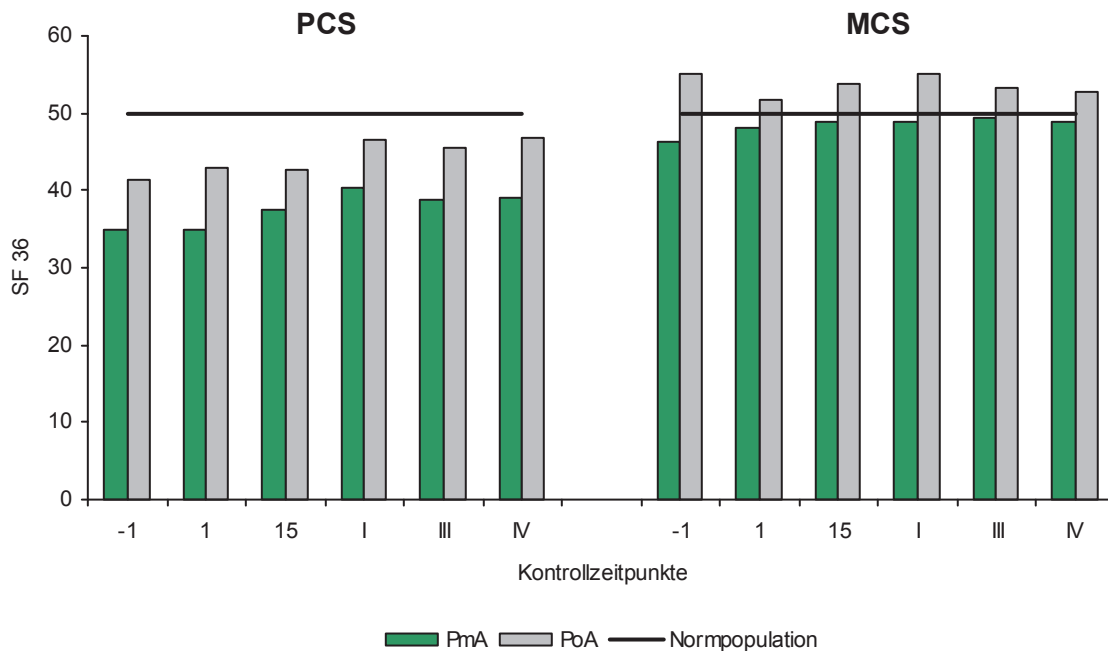


Abb. 6: SF-36, PCS – MCS, n= 30 PmA, n=9 PoA Studienverlauf, MV

Tab. 17: SF-36, PCS-MCS, n= 30 PmA, n=9 PoA, Studienverlauf; MV (SD), Wilcoxon-Test (\*) (sig p ≤ 0,050) Friedman- Test (sig p ≤ 0,050)

		Pat. mit Arthrose n= 30					Pat. ohne Arthrose n= 9				
		ZP	MV (SD)	*	MV (SD)	ZP	ZP	MV (SD)	*	MV (SD)	ZP
Wilcoxon-Test	PCS	-1	35,0(8,25)	↓	34,9 (8,68)	1	-1	41,4(10,16)	↑	43,0 (9,28)	1
		1	34,9 (8,68)	0,007↑	37,6 (9,13)	15	1	43,0 (9,28)	↓	42,8 (5,76)	15
		15	37,6 (9,13)	0,003↑	40,4 (8,92)	I	15	42,8 (5,76)	↑	46,5 (6,92)	I
		I	40,4 (8,92)	↓	38,9 (9,30)	III	I	46,5 (6,92)	↓	45,5 (8,52)	III
		III	38,9 (9,30)	↑	39,0 (9,86)	IV	III	45,5 (8,52)	↑	46,9 (7,08)	IV
	MCS	-1	46,4 (8,97)	0,013↑	48,1 (8,36)	1	-1	55,1 (5,44)	↓	51,6 (4,65)	1
		1	48,1 (8,36)	↑	48,8 (8,64)	15	1	51,6 (4,65)	↑	53,8 (5,50)	15
		15	48,8 (8,64)	↑	49,0 (9,63)	I	15	53,8 (5,50)	↑	55,1 (3,97)	I
		I	49,0 (9,63)	↑	49,3 (9,86)	III	I	55,1 (3,97)	↓	53,2(11,66)	III
		III	49,3 (9,86)	↓	48,8 (9,30)	IV	III	53,2(11,66)	↓	52,8 (7,98)	IV
Friedman Test	PCS	1 bis		0,000↑		IV	1 bis		↑		IV
		15 bis		0,000↑		IV	15 bis		↑		IV
	MCS	1 bis		↑		IV	1 bis		↑		IV
		15 bis		=		IV	15 bis		↓		IV

### 5.2.1.1.2 Vergleich Arthrosentypen

Bei Unterteilung nach Arthrosentypen zeigt sich im PCS in der Gruppe PA eine signifikante Verbesserung während der Fastenzeit (1/15). Die übrigen Veränderungen zwi-

schen den einzelnen ZP sind nicht-signifikant (Tab. 18, Wilcoxon), jedoch zeigt sich im Friedman (Tab. 18) eine signifikante Verbesserung im gesamten Studienverlauf.

Die Gruppe CA zeigt im f.u. eine signifikante Verbesserung (15/I). Auch hier ist diese über den gesamten Studienverlauf signifikant, ebenso wie im follow up (15/IV).

Die Patienten mit GA haben zum Zeitpunkt der BL (-1) mit 30,1 den niedrigsten Wert im Vergleich zu den anderen Krankheitsbildern, der zum Zeitpunkt (1) dann nur noch 28,7 betrug. Insgesamt zeigen sich hier nicht-signifikante Veränderungen.

Im **MCS** zeigen sich bei den PA Verbesserungen der Befindlichkeit ab BL, während der Fastenzeit und bis f.u. I, zu dem mit 50,3 der Wert der Normpopulation erreicht wird. Insgesamt sind die Veränderungen nicht-signifikant. Die Verbesserung der Befindlichkeit ist für den gesamten Studienzeitraum signifikant (Tab. 18, Friedman).

In der Gruppe CA kommt es zu nicht-signifikanten Verbesserungen während der Fastenzeit und im f.u. zwischen I und III bis Erreichen der Normpopulation. Insgesamt erfolgt während des gesamten Studienzeitraumes eine nicht-signifikante Verbesserung der Befindlichkeit.

Die GA zeigen eine andere Dynamik als die PA und CA, mit bereits signifikanter Verbesserung zwischen -1 und 1 auf 52,5, d.h. bereits zu Fastenbeginn ist der Wert der Normpopulation überschritten. Die nachfolgenden Veränderungen sind allesamt nicht-signifikante Abnahmen.

**Tab. 18:** SF-36, PCS-MCS, Arthrosetypen, Studienverlauf; MV, (SD), Wilcoxon-Test (\*) (sig  $p \leq 0,050$ ) Friedman- Test (sig  $p \leq 0,050$ )

Polyarthrose n=12						Coxarthrose n=9					
	ZP	MV (SD)	*	MV (SD)	ZP		ZP	MV (SD)	*	MV (SD)	ZP
Wilcoxon - Test						Wilcoxon - Test					
PCS	-1	38,9 (9,03)	↑	39,3 (9,54)	1	PCS	-1	34,6 (6,89)	↑	35,4 (7,57)	1
	1	39,3 (9,54)	0,023↑	42,5 (9,25)	15		1	35,4 (7,57)	↑	36,8 (5,49)	15
	15	42,5 (9,25)	↑	44,4 (7,46)	I		15	36,8 (5,49)	0,021↑	41,6 (8,56)	I
	I	44,4 (7,46)	↓	42,2(10,21)	III		I	41,6 (8,56)	↓	40,8 (7,08)	III
	III	42,2(10,21)	↓	42,4(11,06)	IV		III	40,8 (7,08)	↓	40,2 (7,91)	IV
MCS	-1	43,6 (5,47)	↑	45,5 (4,68)	1	MCS	-1	48,3(10,22)	↓	47,3 (9,65)	1
	1	45,5 (4,68)	↑	47,9 (6,85)	15		1	47,3 (9,65)	↑	48,1(11,44)	15
	15	47,9 (6,85)	↑	50,3 (7,18)	I		15	48,1(11,44)	↓	46,9(10,22)	I
	I	50,3 (7,18)	↓	48,8 (7,74)	III		I	46,9(10,22)	↑	50,1(11,16)	III
	III	48,8 (7,74)	↑	49,5 (6,96)	IV		III	50,1(11,16)	↓	48,5(11,59)	IV
Friedman - Test						Friedman - Test					
PCS	1bis	0,025↑			IV	PCS	1bis	0,002↑			IV
	15bis	↓			IV		15bis	0,040↑			IV
MCS	1bis	0,033↑			IV	MCS	1bis	↑			IV
	15bis	↑			IV		15bis	↑			IV

Gonarthrose n=9					
	ZP	MV (SD)	*	MV (SD)	ZP
Wilcoxon - Test					
PCS	-1	30,1 (6,16)	↓	28,7 (4,22)	1
	1	28,7 (4,22)	↑	31,7 (8,83)	15
	15	31,7 (8,83)	↑	33,8 (8,06)	I
	I	33,8 (8,06)	↓	32,7 (7,56)	III
	III	32,7 (7,56)	↑	33,1 (7,98)	IV
MCS	-1	48,3(11,23)	0,021↑	52,5 (9,88)	1
	1	52,5 (9,88)	↓	50,8 (8,29)	15
	15	50,8 (8,29)	↓	49,5(12,37)	I
	I	49,5(12,37)	↓	49,2(12,00)	III
	III	49,2(12,00)	↓	48,1(10,55)	IV
Friedman - Test					
PCS	1bis		0,028↑		IV
	15bis		↑		IV
MCS	1bis		↓		IV
	15bis		↓		IV

### 5.2.1.1.3 Vergleich Krankheitsdauer

Bei der Beurteilung der Ergebnisse des **PCS** nach der Krankheitsdauer zeigt sich eine Verbesserung der Befindlichkeit während der Fastenzeit (1/15) und auch zum f.u. I. Zwischen I und III liegt eine signifikante Abnahme vor (s. Tab. 19).

Die Patienten der Gruppe KHD 2 ( $\geq 5$  J.) zeigen ähnliche Dynamik während der Fastenzeit und bis zum f.u. III wie die Pat. mit KHD 1 ( $< 5$  J.), jedoch insgesamt nicht-signifikante Veränderungen.

Insgesamt weisen Pat. mit KHD 1 deutlich weniger physische Beeinträchtigung als Pat. mit KHD 2 auf. Betrachtet man den gesamten Studienverlauf (Tab. 19, Friedman), so lässt sich in beiden KHD-Gruppen eine signifikante Steigerung erkennen. Insgesamt liegen die Werte unter denen der Normpopulation.

Bei Zusammenfassung des **MCS** registriert man in der Patientengruppe KHD 1 eine Verbesserung der Befindlichkeit sowohl zwischen BL und Fastenbeginn (signifikant), als auch während der Fastenzeit und bis f.u. I (nicht-signifikant). Die übrigen Veränderungen sind nicht-signifikant, insgesamt wird die mentale Befindlichkeit jedoch bis zum Erreichen der Werte der Normpopulation gesteigert.

Die Pat. mit KHD 2 zeigt während der Fastenzeit und bis f.u. III nicht-signifikante Veränderungen. Zu einer signifikanten Abnahme kommt es zwischen III und IV.

Über den gesamten Studienzeitraum betrachtet, kommt es bei den Pat. mit KHD 1 zu (nicht-signifikanten) Steigerungen der mentalen Befindlichkeit, sowohl während des gesamten Verlaufes als auch während des f.u. Zeitraumes. In der Patientengruppe

mit KHD 2 sind diese Veränderung gegenläufig, im Sinne von nicht-signifikanter Abnahme der Befindlichkeit.

**Tab. 19:** SF-36, PCS-MCS, KHD, Studienverlauf; MV(SD), Wilcoxon-Test (\*) (sig  $p \leq 0,050$ ), Friedman-Test (sig  $p \leq 0,050$ )

		KHD1 n= 16					KHD2 n= 14				
		ZP	MV (SD)	*	MV (SD)	ZP	ZP	MV (SD)	*	MV (SD)	ZP
Wilcoxon-Test	PCS	-1	<b>35,7</b> (8,98)		36,8 (9,16)	1	-1	<b>34,2</b> (7,59)		<b>32,9</b> (7,93)	1
		1	<b>36,8</b> (9,16)	0,020 ↑	39,6 (9,34)	15	1	<b>32,9</b> (7,93)	↑	<b>35,2</b> (8,61)	15
		15	<b>39,6</b> (9,34)	0,007 ↑	43,4 (9,75)	I	15	<b>35,2</b> (8,61)	↑	<b>37,0</b> (6,68)	I
		I	<b>43,4</b> (9,75)	0,049 ↓	41,0(10,13)	III	I	<b>37,0</b> (6,68)	↓	<b>36,6</b> (7,98)	III
		III	<b>41,0</b> (10,13)	↑	<b>41,9</b> (10,07)	IV	III	<b>36,6</b> (7,98)	↓	<b>35,6</b> (8,97)	IV
	MCS	-1	<b>45,4</b> (9,50)	0,020 ↑	<b>47,5</b> (8,18)	1	-1	<b>47,5</b> (8,54)	↑	<b>48,8</b> (8,82)	1
		1	<b>47,5</b> (8,18)	↑	<b>48,2</b> (9,17)	15	1	<b>48,8</b> (8,82)	↑	<b>49,5</b> (8,28)	15
		15	<b>48,2</b> (9,17)	↑	<b>49,8</b> (9,52)	I	15	<b>49,5</b> (8,28)	↓	<b>48,2</b> (10,05)	I
		I	<b>49,8</b> (9,52)	↓	<b>49,6</b> (10,35)	III	I	<b>48,2</b> (10,05)	↑	<b>49,0</b> (9,64)	III
		III	<b>49,6</b> (10,35)	↑	<b>51,0</b> (8,60)	IV	III	<b>49,0</b> (9,64)	0,006 ↓	<b>46,2</b> (9,72)	IV
Friedman Test	PCS	1bis		0,000 ↑		IV	1bis		0,011 ↑		IV
		15bis		0,010 ↑		IV	15bis		↑		IV
	MCS	1bis		↑		IV	1bis		↓		IV
		15bis		↑		IV	15bis		↓		IV

### 5.2.2 Western Ontario and McMasters Universities Arthroseindex (WOMAC)

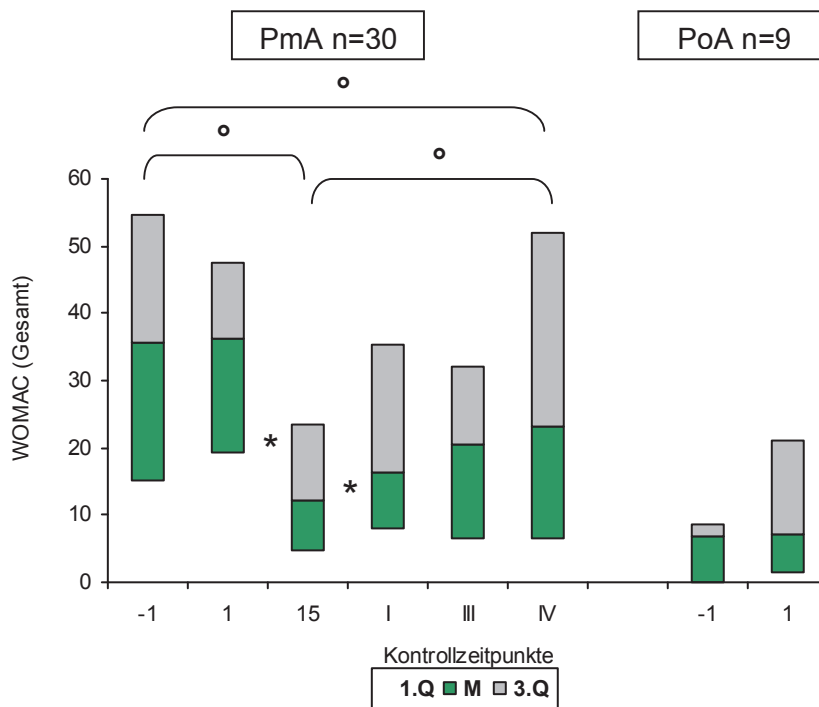
Der WOMAC erfasst die Grade der Beeinträchtigung der Patienten durch die Arthrose. Er bezieht sich auf die Parameter Schmerz, Steifigkeit und Funktion. Höhere Werte geben hier ein höheres Maß an Beeinträchtigung an.

Bei Erhebung des **WOMAC Gesamtscores** wird deutlich, dass die PmA im Median einen deutlich höheren Grad der Beeinträchtigung haben als die PoA (35,4 vs. 6,9 zur BL), s. Abb. 7. Dieser wird im Verlauf des Fastens signifikant geringer (36,3 zum ZP 1; 12,3 zum ZP 15).

Während der f.u. Untersuchungen ist ein signifikanter Wiederanstieg des Beeinträchtigungsgrades zwischen 15 und I zu verzeichnen, der zu den späteren f.u.s weiter trendartig ansteigt. Der Grad der Beeinträchtigung zum ZP IV ist allerdings mit 24,2 signifikant geringer als zu Untersuchungsbeginn (35,4).



### 5.2.2.1 Vergleich Patienten mit Arthrose / Patienten ohne Arthrose



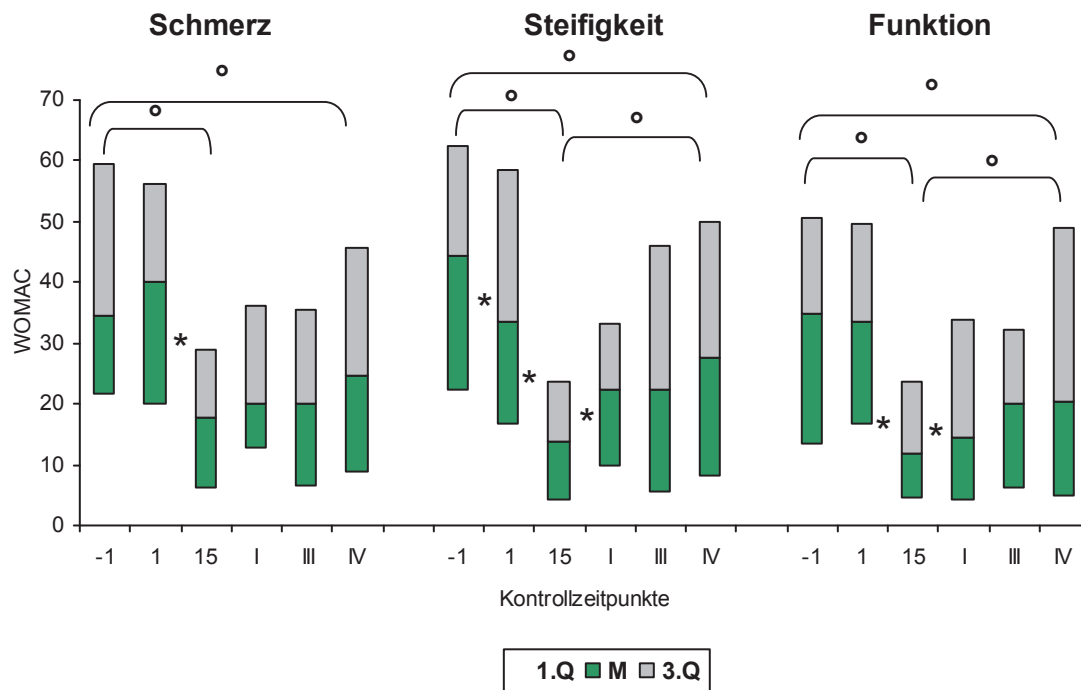
**Abb 7:** WOMAC Gesamt, PmA / PoA, 1.Q, M, 3.Q, Wilcoxon- Test (\*), Friedman- Test (°)

Bei genauerer Betrachtung der drei Parameter Schmerz, Steifigkeit und Funktion in der Gruppe PmA (Abb. 8) zeigt sich, dass das Ausmaß der Steifigkeit der Patienten mit 44,4 zum Zeitpunkt der BL am deutlichsten ist (im Gegensatz zu Schmerz mit 34,4 und Funktion mit 34,6). Zum ZP 1 geben die Patienten in Bezug auf Schmerz eine höhere Beeinträchtigung im Vergleich zu ZP -1 an (40,0), wohingegen die Steifigkeit nur noch mit 33,3 beschrieben ist, was eine signifikante Reduktion gegenüber -1 bedeutet.

Bezüglich aller drei Parameter zeigt sich jedoch eine signifikante Reduktion der Beeinträchtigung zwischen 1 und 15.

In den f.u. Untersuchungen geben die Patienten eine Zunahme der Beeinträchtigung zwischen 15 und I an. Die Veränderung ist trendartig für Schmerz und signifikant für Steifigkeit und Funktion. In den folgenden f.u.s bleibt die Beeinträchtigung durch den Schmerz bzw. die Steifigkeit erhöht und nimmt zwischen III und IV auf 24,4 (Schmerz) und 27,8 (Steifigkeit) trendartig zu. Bezüglich der Funktion ist eine von f.u. zu f.u. kontinuierlich wieder zunehmende Beeinträchtigung zu verzeichnen.

Am Ende des Untersuchungszeitraumes sind die Patienten bei Betrachtung der einzelnen Parameter analog der Beobachtung des Gesamtscores insgesamt signifikant weniger beeinträchtigt als zu Beginn.



**Abb. 8:** WOMAC, Schmerz, Steifigkeit, Funktion PmA, 1.Q, M, 3.Q, Wilcoxon- Test (\*), Friedman- Test (°)

### 5.2.2.2 Vergleich Arthrosetypen

In der Auswertung nach Arthrosetypen zeigt sich, dass während der Fastenzeit (ZP 1 bis 15) eine signifikante Minderung der Beeinträchtigung erfolgt, die sowohl in der Zusammenfassung der drei Parameter Schmerz, Steifigkeit und Funktion als auch in der einzelnen Betrachtung jedes Parameters deutlich wird. Lediglich trendartig ist die Reduktion der Steifigkeit der GA (Tab. 20).

Signifikante Wiederanstiege 15/I zeigen sich im Gesamtscore bei CA, in der Steifigkeit bei PA und in der Funktion bei CA. Ein weiterer signifikanter Wiederanstieg der Steifigkeit lässt sich bei PA I/III registrieren, die übrigen Veränderungen in den f.u.s sind lediglich trendartig.

**Tab. 20:** WOMAC, Arthrosetypen (PA n= 12, CA n= 9, GA n= 9), Studienverlauf, M, Wilcoxon- Test

	-1	*	1	*	15	*	I	*	III	*	IV
<b>WOMAC Gesamt</b>											
PA	16,9	↑	21,5	0,003↓	6,5	↑	9,3	↑	11,8	↑	13,7
CA	47,2	0,024↓	38,9	0,008↓	14,8	0,033↑	21,8	↓	21,3	↑	22,7
GA	33,8	↑	46,8	0,008↓	22,2	↓	19,9	↑	28,7	↓	25,0
<b>Schmerz</b>											
PA	24,4	↑	28,9	0,004↓	12,2	↑	14,4	↓	12,2	↑	15,6
CA	53,3	↓	44,4	0,012↓	17,8	↑	20,0	=	20,0	↑	23,3
GA	31,1	↑	46,7	0,044↓	28,9	↓	22,2	=	22,2	↑	26,7
<b>Steifigkeit</b>											
PA	22,2	↓	16,7	0,004↓	8,3	0,039↑	11,1	0,031↑	16,7	↓	13,9
CA	61,1	0,041↓	44,4	0,018↓	16,7	↑	22,2	=	22,2	↑	25,0
GA	55,6	↓	38,9	↓	27,8	↑	33,3	↑	50,0	↑	55,6
<b>Funktion</b>											
PA	16,0	↑	17,3	0,005↓	5,9	↓	5,6	↑	8,8	↓	7,5
CA	43,1	0,038↓	35,3	0,008↓	13,7	0,020↑	21,6	=	21,6	↓	21,2
GA	34,6	↑	47,1	0,008↓	20,9	=	20,9	↑	28,1	↓	24,2

**Tab. 21:** WOMAC, Arthrosetypen, Friedman-Test

	PA n= 12			CA n= 9			GA n= 9		
	-1/ IV	-1 / 15	15 / IV	-1/ IV	-1 / 15	15 / IV	-1/ IV	-1 / 15	15 / IV
<b>Gesamt</b>	0,000↓	0,001↓	0,024↑	0,000↓	0,001↓	0,003↑	0,024↓	0,199↓	0,014↑
<b>Schmerz</b>	0,001↓	0,004↓	↑	0,001↓	0,001↓	↑	0,011↓	0,015↓	↓
<b>Steifigkeit</b>	0,000↓	0,001↓	0,001↑	0,000↓	0,001↓	↑	↑	=	↑
<b>Funktion</b>	0,001↓	0,001↓	↑	0,000↓	0,001↓	↑	0,003↓	0,003↓	↑

### 5.2.2.3 Vergleich Krankheitsdauer

Auch unterschieden nach KHD zeigt sich eine signifikante Reduktion der Scores, sowohl Gesamt-, als auch aufgeschlüsselt nach Schmerz/Steifigkeit/Funktion in der Fastenzeit. KHD 1 zeigt bzgl. der Funktion lediglich trendartige Verbesserungen.

Im f.u. nimmt das Maß der Beeinträchtigung bzgl. aller Parameter bei KHD 1 und 2 wieder zu. Die Zunahme ist bei KHD1/Steifigkeit und KHD 2/Gesamtscore signifikant. Einzig in KHD2/ Schmerzscore bleiben die Werte bei I und III konstant (Tab. 22/23).

Tab. 22: WOMAC, KHD1 n= 16, KHD2 n= 14, Studienverlauf, M, Wilcoxon- Test (\*)

	-1	*	1	*	15	*	I	*	III	*	IV
<b>WOMAC Gesamt</b>											
KHD 1	24,3	↓	21,5	0,001↓	8,8	↑	10,2	↑	10,9	↑	13,9
KHD 2	42,4	↓	41,7	0,001↓	20,6	0,043↑	23,6	↓	22,7	↑	28,2
<b>Schmerz</b>											
KHD 1	28,9	↑	31,1	0,001↓	11,1	↑	16,7	↓	14,4	↓	12,2
KHD 2	48,9	↓	44,4	0,005↓	21,1	↓	20,0	=	20,0	↑	26,7
<b>Steifigkeit</b>											
KHD 1	47,2	0,009↓	33,3	0,001↓	11,1	0,039↑	19,4	=	19,4	↑	27,8
KHD 2	41,7	↓	36,1	0,027↓	19,4	↑	25,0	↑	27,8	↑	33,3
<b>Funktion</b>											
KHD 1	20,9	=	20,9	↓	7,5	↑	8,8	↑	9,5	↓	8,5
KHD 2	40,8	↓	39,9	0,001↓	19,9	↑	25,5	↓	22,2	↑	32,0

Tab. 23: WOMAC, KHD, Friedman-Test

	KHD 1 n= 16			KHD 2 n= 14		
	-1/ IV	-1 / 15	15 / IV	-1/ IV	-1 / 15	15 / IV
<b>Gesamt</b>	0,000↓	0,000↓	↑	0,000↓	0,000↓	0,001↑
<b>Schmerz</b>	0,000↓	0,000↓	↑	0,000↓	0,002↓	↑
<b>Steifigkeit</b>	0,000↓	0,000↓	0,003↑	0,008↓	0,012↓	0,003↑
<b>Funktion</b>	0,000↓	0,000↓	↑	0,000↓	0,000↓	0,003↑

### 5.3 Gelenkfunktion (Neutral-Null-Durchgangsmethode)

Für die von Arthrose betroffenen Gelenke wurde jeweils die Neutral-Null-Durchgangsmethode durchgeführt. Hier wurden v.a. die Kennmaße betrachtet, d.h. Flexion in den DIP und PIP für Bouchard- und Heberden-Arthrose, Abduktion und Adduktion im DSG für Rhizarthrose, sowie die Innenrotation bei CA und die Flexion im Kniegelenk bei GA. Es zeigt sich, dass der Bewegungsumfang im Laufe der Fastenzeit und in den f.u. bei fast allen betrachteten Kennmaßen zunimmt (Tab. 24).

Tab. 24: Neutral-Null-Durchgangsmethode, Arthrosentypen, stärker betroffene Seite, MV (SD)

		-1	1	15	I	III
<b>PA n = 12</b>	Flexion DIP II	53,1 (20,97)	59,6(20,97)	64,8(20,97)	69,5 (20,97)	69,7(20,97)
	Flexion DIP IV	56,3 (15,70)	62,1 (16,89)	68,1 (15,11)	69,5 (15,41)	62,8 (12,77)
	Flexion PIP II	56,3 (20,98)	62,1 (15,00)	68,1 (10,01)	69,5 (7,51)	62,8 (9,11)
	Abduktion DSG	19,5 (6,17)	19,3 (7,90)	21,5 (6,22)	22,1 (8,43)	19,5 (6,64)
	Adduktion DSG	31,5 (7,53)	31,9 (6,60)	29,7 (7,79)	33,4 (9,16)	31,0 (5,51)
<b>CA n= 9</b>	Innenrotation	16,0 (5,83)	18,1 (5,26)	18,8 (7,03)	21,1 (8,05)	19,9 (6,39)
<b>GA n= 9</b>	Flexion	98,6 (15,53)	101,0 (13,71)	104,3 (11,71)	104,6 (11,6)	106,1 (13,85)

In den Maßen des DSG zeigen sich lediglich trendartige nicht-signifikante Veränderungen (Tab. 25). In der Adduktion lassen sich verminderte Maße am Ende der Fastenzeit registrieren. Die Maße beider Bewegungsrichtungen konnten zu I erhöht wer-

den, zu III sind sie gegenüber der BL gering verändert, so dass man bei Betrachtung des gesamten Studienverlaufs insgesamt keine signifikanten Änderungen beschreiben kann.

**Tab. 25:** Neutral-Null-Durchgangsmethode, DSG, PA n=12, MV (SD)

	-1	1	15	I	III
<b>Abduktion</b>	<b>19,5</b> (6,17)	<b>19,3</b> (7,90)	<b>21,5</b> (6,22)	<b>22,1</b> (8,43)	<b>19,5</b> (6,64)
<b>Adduktion</b>	<b>31,55</b> (7,53)	<b>31,9</b> (6,60)	<b>29,7</b> (7,79)	<b>33,4</b> (9,16)	<b>31,0</b> (5,51)

Die Flexionsmaße in den DIP Gelenken unterliegen den in Tab. 26 dargestellten Veränderungen. Das Bewegungsausmaß kann im Fall von DIP II, III und V sowohl in der Fastenzeit als auch im f.u. weiter gesteigert werden. Signifikanzen sind zwischen -1 und III in den Maßen DIP II-IV zu verzeichnen, die übrigen Veränderungen sind trendartig. Das Flexionsausmaß im DIP III verbessert sich bereits zwischen -1 und 1 signifikant.

**Tab. 26:** Neutral-Null-Durchgangsmethode, Heberden, PA n=12, MV (SD); • signifikante Änderung gegenüber -1 (Wilcoxon)

	-1	1	15	I	III
<b>Flexion II</b>	<b>53,1</b> (20,97)	<b>59,6</b> (21,03)	<b>64,8</b> (19,97)	<b>69,5</b> (15,7)	<b>69,7</b> (16,7) •
<b>Flexion III</b>	<b>61,8</b> (18,44)	<b>70,8</b> (16,13) •	<b>75,2</b> (16,81)	<b>78,0</b> (11,30)	<b>79,3</b> (12,47) •
<b>Flexion IV</b>	<b>56,3</b> (15,70)	<b>62,1</b> (16,89)	<b>68,1</b> (15,11)	<b>69,5</b> (15,41)	<b>62,8</b> (12,77) •
<b>Flexion V</b>	<b>72,9</b> (18,94)	<b>74,5</b> (20,49)	<b>77,6</b> (15,22)	<b>78,8</b> (14,80)	<b>79,0</b> (15,20)

Die Flexionsmaße in den PIP Gelenken (Tab. 27) unterliegen ähnlichen Veränderungen wie die der DIP Gelenke. Hier können beispielsweise in den PIP III, IV und V sowohl von -1 bis 15 als auch von 15 bis III Zunahmen verzeichnet werden. Im PIP II erfolgt eine Zunahme zwischen -1 und 15 (von 56,3° auf 68,1°) und im Verlauf des f.u. eine Abnahme auf 62,8°. PIP IV unterliegt zwischen -1 und III und 1 und III signifikanten Zunahmen.

**Tab. 27:** Neutral-Null-Durchgangsmethode, Bouchard, PA n=12, MV (SD); • signifikante Änderung gegenüber -1; ° signifikante Änderung gegenüber 1 (Wilcoxon)

	-1	1	15	I	III
<b>Flexion II</b>	<b>56,3</b> (20,98)	<b>62,1</b> (15,00)	<b>68,1</b> (10,01)	<b>69,5</b> (7,51)	<b>62,8</b> (9,11)
<b>Flexion III</b>	<b>84,4</b> (10,97)	<b>88,9</b> (6,63)	<b>91,5</b> (7,44)	<b>93,8</b> (11,13)	<b>92,2</b> (9,93)
<b>Flexion IV</b>	<b>87,3</b> (10,77)	<b>81,0</b> (10,91)	<b>89,3</b> (12,96)	<b>89,6</b> (10,07)	<b>91,8</b> (12,91) •
<b>Flexion V</b>	<b>86,2</b> (5,44)	<b>87,5</b> (6,87)	<b>88,8</b> (6,88)	<b>90,2</b> (9,20)	<b>87,9</b> (7,49) °

Der Bewegungsumfang des Kniegelenkes reicht von 98,6° Flexion bis 3,4° Extension zum ZP -1 (Tab. 28). Im Vergleich zur BL können die Ausgangsmaße während der

Fastenzeit trendartig gesteigert werden. Die Beweglichkeit nimmt im f.u. noch zu (s. Tab. 28). Zwischen -1 und III lässt sich eine signifikante Zunahme verzeichnen.

**Tab. 28:** Neutral-Null-Durchgangsmethode, GA n=9, MV (SD); • signifikante Änderung gegenüber -1 (Wilcoxon)

	-1	1	15	I	III
<b>Flexion</b>	<b>98,6</b> (15,53)	<b>101,0</b> (13,71)	<b>104,3</b> (11,71)	<b>104,6</b> (11,6)	<b>106,1</b> (13,85) •
<b>Extension</b>	<b>3,4</b> (1,81)	<b>3,6</b> (2,19)	<b>4,0</b> (1,50)	<b>4,1</b> (1,17)	<b>4,2</b> (2,99)

Das Kennmaß der Coxarthrose, die Innenrotation, nimmt während der Fastenzeit trendartig zu. Auch die gegenläufige Bewegung, die Außenrotation wird gesteigert. Diese Werte sind während des f.u. noch erhöht (Innenrotation signifikant 15/I und -1/III) bzw. trendartig verringert (Außenrotation).

Insgesamt trendartige Veränderungen lassen sich für die übrigen Maße des Hüftgelenks registrieren (s. Tab. 29).

**Tab. 29:** Neutral-Null-Durchgangsmethode, CA n=9, MV (SD), ° signifikante Änderung gegenüber 1, × signifikante Änderung gegenüber 15 (Wilcoxon)

	-1	1	15	I	III
<b>Flexion</b>	<b>112,1</b> (18,02)	<b>106,2</b> (13,02)	<b>114,0</b> (17,70)	<b>110,8</b> (15,04)	<b>110,6</b> (13,46)
<b>Extension</b>	<b>11,3</b> (5,24)	<b>9,2</b> (1,72)	<b>10,9</b> (3,92)	<b>9,1</b> (2,47)	<b>9,2</b> (1,30)
<b>Innenrotation</b>	<b>16,0</b> (5,83)	<b>18,1</b> (5,26)	<b>18,8</b> (7,03)	<b>21,1</b> (8,05) ×	<b>19,9</b> (6,39) ○
<b>Außenrotation</b>	<b>14,0</b> (7,57)	<b>18,7</b> (7,14)	<b>17,1</b> (9,96)	<b>17,1</b> (9,89)	<b>13,9</b> (8,02)
<b>Abduktion</b>	<b>19,4</b> (8,19)	<b>21,9</b> (8,54)	<b>23,7</b> (9,55)	<b>23,9</b> (8,45)	<b>20,2</b> (7,89)
<b>Adduktion</b>	<b>28,8</b> (6,06)	<b>25,4</b> (8,31)	<b>29,1</b> (7,32)	<b>29,3</b> (11,08)	<b>32,2</b> (9,04)

#### 5.4 Ernährungsgewohnheiten (dietary history)

Im „dietary history“-Fragebogen wurden die Ernährungsgewohnheiten der Studienteilnehmer vor und nach dem Fasten erfasst. Dabei wurden die Nahrungsmittel in insgesamt 8 Gruppen eingeteilt. Zwei Nahrungsmittelgruppen wurden hier aufgrund ihrer geringen Relevanz nicht tabellarisch aufgeführt. Es wird v.a. der Fokus auf die Ergebnisse des Konsums von Obst, gegartem Gemüse, Rohkost/Salaten, Fleisch, Wurst und Süßigkeiten/Kuchen gelegt.

Gruppe 2 und 3 (im Fragebogen) erfasst **Gemüse bzw. Obstkonsum**. Obst wird zu ZP -1 von PmA und PoA überwiegend täglich, mindestens mehrmals wöchentlich konsumiert. Die PmA konsumieren im f.u. zu 100% täglich Obst.

Sowohl PmA als auch PoA zeigen nach dem Fasten (I) einen höheren täglichen Konsum von gegartem Gemüse als vor dem Fasten (PmA 33,3% gegenüber 10,0%; PoA 37,5% gegenüber 11,1%). In der PmA-Gruppe wird der höhere tägliche Gemüsekonsum im f.u. gehalten, wohingegen die PoA zu III und IV weniger konsumieren. Insgesamt zeigen die PmA eine deutlichere Entwicklung zu mehr Gemüse- und Obstkonsum.

**Fleisch** wird von den PmA zu Beginn der Studie am häufigsten als wöchentlicher Konsum angegeben, von den PoA als wöchentlicher bzw. mehrmals wöchentlicher Konsum. Im Studienverlauf ergeben sich hier lediglich trendartige Veränderungen.

### Zusammenfassung:

**Tab 30:** dietary history Zusammenfassung, PmA / PoA, 1 = täglich, 2 = mehrmals wöchentlich, 3 = wöchentlich, 4 = monatlich, 5 = selten/nie, Studienverlauf, n in %

		Patienten <u>mit</u> Arthrose n=30					Patienten <u>ohne</u> Arthrose n=9				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
<b>Obst (frisch)</b>	-1	91,7	8,3				72,2	27,8			
	I	83,3	16,7				88,9	11,1			
	III	100,0					88,2	11,8			
	IV	100,0					77,8	16,7			
<b>gegartes Gemüse</b>	-1	10,0	36,7	53,3			11,1	22,2	66,7		
	I	33,3	43,3	23,3			37,5	12,5	50,0		
	III	31,0	44,8	24,1			11,1	44,4	44,4		
	IV	23,3	43,3	30,0	3,3		12,5	50,0	37,5		
<b>Rohkost und Salate</b>	-1	23,3	40,0	33,3	3,3		22,2	44,4	33,3		
	I	53,3	20,0	23,3	3,3			62,5	37,5		
	III	41,1	34,5	20,7	3,4		33,3	33,3	33,3		
	IV	30,0	53,3	13,3	3,3			87,5	12,5		
<b>Fleisch</b>	-1	10,0	6,7	76,7	3,3	3,3	11,1	22,2	66,7		
	I	3,3	6,7	43,3		46,7		12,5	62,5		25,0
	III	6,9	3,4	55,2	6,9	27,6	11,1	11,1	77,8		
	IV	10,0	6,7	53,3	6,7	23,3		25,0	62,5	12,5	
<b>Wurst</b>	-1	6,7		46,7	30,0	16,7	11,1	44,4	22,2		22,2
	I	3,3	3,3	20,0	3,3	70,0	12,5	12,5	12,5		62,5
	III		6,9	31,0	17,2	44,8		22,2	55,6	22,2	
	IV	3,3	13,3	30,0	13,3	40,0		25,0	50,0	12,5	12,5
<b>Schokolade Eis, Kuchen Süßigkeiten</b>	-1	13,3	13,3	50,0	10,0	13,3		33,3	22,2	22,2	22,2
	I	6,7	26,7	36,7	16,7	13,3		25,0	50,0		25,0
	III	6,9	24,1	41,4	17,2	10,3	25,0		50,0	25,0	
	IV	6,7	23,3	46,7	16,7	6,7		12,5	62,5	25,0	

## 5.5 Klinische Parameter

### 5.5.1 Autonome Parameter (Blutdruck und Puls)

#### 5.5.1.1 Puls

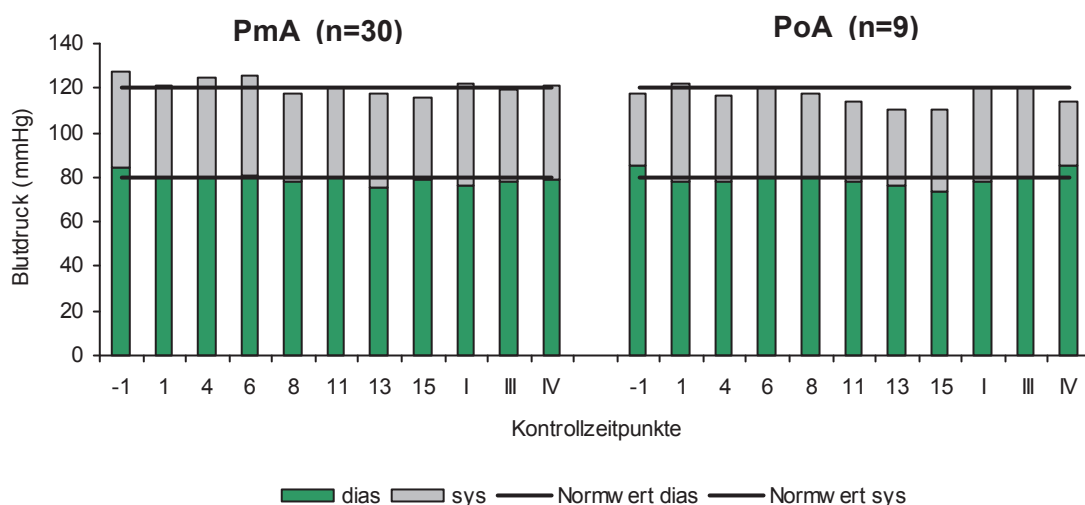
Der Puls der Teilnehmer in Schlägen pro Minute [bpm] wurde während des gesamten Studienverlaufs kontrolliert und die Mittelwerte bestimmt. Weiterhin wurde die Standardabweichung (SD) errechnet. Der Puls aller Teilnehmer bleibt während der Studie im Mittel weitgehend konstant und im Normbereich. Während der Fastenzeit ist lediglich ein leichter Anstieg der mittleren Pulsfrequenz zu verzeichnen, der zu I wieder auf den Wert zu Beginn der Studie rückläufig ist. Eine tabellarische Darstellung zeigt Tab. 31.

**Tab. 31:** Pulsschläge pro Minute [bpm], PmA / PoA, Studienverlauf, MV, SD

		-1	1	4	6	8	11	13	15	I	III	IV
PmA n=30	MV	69,6	71,0	73,9	72,7	74,0	72,7	73,1	73,3	69,5	70,9	69,4
	SD	8,61	9,20	9,73	11,22	10,85	9,28	13,20	10,43	8,63	10,18	10,36
PoA n= 9	MV	69,3	66,2	72,4	69,3	71,6	68,4	74,2	70,2	67,1	67,6	71,4
	SD	6,63	6,67	5,46	6,63	8,11	6,15	6,04	10,79	6,57	5,81	6,84

#### 5.5.1.2 Blutdruck

Die Blutdruckwerte befinden sich im normotonen Bereich und unterliegen lediglich trendartigen Veränderungen. Während der Fastenzeit wird eine leichte Senkung der systolischen und diastolischen Werte registriert, zu den f.u. steigen die Druckwerte jeweils wieder trendartig an.



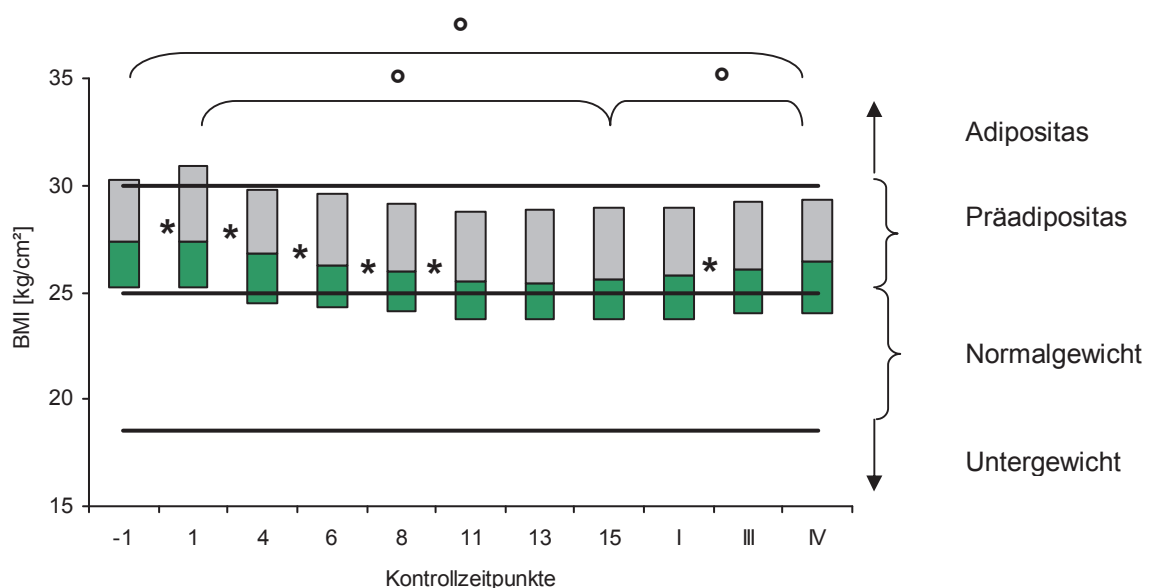
**Abb. 9:** Blutdruck (mmHg) PmA / PoA, MV



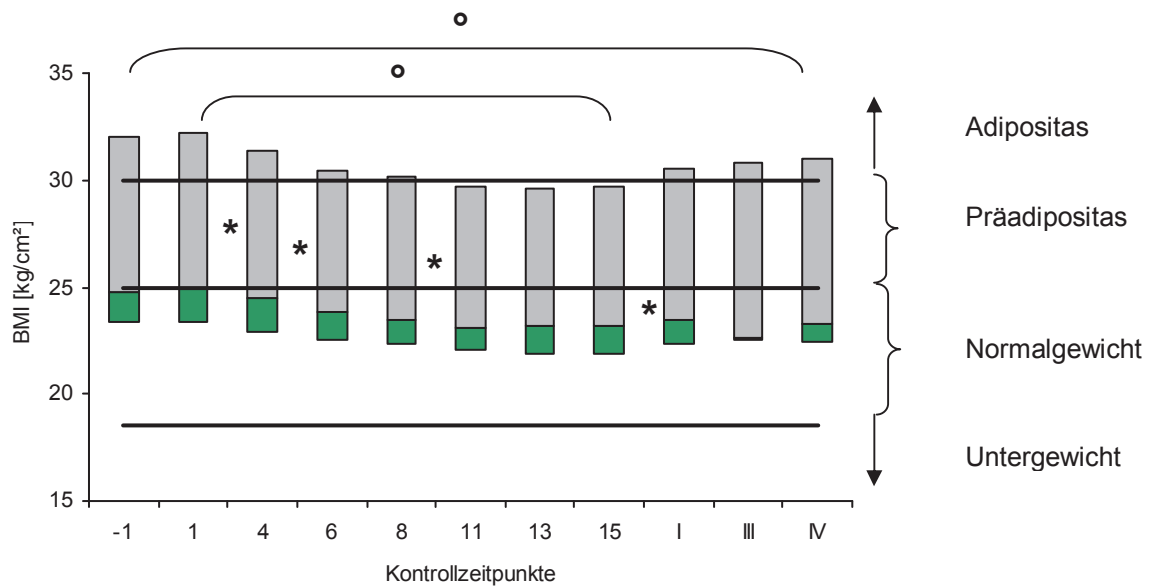
### 5.5.2 Body-Mass-Index (BMI)

Zu allen Untersuchungszeitpunkten wurde das Gewicht in kg registriert und in Korrelation mit der Körpergröße der Body-Mass-Index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) bestimmt. Die Werte wurden hier von männlichen und weiblichen Teilnehmern zusammen ausgewertet. Die PmA weisen zu Beginn der Studie mit 27,4 (M) einen deutlich höheren BMI als die PoA (24,8 (M)) auf. Beide Gruppen verlieren während der Fastenzeit an Gewicht, so dass die PmA zum Zeitpunkt 15 noch einen BMI von 25,6 aufweisen und damit fast Normalgewicht (BMI < 25) erreicht haben und die PoA im Bereich des Normalgewichts den BMI im Median auf 23,1 reduziert haben. Bis zum letzten f.u. kann das geringere Gewicht fast gehalten werden (PmA 26,4; PoA 23,3). Insgesamt bewegen sich die Werte der PmA im Bereich der Präadipositas (BMI 25,0 – 30,0) und die der PoA im Normalbereich.

Die Veränderungen der PmA sind in der Fastenzeit zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten signifikant. Eine ebenfalls signifikante Veränderung im Sinne einer Zunahme des BMI findet zwischen I und III statt (Abb. 10). Die PoA zeigen in der Fastenzeit und im gesamten Studienzeitraum ebenfalls signifikante Veränderungen (Abb. 11).



**Abb.10:** BMI (PmA n=30), Studienverlauf, 1.Q, M, 3.Q, Wilcoxon-Test (\*), Friedman-Test (°)



**Abb.11:** BMI (PoA n=9), Studienverlauf, 1.Q, M, 3.Q, Wilcoxon-Test (\*), Friedman-Test (°)

In der Unterscheidung nach Krankheitsbildern zeigt sich, dass die Patienten mit CA von allen Gruppen den niedrigsten BMI aufweisen, der Normalgewicht entspricht, wohingegen der BMI der GA als Adipositas I klassifiziert wird. Die BMI-Werte der Patienten mit GA bewegen sich während des gesamten Studienverlaufs im Bereich der Adipositas I, wohingegen die Patienten mit PA und CA während der Fastenzeit und im f.u. Werte im Normalbereich halten. Die Veränderungen sind in der Fastenzeit und im gesamten Studienverlauf signifikant (Tab. 34).

**Tab. 32:** BMI, Studienverlauf, M

		-1	1	4	6	8	11	13	15	I	III	IV
PmA	n=30	27,4	27,3	26,8	26,2	26,0	25,5	25,5	25,6	25,8	26,1	26,4
PoA	n= 9	24,8	25,0	24,5	23,9	23,5	23,1	23,1	23,1	23,5	22,6	23,3
PA	n=12	27,2	27,2	26,3	25,9	25,6	25,3	25,3	25,3	25,6	25,7	25,6
CA	n= 9	26,6	27,0	26,3	26,3	26,0	25,1	24,8	24,8	25,6	25,6	26,0
GA	n= 9	29,6	30,0	29,4	28,2	28,5	28,2	28,2	28,1	26,5	28,7	28,8
KHD 1	n=16	26,5	26,8	26,1	25,6	25,4	24,9	25,0	24,9	25,1	25,5	25,6
KHD 2	n=14	28,4	28,5	28,0	27,4	27,2	27,1	26,9	26,7	27,0	27,5	27,6

**Tab. 33:** BMI, Studienverlauf, Wilcoxon (sig p≤ 0,050)

	-1/1	1/4	4/6	6/8	8/11	11/13	13/15	15/I	I/III	III/IV
PmA n=30	0,023=	0,000↓	0,000↓	0,000↓	0,000↓	↓	=	↑	0,008↑	↑
PoA n=9	=	0,008↓	0,008↓	0,008↓	0,008↓	↓	=	0,017↑	↑	↑
PA n=12	=	0,003↓	0,003↓	0,005↓	0,002↓	=	=	↑	↑	=
CA n= 9	0,042↑	0,012↓	0,012↓	0,008↓	=	↓	=	↑	=	0,017↑
GA n= 9	↑	0,008↓	0,015↓	↓	0,008↓	=	↑	↑	0,012↑	↑
KHD1 n=16	0,017↑	0,001↓	0,002↓	0,001↓	0,011↓	=	=	=	↑	↑
KHD2 n=14	↑	0,001↓	0,001↓	0,006↓	0,002↓	↓	=	↑	0,012↑	↑

**Tab. 34:** BMI, Studienverlauf, Friedman-Test (sig p≤ 0,050)

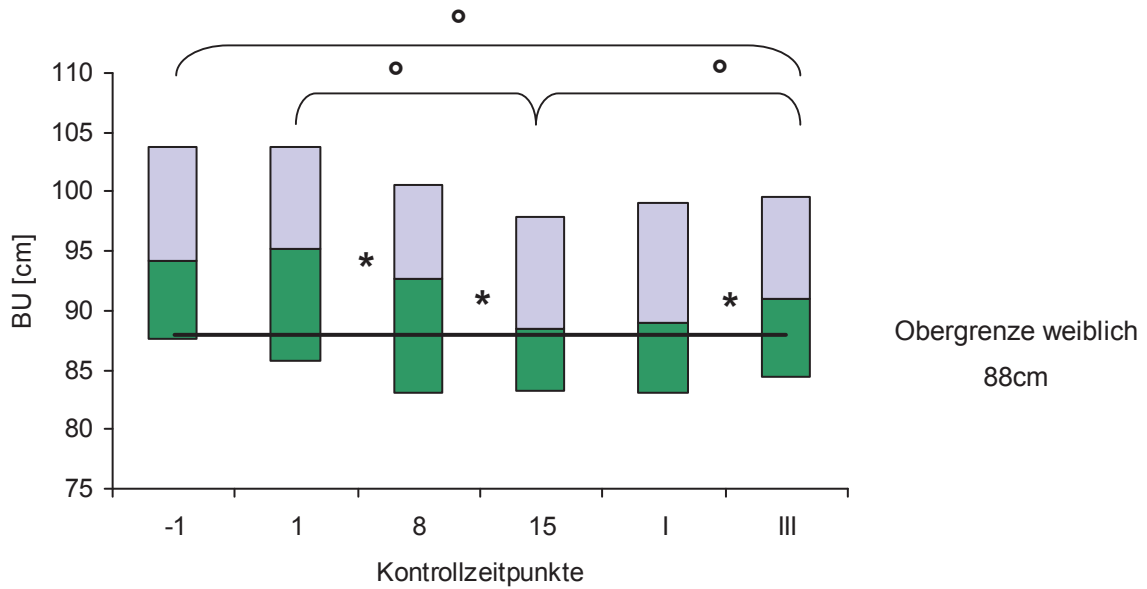
	-1zu IV	1 zu 15	15 zu IV
PmA n=30	0,000↓	0,000↓	0,000↑
PoA n= 9	0,000↓	0,000↓	↑
PA n=12	0,000↓	0,000↓	↑
CA n= 8	0,000↓	0,000↓	↑
GA n= 8	0,000↓	0,000↓	0,000↑
KHD1 n=16	0,000↓	0,000↓	↑
KHD2 n=14	0,000↓	0,000↓	0,000↑

### 5.5.3 Bauchumfang (BU)

Da bei Betrachtung des BU zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmern unterschieden werden muss, aber sehr wenige männliche Teilnehmer zu verzeichnen waren, wurden nur die Werte der weiblichen Teilnehmer in die Auswertung einbezogen. Aus eben diesem Grund fand keine Auswertung der PoA statt, da es für die Auswertung zu wenige Probandinnen waren.

Die Maße der PmA betragen zu -1 94,3 cm (M). Während der Fastenzeit sind signifikante Veränderungen im Sinne einer Abnahme des BU bei allen Teilnehmern festzustellen. Zum f.u. III nimmt der Bauchumfang in allen Gruppen wieder gering zu, bleibt aber jeweils geringer als zu -1 bzw. 1 (Abb. 12).

Die Patienten mit PA weisen zum Zeitpunkt (-1) mit 93,8 cm (M) insgesamt den geringsten Bauchumfang auf, wohingegen die Patienten mit CA mit 96,3 cm (M) und die mit GA mit 97,5 cm (M) deutlich über dem Grenzwert von 80 cm für Frauen liegen und somit ein potentiell erhöhtes Risiko für u.a. Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ II haben.



**Abb. 12:** BU [cm] (weiblich PmA n=28), Studienverlauf, 1.Q, M, 3.Q, Wilcoxon-Test (\*), Friedman-Test (°)

**Tab. 35:** BU [cm] (weiblich PmA n=28), Studienverlauf, M,

	Messwerte zu den Kontrollzeitpunkten [M]						Differenz zwischen den Kontrollzeitpunkten [Diff M]						
	-1	1	8	15	I	III	-1/1	1/8	8/15	15/I	I/III	1/15	15/III
PmA n=28	94,3	95,3	92,8	88,5	89,0	91,0	0,0	-3,0	-1,8	0,0	+1,3	-5,0	+1,0
PA n=12	93,8	94,5	90,8	89,8	88,5	90,0	0,0	-2,8	-2,0	-0,3	+0,5	-4,5	+0,5
CA n= 8	96,3	95,8	91,5	88,0	88,5	90,8	-0,5	-4,0	-1,0	+0,5	+1,5	-5,0	+1,5
GA n= 8	97,5	99,0	96,0	93,0	93,5	94,5	0,0	-2,5	-2,0	0,0	+2,0	-5,0	+1,5
KHD 1 n=14	92,8	93,0	88,5	88,0	88,0	89,8	0,0	-3,0	-1,8	0,0	+1,0	-5,0	+0,8
KHD 2 n=14	100,5	99,5	97,5	95,3	95,0	96,0	0,0	-2,5	-1,8	+0,3	+1,5	-4,8	+1,5

**Tab. 36:** BU (weiblich PmA n=28), Studienverlauf, Wilcoxon (sig p≤ 0,050)

	-1/1	1/8	8/15	15/I	I/III
PmA n=28	=	0,000↓	0,000↓	=	0,016↑
PA n=12	=	0,002↓	0,012↓	↓	↑
CA n= 8	↓	0,012↓	↓	↑	↑
GA n= 8	=	0,012↓	0,011↓	=	↑
KHD 1 n=14	=	0,001↓	0,007↓	=	↑
KHD 2 n=14	=	0,001↓	0,006↓	↑	0,006↑

**Tab. 37:** BU (weiblich PmA n=28), Studienverlauf, Friedman-Test (sig p≤ 0,050)

	-1 zu III	1 zu 15	15 zu III
PmA n=28	0,000↓	0,000↓	0,006↑
PA n=12	0,000↓	0,000↓	↑
CA n= 8	0,000↓	0,002↓	↑
GA n= 8	0,000↓	0,000↓	0,048↑
KHD 1 n=14	0,000↓	0,000↓	↑
KHD 2 n=14	0,000↓	0,000↓	0,003↑

## 5.6 Laborparameter

### 5.6.1 Parameter zur laborchemischen Überwachung der Studienteilnehmer

Während des Studienverlaufs wurden zahlreiche Laborparameter kontrolliert, um eventuelle Entgleisungen frühzeitig registrieren und entsprechend reagieren zu können. Es wurden lediglich die weiblichen Teilnehmer miteinander verglichen, da die Werte teilweise geschlechtsspezifisch sind und die männlichen Teilnehmer zahlenmäßig keine sinnvolle Auswertung erlauben.

**Tab.38:** Laborwerte (Serum) PmA / PoA, Studienverlauf, M,

Dynamik über gesamten Studienverlauf im Normbereich (M)		
Erythrozyten	Trombozyten	Calcium
Hämatokrit	Natrium	Chlorid
Hämoglobin	Kalium	Magnesium
Bilirubin	Albumin	Kreatinin
Blutzucker	GGT	Triglyzerin
LDL/HDL		

außerhalb der Norm **grenzwertig**

Dynamik im Studienverlauf abweichend vom Normbereich									
	-1	1	4	8	11	15	I	III	IV
<b>PmA G(PmA gesamt) n = 30 ; W(PmA weiblich) n = 28</b>									
Leukozyten (G)	5,40	5,15	n.d.	n.d.	4,80	<b>4,10↓</b>	4,75	5,05	5,05
BSG 1h (G)	<b>14,0↑</b>	12,0	n.d.	n.d.	11,5	8,0	<b>14,0↑</b>	11,5	11,5
Harnsäure (W)	237,0	226,0	260,5	355,0	<b>383,5↑</b>	223,5	251,0	243,0	252,0
ASAT (W)	0,430	0,415	0,460	<b>0,660↑</b>	<b>0,680↑</b>	<b>0,565↑</b>	0,430	0,425	0,430
ALAT (W)	0,550	0,535	0,560	<b>0,745↑</b>	<b>0,750↑</b>	<b>0,720↑</b>	0,540	0,510	0,545
Cholesterin (G)	<b>6,060↑</b>	<b>6,030↑</b>	<b>6,150↑</b>	<b>6,015↑</b>	<b>5,840↑</b>	5,170	<b>6,035↑</b>	<b>5,955↑</b>	<b>6,235↑</b>
LDL (G)	<b>3,940↑</b>	<b>3,715↑</b>	<b>3,885↑</b>	<b>3,865↑</b>	<b>3,780↑</b>	3,245	<b>3,740↑</b>	<b>3,465↑</b>	<b>3,760↑</b>
<b>PoA G(PmA gesamt) n = 9 ; W(PmA weiblich) n = 6</b>									
Harnstoff (W)	4,55	3,80	<b>3,45↓</b>	<b>2,85↓</b>	<b>2,05↓</b>	<b>1,90↓</b>	3,80	4,30	4,60
BSG 1h (G)	7,0	<b>5,0↓</b>	n.d.	n.d.	<b>6,0↓</b>	7,0	<b>5,0↓</b>	<b>4,0↓</b>	<b>5,0↓</b>
Harnsäure (W)	263,5	251,5	292,5	<b>407,0↑</b>	<b>481,5↑</b>	320,0	250,0	270,5	241,5
ASAT (W)	0,390	0,410	0,410	0,440	<b>0,525↑</b>	0,390	0,360	0,385	0,360
ALAT (W)	0,505	<b>0,575</b>	0,560	0,555	<b>0,640↑</b>	0,555	0,375	0,530	0,535
Cholesterin (G)	<b>5,550↑</b>	<b>5,420↑</b>	5,160	5,030	4,260	4,070	<b>5,720↑</b>	<b>5,410↑</b>	5,000

↑ = Abweichung vom Normbereich nach oben ↓ = Abweichung vom Normbereich nach unten

Es kommt weder zu Blutbildveränderungen noch zu Eiweißverlust oder Elektrolyt- oder Blutzuckerentgleisungen (Tab. 38).

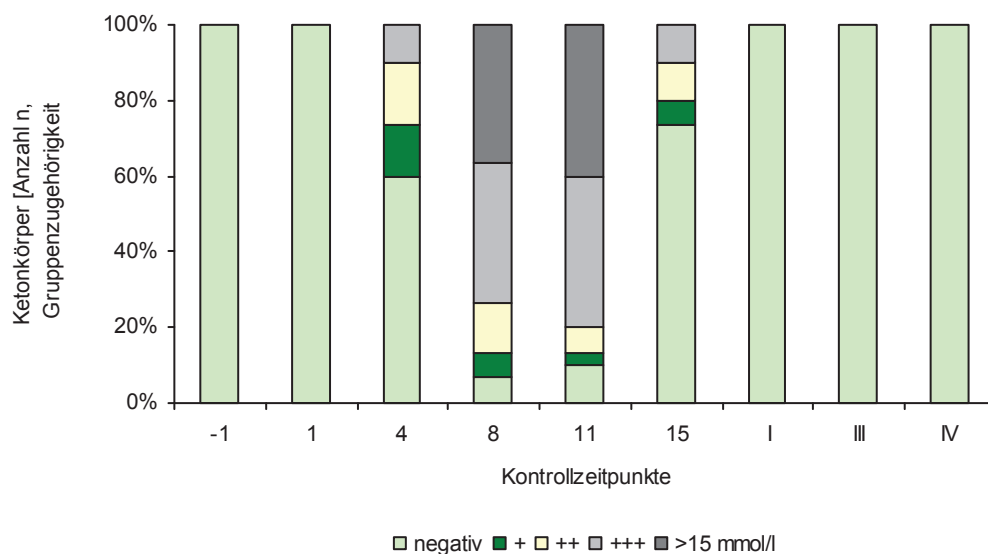
Einige Werte unterliegen einer fastentypischen Dynamik (Tab. 38, Fahrner 1991). So steigen die Transaminasen und Harnsäure der PmA während der Fastenzeit signifikant an (Tab. 39). Zum ZP 15 liegen die Werte wieder im Normbereich. Ähnlich ist der Verlauf bei den PoA. Cholesterin und LDL liegen zu Beginn der Studie im grenzwertig erhöhten Bereich. Zum ZP 15 erreichen die PmA diesbezüglich Normwerte, im f.u. kommt es wieder zu einem Anstieg (Tab. 38 und Tab. 39).

**Tab. 39:** Laborwerte (Serum) PmA / PoA, Studienverlauf, Wilcoxon- Test, Friedman-Test (sig.  $p \leq 0,050$ )

	-1/1	1/4	4/8	8/11	11/15	15/I	I/III	III/IV	1/11
<b>PmA G(PmA gesamt) n = 30 ; W(PmA weiblich) n = 28</b>									
Leukozyten (G)	↓	n.d.	n.d.	n.d.	0,000↓	0,000↑	↑	=	↓
BSG 1h G)	↑	n.d.	n.d.	n.d.	0,004↓	0,000↑	↓	=	↓
Harnsäure (W)	↓	0,035↑	0,000↑	0,043↑	0,000↓	↑	↓	↑	↑
ASAT (W)	↓	0,011↑	0,000↑	↑	0,000↓	0,000↓	↓	↑	↑
ALAT (W)	↓	↑	0,000↑	↑	↓	0,000↓	↓	↑	↑
Cholesterin (G)	↓	↑	0,005↓	0,000↓	0,000↓	0,000	↓	↑	↓
LDL (G)	↓	↑	↓	0,000↓	0,000↓	0,000↑	↓	↑	↑
<b>PoA G(PmA gesamt) n = 9 ; W(PmA weiblich) n = 6</b>									
Harnstoff (W)	↓	↓	0,043↓	↓	↓	0,028↑	↑	↑	↓
BSG 1h (G)	↓	n.d.	n.d.	n.d.	↑	↓	↓	↑	0,027↑
Harnsäure (W)	↓	↑	0,028↑	↑	0,028↓	0,028↓	↑	↓	↑
ASAT (W)	↑	=	↑	↑	0,028↓	↓	↑	↓	↑
ALAT (W)	↑	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↑	↑
Cholesterin(G)	↓	↓	0,017↓	0,024↓	0,008↓	0,008↑	↓	↓	↓

↑ = Werteanstieg

↓ = Werteabfall

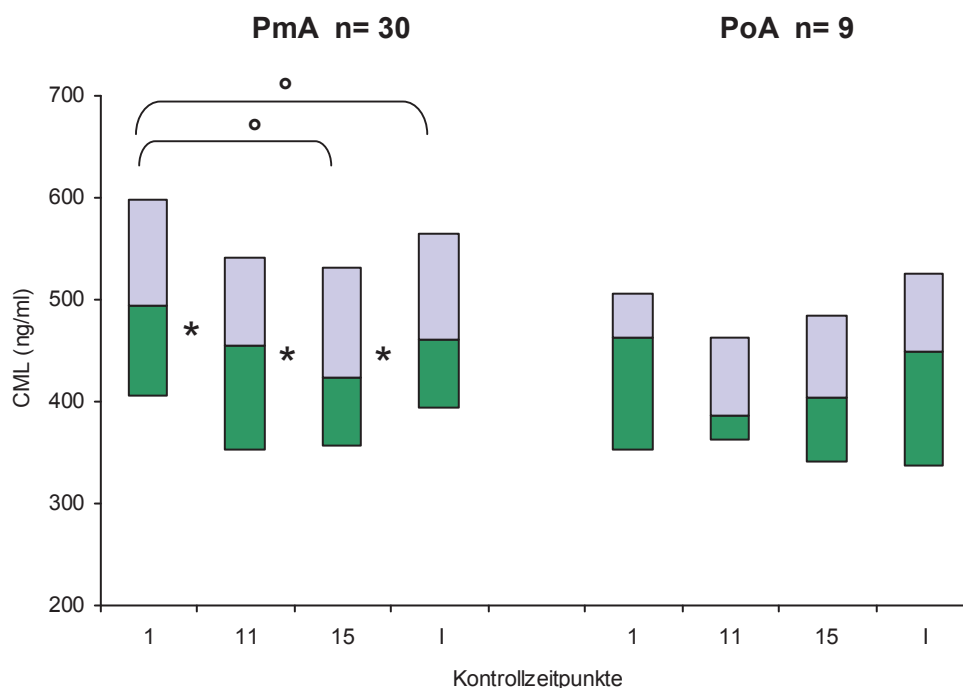


**Abb. 13:** Ketonkörper im Urin, PmA, n = 30, Gruppenhäufigkeit in %

Abb. 13 zeigt die Entwicklung der Produktion von Ketonkörpern im Verlauf der Studie. Zu den ZP 8 und 11 lassen sich bei allen Teilnehmern bis auf 2 bzw. 3 Ketonkörper nachweisen, die für den Fastenstoffwechsel beweisend sind. Zum Ende der Fastenzeit ist der Stoffwechsel bei 22 Teilnehmern wieder umgestellt, bei lediglich 8 Patienten lassen sich noch Ketonkörper nachweisen. Im f.u. ist der Nachweis dann bei allen Pat. erwartungsgemäß negativ.

### 5.6.2 Advanced Glycation Endproducts (AGE) und Rezeptor für AGE (RAGE)

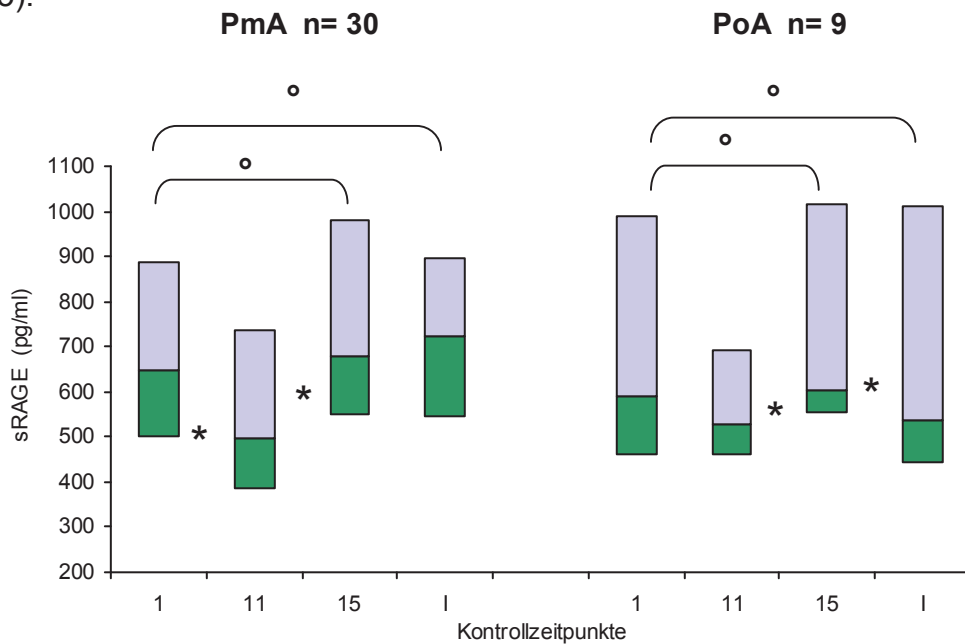
Zu vier Untersuchungszeitpunkten wurden die Konzentrationen von (Carboxymethyllysin (CML)) und sRAGE im Serum bestimmt. Bezüglich des CML zeigen sich signifikante Reduktionen bei den PmA während der Fastenzeit, wohingegen die Veränderungen der PoA lediglich trendartig zu verzeichnen sind (s. Abb. 14). Die Dynamik (Reduktion der CML während der Fastenzeit, Zunahme der Konzentration im Serum zum f.u. I) verläuft in beiden Gruppen ähnlich.



**Abb. 14:** CML, PmA/PoA, 1.Q, M, 3.Q, Wilcoxon- Test (\*), Friedman-Test (°)

Die Veränderungen der Serumkonzentrationen des soluble RAGE (sRAGE) zeigen sich sowohl bei den PmA als auch bei den PoA während der Fastenzeit als signifikant abnehmend, zum Zeitpunkt 15 (mit Re-Alimentation) wiederum ansteigend.

Auch hier lässt sich in beiden Gruppen eine ähnliche Dynamik verzeichnen (s. Abb. 15).



**Abb. 15:** sRAGE, PmA/PoA, 1.Q, M, 3.Q, Wilcoxon- Test (\*), Friedman-Test (°)

Unterschieden nach **Arthrosetypen** lassen sich in den Gruppen CA und GA trendartige Veränderungen von CML während der Fastenzeit feststellen. In der Gruppe PA ist die Reduktion von 495,5 ng/ml zum ZP 1 auf 476,0 ng/ml (ZP 11) signifikant. In ebendieser Gruppe zeigt sich im Rahmen der Re-Alimentation zwischen 15 und I ein signifikanter Wiederanstieg von 434,5 ng/ml auf 483,5 ng/ml (Tab. 40).

In Bezug auf die **KHD** unterliegt das CML einer ähnlichen Dynamik wie in den zuvor beschriebenen Gruppen (Tab. 40).

**Tab. 40:** CML, ng/ml, Arthrosetypen, KHD, Studienverlauf, 1.Q, M, 3. Q, Wilcoxon- Test (\*), Friedman-Test

		1	*	11	*	15	*	I	Friedman Test	
									1 bis 15	1 bis I
PA n= 12	1.Q	454,0	0,006↓	431,5	↓	387,0	0,019↑	456,0	0,001↓	0,001↓
	M	<b>495,5</b>		<b>476,0</b>		<b>434,5</b>		<b>483,5</b>		
	3.Q	644,3		576,5		538,8		587,8		
CA n= 9	1.Q	261,0	↓	289,0	↓	271,0	↑	254,0	↓	↑
	M	<b>437,0</b>		<b>409,0</b>		<b>406,0</b>		<b>448,0</b>		
	3.Q	602,5		583,5		487,5		555,0		
GA n= 9	1.Q	352,0	↓	362,5	↑	342,0	↑	337,5	↓	↑
	M	<b>462,0</b>		<b>387,0</b>		<b>403,0</b>		<b>450,0</b>		
	3.Q	505,5		463,0		484,0		526,0		
KHD 1 n= 16	1.Q	386,3	0,010↓	330,3	↓	286,0	↑	311,3	0,001↓	0,008↑
	M	<b>437,0</b>		<b>413,5</b>		<b>398,5</b>		<b>454,5</b>		
	3.Q	505,0		477,5		517,3		532,8		
KHD 2 n= 14	1.Q	462,0	↓	436,5	↓	414,3	↑	429,5	0,017↓	↓
	M	<b>540,0</b>		<b>495,0</b>		<b>439,5</b>		<b>491,0</b>		
	3.Q	642,3		601,5		538,5		613,0		



Die Veränderungen des sRAGE in der Auswertung bzgl. der Krankheitsbilder sind während der Fastenzeit signifikant (Tab. 41). Es zeigen sich zwischen 1 und 11 signifikante Reduktionen der Serumkonzentration in allen Gruppen, sowie zwischen 11 und 15 signifikante Wiederanstiege. Die Veränderungen im Rahmen des f.u. sind lediglich trendartig. Über den gesamten Studienzeitraum gesehen zeigen sich die Veränderungen signifikant im Sinne einer Reduktion der Serumkonzentration (Friedman-Test, Abb. 41).

Ähnliche Dynamik zeigt sich auch bei der Auswertung nach KHD – Reduktion in beiden Gruppen zwischen 1 und 11, Wiederanstieg zwischen 11 und 15. Auch hier sind die Veränderungen ebenfalls über den gesamten Studienzeitraum gesehen signifikant.

**Tab. 41:** sRAGE, pg/ml, Arthrosyten, KHD, Studienverlauf, 1.Q, M, 3. Q, Wilcoxon- Test (\*), Friedman-Test

		1	*	11	*	15	*	I	Friedman Test	
									1 bis 15	1 bis I
<b>PA</b> n= 12	1.Q	597,1	0,002↓	498,3	0,002↑	591,6	↑	583,1	0,000↑	0,000↑
	<b>M</b>	<b>666,0</b>		<b>528,5</b>		<b>690,9</b>		<b>749,9</b>		
	3.Q	911,6		726,7		987,2		897,2		
<b>CA</b> n= 9	1.Q	464,4	0,038↓	377,4	0,008↑	491,4	↓	479,5	0,003↑	0,002↓
	<b>M</b>	<b>600,4</b>		<b>413,0</b>		<b>602,8</b>		<b>575,9</b>		
	3.Q	879,7		678,7		885,2		919,3		
<b>GA</b> n= 9	1.Q	462,4	0,011↓	462,9	0,008↑	555,4	↓	445,2	0,000↑	0,000↓
	<b>M</b>	<b>591,9</b>		<b>527,9</b>		<b>603,7</b>		<b>534,5</b>		
	3.Q	989,7		692,8		1015,7		1009,4		
<b>KHD 1</b> n= 16	1.Q	503,4	0,001↓	387,0	0,000↑	526,4	0,070↓	538,7	0,000↑	0,000↓
	<b>M</b>	<b>631,6</b>		<b>465,7</b>		<b>677,6</b>		<b>590,7</b>		
	.Q	855,7		625,4		915,1		756,4		
<b>KHD 2</b> n= 14	1.Q	503,0	0,002↓	400,7	0,001↑	548,4	↑	559,3	0,000↓	0,000↑
	<b>M</b>	<b>760,6</b>		<b>500,7</b>		<b>706,0</b>		<b>784,4</b>		
	3.Q	975,7		811,6		1020,2		954,1		

Die Korrelation von CML bzw. sRAGE mit VAS global ergibt keine signifikanten Ergebnisse und wurde nicht grafisch dargestellt.

### 5.6.3 C-reaktives Protein (CrP) und Interleukin-6 (IL-6)

Die Konzentration von **CrP** im Serum wurde bei jeder Blutentnahme bestimmt. Aufgrund der Messmethode, bei der Konzentrationen < 2,0 mg/l nicht genauer bestimmt werden konnten, konnte die Statistik nur mit Häufigkeiten gerechnet werden. Be-

stimmt wurde jeweils die Anzahl der Teilnehmer in % mit CrP-Werten von < 2,5 mg/l, 2 bis 7,5 mg/l und >7,5 mg/l.

Es fällt auf, dass zum ZP -1 nur 7,4% der PmA CrP-Werte > 7,5 mg/l aufweisen, demgegenüber sich bei 51,9% der PmA CrP-Werte < 2,0 mg/l zeigen lassen. Im Verlauf der Fastenzeit nimmt die Anzahl der PmA mit CrP-Werten > 7,5 mg/l auf 20 % zu, die der PmA mit CrP-Werten < 2,0 mg/l auf 33,3% (ZP 8) signifikant ab. Diese Entwicklung kehrt sich mit der Re-Alimentation bis ZP 15 signifikant um, so dass nun 60% der PmA einen CrP-Wert < 2,0 mg/l aufweisen.

Im f.u. nimmt die Anzahl der PmA mit CrP-Wert < 2, mg/l noch zu auf 66,7 %, nimmt jedoch auf 51,9% (III) bzw. 56,7% (IV) wieder ab (Tab. 42).

**Tab. 42:** CrP (<2,0 / ≥2- 7,5 / >7,5 mg/l ); PmA, PoA, Arthrosetypen, KHD, Studienverlauf, Häufigkeit in %

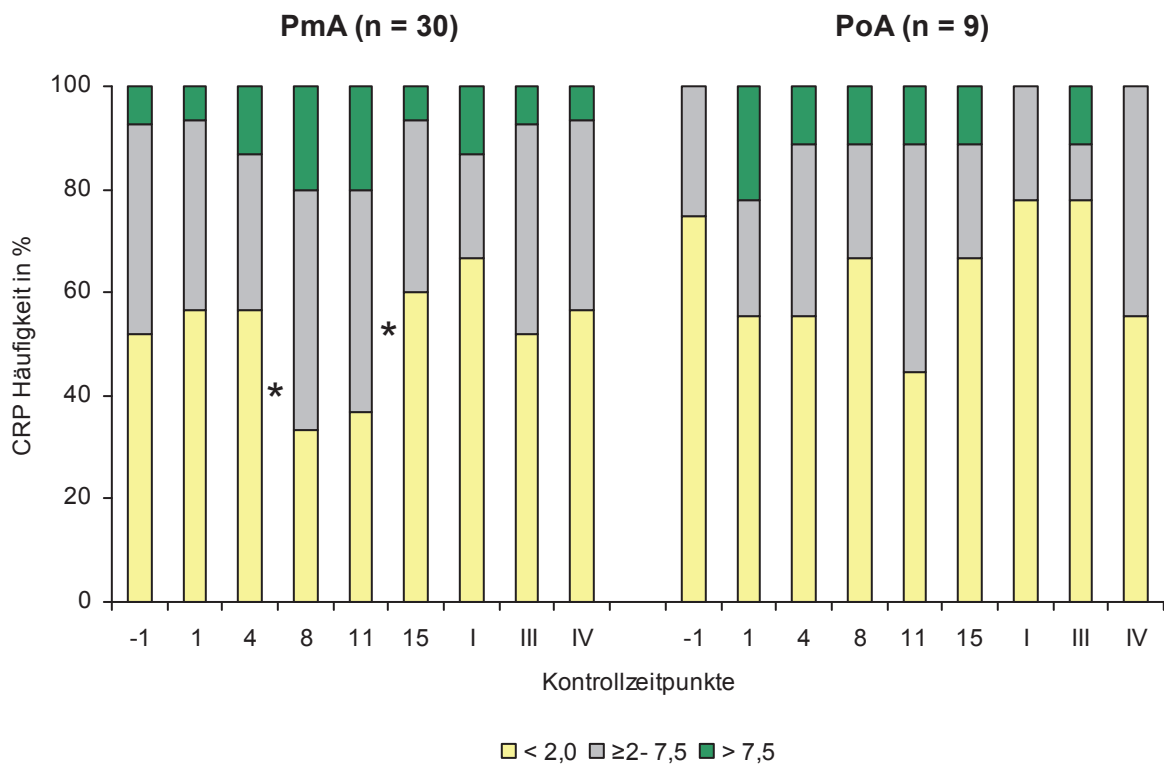
		-1	1	4	8	11	15	I	III	IV
PmA n=30	< 2,0	51,9	56,7	56,7	33,3	36,7	60,0	66,7	51,9	56,7
	≥2- 7,5	40,7	36,7	30,0	46,7	43,3	33,3	20,0	40,7	36,7
	> 7,5	7,4	6,6	13,3	20,0	20,0	6,7	13,3	7,4	6,6
PoA n=9	< 2,0	75,0	55,6	55,6	66,7	44,4	66,7	77,8	77,8	55,6
	≥2- 7,5	25,0	22,2	33,3	22,2	44,4	22,2	22,2	11,1	44,4
	> 7,5		22,2	11,1	11,1	11,1	11,1		11,1	
PA n=12	< 2,0	60	66,7	75,0	50,0	50,0	83,3	83,3	75,0	83,3
	≥2- 7,5	40	33,3	16,7	50,0	41,7	16,7	8,3	25,0	16,7
	> 7,5					8,3		8,3		
CA n=9	< 2,0	55,6	66,7	55,6	22,2	33,3	55,6	66,7	77,8	66,7
	≥2- 7,5	44,4	33,3	33,3	55,6	44,4	44,4	33,3	22,2	11,1
	> 7,5			11,1	22,2	22,2				22,2
GA n=9	< 2,0	37,5	33,3	33,3	22,2	22,2	33,3	44,4	33,3	44,4
	≥2- 7,5	37,5	44,4	44,4	33,3	44,4	44,4	22,2	22,2	33,3
	> 7,5	25,0	22,2	22,2	44,4	33,3	22,2	33,3	44,4	22,2
KHD1 n=16	< 2,0	50,0	50,0	56,3	25,0	31,3	62,5	68,8	68,8	75,0
	≥2- 7,5	42,9	43,8	31,3	68,8	56,3	31,3	18,8	18,8	6,3
	> 7,5	7,1	6,3	12,5	6,3	12,5	6,3	12,5	12,5	18,8
KHD2 n=14	< 2,0	53,8	64,3	57,1	42,9	42,9	57,1	64,3	57,1	57,1
	≥2- 7,5	38,5	28,6	28,6	21,4	28,6	35,7	21,4	28,6	35,7
	> 7,5	7,7	7,1	14,3	35,7	28,6	7,1	14,3	14,3	7,1

Die für PmA beschriebene Dynamik zeigt sich in ähnlicher Form auch für die PoA bzw. in der Auswertung nach Krankheitsbildern und KHD.

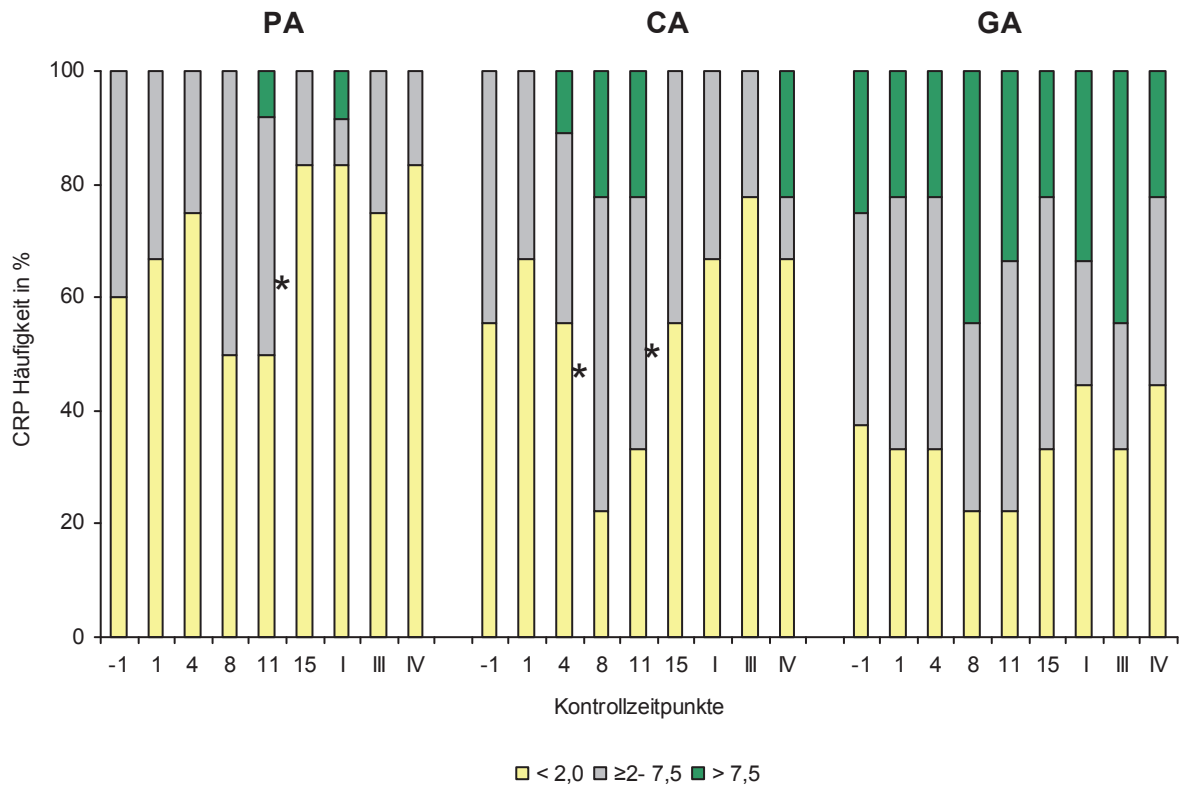
Signifikante Veränderungen sind insbesondere im Rahmen der Re-Alimentation (ZP 11 bis ZP 15) in den Gruppen PA, CA und KHD 1 und KHD 2 zu verzeichnen (Tab. 43 und Abb. 17 und 18).

**Tab. 43:** CrP (<2,0 / ≥2 - 7,5 / >7,5 mg/l); PmA, PoA, Arthrosetypen, KHD, Studienverlauf, Wilcocon-Test

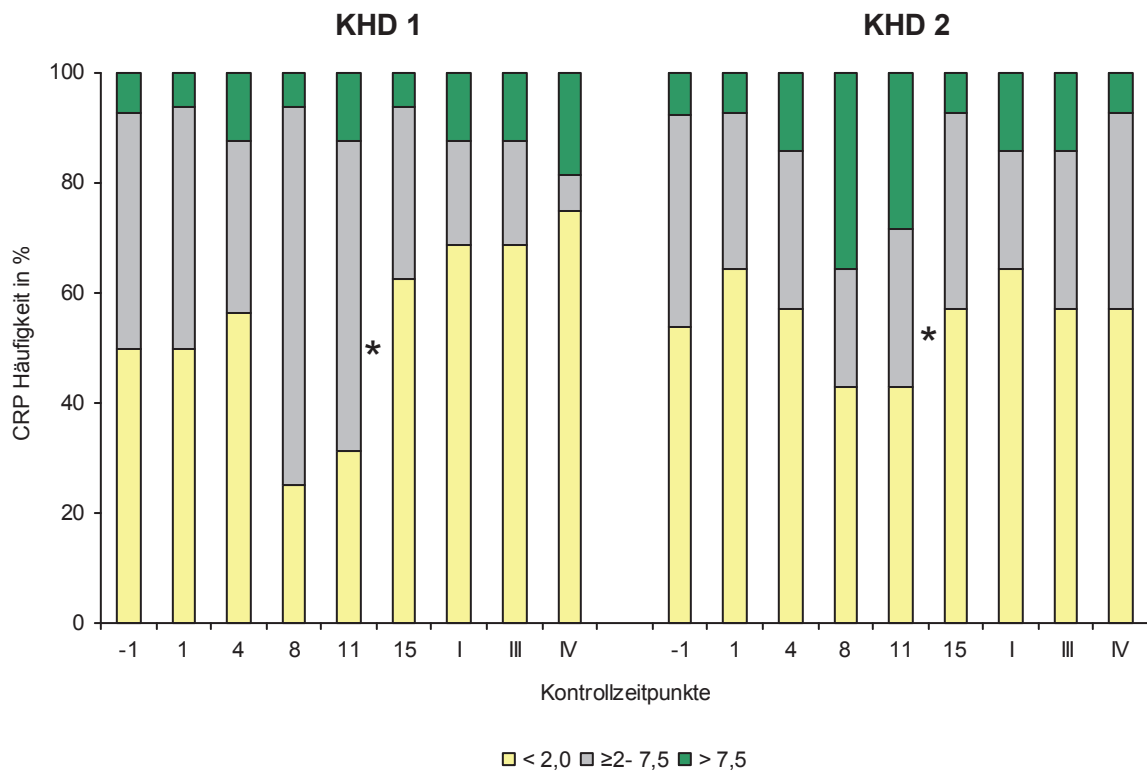
	-1/1	1/4	4/8	8/11	11/15	1/15	15/1	I/III	III/IV
PmA n=30			0,013↓		0,002↑				
PoA n= 9									
PA n=12					0,025↑				
CA n= 9			0,046↓		0,046↑				
GA n= 9									
KHD1 n=16					0,034↑				
KHD2 n=14					0,025↑				



**Abb. 16:** CrP (<2,0 / ≥2- 7,5 / >7,5 mg/l); PmA, PoA; Studienverlauf, Häufigkeit in%, Wilcocon-Test (\*)



**Abb. 17:** CrP (<2,0 / ≥2- 7,5 / >7,5 mg/l); Arthrosetypen; Studienverlauf, Häufigkeit in %, Wilcoxon-Test (\*)

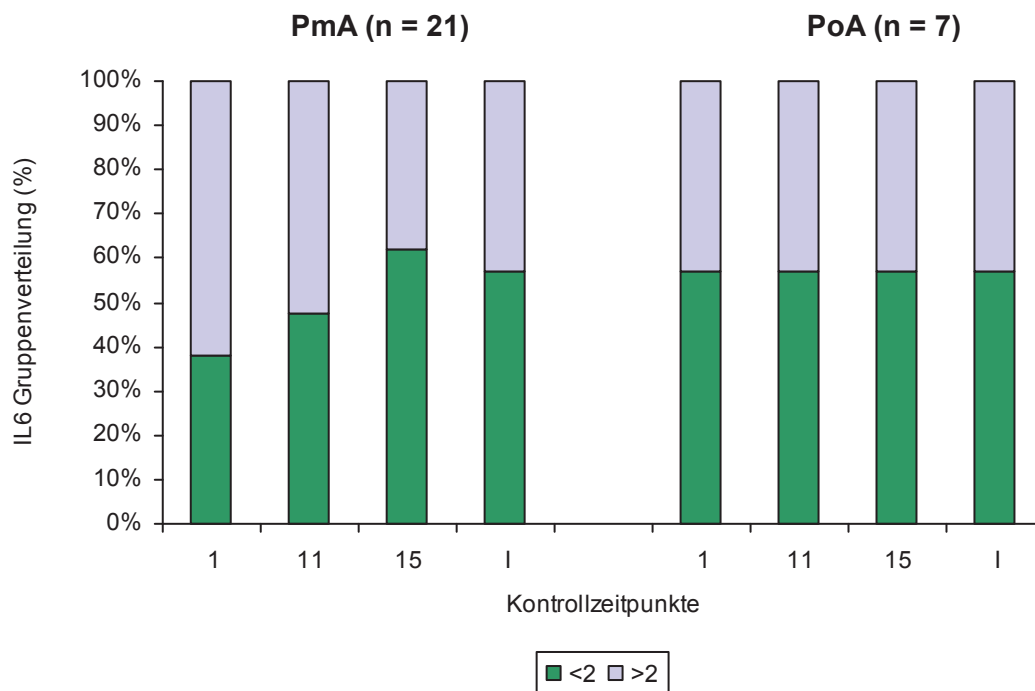


**Abb. 18:** CRP (<2,0 / ≥2- 7,5 / >7,5 mg/l); KHD; Studienverlauf, Häufigkeit in %, Wilcoxon-Test (\*)

**Interleukin-6 (IL-6)** wurde erst ab dem 01.01.2008 bestimmt, weshalb die Gruppe PmA n = 21 und die Gruppe PoA n = 7 Teilnehmer umfasst. Auch hier erlaubte die

Analyse lediglich eine Bestimmung bis zum minimalen Wert von 2,0 pg/ml, weshalb auch hier nur mit Häufigkeiten gerechnet werden konnte. Es wurde unterschieden zwischen Werten > 2,0 pg/ml und < 2,0 pg/ml (nicht meßbar). Bei der Gruppe PmA ist IL-6 zum Zeitpunkt 1 zu 38 % nicht meßbar (Abb. 19). Der Anteil der Pat. mit nicht meßbaren IL-6 Werten nimmt während der Fastenzeit zu (auf 62 %) und zu I wieder gering ab (auf 57 %). Dabei ist zu beachten, dass der Median maximal bei 2,1 pg/ml liegt (Tab. 44) und der Referenzbereich von 10 pg/ml von lediglich n = 1 Teilnehmer überschritten wurde. Die Werte bewegen sich also im klinisch nicht relevanten Bereich.

Die Gruppe der PoA zeigt keine Veränderungen im Studienverlauf. Die Anzahl der PoA mit Werten < 2,0 pg/ml liegt bei 57 %, die der PoA mit Werten > 2,0 pg/ml bei 43 %. Der Median liegt hier im gesamten Studienzeitraum unter 2,0 pg/ml.



**Abb. 19:** IL-6 (<2,0 />2 pg/ml); PmA, PoA, Studienverlauf, Häufigkeit in%

**Tab. 44:** IL-6; pg/ml; PmA, PoA, Studienverlauf, 1.Q, M, 3.Q

		1	11	15	I
PmA	1.Q	<2	<2	<2	<2
	<b>M</b>	<b>2,1</b>	<b>&lt;2</b>	<b>&lt;2</b>	<b>2,1</b>
	3:Q	3,35	2,9	2,65	3,55
PoA	1.Q	<2	<2	<2	<2
	<b>M</b>	<b>&lt;2</b>	<b>&lt;2</b>	<b>&lt;2</b>	<b>&lt;2</b>
	3:Q	4,7	3,5	5	4,2

## 6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu prüfen, in wieweit sich Fastentherapie nach O. Buchinger auf allgemeine Befindlichkeit, Schmerz sowie Gelenkfunktion bei Patienten mit Arthrose auswirkt.

Studien zur Wirksamkeit fastentherapeutischer Maßnahmen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) sind bereits seit 1979 durchgeführt und publiziert worden (Sköldstam et al. 1979 und 2003, Kjeldsen-Kragh et al. 1991). Die erste Studie beschäftigte sich mit Fasten und lactovegetabiler Diät bei Patienten mit RA (Sköldstam et al. 1979). Bahnbrechende Ergebnisse erzielte Kjeldsen-Kragh mit seiner kontrollierten Studie zu Fasten und nachfolgender einjähriger vegetabiler Diät bei Patienten mit RA. Bereits nach vier Wochen ergaben sich signifikante Verbesserungen in der Anzahl der geschwollenen Gelenke, bzgl. Schmerzscores, Dauer der Morgensteifigkeit, Griffstärke, Serumkonzentrationen von BSG, CrP und Leukozyten sowie in einem Gesundheitsfragebogen (Kjeldsen-Kragh et al. 1991).

Die Frage, ob Mittelmeerdiät (Kreta-Diät, d.h. eine Diät reich an Fisch, Olivenöl und gekochtem Gemüse) sich positiv auf RA auswirken kann, griffen Sköldstam et al. 2003 erneut auf. 26 Patienten mit RA ernährten sich drei Monate lang nach mediterraner Diätform, die Kontrollgruppe (n=25) führte ihre Ernährung fort wie bisher. Es zeigten sich eine Reduktion der Entzündungsaktivität, eine Verbesserung der Gelenkfunktion und eine verbesserte Vitalität (SF-36) (Sköldstam et al. 2003).

Langzeitergebnisse sind für die Untersuchung einer Therapieoption bei chronischen Erkrankungen unabdingbar und die Studienlage für Fasten bei RA ist nach wie vor nicht ausreichend. Noch weniger Studien gibt es in Bezug auf Heilfasten und Arthrose.

In Anlehnung an die von Kjeldsen-Kragh 1991 veröffentlichte Studie führte Schmidt 2010 eine Studie mit Patienten mit Arthrose (n = 30) durch, in der der Einfluss des Heilfastens nach O. Buchinger auf Schmerzintensität, Gelenkfunktion und Befindlichkeit untersucht wurde. Die Patienten mit Arthrose fasteten über einen Zeitraum von 8 Tagen mit 3 Entlastungstagen und 4 Aufbau Tagen. Daran schlossen sich follow up Untersuchungen 1 und 3 Monate nach Beendigung der Aufbau tage an. Die vorliegende Arbeit stellt eine Weiterführung der Forschung auf diesem Gebiet dar.

## 6.1 Strukturmerkmale

Entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie wurde bereits im Vorfeld eine Auswahl der Studienteilnehmer vorgenommen. Die für die Studie ausgewählten Patienten waren zwischen 37 und 72 Jahren alt. Die Patienten mit Arthrose hatten ein medianes Lebensalter von 60 Jahren und lagen damit deutlich über dem Alter der Patienten ohne Arthrose mit einem Median von 45 Jahren.

Die Kellgrenstadien der Patienten mit Arthrose lagen insbesondere im Bereich von Kellgren I und II, vermutlich einhergehend damit, dass mit Verschmälerung des Gelenkspalts (entsprechend Kellgrenstadium III oder IV) eine operative Therapie angestrebt wird (Mancuso et al. 1996).

Es lag ein deutlich divergentes Geschlechterverhältnis bei Patienten mit Arthrose (28w, 2m) und Patienten ohne Arthrose (6w, 3m) vor, das sich bei sozialmedizinischer Betrachtung durch die Tatsache erklären lässt, dass Frauen im Allgemeinen gesundheitsbewusster orientiert sind und präventive Angebote öfter wahrnehmen als Männer (Klein 2007).

## 6.2 Schmerz

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die Fastenintervention nicht nur deutliche Effekte auf die Befindlichkeit und die Lebensqualität bei Patienten mit Arthrose hat, sondern auch nachweislich das Schmerzempfinden beeinflusst. Schmerz als subjektive Erlebnisgröße ist keine eigentliche Messgröße. Hinzu kommen tageszeitabhängige Schwankungen, so dass die Reproduzierbarkeit der erhobenen „Messergebnisse“ differenziert betrachtet werden muss (Uhlemann 2006).

Die **globale Schmerzintensität** konnte während der Fastenzeit und im gesamten Studienverlauf signifikant reduziert werden (1/15 Reduktion um 63% (n = 30)). Patienten mit Polyarthrose der Hände erfuhren von allen Gruppen die größte analgetische Wirkung mit Reduktion auf 22% des Ausgangswertes zum Zeitpunkt 15 (Coxarthrose 40%, Gonarthrose 50%). Dass die Krankheitsdauer einen erheblichen Einfluss auf die Schmerzintensität hat, zeigt sich schon zum Zeitpunkt 1, zu dem die Patienten mit geringerer Krankheitsdauer ( $\leq 5$  Jahre (KHD 1)) einen niedrigeren Ausgangswert haben als die Patienten mit höherer Krankheitsdauer ( $> 5$  Jahre (KHD 2)). Auch die erreichte Reduktion im Rahmen der Fastenzeit ist mit 73 % (KHD1) im Vergleich zu 50 % (KHD 2) deutlich größer. Dies erscheint plausibel, da es bei

chronifiziertem Schmerz zu einer Sensibilitätssteigerung im ZNS und damit Hyperalgesie sowie zu einer gestörten Aktivität der für die deszendierende Hemmung verantwortlichen Hirnareale kommt (Verri et al. 2006, Schaible 2007, Maihöfner 2010, Vazquez 2012).

Im follow up erfuhr die globale Schmerzintensität wiederum eine Zunahme, jedoch blieb die Schmerzintensität 20% unter dem Ausgangswert zu Beginn der Studie (n = 30). Dies zeigt den deutlichen Benefit des Heilfastens, der einige Monate anhält.

Die im Rahmen von Arthrose erlebten Schmerzen lassen sich in **Ruhe-, Anlauf- und Belastungsschmerz** einteilen (Michael et al. 2010), wobei zur baseline der Belastungsschmerz mit 5,5 der erwartungsgemäß am stärksten ausgeprägte Schmerz war (Anlauf- 5,0; Ruhe- 2,0). Im Rahmen der Fastentherapie konnten die Intensitäten in allen Schmerzqualitäten signifikant reduziert werden (Belastungsschmerz um 50 %, Anlauf- um 33%, Ruhe- um 100% auf 0) (n = 30). Bzgl. des Ruheschmerzes blieb die Verbesserung bis zum Ende der Studienzeit erhalten. Im Anlaufschmerz stellte sich im Verlauf bis zum letzten follow up wieder die gleiche Schmerzintensität wie zum Zeitpunkt 1 ein. Bei Belastung kam es im follow up zu einer signifikanten Verschlechterung, jedoch lag der Wert zum Zeitpunkt IV bei Betrachtung des gesamten Studienzeitraumes weiterhin signifikant unter dem Ausgangswert (s. Tab. 10).

Als ein weiteres Maß für die Beurteilung des Schmerzverhaltens im Rahmen der Fastentherapie wurde die **Druckschmerzschwelle (DSS, auch Pressure-Pain-Threshold (PPT))** an 4 Triggerpunkten (M. trapezius, M. deltoideus, M. quadriceps femoris und M. gluteus maximus) erhoben. Es zeigte sich zum Zeitpunkt 8 (5. FT) im Vergleich zum Zeitpunkt 1 tendenziell ein erhöhter Anteil an Patienten mit Arthrose, die bei geringerem Druck bis 1 kg/cm<sup>2</sup> Schmerzen wahrnahmen und somit eine erniedrigte DSS aufwiesen. Diese Beobachtung deckt sich mit der erhöhten Schmerzempfindlichkeit zur „Fastenkrise“ am ca. dritten bis fünften Fastentag (Fahrner 1991, Kraft und Stange 2010). Der Anteil der Patienten, die „gesunde“ Werte > 2 kg/cm<sup>2</sup> aufweisen, schwankt im Studienverlauf zwischen 33,3 % und 42,7 %. Demgegenüber liegt der Anteil der Patienten ohne Arthrose mit Werten > 2 kg/cm<sup>2</sup> bei 55,6 % (Zeitpunkt 8) bis 69,4 % (Zeitpunkt I) erwartungsgemäß höher.

Eins der drei Kriterien des **WOMAC** Fragebogens bezog sich ebenfalls auf den Schmerz. Hier ließen sich im Rahmen der Fastenzeit (1/15) deutliche Verbesserungen erzielen. Der Ausgangsscore von 40,0 (M, Zeitpunkt 1, n = 30) wurde bis zum Zeitpunkt 15 auf 17,8 reduziert. Im follow up zeigten sich dann wieder Zunahmen auf



20,0 (I und III) bzw. zuletzt 24,4 (IV). Die gleiche Dynamik ließ sich für jeden Arthrosetyp feststellen. In der Unterscheidung nach Krankheitsdauer zeigte sich ein deutlicherer Benefit während der Fastenzeit (1 bis 15) bei den weniger lang erkrankten (31,1 auf 11,1 (n = 16) vs. 44,4 auf 21,1 (n = 14)), analog zu den Ergebnissen der VAS global.

Orale **Analgetika** stellen eine wichtige Therapieoption in der Behandlung der Arthrose dar. Bei der Behandlung der Arthrose wird insgesamt zu wenig Gebrauch von Analgetika gemacht (Chevalier et al. 2004). Im Rahmen der vorliegenden Studie sollten die Analgetika im Verlauf mit Abnahme der Schmerzen reduziert, jedoch bei Bedarf eingenommen werden. Eine Patientin wurde im follow up, abweichend vom ursprünglichen Studiendesign, schmerztherapeutisch anders eingestellt. Aus ethischer Sicht hätte man nur vor dem Hintergrund, dass die Patientin sich in der laufenden Studie befand, ein Zuwarten bis zum Studienende nicht vertreten können. Möglicherweise wurde die Entwicklung der Schmerzparameter im Studienverlauf neben der Wirkung des Fastens auch durch die modifizierten Analgetikadosen beeinflusst, weshalb sie differenziert betrachtet werden muss. Schmidt et al. konnten nachweisen, dass im Rahmen des Heilfastens bei Patienten mit Arthrose eine deutliche Reduktion des Analgetikakonsums (NSAR, selektive COX-2-Hemmer, Opiode, Antikonvulsiva, Myorelaxantien und Spasmolytika) erzielt werden konnte (Schmidt et al. 2010). In Studien zu Fasten bei RA zeigten sich ebenfalls bessere Einspareffekte im Rahmen des Fastens und in der Folge (Kjeldsen-Kragh 1991, Fahrner 1991, Lützner 1993).

Schmerzreduktion im Rahmen von Restriktionsphasen an Nahrungszufuhr lässt sich evolutionstheoretisch als vorteilhaft erklären, da in Zeiten mit knappem Nahrungsangebot durch vermindertes Schmerzempfinden ein risikofreudigeres Verhalten praktiziert werden kann, das im Kampf um Nahrung dienlich sein kann (Hargraves und Hentall 2005). Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass Caloric Restriction (CR) über die zelluläre Stressreaktion die Differenzierung neuer Neurone aus Stammzellen anregt und zur Bildung von Synapsen führt, die in der Verarbeitung von Schmerz eine Rolle spielen (Fontán-Lozano et al. 2008). Durch die zelluläre Stressreaktion kommt es zur Bildung von neurotrophen Faktoren, z.B. Neurotransmitter-Rezeptoren, Chaperonen und mitochondrialen Enzymen.

Ein weiterer Erklärungsansatz leitet sich aus der neuroendokrinen Aktivierung (Adrenalin, Noradrenalin) ab. Bei Patienten mit chronischem Schmerzsyndrom zeigte sich

nach einwöchiger Fastentherapie eine signifikanter Anstieg dieser Parameter im Urin im Vergleich mit nicht signifikanten Veränderungen der Kontrollgruppe, die sich vegetarisch ernährte (Michalsen 2003a). Im Rahmen von RA zeigte sich eine Zunahme von Zellen, die antiinflammatorisch wirksames Noradrenalin sezernieren, in entzündetem Synovialgewebe. Zwar kommt es im Zusammenhang mit entzündlichen Gelenkerkrankungen zu vermehrtem Untergang von Tyrosin-Hydroxylase positiven Nervenzellen, die Noradrenalin sezernieren, aber die Konzentration anderer Tyrosin-Hydroxylase positiver Zellen, wie z.B. synovialer Makrophagen, Fibroblasten, B-Zellen, Neutrophile, Granulozyten und Mastzellen, in entzündetem Synovialgewebe nimmt zu. Hierdurch wird die Katecholaminkonzentration aufrecht erhalten. Sowohl in vitro als auch in vivo ist eine antiinflammatorische Wirkung des Noradrenalins im Rahmen von entzündlichen Gelenkerkrankungen nachgewiesen worden (Hemmung von TNF- $\alpha$ ) und könnte somit auch zur Schmerzlinderung beitragen (Miller et al. 2002, Capellino et al. 2010).

Außerdem führt Fastentherapie über die verringerte exogene Zufuhr von Arachidonsäure zur Reduktion von Schmerz- und Entzündungsmediatoren (Uhlemann 2004a, Lischka und Lischka 2007), sowie zu vermehrter Verfügbarkeit von Serotonin, endogenen Opioiden und Endocannabinoiden im ZNS (Michalsen 2010a). Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, dass eine Reduktion der Nahrungsmenge auf die halbe Menge die Dichte der Serotonintransporter im frontalen Kortex reduziert, was einen verminderten Abbau des Serotonins zur Folge hat (Huether et al. 1997)

Auch Leptin, ein von Adipozyten produziertes Hormon, das das Hungergefühl reduziert (Schaible 2009), könnte mit seinem T-Zell-modulierenden Effekt im Rahmen von Fasten an einer analgetischen Wirkung beteiligt sein. Es führt zu vermehrter Produktion proinflammatorischer Zytokine, u.a. TNF- $\alpha$  und IL-6, und supprimiert die Produktion der antiinflammatorischen Zytokine. Eine fasteninduzierte Leptinreduktion könnte zur Linderung der inflammatorisch bedingten Schmerzen, insbesondere im Rahmen von RA, beitragen (Lord et al. 1998, Michalsen et al. 2003a, Matarese et al. 2005).

Ebenso führt Heilfasten zu vermindertem Vorhandensein von Arachidonsäure, sowohl aufgrund der Reduktion der exogenen Zufuhr, als auch aufgrund der supprimierten endogenen Freisetzung durch die Erhöhung von Cortisol. Daraus resultiert eine geringere Synthese von proinflammatorischen Prostaglandinen (Kasper 1996,

Adam et al. 2009). Jedoch kommt es meist erst nach zwei bis drei Monaten zu einer deutlichen Wirkung, wenn die Arachidonsäure in der Zellmembran in geringerer Konzentration als die Eicosapentaensäure vorliegt (Adam et al. 2009).

Ghrelin, einem Peptidhormon, das bei verminderter Nahrungszufuhr in erhöhter Konzentration im Plasma vorliegt, wird über die Erhöhung des Parasympathikus (im Rahmen der neurovegetativen Umschaltung) ein antidepressiver und anxiolytischer Effekt zugeschrieben, der ebenfalls bedeutsam für die analgetische Fastenwirkung sein könnte (Schaible 2009).

Resveratrol, ein antioxidativer Pflanzenstoff, lässt auf zellulärer Ebene ähnliche Effekte wie eine Fastentherapie vermuten, weswegen Kenntnisse aus der Forschung zu Resveratrol weitere Informationen über die Wirkungsweise des Fastens liefern. Resveratrol beeinflusst über iNOS im ZNS ein wesentliches Transmitter-System für Schmerzreize, indem es die Prostazyklinproduktion inhibiert. Außerdem wirkt es über die Aktivierung von Sirtuinen antikanzinogen und bindet freie Radikale (Kleine-Gunk 2007, Kleeberg 2009). Die Rolle von freien Radikalen bei der Schmerzentstehung und der Destruktion der Knorpelmatrix ist ebenfalls umfangreich nachgewiesen worden. Resveratrol hemmt die durch IL-1 $\beta$  hervorgerufene vermehrte Produktion von NO und freien Radikalen und die katabolischen Effekte auf den Chondrozytenstoffwechsel, so dass die Apoptose der Chondrozyten verhindert wird. Diese Wirkungen werden teilweise durch die Inhibition der COX-2 vermittelten Prostaglandin-E2-Synthese erzielt.

IL-1 $\beta$  ist die lösliche Form des IL-1 (IL-1 $\alpha$  die zytoplasmatische Form). Es wird u.a. vom Knorpel und der Synovialmembran gebildet und wirkt mit anderen Zytokinen zusammen, z.B. TNF- $\alpha$  oder IL-6 (Schuh et al. 2007a, Dave et al. 2008, Shakibaei et al. 2008, Chevalier 2012). Auch für die in grünem Tee enthaltenen Polyphenole ist eine Reduktion der durch IL-1 $\beta$  induzierten proinflammatorischen Zytokine nachgewiesen worden (Marotte et al. 2010, Katiyar und Raman 2011). Resveratrol greift zudem hemmend am NF $\kappa$ B-Signalweg ein, was ebenfalls die Kenntnisse der antiinflammatorischen Wirkung stützt (Mobasheri et al. 2012). Weitere pflanzliche Stoffe, die hemmend auf NF $\kappa$ B wirken, sind z.B. Kurkuma (enthalten in Gelbwurz), Capsaicin (enthalten in rotem Pfeffer) oder Gingerol (enthalten in Ingwer) (Aggarwal und Shishodia 2004). Karottensaft als weiteres bekanntes Antioxidans trägt zum Schutz des kardiovaskulären Systems bei, hat jedoch im Gegensatz zum Heilfasten keine

Auswirkungen auf die CrP-, IL-1a-, Leptin-, Insulin- oder Lipid-Konzentration im Serum gezeigt (Potter et al. 2011).

Die Aussage, dass nicht-operatives Vorgehen bei Arthrose nur begrenzt zu Schmerzlinderung führt (Zhang et al. 2010), sollte anhand der erhobenen Daten erneut betrachtet werden. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Effekte zwar im follow up nachlassen, jedoch die Werte der Untersuchungen von VAS global und spezifisch und des WOMAC Scores für Schmerz nach vier Monaten noch über den Ausgangswerten liegen. Wenn Patienten daher die Empfehlung umsetzen und 1-2 Mal pro Jahr fasten, könnten Sie möglicherweise langfristige analgetische Effekte erzielen.

### 6.3 Gelenkfunktion

Neben dem Schmerz ist die **Gelenkfunktion** mit zunehmendem Schweregrad der Arthrose mehr und mehr eingeschränkt (Hunter und Felson 2006, Rehart und Lehnert 2008). Dies zeigte sich auch bei den Maßen der Teilnehmer der vorliegenden Studie zur baseline. Im Studienverlauf konnte die Gelenkfunktion deutlich verbessert werden. Signifikante Zunahmen zeigten sich insbesondere in der Flexion der DIP II-IV und PIP IV, der Flexion im Knie (Gonarthrose) und der Innenrotation der Hüfte (Coxarthrose) (jeweils -1/III). Die Innenrotation (Coxarthrose) zeigte bereits zum follow up I eine signifikante Zunahme des Bewegungsumfanges (15/I). Die Ergebnisse von Schmidt et al. (signifikante Steigerung der Flexion in PIP II, DIP II und DIP IV (Polyarthrose der Hände), der Innenrotation (Coxarthrose) und der Flexion im Kniegelenk (Gonarthrose) (Schmidt et al. 2010) konnten somit bestätigt werden. Zu ähnlichen Ergebnissen bzgl. Gonarthrose waren auch Güttner et al. 2006 gekommen, die Gonarthrose mittels Fußreflexzonen-therapie behandelten. Auch hierdurch ließ sich eine signifikante Schmerzreduktion erzielen und die Funktion verbessern (Güttner et al. 2006). Randomisierte Studien zur Einnahme von Hagebuttenpulver als einem möglichen Therapeutikum bei Pat. mit Gon- oder Coxarthrose haben gezeigt, dass die Einnahme dieses Phytopharmakons ebenfalls einen moderat positiven Effekt auf die Funktion hat (Rossnagel et al. 2007).

Auch die Ergebnisse des **WOMAC** Fragebogens in der vorliegenden Studie zeigten bzgl. der Steifigkeit und Funktion signifikante Reduktionen der Scores während der Fastenzeit im Sinne einer Besserung der Gelenkfunktion (Steifigkeit von 33,3 (Zeitpunkt 1) auf 13,9 (Zeitpunkt 15); Funktion von 33,7 (Zeitpunkt 1) auf 11,8 (Zeitpunkt

15)). Zum follow up I erfolgte ein Wiederanstieg (Steifigkeit 22,2; Funktion 14,4), aber im gesamten Verlauf lässt sich eine signifikante Verbesserung der Scores verzeichnen. Die Werte zum Studienende lagen signifikant unter denen zu Fastenbeginn (Steifigkeit 27,8 (IV), Funktion 20,3 (IV)). Dies spricht analog der Werte der Neutral-Null-Durchgangsmethode für eine allgemeine Besserung der Gelenkfunktion. In den Arthrosetypen Gon- und Coxarthrose, bei denen die Gelenke durch das Gewicht vermehrt belastet werden, scheint dies schon aufgrund der im Rahmen des Fastens aufgetretenen Gewichtsreduktion plausibel. Jedoch zeigt sich auch bei den Patienten mit Polyarthrose der Hände, bei der kein Körpergewicht auf den Gelenken lastet, eine signifikante Reduktion (Steifigkeit 16,7 auf 8,3; Funktion 17,3 auf 5,9). Die Werte sind differenziert zu betrachten, da der WOMAC als Fragebogen für Gon- und Coxarthrose validiert ist. Die Beobachtungen decken sich aber mit denen der Neutral-Null-Durchgangsmethode. Insofern lässt sich vermuten, dass nicht nur die Gewichtsreduktion eine Rolle spielt. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre die verbesserte Perfusion des Gelenkes: Subchondrales Gewebe ist physiologischerweise sehr gut durchblutet, was für die Versorgung des Knorpels unabdingbar ist. Die strukturelle Schädigung im Rahmen von Arthrose könnte in erster Linie auf eine arteriosklerotische Schädigung der den subchondralen Knochen versorgenden Blutgefäße zurückzuführen sein (Conaghan et al. 2005). Durch die stoffwechselmodifizierenden Prozesse, die im Rahmen des Heilfastens in Gang gesetzt werden, könnte es über eine verbesserte Durchblutung des subchondralen Knochens zu einem funktionellen Benefit gekommen sein (Fahrner 1991, Lützner 1993).

Witt et al. zeigten in einer 2005 veröffentlichten Studie, dass Akupunktur einen positiven Einfluss auf Schmerz und Gelenkfunktion bei Patienten mit Gonarthrose haben kann. In der RCT wurden Patienten mit Akupunktur oder minimal acupuncture an nicht-Akupunktur-Punkten behandelt. Eine dritte Gruppe wurde auf die Warteliste gesetzt (Kontrolle). Das outcome wurde mittels WOMAC erhoben zur baseline, nach 8 (Behandlungsende), 26 und 52 Wochen.

Eine weitere CAM-Methode stellt die Bluteigel-Therapie dar. In einer randomisierten, kontrollierten Studie zu Gonarthrose und Therapie mittels Bluteigeln bzw. Diclofenac konnte nachgewiesen werden, dass die Bluteigel-Therapie einen vergleichsweise größeren Benefit in Bezug auf die WOMAC Scores für Steifigkeit und Funktion und PCS des SF-36 brachte (Michalsen et al. 2003b). Auch bei Patienten mit

Rhizarthrose zeigten sich positive Effekte in Bezug auf Schmerzintensität, funktionelle Einschränkung und Lebensqualität (Michalsen et al. 2008).

Weitere komplementärmedizinische Ansätze kommen auch aus der traditionellen indischen Medizin. Die Ergebnisse der prospektiven, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie (CARAKA-Studie) zu traditionellen Ayurveda-Behandlungen bei Gonarthrose stehen aktuell noch aus (Kessler et al.).

Eine doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie über zwei Jahre an Patienten mit Gonarthrose stellt die s.g. GAIT Studie (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial) dar. Im Rahmen der Studie wurden Patienten mit Glucosamin, Chondroitinsulfat, einer Kombination von beiden, Celecoxib oder einem Placebo behandelt. WOMAC Scores stellten das Outcome dar (primary outcome = Schmerz, secondary outcome = Schmerz und Funktion). Es zeigten sich keine klinisch bedeutsamen Unterschiede der medikamentösen Therapie im Vergleich zum Placebo (Sawitzke et al. 2010). Jedoch bewirken die strukturmodifizierenden Effekte des Chondroitinsulfats bei der Therapie der Gonarthrose positive Effekte im Sinne des Erhalts einer minimalen Gelenkspaltweite (Hochberg 2010).

Ein weiteres Beispiel für den medikamentösen Therapieansatz stellt Duloxetin dar. Dieser selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wird in neusten Studien auf seine Wirkungen bzgl. Arthrose untersucht. Bei Patienten mit Gonarthrose konnte in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie nachgewiesen werden, dass Dosen von 60-120 mg/die bzgl. Schmerz- und Funktionsverbesserung dem Placebo signifikant überlegen sind (Hochberg et al. 2012b).

#### **6.4 Lebensqualität/Befindlichkeit**

Lebensqualität wird von der WHO definiert als Zufriedenheit des Patienten mit der jeweiligen Gesundheitssituation und seiner Funktionstüchtigkeit im Alltag (Stamm 2010). Die objektive Messung der Lebensqualität erlaubt der **SF-36**, ein krankheitsunspezifischer Test zur globalen Gesundheit. Er wird in wissenschaftlichen Studien am häufigsten zur Erfassung der Lebensqualität eingesetzt (Meyer und Raspe 2010). Zu sechs Kontrollzeitpunkten wurden die Teilnehmer mittels des SF-36 befragt, um ihren allgemeinen Gesundheitszustand objektiv messbar zu machen.

Die Patienten mit Arthrose lagen zu Beginn der Studie und in der Folgezeit im Mittel unter den Werten der Normpopulation (sowohl im PCS als auch im MCS). Aufgrund

der dauerhaften Beeinträchtigung der Lebensqualität durch eine chronische Erkrankung wie der Arthrose erscheint dies plausibel. Auch bei der rheumatoiden Arthritis als weiterem Beispiel einer chronischen Krankheit sind Zufriedenheit und Wohlbefinden nachweislich eingeschränkt (Graninger 2010). Die Patienten ohne Arthrose gaben erwartungsgemäß bessere Werte im PCS und MCS an und damit weniger Beeinträchtigung in der Befindlichkeit, jedoch lagen auch sie bzgl. des PCS unterhalb der Normpopulation. Die Werte im MCS lagen dagegen über denen der Normpopulation. Im Verlauf der Fastenzeit lässt sich eine deutliche Verbesserung, insbesondere im PCS, verzeichnen, ähnlich den Ergebnissen der Studie von Beer et al. 2001, die nachweisen konnten, dass stationäre Fastentherapie über 3 Wochen zu einer Verbesserung der Lebensqualität führte (Beer et al. 2001).

Die Hypothese, dass die Besserung der Befindlichkeit im Zusammenhang mit einem fasteninduzierten erhöhten Cortisol- oder erniedrigten Leptinspiegel steht, ließ sich nicht bestätigen (Michalsen et al. 2006).

Im Rahmen der Fastentherapie lernten die Teilnehmer, dass sie selbst auf ihre Gesundheit Einfluss nehmen können. Gesundheitsbezogene Kontrollüberzeugung gründet auf erlebten Kontrollerfahrungen (Hoffmann 2004), wie die Patienten dies im Rahmen der Fastenstudie erfahren konnten. Schon allein die Erfahrung, seine Gesundheit aktiv beeinflussen zu können, führt zu einer Steigerung der Lebensqualität. In der vorliegenden Studie wurde die Supplementierung von oralen Mineralstoffen (Bullrich's Vital) für alle Patienten verordnet. Ausgehend von der fasteninduzierten Lactat- und Gewebsazidose als Ursache für unerwünschte Nebenwirkungen, wird die orale Zufuhr von Mineralien oft empfohlen, um die Azidose zu kompensieren (Witasek et al. 1996). Michalsen et al. 2002 konnten jedoch in einer kontrollierten, nicht-randomisierten klinischen Studie bei 209 Patienten mit chronischem Schmerz- oder Erschöpfungssyndrom zeigen, dass Mineralstoffsupplemente (Bullrich's Vital<sup>®</sup>) im Rahmen der Fastentherapie keinen zusätzlichen Benefit in Bezug auf Blutdruck, Befindlichkeit und Nebenwirkungen (Müdigkeit, Hungergefühl, Kopfschmerzen) brachten.

Um Ernährungsverhalten nachhaltig zu verändern und verbessern, eignet sich eine (stationäre oder ambulante) Fastentherapie deutlich besser als die bloße Schulung. Aufgrund der ganzheitlichen Methodik und Wirkungsweise kommt es zu einem Durchbrechen der bestehenden Verhaltensmuster und nach einem „Reset“ zu einer

Lifestyle-Modifikation. Nachfolgend können die neu erlernten Muster viel besser etabliert werden (Michalsen 2005).

### 6.5 BMI, Bauchumfang, Ernährung im Allgemeinen

Neben Alter und Stress im Arbeitsleben ist Übergewicht einer der drei Hauptrisikofaktoren für Arthrose. Ein hoher **BMI** gilt als mit der bedeutendste Risikofaktor für die Entstehung von Gonarthrose. Gewichtsnormalisierung spielt daher im Rahmen der Prävention eine bedeutende Rolle (Scheider et al. 2005, Blagojevic et al. 2010, Klusmann et al. 2010). 66,0% der deutschen Männer und 50,6% der Frauen haben einen BMI von  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  bzw. 20,5% der Männer und 21,2% der Frauen sind mit einem BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  adipös (Nationale Verzehrsstudie 2008), wobei Männer eine höhere Prävalenz der Adipositas nach BMI aufweisen, Frauen hingegen nach Taillenumfang (Hauner et al. 2008). Das geringste Mortalitätsrisiko liegt für Männer bei einem BMI von 25,3 und für Frauen bei einem BMI von 24,3 vor (Pischon et al. 2008). Die Prävalenz des metabolischen Syndroms beträgt in der deutschen Bevölkerung 23,9% (Hauner et al. 2008). Der Anteil der Übergewichtigen nimmt mit dem Alter zu (m 84,2% / w 74,1% bei den 70-80 Jährigen). Dies findet sich auch bei den Teilnehmern dieser Studie wieder. Auch der **Bauchumfang** liegt bei den Teilnehmern dieser Studie mit 94,3 cm (-1) über dem empfohlenen maximalen Umfang von 88 cm (w) (max. Bauchumfang (m) = 102 cm) (Hauner et al. 2008). Es wurden bewusst nur die weiblichen Teilnehmer in die Auswertung des Bauchumfanges einbezogen, da der empfohlene Bauchumfang geschlechtsspezifisch variiert und die geringe Zahl der männlichen Teilnehmer eine statistische Auswertung nicht erlaubte. Im Rahmen der Studie wurden Gewicht, BMI und Bauchumfang signifikant verringert. Das in der Literatur beschriebene Übergewicht/die Adipositas als Risikofaktor für die Entstehung von Arthrose bestätigt sich bei den Studienteilnehmern (Cleland et al. 1995, Rayman et al. 2006). Mit einem BMI von 30,0 zum Zeitpunkt 1 wogen die Patienten mit Gonarthrose mehr als die Patienten mit Cox- oder Polyarthrose der Hände. In einer Studie in den USA zu Patienten mit Arthrose und Adipositas konnte simuliert werden, dass eine Verringerung des mittleren BMIs auf niedrigere Werte, die für die Bevölkerung 10 Jahre zuvor repräsentativ waren, zu deutlichen gesundheitlichen Benefits führen würde (Losina et al. 2011).



Da es jedoch auch auf die Verteilung des Fettes ankommt, betrachten einige Autoren den BMI als obsolet, sondern empfehlen vielmehr die Beurteilung anhand des Bauchumfanges. Der Bauchumfang korreliert mit dem viszeralen Fett, dessen Adipozyten den Stoffwechsel von u.a. IL-6, Leptin, TNF- $\alpha$  und Adiponektin beeinflussen und das als Risikofaktor für die Entstehung von chronischen Erkrankungen diskutiert wird (Powell 2007, Varady und Hellerstein 2008). Lago et al. konnten nachweisen, dass Chondrozyten Rezeptoren für Adiponektin exprimieren, über die Adiponektin proinflammatorisch auf die Knorpelhomöostase wirkt. Im Mausmodell stimulierte es Chondrozyten zu vermehrter Freisetzung von IL-6, hatte aber keinen Effekt auf TNF- $\alpha$  oder IL-1 $\beta$ . Die Wirkung von Adiponektin zu beeinflussen stellt möglicherweise einen neuen therapeutischen Ansatzpunkt dar, um der Arthrose vorzubeugen bzw. die Progredienz zu reduzieren (Pottie et al. 2006, Lago et al. 2008). Über die Mechanismen der Gewichtsreduktion und insbesondere der Reduktion des endokrin aktiven Körperfetts bietet sich Heilfasten demnach als eine mögliche Therapieoption an.

Der **dietary history** Fragebogen wurde lediglich ergänzend zu den zahlreichen sich auf den Stoffwechsel beziehenden Parametern ausgewertet. Bei der Auswertung wurde insbesondere Augenmerk auf den Konsum von Obst und Gemüse bzw. Fleisch- und Wurstwaren gelegt, um belegen zu können, dass es hier einen Wandel des Essverhaltens seitens der Studienteilnehmer gab.

Der Obstkonsum steigerte sich von mehrmals wöchentlich (baseline) auf täglichen Konsum im follow up. Auch gegartes Gemüse wurde von den Teilnehmern täglich in den Speiseplan integriert (Zeitpunkt I gegenüber -1): Patienten mit Arthrose 33,3% vs. 10,0%; Patienten ohne Arthrose 37,5% vs. 11,1%. Die Patienten mit Arthrose hielten den erhöhten Konsum über das gesamte follow up, wohingegen bei den Patienten ohne Arthrose zum Zeitpunkt III und IV ein Rückgang zu verzeichnen war. Fleisch wurde von den Patienten mit Arthrose im Durchschnitt wöchentlich konsumiert, von den Patienten ohne Arthrose häufiger (wöchentlich bis mehrmals wöchentlich). Hier ist bei den Patienten mit Arthrose ein weniger häufiger Konsum nach der Fastenzeit ersichtlich. Insgesamt zeigen die Patienten mit Arthrose eine deutlichere Entwicklung zu mehr Gemüse- und Obstkonsum und weniger Fleischkonsum. Diese Entwicklung lässt darauf schließen, dass die Fastentherapie mit den ergänzenden Maßnahmen und begleitenden Ernährungsschulungen einen nachhaltigen Effekt hatte und ein Umdenken bzgl. der Ernährung stattgefunden hat, wenn nicht sogar die

erwartete Lebensstil-Modifikation eingetreten ist (Pithan und Michalsen 2006, Schmiedel 2008). Dies stellt einen großen Vorteil des Heilfastens gegenüber anderen Fastenkuren bzw. Diäten, wie z.B. Brigitte-Diät oder Fastenkuren nach F.X. Mayr, dar (Leitzmann 2009). Der im Vergleich zu vor der Fastentherapie reduzierte Konsum an Fleisch und erhöhte Konsum an Obst und Gemüse zeigt eine Kost mit weniger exogener Zufuhr von Arachidonsäure und AGEs. Folglich könnte es zu einer verringerten Konzentration von Entzündungs- und Schmerzmediatoren gekommen sein. Dies könnte mit dazu beigetragen haben, dass die verringerten Schmerzparameter im follow up zwar anstiegen, aber nicht ihren Ausgangswert von vor Beginn der Fastentherapie erreichten. Bzgl. der Entzündungsparameter hat Übergewicht bei Arthrose und metabolischem Syndrom ähnliche Wirkungen, weshalb die Umstellung der Ernährung auf zweierlei Weise positive Effekte hatte (Katz et al. 2010).

## 6.6 Laborparameter

Die Laborwerte der Teilnehmer wurden kontinuierlich und umfangreich überwacht, um bei eventuellen Entgleisungen rechtzeitig eingreifen zu können. Diese traten jedoch nicht auf.

Es zeigte sich eine Normalisierung der Laborparameter, die sich auf den Stoffwechsel beziehen (**LDL, Cholesterin**). Ähnliche Befunde wurden von Lim et al. 2011 nachgewiesen: bei reduzierter Kalorienzufuhr kam es zu einer Reduktion von Triglyzeriden, sowie Normalisierung der Betazellfunktion und Insulinsensitivität der Leber bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II (Lim et al. 2011). Auch Nüchtern-Insulinspiegel und Körpertemperatur werden vom Fasten insofern beeinflusst, als längere Phasen von Caloric Restriction diese senken (Fahrner 1991, Heilbronn et al. 2006). Insgesamt kommt es zu einer reduzierten Stoffwechselrate, die nicht nur aus der reduzierten Körperfettmasse resultiert (Heilbronn et al. 2006). Dies wurde in der vorliegenden Studie nicht explizit untersucht. Bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit führt umtägiges Fasten zur Senkung von Cholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen (Varady und Hellerstein 2007), wohingegen die Ernährung mittels mediterraner Diät im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikanten Veränderungen erzielte (Michalsen et al. 2006c).

Serumkonzentrationen der **Transaminasen** wurden ebenfalls in den Normbereich gesenkt, wobei die Transaminasen jedoch zunächst erwartungsgemäß während der Fastenzeit anstiegen (Fahrner 1991).

**Ketonkörper i.U.** wurden als Marker für die Compliance bestimmt, da ihr Vorhandensein einen objektiven Nachweis des Fastenstoffwechsels darstellt (Fahrner 1991). Es zeigte sich nicht bei allen Studienteilnehmern ein positiver Ketonkörperbefund. Zum Zeitpunkt 8 ließen sich bei  $n = 2$  keine Ketonkörper im Urin feststellen, zum Zeitpunkt 11 bei  $n = 3$ . Es ist gelegentlich beobachtet worden, dass nicht bei allen Fastenden Ketonkörper nachweisbar sind (Fahrner 1991, Lützner 1993). Jedoch bleibt natürlich die Möglichkeit, dass die jeweiligen Teilnehmer die Maßgaben des Heilfastens willentlich (Non-Compliance) oder unwillentlich nicht korrekt umgesetzt haben.

Die Entzündungsparameter **CrP, Leukozyten und BSG** waren zu Beginn der Studie bei nur wenigen Teilnehmern erhöht. Die Werte der Leukozyten und BSG zeigten sich im Verlauf rückläufig. Ebenso wurde dies in der Studie zu Heilfasten und RA von Kjeldsen-Kragh et al. 1991, registriert. 1995 bezog er sich erneut auf seine Studie von 1991, als er die Ergebnisse bzgl. der Laborparameter analysierte: Die Patienten, die sich nach der Fastenzeit vegetarisch ernährten, wiesen eine signifikante Reduktion der Leukozytenzahl im Serum auf, die sich als unabhängig von der Klinik und somit der Krankheitsaktivität zeigte (Kjeldsen-Kragh et al. 1995). Während der Fastenzeit hatte sich dies auch nachweisen lassen (Kjeldsen-Kragh et al. 1991). Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich eine Reduktion der Leukozytenzahlen im Verlauf des Fastens (5,4 Gpt/l zum Zeitpunkt -1 auf 4,8 Gpt/l (Zeitpunkt 11) und signifikant auf 4,1 Gpt/l (Zeitpunkt 15). Mit Re-Alimentation im Sinne einer omnivoren Ernährung kam es zu einem signifikanten Wiederanstieg der Leukozytenzahl im Serum (4,75 Gpt/l zum Zeitpunkt I). Hingegen war die Serumkonzentration von CrP der Patienten mit Arthrose zum Zeitpunkt 8 maximal erhöht, zeigte sich dann im follow up jedoch wieder rückläufig. Möglicherweise ist dies im Rahmen der Fastenkrise zu deuten (Wilhelmi de Toledo et al. 2002). Die Tendenz im follow up (Senkung des CrP unter den Ausgangswert) könnte mit einem anhaltenden antientzündlichen Effekt oder auch im Rahmen der Lebensstil-Modifikation zu erklären sein. Zu vergleichbaren Ergebnissen für CrP sowie TNF- $\alpha$  als Entzündungsmarker kamen Holloszy und Fontana in Studien zu Arteriosklerose bzw. Diabetes mellitus und Caloric Restriction: Für CrP und TNF- $\alpha$  ließen sich bei Individuen, die der Calorie Restriction Society in den

USA angehören, deutlich niedrigere Werte nachweisen, als bei der Kontrollgruppe. Die untersuchten Mitglieder der Calorie Restriction Society ernährten sich im Durchschnitt seit 6 Jahren kalorienarm, aber nährstoffreich mit dem Ziel länger und gesünder zu leben (Holloszy und Fontana 2007). CrP ist als Korrelat zu tibialer Knorpeldicke und lokaler Entzündung auch ein guter prognostischer Marker des Krankheitsprogresses. Dem Nachweis von erhöhten Serumkonzentrationen von CrP folgt eine radiologisch auffällige Krankheitsprogression (Sharif et al. 2000). Die Senkung von High-sensitive CrP (hs-CrP) mittels IL-1 Blockade wird als therapeutische Option bei Arthrose diskutiert (Chevalier et al. 2011). Bei  $n = 27$  Studienteilnehmern wurde ebenfalls das hs-CrP bestimmt, jedoch aufgrund der Fallzahlverkleinerung nicht ausgewertet.

**AGEs** sind bei Patienten mit Arthrose (PmA) bzw. RA in höherer Konzentration im Synovialgewebe vorhanden als bei gesunden Probanden (Drinda et al. 2005). sRAGE, ein Rezeptor für AGEs, der als Degradationsprodukt des membranständigen Rezeptors entsteht, fängt AGEs vor der Bindung an jenen ab. Die Expression von RAGE und damit auch sRAGE wird durch das Vorhandensein von AGEs induziert. Bei Patienten mit Gonarthrose wurden im Vergleich zu Gesunden geringere Plasma- und Synovialkonzentrationen von sRAGE nachgewiesen. Je schwerer die Arthrose ausgeprägt war, desto geringer war die Konzentration von sRAGE in Plasma und Synovia (Maillard-Lefebvre et al. 2009, Chayanupatkul und Honsawek 2010). Für Patienten mit RA wurden ebenfalls geringere Plasmakonzentrationen von sRAGE nachgewiesen. Unklar bleibt jedoch bislang, was Ursache und was Wirkung ist, und ob nicht endogen niedrige Konzentrationen von sRAGE in Zusammenhang mit höherer Inzidenz von Arthritis bzw. dem Ausmaß einer Entzündung stehen (Moser et al. 2005, Maillard-Lefebvre et al. 2009).

In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Konzentration von Carboxymethyllysin (CML) während der Fastenzeit bei den PmA signifikant, bei den Patienten ohne Arthrose trendartig sinkt. Im follow up nimmt die Konzentration jeweils wieder zu. Dies erscheint plausibel, da während der Fastenzeit die Zufuhr exogener AGEs weniger gegeben ist, mit Re-Alimentation jedoch wieder zunimmt. Ob auch die endogene Synthese durch Fasten beeinflusst wird, ist anhand der vorhandenen Daten nicht zu ermitteln. Mit der Nahrung aufgenommene AGEs können zu postprandialer NF $\kappa$ B-Aktivierung führen und eine ebensolche Triggerung von NF $\kappa$ B auslösen, wie sie auch durch IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  als hauptursächlich an Arthrose

beteiligten Zytokinen erfolgt. Die Aktivierung von NF $\kappa$ B durch AGEs hält jedoch viel länger an (Benito et al. 2005, Schiekofer et al. 2006, Chevalier et al. 2011, Mobasheri et al. 2012). Demgegenüber führte die reduzierte Zufuhr von AGEs im Tierversuch zu geringerem oxidativem Stress, resultierend in milderer Entzündungsreaktion, Vorbeugung von Diabetes mellitus, vaskulären oder renalen Komplikationen und verlängerter Lebenszeit (Vlassara und Striker 2011). Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere bei Pat. mit kurzer Krankheitsdauer der Arthrose (< 1 J.) die Entzündungsmarker (z.B. NF $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) in deutlich höherer Konzentration in der Synovialis vorlagen, als bei Patienten mit längerer Krankheitsdauer. In der vorliegenden Studie zeigen sich bei den Patienten mit KHD < 5 J. geringere Konzentrationen von CML als bei den Patienten mit KHD > 5 J. zur baseline (437 ng/ml vs. 540 ng/ml). Aufgrund der unterschiedlich differenzierten Krankheitsdauer in der vorliegenden Studie mit Krankheitsdauer </> 5 J. und Bestimmung von CML im Serum lassen sich die Daten nicht problemlos vergleichen (Benito et al. 2005).

Die Dynamik des sRAGE verläuft ähnlich der des CMLs, die Konzentration nimmt also während der Fastenzeit ab. Dies ließe sich darauf zurückführen, dass es mit geringerer exogener Zufuhr von AGEs zu weniger Induktion der RAGE-Expression und damit weniger Degradation von sRAGE kommt. Prinzipiell entspräche das einem antiinflammatorischen Effekt. Das Verhindern der Bindung von AGEs an den membranständigen Rezeptor als positive, antiinflammatorische Wirkung des sRAGE, würde damit jedoch auch verringert. Ob die Auswirkungen des Heilfastens auf die Konzentration von sRAGE letztlich einen positiven Effekt auf die Arthrose nach sich ziehen, lässt sich nicht abschließend beurteilen.

Insgesamt lassen die Ergebnisse in Zusammenschau mit den gegenwärtig bekannten Effekten der AGE/RAGE-Signaltransduktion vermuten, dass Heilfasten zumindest über die Reduktion von AGEs einen positiven Effekt auf den Gelenkschmerz und die Pathomechanismen der Arthrose hat.

**IL-6** ist ein proinflammatorisches Zytokin, das vermutlich in der Pathogenese der Arthrose eine Rolle spielt (Stannus et al. 2010), dessen synoviale Konzentrationen aber bei Patienten mit Arthrose im Vergleich zu Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen wie RA niedriger sind (Hermann et al. 1989). In der vorliegenden Studie beträgt der Anteil der Patienten mit Arthrose, die IL-6 Werte < 2,0 pg/ml im Serum aufweisen und damit im Normbereich liegen, zum Zeitpunkt 1 38 %. Der Anteil steigt bis zum Zeitpunkt 15 auf 62 % und nimmt im follow up nur geringfügig wieder ab (auf

57 %). Insgesamt bewegen sich die Konzentrationen von IL-6 jedoch im normwertigen oder gering oberhalb des normwertigen Bereiches. In der Gruppe Patienten ohne Arthrose zeigt sich im Verlauf keine Veränderung; das Verhältnis von Patienten ohne Arthrose mit Werten  $< 2,0$  pg/ml vs.  $> 2,0$  pg/ml (baseline) bleibt zu allen Zeitpunkt 4:3. Die Werte der Patienten mit Arthrose sind vergleichbar mit Serumkonzentrationen von Patienten mit Gonarthrose oder Coxarthrose in fortgeschrittenem Krankheitsstadium (Doss et al. 2007).

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass die Erhöhung der Konzentration von IL-6 bzw. dessen Rezeptors sIL-6R im Kniegelenk und im Rückenmark zu einer vermehrten Signalantwort von spinalen Neuronen führte, wenn das Knie bewegt wurde. Die Aktivität der spinalen Neurone führte zu einer zentralen Sensibilisierung, weswegen man IL-6 eine wichtige Rolle in der Entstehung des Schmerzes im Zusammenhang mit Entzündungsprozessen im Knie zuschreibt (Vazquez et al. 2012). Untersuchungen an IL-6-Gen-Knockout Mäusen haben gezeigt, dass sich bei den Knockout-Männchen im Alter häufiger Arthrose entwickelte als bei Wildtyp-Männchen, was eine protektive Funktion des IL-6 bzgl. der Ausprägung von Arthrose vermuten lassen könnte (de Hooge et al. 2005). Andererseits konnte in einem anderen Tierversuch gezeigt werden, dass ein chinesisches Kraut (Juan Bi, auf das Nieren-Qi wirkend) einen senkenden Effekt auf die IL-6 Konzentration in der Gelenkflüssigkeit hat und sich die Ausprägung der Arthrose mindern ließ (Yuan et al. 2010). Einen ähnlichen Effekt auf die Konzentration im Serum scheint auch das Heilfasten hervorzurufen, das, wie in Kapitel 6.5. beschrieben, über seine lipolytische Wirkung zur Abnahme von Adiponektin und damit zur Abnahme von IL-6 geführt haben könnte (Lago et al. 2008). Auch Stannus et al. konnten zwischen Serumkonzentrationen von IL-6 und Knorpelverlust einen Zusammenhang nachweisen, der darauf hindeutet, dass geringgradige Entzündung eine Rolle in der Pathogenese der Arthrose spielt (Stannus et al. 2010). Insgesamt müssen die Ergebnisse bzgl. IL-6 vorsichtig interpretiert werden, da die Erhebung dieses Parameters erst ab dem 01.01.2008 erfolgte und somit nur  $n = 27$  Studienteilnehmer einschloss. Außerdem bewegen sich die Schwankungen im Mittel im Normbereich.

## 6.7 Arzt-Patienten-Interaktion und Placebo-/Nocebo-Effekt

Therapeutische Zuwendungen, welche die Studienteilnehmer während der gesamten Studienzeit und verstärkt während der Fastenzeit erhielten, haben nicht nur ihre direkte spezifische Wirkung, sondern beinhalten auch mit der **Placebo**-Wirkung eine unspezifische Komponente, einen meist positiven Effekt als Ergebnis einer Erwartungshaltung oder Konditionierung aufgrund von angenehmen Erfahrungen und der Aussicht auf Erfolg (Linde et al. 2007, Weiss 2008, Colloca und Benedetti 2009). Auch das Outcome einer operativen Therapie (am Bsp. der Hüft-TEP) kann durch die präoperative Erwartungshaltung positiv beeinflusst werden (Judge et al. 2011). Selbst ohne aktive Verabreichung eines Placebos kann der Effekt auftreten (Finniss et al. 2010), d.h. auch in der Arzt-Patienten-Interaktion. Die neurobiologischen Placebomechanismen sind neben dem Morbus Parkinson mit am besten erforscht in Bezug auf das Schmerzempfinden bzw. die Wirkung von Analgetika (Benedetti et al. 2011b). Im Rahmen der neuronalen Abläufe bzgl. der Placebowirkung auf Schmerz, sind opioide, dopaminerge und cholezystokinerge Prozesse beteiligt. Worte und therapeutische Handlungen als Beispiele für soziale Stimuli beeinflussen die neuronalen Regelkreisläufe. Weiterhin wurde nachgewiesen, dass Placebos über die gleichen neuronalen Mechanismen wirken, wie das verglichene Pharmakon (Benedetti et al. 2011a), so dass man davon ausgeht, dass die kognitive/affektive Komponente dafür verantwortlich ist. Untersuchungen mittels fMRT oder PET konnten nachweisen, dass vermehrte Aktivität in bestimmten Hirnarealen vorlag, wenn eine analgetische Wirkung erwartet wurde (Amanzio et al. 2011). Diese Hirnareale sind weitestgehend mit denen zur Verarbeitung von emotionalen Prozessen identisch. Außerdem führte die Erwartung einer analgetischen Wirkung zu einer Downregulation der Regelkreisläufe des Schmerzempfindens. Umgekehrt führt das Nicht-Wissen über ein Therapeutikum dazu, dass dieses weniger effektiv wirkt, da die Placebo-Komponente entfällt (Colloca et al. 2004).

Placebowirkung kann somit ein Therapie-Outcome deutlich verbessern (Benedetti et al. 2011a, Lim und Doherty 2011). Dies könnte ebenfalls im Setting der vorliegenden Studie der Fall gewesen sein. Bereits in der interventionsfreien Phase zwischen -1 und 1 zeigten sich teilweise signifikante Veränderungen, beispielsweise die signifikante Verbesserung der Steifigkeit im WOMAC bei den Patienten mit Arthrose. Erwartungen, die durch verbale Instruktionen geschürt wurden, können zur Konditionierung beitragen, wenn sie Verbindungen zu früheren Stimuli reaktivieren (Klinger et al.

2007). Dies kann bereits bei der Informationsveranstaltung über die Studie und die zu untersuchenden Parameter bzw. Erwartungen erfolgt sein und damit zum Placebo-Effekt beigetragen haben.

Die Zuwendung und Aufmerksamkeit des Therapeuten bzw. in diesem Fall Fastenleiters, die die Teilnehmer im Rahmen der Studie mit drei Mal wöchentlichen persönlichen Einzel- und Gruppenkontakten, therapeutischen Anwendungen, gemeinsamen sportlichen Betätigungen und der Möglichkeit, jederzeit per Telefon Kontakt herzustellen, erhielten, spielt eine entscheidende Rolle bei der Placebo-Wirkung (Bernstein 1999). Alleine das positive Setting einer Konsultation kann das Outcome maßgeblich beeinflussen (Thomas 1987). In einer Studie zum Reizdarmsyndrom konnte nachgewiesen werden, dass die Patienten, die Behandlung ‚plus‘ 45-minütige Zuwendung durch den Therapeuten erhielten, im Vergleich zu den Patienten, die beobachtet bzw. ‚nur‘ behandelt wurden, die deutlichste Verbesserung ihrer Symptome angaben (3% Beobachtungsgruppe vs. 20% Behandlungsgruppe vs. 37% Patientengruppe, die Behandlung *und* Zuwendung erhielt) (Spiegel und Harrington 2008).

Insbesondere die Verbindung des Hirnareals zur Schmerzverarbeitung, des periaquäduktalen Graus, mit dem anterioren Gyrus cinguli als Verarbeitungszone von Aufmerksamkeit und Zuwendung, lässt darauf schließen, dass das Schmerzempfinden maßgeblich durch eine bessere Zuwendung durch den Therapeuten beeinflusst werden kann (Spiegel und Harrington 2008).

Im Umkehrschluss kam es möglicherweise im follow up mit Erwartung der Beendigung der Studie und im Rahmen der deutlich reduzierten Betreuung und Zuwendung zum **Nocebo**-Effekt. Dieser beschreibt eine negative Reaktion auf ein Placebo, z.B. das Auftreten von Nebenwirkungen aufgrund einer Erwartungshaltung diesbezüglich. Auch hierbei spielt die affektiv/kognitive Komponente eine entscheidende Rolle (Kong et al. 2008).

Die Optimierung der Placebo-Wirkung im Rahmen der täglichen klinischen Tätigkeit mittels Zuwendung durch das medizinische Personal könnte maßgeblich zum Therapieerfolg bei Patienten mit Arthrose beitragen, und möglicherweise mehr Auswirkungen auf das Outcome haben, als eine individuell angepasste Therapie es möglich machen könnte (Doherty und Dieppe 2009, Lim und Doherty 2011).



## 6.8 CAM-Verfahren

Die Prävalenz der Patienten mit Gonarthrose oder Coxarthrose, die **CAM** Verfahren ergänzend oder anstatt konventioneller Analgetika zur Schmerzreduktion in Anspruch nehmen, beträgt 40 %. Die Patienten zeichnen sich u.a. durch vergleichsweise höhere Schmerzintensitäten aus (Zochling et al. 2004). Allgemeinmediziner, die CAM Verfahren verschreiben, empfehlen insbesondere physikalische Maßnahmen (71%), Phytopharmaka (67%), sportliche Übungen (63%), Ernährung/Diät (62%), Massage (61%), Entspannungsübungen (55%), weniger typische CAM-Methoden wie Homöopathie (38%), Akupunktur (37%) oder TCM (18%) (Stange 2008). In der Ergotherapie stellen Akupunktur, Akupressur, Entspannungstechniken und Homöopathie die in Deutschland am häufigsten verwendeten CAM Verfahren dar (Mueller et al. 2010). Verglichen mit anderen Krankheitsbildern zeigen Patienten mit Fibromyalgie den häufigsten Gebrauch von CAM-Verfahren, gefolgt von Patienten mit RA, Arthrose und chronischen Gelenkbeschwerden (Callahan et al. 2009).

Die Forschung zu vielen CAM-Verfahren muss weiter vertieft werden, aber insgesamt kann man davon ausgehen, dass die im Rahmen der Forschung bzgl. CAM-Verfahren angewandte Methodik der „konventionellen“ Medizin in Bezug auf die Validität in nichts nachsteht (Willich 2005, Porzsolt et al. 2010).

Heilfasten wirkt aufgrund seiner Ganzheitlichkeit nicht nur auf Schmerz, Befindlichkeit und Funktion bei Patienten mit Arthrose, sondern beeinflusst den gesamten Stoffwechsel. Dies könnte sich auch positiv auf die zahlreichen mit dem Gelenkschmerz assoziierten Symptome auswirken, die laut einer niederländischen Studie insbesondere bei Patienten mit Arthrose aus weniger gebildeten Schichten oder Frauen oder generell Patienten mit vielen Komorbiditäten auftreten. Diese Patienten klagten deutlich häufiger über Schmerzen, Funktionseinschränkung, Müdigkeit und gesundheitsbezogene niedrigere Lebensqualität (Hoogeboom et al. 2012). Eine Reduktion der Komorbiditäten könnte so zu einem Benefit der Patienten beitragen.

Die erzielten Ergebnisse sind insgesamt im Zusammenhang mit einer Änderung der Lebensweise zu betrachten (mehr Aktivität, insbesondere körperliche, Änderung der Ernährungsweise, mehr Achtsamkeit in Bezug auf Veränderungen der Erkrankung, bessere Compliance) (Lützner und Million 2008).

Anhand von Daten der CHECK-Studie (Cohort Hip and Cohort Knee, einer prospektiven 10-Jahres follow up Studie in den Niederlanden mit Patienten, die mit dem Initialstadium der Arthrose zu vereinbarende Symptome aufwiesen) ließ sich zeigen,

dass Schmerzen, negative Affekte, Muskelschwäche und Vermeidungsverhalten bzgl. körperlicher Aktivität sich gegenseitig bedingen bzw. negativ beeinflussen (Holla et al. 2012). Diesen „Teufelskreis“ gilt es zu durchbrechen, was z.B. durch die Anregung zu und Begleitung bei körperlicher Aktivität, wie sie beim Heilfasten begleitend praktiziert werden sollte, erfolgen konnte. Sportliche Aktivitäten der Studienteilnehmer wurden alle zwei Tage registriert. Die Studienteilnehmer gingen oft täglich spazieren, fuhren Rad, schwammen, machten gymnastische Übungen, praktizierten „Die fünf Tibeter“, uvm. Mit einigen Gruppen fanden auch gemeinsame Wanderungen statt. Während 28-tägiger Fastentherapie nach Buchinger konnte nachgewiesen werden, dass Ausdauertraining ein wichtiger Bestandteil des Konzepts ist, im Vergleich zur Kontrollgruppe zu deutlicherer Gewichtsreduktion und nicht zu klinisch relevantem Proteinverlust führt (Steiniger et al. 2009).

### **6.9 Kritische Bemerkungen/ Probleme eines Randomized Controlled Trials (RCT) zu Ernährung**

Den „Gold Standard“ klinischer Studien stellt die doppelblinde, randomisierte Kontrollstudie dar (randomised controlled trial = RCT). Eine Studie, die sich mit Änderung von Diätregimen bzw. Fastentherapie beschäftigt, kann aus offensichtlichen Gründen nicht als RCT durchgeführt werden. Daher kann nie ganz ausgeschlossen werden, dass die erzielten Ergebnisse hauptsächlich auf den Placeboeffekt zurückzuführen sind (Benedetti 2008). Außerdem stellen Patienten, die an solchen Studien teilnehmen, womöglich nicht den Durchschnitt der Patienten mit RA/Arthrose dar. Sie bringen überdurchschnittliche Motivation mit, was wiederum den Placeboeffekt zusätzlich triggern könnte (Müller et al. 2001, Kjeldsen-Kragh 2003). In kontrollierten Studien wie der von Sköldstam et al. 2003 durchgeführten, könnte es außerdem in der randomisierten Kontrollgruppe zum Nocebo-Effekt gekommen sein, wenn Patienten sich eigentlich von der Diät viel versprochen hatten, aber nun per randomisierter Zuteilung im Rahmen der Studie die omnivore Diät fortführen sollten. Die Teilnehmer der vorliegenden Studie waren überwiegend weiblich (n = 34 vs. n = 5 männlich). Dies deckt sich mit den Beobachtungen aus anderen Studien, z.B. Kjeldsen-Kragh et al. 1991, Beer et al. 2001, Michalsen et al. 2005b. Möglicherweise kommt hier das größere Gesundheitsbewusstsein und Interesse an naturheilkundlichen Maßnahmen der Frauen zum Tragen (Uhlemann 2007a). Die Interpretation der Ergebnisse ist daher

vorwiegend auf das weibliche Geschlecht bezogen und lässt keine allgemeingültigen Aussagen zu.

Zudem müssen die Patienten bereit sein, ihren Ernährungs- und damit auch ihren Lebensstil zu verändern, was u.U. auch Veränderungen für ihr Sozialleben mit sich bringt. Dies ist eine besondere Herausforderung für Teilnehmer von Studien bzgl. Heilfasten, da die Patienten keine reguläre Ernährungsform durchführen, sondern sich von Flüssigkost ernähren und verschiedene Entgiftungsmethoden anwenden (Kjeldsen-Kragh 2003).

Außerdem ist die Überprüfung/Monitoring von Compliance in Studien, die sich mit Ernährungsformen beschäftigen, erschwert (Kjeldsen-Kragh 2003). In der Studie von Sköldstam et al. wurde versucht, dieses Problem zu minimieren, indem in den ersten drei Wochen des Untersuchungszeitraums die Mahlzeiten zentral ausgegeben wurden und im Verlauf Schulungen zu Mittelmeerdiät stattfanden. Außerdem konnten die Patienten jederzeit einen Ernährungsberater kontaktieren.

Auch in der vorliegenden Studie wurde versucht, mittels Schulungen (vorab und während der Fastenzeit) die Teilnehmer zu informieren und zu begleiten, um die Compliance zu erhöhen. Aufgrund der Tatsache, dass das Heilfasten in Gruppen von drei bis fünf Teilnehmern durchgeführt wurde, könnten auch gruppenspezifische Prozesse eine Rolle gespielt und u.a. zu einer Erhöhung der Compliance geführt haben (Schmiedel 2008, Michalsen 2009).

Es wurde zudem darauf geachtet, dass die Patienten immer von der Promovendin betreut wurden, um durch höhere persönliche Bindung die Compliance zu erhöhen. Die enge Arzt-Patienten-Beziehung spielte als Placebo (s.o.) eine maßgebliche Rolle (Bernstein 1999, Spiegel und Harrington 2008). Die drop out Rate betrug  $n = 0$ , was eine gute Compliance und Motivation der Studienteilnehmer zum Ausdruck bringt.

### **6.10 Verbesserungsvorschläge/Limitationen der Studie**

Aufgrund der oben erwähnten Bedingungen, die eine ernährungstherapeutische Studie mit sich bringt, konnte nur eine Beobachtungsstudie durchgeführt werden. Da alle Teilnehmer Heilfastentherapie durchführten und sich lediglich hinsichtlich der Erkrankung an Arthrose bzw. der Nicht-Erkrankung unterschieden, kann per definitionem nicht von einer kontrollierten Studie gesprochen werden. Dies sollte bei zukünftigen Studien dahingehend verändert werden, dass nur Patienten mit Arthrose untersucht

werden, von denen ein Arm Heilfastentherapie durchführt und der andere z.B. keiner Änderung des Essverhaltens unterzogen wird. In diesem Zusammenhang sollte auch die Fallzahl erhöht werden. Aufgrund der Fallzahl von  $n = 30$  Patienten mit Arthrose waren die Subgruppen nach Unterteilung nach Arthrosearten und Krankheitsdauer zu klein, um repräsentative Ergebnisse darzustellen. Idealerweise sollte therapeutisches Fasten über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden. Die reine Fastendauer von acht Tagen bzw. der Fastenzeitraum von 15 Tagen waren dementsprechend relativ kurz, wurden jedoch so gewählt, weil die Studie im ambulanten Setting durchgeführt wurde und in einem solchen Rahmen (Betreuung und Überwachung alle zwei Tage ambulant im Kompetenzzentrum Naturheilverfahren sowie jederzeit telefonisch; Patienten mussten teilweise weitere Fahrtwege vom Wohnort zum Kompetenzzentrum Naturheilverfahren auf sich nehmen und ergänzende Behandlungen alleine durchführen) kein längerer Zeitraum vertretbar gewesen wäre. Mit einer stationär durchgeführten Studie ließen sich diese Umstände vermeiden und es könnten längere Fastenzeiträume gewählt werden. Zukünftige Studien könnten außerdem dahingehend optimiert werden, dass der follow up Zeitraum erweitert wird, z.B. auf ein Jahr. Studien zu wiederholtem Fasten, z.B. im Rhythmus von einem oder einem halben Jahr, wären ebenfalls interessant.

In der vorliegenden Studie wie auch in vorangegangenen Studien mit Patienten mit Arthrose oder RA konnte gezeigt werden, dass Fasten einen positiven Effekt auf Schmerzen hat, die auch einige Zeit andauern. Dieser Effekt war jedoch lediglich temporär. Der Hypothese, dass im Anschluss an eine Fastenperiode durch die Umstellung der Ernährung auf ovo-lacto-vegetabile Diät die Zeit der Symptomlinderung verlängert ist, wurde bereits in einigen Studien nachgegangen. Sie bedarf jedoch weiterer Nachweise (Kjeldsen-Kragh et al. 1991, Müller et al. 2001, Schmidt et al. 2010).

Die Messung der Gelenkfunktion mittels Neutral-Null-Durchgangsmethode (NNDM) muss als relativ ungenau beschrieben werden, da das Anlegen des Winkelmessers möglicherweise um wenige Millimeter abweichend von der Messung zu anderen Zeitpunkten erfolgt sein könnte. Die Messung erfolgt jedoch immer durch die gleiche Untersucherin, so dass hierdurch der Fehler minimiert wurde. Die NNDM wurde gegenüber der Messung der Range of Motion bevorzugt, da das Kennmaß der Arthrosearten (z.B. Innenrotation für Coxarthrose) sich so genauer bestimmen ließ.

Viele Patienten wiesen als Komorbidität Fibromyalgiesyndrom auf, was sich womöglich auf die Ergebnisse, insbesondere die der Schmerzintensität, ausgewirkt haben könnte. In Zukunft sollte dies als Ausschlusskriterium diskutiert werden, um eine höhere Trennschärfe zu erzielen.

Den Patienten wurde vorgegeben den oralen Analgetikakonsum zu reduzieren, jedoch konnten sie ihre Medikation bei Bedarf einnehmen. Außerdem wurde die Dosis bei einer Patientin im follow up von ärztlicher Seite erhöht. Insgesamt müssen die Schmerzparameter daher differenziert betrachtet werden. In zukünftigen Studien sollten orale Analgetika möglichst abgesetzt werden, um den Konsum als Zielparameter der Wirksamkeit der Fastentherapie unverfälscht erfassen zu können. Die praktische Umsetzung könnte sich jedoch schwierig gestalten, da sowohl während der Entlastungstage (Kopfschmerzen durch Koffeinentzug, Spannungskopfschmerz) als auch während des Fastens orale Analgetika benötigt werden.

Die Begleitanwendungen während der Fastenzeit hätten standardisierter erfolgen können im Sinne von festen gemeinsamen sportlichen Aktivitäten und einer Festlegung einer bestimmten Anzahl von z.B. hydrotherapeutischen Anwendungen. Laborchemisch wäre die Bestimmung von TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  sinnvoll gewesen.

## 7 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden prospektiven unkontrollierten klinischen Studie wurden die Wirkungen von Heilfastentherapie nach Otto Buchinger auf Schmerzen, Befindlichkeit und Gelenkfunktion bei  $n = 30$  Patienten mit Arthrose der Kellgrenstadien I bis III untersucht. Die Studie stellt eine Fortführung der vorangegangenen Studie von Schmidt et al. dar (2010). Zusätzlich zu den in jener Studie erhobenen Parametern erfolgte in der vorliegenden Studie die Bestimmung von Carboxymethyllysin, sRAGE und IL-6 sowie die Hinzunahme von  $n = 9$  Patienten ohne Arthrose, die Heilfastentherapie durchführten. Die Geschlechterverteilung der Teilnehmer spiegelt die Tatsache wider, dass gesundheitsorientierte, präventive Angebote im Allgemeinen öfter von Frauen als von Männern wahrgenommen werden.

Die Fastenleitung muss von in Theorie und Praxis geschulten Ärzten (oder Fastenleitern anderer Ausbildung) durchgeführt werden. Die Selbsterfahrung ist für eine optimale Fastenleitung unabdingbar, um die meist unerfahrenen Teilnehmer von der Methodik zu überzeugen und das nötige hohe Maß an Selbstdisziplin zu fördern. Berufstätige Patienten wurden für die Fastenzeit von der Arbeit freigestellt, da externe Reize (auch Medien, Familie) so gut wie möglich reduziert werden sollten.

Sowohl der allgemeine Gesundheitszustand als auch die spezifischen Symptome Schmerz und eingeschränkte Gelenkfunktion der Patienten mit Arthrose konnten insbesondere während der Fastenzeit und im gesamten Studienverlauf signifikant verbessert werden. Die Patienten ohne Arthrose profitierten hinsichtlich etwaiger Schmerzen (z.B. Rückenschmerzen) und allgemeiner Befindlichkeit ebenfalls von der Therapie.

Die signifikante Reduktion der Schmerzintensität während der Fastenzeit und im gesamten Studienzeitraum zeigte sich sowohl in der globalen wie auch in den spezifisch erhobenen Schmerzskalen für Anlauf-, Bewegungs- und Belastungsschmerz (VAS). Die Patienten mit längerer Krankheitsdauer zeigten insgesamt stärkere Schmerzintensität im Vergleich zu den Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer, was im Rahmen der Sensibilitätssteigerung im ZNS verbunden mit Hyperalgesie und gestörter Aktivität der für die deszendierende Hemmung verantwortlichen Hirnareale im Rahmen der Chronifizierung von Schmerz plausibel erscheint. In der Betrachtung nach Ruhe-, Anlauf- oder Belastungsschmerz (VAS) zeigte sich der Belastungsschmerz erwartungsgemäß als der am stärksten ausgeprägte Schmerz. Auch in Fra-

gebögen konnte diese Entwicklung verifiziert werden (signifikante Reduktion im Fasten und während des gesamten Studienzeitraumes im WOMAC-Score für Schmerz). Die Beurteilung der Schmerzparameter muss jedoch differenziert erfolgen, da orale Analgetika bei Bedarf von den Teilnehmern eingenommen wurden.

Ein weiterer Therapieerfolg ließ sich für die Gelenkfunktion nachweisen: die Scores für Funktion und Steifigkeit des WOMAC-Fragebogens ließen sich im Fasten und im gesamten Studienzeitraum signifikant reduzieren. Die signifikante Verbesserung der Gelenkfunktion zeigte sich ebenfalls in der Untersuchung mittels Neutral-Null-Durchgangsmethode. Erklärungsansätze hierfür bieten zum Einen die Gewichtsreduktion, zum Anderen insbesondere eine verbesserte Gelenkperfusion, die durch stoffwechselmodifizierende Prozesse im Rahmen des Heilfastens ermöglicht wird, und zu einer verbesserten Funktion führt.

BMI und Bauchumfang ließen sich während des Fastens und im gesamten Studienzeitraum signifikant reduzieren. Über die Reduktion des viszeralen Fettgewebes und damit der Produktionsstätte von Adipokinen, wird die proinflammatorische Beeinflussung der Knorpelhomöostase wesentlich vermindert. Über diesen Mechanismus kann Heilfasten Arthrose vorbeugen bzw. die Progredienz verringern. Aufgrund der lebensstilmodifizierenden Wirkung des Heilfastens und der ergänzend durchgeführten Ernährungsschulung ließ sich ein Umdenken der Teilnehmer registrieren, das sich im gesteigerten Obst- und Gemüsekonsum sowie reduziertem Fleischkonsum im follow up zeigte und ebenfalls eine positive Wirkung auf die Progredienz der Arthrose hat. Auch signifikant reduzierte Konzentrationen von AGEs im Fastenzeitraum als Folge der geringeren exogenen Zufuhr könnten sich positiv auf Gelenkschmerz und Pathomechanismen der Arthrose ausgewirkt haben.

Stoffwechsellparameter wie Harnsäure, Transaminasen und Ketonkörper (i.U.) stiegen im Fastenzeitraum klinisch nicht relevant an und waren im follow up in jeweilige Normbereiche rückläufig. Die Entzündungsparameter CrP, Leukozyten und IL-6 zeigten im klinisch nicht relevanten Bereich Reduktion der Konzentrationen im Serum. Die Reduktion von CrP auch im follow up ist möglicherweise mit einem anhaltenden antientzündlichen Effekt des Heilfastens zu erklären.

Für die Druckschmerzschwelle, erhoben an 4 Triggerpunkten (M. trapezius, M. deltoideus, M. quadriceps femoris und M. gluteus maximus), ließen sich am 5. Fastentag tendenziell mehr Patienten mit Arthrose nachweisen, die eine im Vergleich zur baseline erniedrigte DSS aufwiesen. Dies steht im Einklang mit der zur s.g. „Fasten-

krise“ am ca. dritten bis fünften Fastentag erwiesenen erhöhten Schmerzempfindlichkeit. An weiteren Nebenwirkungen waren Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen und Hungergefühl auffällig. Die Teilnehmer boten jedoch zu keiner Zeit Symptome, die zu einem Abbruch der Studie geführt hätten. Alle  $n = 39$  Teilnehmer beendeten die Studie regulär. Entgleisungen von Elektrolyten oder Blutzucker traten im gesamten Studienverlauf nicht auf. Auch die Kreislaufparameter blieben stabil. Somit ist davon auszugehen, dass ambulant durchgeführtes Heilfasten eine sichere Option in der Therapie der Arthrose darstellt.

Aufgrund der Durchführung der Therapie in kleinen Gruppen von drei bis fünf Teilnehmern, sowie umfangreicher therapeutischer Zuwendungen (umtägige Visiten mit Anamnese, körperlicher Untersuchung, Blutentnahme, Gruppengespräch, Anwendung und Schulung, jederzeitige telefonische Erreichbarkeit), konnte vermutlich das nötige hohe Maß an Compliance, Selbstdisziplin und Durchhaltevermögen gefördert werden. Ebenso könnten die intensiven therapeutischen Zuwendungen eine bedeutende Placebo-Komponente aktiviert und damit ein besseres Outcome der Therapie bewirkt haben. Die erzielte Steigerung der Lebensqualität (SF-36) könnte zudem im Zusammenhang mit der Schmerzlinderung stehen und wurde vermutlich außerdem positiv beeinflusst durch die Erfahrung aktiv Einfluss auf die Gesundheit und den Krankheitsprogress nehmen zu können. So könnte es zu einer Verschiebung des Fokus von passivem Ertragen von chronischen Schmerzen hin zu aktivem Umgang mit der Krankheit und Optimierung der Ressourcen gekommen sein.

Insgesamt kann eine ambulante Heilfastentherapie nach Otto Buchinger eine schmerztherapeutische Option bei Arthrose sein und die Progredienz der Krankheit positiv beeinflussen. Zukünftige Studien sollten kontrolliert durchgeführt werden. Außerdem empfiehlt sich die Durchführung über einen längeren Zeitraum (sowohl Fastenzeit als auch Nachbeobachtung).



## 8 Literatur- und Quellenverzeichnis

Adam O, Fasse S, Ditrich O. 2009. Ernährung bei rheumatischen Erkrankungen. Zeitschrift für Rheumatologie 2009; 68: 549-559.

Adam O. 2006. Rheumatische Erkrankungen. In Koula-Jenik H, Kraft M, Miko M, Schulz RJ (Hrsg.). Leitfaden Ernährungsmedizin. München: Elsevier GmbH.

Adam O. 2003. Dietary fatty acids and immune reactions in synovial tissue. Eur J Med Res. 2003 Aug 20; 8 (8): 381-387.

Aggarwal BB, Shishodia S. 2004. Suppression of the nuclear factor-kappaB activation pathway by spice-derived phytochemicals: reasoning for seasoning. Ann NY Acad Sci. 2004 Dec;1030:434-41.

Ahn AC, Nahin RL, Calabrese C, Folkman S, Kimbrough E, Shoham J, Haramati A. 2010. Applying principles from complex systems to studying the efficacy of CAM therapies. J Altern Complement Med. 2010 Sep;16(9):1015-22.

Aitken RC. 1969. Measurement of Feelings Using Visual Analogue Scales. Proc R Soc Med. 1969 Oct;62(10):989-93.

Altman RD, Rosen JE, Bloch DA, Hatoum HT. 2011. Safety and efficacy of retreatment with a bioengineered hyaluronate for painful osteoarthritis of the knee: results of the open-label Extension Study of the FLEXX Trial. Osteoarthritis Cartilage. 2011 Oct;19(10):1169-75. Epub 2011 Jul 23.

Amanzio M, Benedetti F, Porro CA, Palermo S, Cauda F. 2011. Activation likelihood estimation meta-analysis of brain correlates of placebo analgesia in human experimental pain. Hum Brain Mapp. 2011 Nov 29. doi: 10.1002/hbm.21471.

Ärztegesellschaft Heilfasten und Ernährung e.V. 2002. Leitlinien zur Fastentherapie. Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 2002;9:189-198

Au RY, Al-Talib TK, Au AY, Phan PV, Frondoza CG. 2007. Avocado soybean unsaponifiables (ASU) suppress TNF-alpha, IL-1beta, COX-2, iNOS gene expression, and prostaglandin E2 and nitric oxide production in articular chondrocytes and monocyte/macrophages. Osteoarthritis Cartilage. 2007 Nov;15(11):1249-55. Epub 2007 Sep 12.

AWMF S3-Leitlinie Koxarthrose (Registernummer 033 – 001), Stand: 01.11.2009 (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/033-001.html>).

Bäcker M, Gareus IK, Knoblauch NTM, Michalsen A, Dobos GJ. 2004. Akupunktur in der Schmerztherapie – Hypothese zu adaptiven Prozessen. Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 2004;11(6):335-345.

Beer AM (Hrsg.) 2005. Stationäre Naturheilkunde. München: Urban & Fischer Verlag.

- Beer AM, Rüffer A, Balles J, Ostermann T. 2001. Verläufe des sekretorischen Immunglobulins A des Darms und Befindlichkeit von Patienten unter naturheilkundlicher Therapie und Heilfasten. *Forschende Komplementärmedizin Klassische Naturheilkunde* 2001; 8:346-353.
- Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. 1988. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*, 15: 1833-1840.
- Bellamy N. 1989. Pain assessment in osteoarthritis: Experience with the WOMAC osteoarthritis index. *Semin Arthritis Rheumatism*, 18 (supplement 2): 14-17.
- Benedetti F, Carlino E, Pollo A. 2011a. How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Jan;36(1):339-54. Epub 2010 Jun 30.
- Benedetti F, Amanzio M. 2011b. The placebo response: how words and rituals change the patient's brain. *Patient Educ Couns*. Sep;84(3):413-9. Epub 2011 May 28.
- Benedetti F. 2008. Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008;48:33-60.
- Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van den Berg WB, Bresnihan B. 2005. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Sep;64(9):1263-7.
- Bennemann M, Hönle W, Simank HG, Schuh A. 2007. Die Ursachen der Gonarthrose. So kommt es zur Gelenkzerstörung. *MMW Fortschritt Med*. Nr. 25-26/2007 (149. Jg.).
- Bierhaus A, Nawroth PP. 2002. Schlüssel zum Verständnis chronischer Erkrankungen. *Forschungsmagazin „Ruperto Carola“ der Universität Heidelberg* Ausgabe 03/2002. [http://www.uni-heidelberg.de/presse/ruca/ruca3\\_2002/bierhaus.html](http://www.uni-heidelberg.de/presse/ruca/ruca3_2002/bierhaus.html)
- Bierhaus A, Nawroth PP. 2009. Multiple levels of regulation determine the role of the receptor for AGE (RAGE) as common soil in inflammation, immune responses and diabetes mellitus and its complication. *Diabetologia*. 2009 Nov;52(11):2251-63.
- Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. 2010. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jan;18(1):24-33.
- Blanke M, Gusinde J, Dobre A, Brem MH. 2008. Wann ist das Kunstknie fällig? *MMW Fortschritt Med*. Nr. 6/2008.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. 2006. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333.

- Brenn D, Richter F, Schaible HG. 2007. Sensitization of Unmyelinated Sensory Fibers of the Joint Nerve to Mechanical Stimuli by Interleukin-6 in the Rat. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 56, No. 1, January 2007, pp 351 – 359.
- Brinkhaus B. 2010a. New Perspectives in Medicine Are Required – from CAM to Integrative Medicine. *Forsch Komplementmed* 2010;17:215-220.
- Brinkhaus B. 2010b. Case Conferences on Integrative Medicine – a New Tool to Improve Patient-Centred Care in Medicine. *Forsch Komplementmed* 2010;17:177-178.
- Brinkhaus B, Witt CM, Jena S, Linde K, Streng A, Hummelsberger J, Irnich D, Hammes M, Pack D, Melchart D, Willich SN. Physician and treatment characteristics in a randomised multicentre trial of acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee. *Complementary Therapies in Medicine* 2007; 15:180-189.
- Buchinger A, Lindner BN. 2004. *Das Original: Buchinger-Heilfasten*. Stuttgart: Karl F. Haug Verlag.
- Buchinger A. 2000. Fasting. In Novey DW et al. *Clinician's Complete Reference to Complementary & Alternative Medicine*. Mosby Verlag.
- Bühling KJ 2000. Entzündung. In Bühling KJ, Lepenies J, Witt K. 2000. *Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pathologie*. München: Urban & Fischer Verlag. 2. Auflage. S. 57 – 78.
- Büssing A, Ostermann T, Lütke R, Michalsen A. 2012. Effects of yoga interventions on pain and pain-associated disability: a meta-analysis. *J Pain*. 2012 Jan;13(1):1-9.
- Bullinger M. 1996. Assessment of health related quality of life with the SF-36 Health Survey. *Rehabilitation (Stuttg)*. 1996 Aug;35(3):XXVII-XXVII; quiz XXVII-XXIX.
- Bullinger M. 1996. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 Health Survey. *Die Rehabilitation* 35: 17–27.
- Bullinger M, Kirchberger I, Ware J. 1995. Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Journal of Public Health* Volume 3, Number 1 (1995), 21-36.
- Callahan LF, Wiley-Exley EK, Mielenz TJ, Brady TJ, Xiao C, Currey SS, et al. 2009. Use of complementary and alternative medicine among patients with arthritis. *Prev Chronic Dis* 2009;6(2).
- Calorie Restriction Society. <http://www.crsociety.org/>
- Capellino S, Cosentino M, Wolff C, Schmidt M, Grifka J, Straub RH. 2010. Catecholamine-producing cells in the synovial tissue during arthritis: modulation of sympathetic neurotransmitters as new therapeutic target. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1853-60. Epub 2010 May 24.
- Capiralla H, Vingtdeux V, Zhao H, Sankowski R, Al-Abed Y, Davies P, Marambaud P. 2012. Resveratrol mitigates lipopolysaccharide- and A $\beta$ -mediated microglial inflam-

mation by inhibiting the TLR4/NFκB/STAT signaling cascade. *J Neurochem.* 2012 Feb;120(3):461-72.

Chayanupatkul M, Honsawek S. 2010. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in plasma and synovial fluid is inversely associated with disease severity of knee osteoarthritis. *Clin Biochem* 2010;43:1133-7.

Chevalier X. 2012. Biotherapy for osteoarthritis: is it the quest of the Graal... World Congress on Debate and Consensus in Bone, Muscle and Joint Diseases, Barcelona, Spain 19-22.01.2012.

Chevalier X, Conrozier T, Richette P. 2011. Desperately looking for the right target in osteoarthritis: the anti-IL-1 strategy. *Arthritis Research & Therapy.* 2011; 13(4):124.

Chevalier X, Giraudeau B, Conrozier T, Marliere J, Kiefer P, Goupille P. 2005. Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study. *J Rheumatol.* 2005 Jul;32(7):1317-23.

Chevalier X, Marre JP, de Butler J, Hercek A. 2004. Questionnaire survey of management and prescription of general practitioners in knee osteoarthritis: a comparison with 2000 EULAR recommendations. *Clin Exp Rheumatol.* 2004 Mar-Apr;22(2):205-12.

Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttrop MJ, Hilton L, Rhodes S, Shekelle P. 2005. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med.* 2005 Sep 20;143(6):427-38.

Chopra A, Saluja M, Tillu G. 2010. Ayurveda-modern medicine interface: A critical appraisal of studies of Ayurvedic medicines to treat osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Ayurveda Integr Med.* 2010 Jul;1(3):190-8.

Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. 2008. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008 Apr;16(4):399-408.

Cleland LG, Hill CL, James MJ. 1995. Diet and arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1995 Nov;9(4):771-85.

Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Perspectives.* *Nature Rev* 2005 (6): 545-552.

Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. 2004. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2004 Nov;3(11):679-84.

Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA. 2005. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Ann Rheum Dis.* 2005 Nov;64(11):1539-41. Epub 2005 Aug 17.

Conaghan PG, Felson D, Gold G, Lohmander S, Totterman S, Altman R. 2006. MRI and non-cartilaginous structures in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14 Suppl A:A87-94.

Creamer P, Hochberg MC. 1997. Osteoarthritis. *Lancet.* 350:503-508.

Cury Y, Picolo G, Gutierrez VP, Ferreira SH. 2011. Pain and analgesia: The dual effect of nitric oxide in the nociceptive system. *Nitric Oxide*. 2011 Oct 30;25(3):243-54.

Dave M, Attur M, Palmer G, Al-Mussawir HE, Kennish L, Patel J, Abramson SB. 2008. The antioxidant resveratrol protects against chondrocyte apoptosis via effects on mitochondrial polarization and ATP production. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep;58(9):2786-97.

de Hooge AS, van de Loo FA, Bennink MB, Arntz OJ, de Hooge P, van den Berg WB. 2005. Male IL-6 gene knock out mice developed more advanced osteoarthritis upon aging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Jan;13(1):66-73.

Delco F, Michetti P, Beglinger C, Fried M, Szucs TD. 2004. Health care resource utilization and costs of NSAID-induced gastrointestinal toxicity. A population-based study in Switzerland. *Digestion* 69, 10-19. *Digestion*. 2004;69(1):10-9.

Deuse U. Arthrose (komplementärer Teil). 2006. In Dobos GJ, Deuse U, Michalsen A (Hrsg.). *Chronische Erkrankungen integrativ – Konventionelle und komplementäre Therapie*, 1. Aufl. München: Urban & Fischer.

Dobos GJ. 2008. *Die Kräfte der Selbstheilung aktivieren!* 1. Aufl. München: Sandmann Verlag.

Dobos GJ, Deuse U, Michalsen A (Hrsg.) 2006. *Chronische Erkrankungen integrativ*. Urban und Fischer Verlag. München.

Dobos GJ, Altner N, Lange S, Musial F, Langhorst J, Michalsen A, Paul A. 2006. Mind-Body-Medicine als Bestandteil der Integrativen Medizin. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz*, 49: 722-728.

Doherty M, Dieppe P. 2009. The "placebo" response in osteoarthritis and its implications for clinical practice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Oct;17(10):1255-62. Epub 2009 Apr 17.

Doss F, Menard J, Hauschild M, Kreutzer HJ, Mittlmeier T, Müller-Steinhardt M, Müller B. 2007. Elevated IL-6 levels in the synovial fluid of osteoarthritis patients stem from plasma cells. *Scand J Rheumatol*. 2007 Mar-Apr;36(2):136-9.

Drinda S, Franke S, Stoy S., Schmidt S, Wolf G, Uhlemann U. 2012. Fasting influences AGE and RAGE in Osteoarthritis (Journal to be announced).

Drinda S, Franke S, Ruster M, Petrow P, Pullig O, Stein G, Hein G. 2005. Identification of the receptor for advanced glycation end products in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005; 25: 411-413.

Drinda S, Franke S, Canet C, Petrow P, Bräuer R, Hüttich C, et al. 2002. Identification of the advanced glycation end products N-carboxymethyllysine in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:488–492.

Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. 2008. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*. 2008 Jul 31;59(2):195-206.

- Ernst E. 2003. Avocado-soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis - a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2003 Oct;22(4-5):285-8.
- Evangelou E, Valdes AM, Kerkhof HJ, et al. 2011. Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22. *Ann Rheum Dis.* 2011 Feb;70(2):349-55.
- Fahrner, H. 1991. Fasten als Therapie: Physiologie und Pathophysiologie, 2. Aufl. Stuttgart: Hippokrates-Verlag.
- Faulstich, P. 2007. Mein Weg zum Wohlfühlgewicht. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG.
- Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. 2010. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet.* 2010 Feb 20;375(9715):686-95.
- Fontán-Lozano A, López-Lluch G, Delgado-García JM, Navas P, Carrión AM. 2008. Molecular bases of caloric restriction regulation of neuronal synaptic plasticity. *Mol Neurobiol.* 2008 Oct;38(2):167-77.
- Franke S, Rüter C, Pester J, Hofmann G, Oelzner P, Wolf G. 2011. Advanced glycation end products affect growth and function of osteoblasts. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jul-Aug;29(4):650-60.
- Franke S, Siggelkow H, Wolf G, Hein G. 2007. Advanced glycation endproducts influence the mRNA expression of RAGE, RANKL and various osteoblastic genes in human osteoblasts. *Arch Physiol Biochem.* 2007 Jun;113(3):154-61.
- Freyenhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. 2006. painDETECT – a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr med Res Opin.* 22 (10): pp 1911–1920.
- Genant HK. 2012. Current status and future directions for imaging in OA. World Congress on Debate and Consensus in Bone, Muscle and Joint Diseases, Barcelona, Spain 19-22.01.2012.
- Giff AG. 1989. Visual analogue scales: measurement of subjective phenomena. *Nurs Res.* 1989 Sep-Oct;38(5):286-8.
- Graninger W, Gross WL, Raspe H. 2010. Lebensqualität bei rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol.* 69: 197-209
- Güttner C, Loth D, Uhlemann C, Meißner W. 2008. Wirksamkeit der Fußreflexzonen-therapie auf den Schmerz und die Bewegungsfunktion bei Patienten mit Gonarthrose. *Der Schmerz.* 20; S. 103.
- Hahn A. Ernährungstherapie. Power-Point-Präsentation. Lehrmaterialien für den universitären Unterricht, Naturheilverfahren und Komplementärmedizin, Medizinische Hochschule Hannover
- Handwerker HO und Schaible HG. 2006. Nozizeption und Schmerz. In Schmidt RF und Schaible HG (Hrsg.) *Neuro- und Sinnesphysiologie.* Springer Verlag Heidelberg. 2006.

Hargraves WA, Hentall ID. 2005. Analgesic effects of dietary caloric restriction in adult mice. *Pain* 114 (2005) 455–461.

Hartrick C, Van Hove I, Stegmann J, Oh C, Upmalis D. 2009. Efficacy and Tolerability of tapentadol Immediate Release and Oxycodone HCl Immediate Release in Patients Awaiting Primary Joint Replacement Surgery for End-Stage Joint Disease: A 10-day, Phase III, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo Controlled Study. *Clinical Therapeutics*. Vol 31; No.2; 2009.

Hauner H, Bramlage P, Löscher C, Jöckel KH, Moebus S, Schunkert H, Wasem J. 2008. Overweight, obesity and high waist circumference: regional differences in prevalence in primary medical care. *Dtsch Arztebl Int*. 2008 Nov;105(48):827-33.

Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DE, Rood J, Nguyen T, Martin CK, Volaufova J, Most MM, Greenway FL, Smith SR, Deutsch WA, Williamson DA, Ravussin E; Pennington CALERIE Team. 2006. Effect of 6-month caloric restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1539-48.

Hein GE, Köhler M, Oelzner P, Stein G, Franke S. 2004. The advanced glycation end product pentosidine correlates to IL-6 and other relevant inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 26: 137-141.

Hermann E, Fleischer B, Mayet WJ, Poralla T, Meyer zum Büschenfelde KH. 1989. Correlation of synovial fluid interleukin 6 (IL-6) activities with IgG concentrations in patients with inflammatory joint disease and osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1989 Jul-Aug;7(4):411-4.

Herrmann M. 2010. Tapentadol: Ein neues Analgetikum gegen starke chronische Schmerzen. In *Wissen aktuell SMKR*. Springer Verlag GmbH. 2010.

Hochberg MC. 2012a. Impact of Osteoarthritis in 2012: New Finding on Morbidity, Mortality, Pain and Pathophysiology. In *Excellence in Rheumatology Congress*, 25.-28. Januar 2012, Madrid/Spain.

Hochberg MC, Wohlreich M, Gaynor P, Hanna S, Risser R. 2012b. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2012 Feb;39(2):352-8.

Hochberg MC. 2010. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun;18 Suppl 1:S28-31.

Hönle W, Jezussek D, Bennemann M, Schuh A. 2007. Behandlung der Coxarthrose. Auf welche Therapien Verlass ist. *MMW-Fortschr.Med*. Nr. 37 Folge 135 ;149. Jg. 2007. S. 31-35.

Hönle W, Jezussek D, Fabijani R, Schuh A. 2007. Die Achsenkorrektur kann eine Endoprothese hinauszögern. *MMW-Fortschr.Med*. Nr. 25-26 Folge 135 ;149. Jg. 2007. S. 33-36.

Hoffmann B. Gesundheitsbezogene Kontrollüberzeugung und Lebensqualität bei chronisch Kranken nach stationärer Behandlung mit Integrativer Medizin eine Beobachtungsstudie. *Forsch Komplementärmed* 2004; 11:159-170.

Holla JF, van der Leeden M, Knol DL, Peter WF, Roorda LD, Lems WF, Wesseling J, Steultjens MP, Dekker J. 2012. Avoidance of Activities in Early Symptomatic Knee Osteoarthritis: Results from the CHECK Cohort. *Ann Behav Med*. 2012 Mar 13 (Epub ahead of print).

Holloszy JO, Fontana L. 2007. Caloric restriction in humans. *Exp Gerontol*. 2007 Aug;42(8):709-12. Epub 2007 Mar 31.

Hoogeboom TJ, den Broeder AA, Swierstra BA, de Bie RA, van den Ende CH. 2012. Joint-pain comorbidity, health status, and medication use in hip and knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jan;64(1):54-8.

Horne BD, May HT, Anderson JL, Kfoury AG, Bailey BM, McClure BS, Renlund DG, Lappé DL, Carlquist JF, Fisher PW, Pearson RR, Bair TL, Adams TD, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative Study. 2008. Usefulness of routine periodic fasting to lower risk of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2008 Oct 1;102(7):814-819.

Huether G, Zhou D, Schmidt S, Wiltfang J, Ruether E. 1997. Long-term food restriction down-regulates the density of serotonin transporters in the rat frontal cortex. *Biol Psychiatry*, 41 (12); 1174-1180.

Hunter DJ. 2012. Monitoring progression or remission – Implementation of biomarkers imaging, biochemical biomarkers, or both: can they provide information on the progression or remission of osteoporosis, osteoarthritis and rheumatoid arthritis? World Congress on Debate and Consensus in Bone, Muscle and Joint Diseases, Barcelona, Spain 19-22.01.2012.

Hunter DJ, Felson DT. 2006. Osteoarthritis. Clinical review. 2006. *BMJ* 2006;332:639-12.

Irnich D. 2008. Akupunktur. 4. Bad Wörishofer Naturheilkunde Symposium 2008. Thema: Chronische Rücken- und Gelenkschmerzen.

International Association for the study of Pain. <http://www.iasp-pain.org>

Jezussek D, Hönle W, Bennemann M, Schuh A. 2007. Klinisches Bild und Diagnostik der Hüftgelenksarthrose. Leitsymptom ist meist der Leistenschmerz. *MMW-Fortschr.Med*. Nr. 37 Folge 135 ;149. Jg. 2007. S. 29-31.

Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. 2003. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International



Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003 Dec;62(12):1145-55. Review.

Judge A, Cooper C, Arden NK, Williams S, Hobbs N, Dixon D, Günther KP, Dreinhofer K, Dieppe PA. 2011. Pre-operative expectation predicts 12-month post-operative outcome among patients undergoing primary total hip replacement in European orthopaedic centres. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011 Jun;19(6):659-67.

Kalitzkus V, Matthiessen PF. 2010. Personal Growth in Chronic Illness – a Biographical Case Study of Living with Fibromyalgia. *Forsch Komplementmed* 2010; 17:203-208.

Katiyar SK, Raman C. 2011. Green tea: a new option for the prevention or control of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011 Aug 10;13(4):121.

Katz JD, Agrawal S, Velasquez M. 2010. Getting to the heart of the matter: osteoarthritis takes its place as part of the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2010 Sep;22(5):512-9.

Keller U. 2006. Fastenstoffwechsel – Stresstoffwechsel. In Schauder P, Ollenschläger G. 2006. *Ernährungsmedizin – Prävention und Therapie.* Urban & Fischer Verlag.

Kerkhof HJ, Doherty M, Arden NK, et al. 2011. Large-scale meta-analysis of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms on risk of radiographic hip and knee osteoarthritis and severity of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011 Mar;19(3):265-71. Epub 2010 Dec 10.

Keßler C. Wirksamkeit komplexer Ayurveda-Therapien bei Kniegelenksarthrose. CARAKA Studie. Ergebnisse und Publikation noch ausstehend. <http://naturheilkunde.immanuel.de/forschung/aktuelle-studien.html>.

Kjeldsen-Kragh J. 2003. Mediterranean diet intervention in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:193-195.

Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF, Laerum E, Eek M, Mowinkel P, Hovi K, Førre O. 1991. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 338: 899–902.

Kleeberg U. 2009. Wie wirken Caloric Restriction und CR-Mimetika auf das humane Genom? Eine Chance für die Nutri-Genomic. In: Uhlemann C. 10. Symposium zur Ratio und Plausibilität in der Naturheilkunde, Ernährung als Chance zur Gesunderhaltung und Wiedergutmachung. *Forsch Komplementmed* 2009;16:262–269.

Klein A. 2007. Gesundheitsverhalten - Ein Vergleich von öffentlicher und fachlicher Meinung (Dissertation)). <http://d-nb.info/987327135/34>

Kleine-Gunk B. 2007. Resveratrol – Schlüssel für ein langes Leben? <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=3381>. Pharmazeutische Zeitung online, Govi-Verlag, Ausgabe 29/2007.

- Klinger R, Soost S, Flor H, Worm M. 2007. Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: a randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain* 128, 31–39.
- Klocke R. Ultrasound in Osteoarthritis. in Excellence in Rheumatology, Madrid, Spain 25-28 January 2012.
- Kloppenburg M. 2012. The management of Hand Osteoarthritis. in Excellence in Rheumatology, Madrid, Spain 25-28 January 2012.
- Kloppenburg M, Kwok WY. 2011. Hand osteoarthritis--a heterogeneous disorder. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Nov 22;8(1):22-31. doi: 10.1038/nrrheum.2011.170.
- Klussmann A, Gebhardt H, Nübling M, Liebers F, Quirós Perea E, Cordier W, von Engelhardt LV, Schubert M, Dávid A, Bouillon B, Rieger MA. 2010. Individual and occupational risk factors for knee osteoarthritis: results of a case-control study in Germany. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R88.
- Kong J, Gollub RL, Polich G, Kirsch I, Laviolette P, Vangel M, Rosen B, Kaptchuk TJ. 2008. A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic placebo effect. *J Neurosci*. 2008 Dec 3;28(49):13354-62.
- Lafeber FPJG und Mastbergen SC. 2012. Novel approaches to the therapy of osteoarthritis. In Excellence in Rheumatology, Madrid, Spanien, 25.-28. Januar 2012.
- Lago R, Gomez R, Otero M, Lago F, Gallego R, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. 2008. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Sep;16(9):1101-9. Epub 2008 Feb 7.
- Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, Pistoia V, Wei M, Hwang S, Merlino A, Emionite L, de Cabo R, Longo VD. 2012. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med*. 2012 Mar 7;4(124):124ra27.
- Leitzmann C, Müller C, Michel P, Brehme U, Triebel T, Hahn A, Laube H. 2009. Ernährung in Prävention und Therapie: Ein Lehrbuch. 2. Aufl. Stuttgart: Hippokrates Verlag. S. 300-311.
- Lim AY, Doherty M. 2011. What of guidelines for osteoarthritis? *Int J Rheum Dis*. 2011 May;14(2):136-44.
- Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. 2011. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* (2011) 54:2506–2514.
- Linde K, Witt CM, Streng A, Weidenhammer W, Wagenpfeil S, Brinkhaus B, Willich SN, Melchart D. 2007. The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain*. Apr;128(3):264-71.
- Lischka E, Lischka N. 2007. Lebenslust durch Fasten. Bad Brückenau: Dr. Lischka-Verlag.

Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. 1998. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*, 394 (6696): 897-901.

Losina E, Walensky RP, Reichmann WM, Holt HL, Gerlovin H, Solomon DH, Jordan JM, Hunter DJ, Suter LG, Weinstein AM, Paltiel AD, Katz JN. 2011. Impact of obesity and knee osteoarthritis on morbidity and mortality in older Americans. *Ann Intern Med*. 2011 Feb 15;154(4):217-26.

Lützner H. 1993. *Aktive Diätetik: Fasten, Intensivdiätetik, Ernährungstherapie*. Stuttgart: Hippokrates-Verlag.

Lützner H, Million H. 2008. *Richtig essen nach dem Fasten*. München: Gräfe und Unzer Verlag.

Maihöfner C, Nickel FT, Seifert F. 2010. Neuropathic pain and neuroplasticity in functional imaging studies. *Schmerz*. 2010 Apr;24(2):137-45.

Maillard-Lefebvre H, Boulanger E, Daroux M, Gaxatte C, Hudson BI, Lambert M. 2009. Soluble receptor for advanced glycation end products: a new biomarker in diagnosis and prognosis of chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Oct;48(10):1190-6.

Mainardi T, Kapoor S, Bielory L. 2009. Complementary and alternative medicine: herbs, phytochemicals and vitamins and their immunologic effects. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Feb;123(2):283-94; quiz 295-6.

Märker-Hermann E, Poralla T, Deuse U. 2006. *Rheumatische/degenerative Erkrankungen der Gelenke*. In Dobos GJ, Deuse U, Michalsen A (Hrsg.) *Chronische Erkrankungen integrativ*. 1. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag.

Malfait AM, Seymour AB, Gao F, Tortorella MD, Le Graverand-Gastineau MP, Wood LS, Doherty M, Doherty S, Zhang W, Arden NK, Vaughn FL, Leaveron PE, Spector TD, Hart DJ, Maciewicz RA, Muir KR, Das R, Sorge RE, Sotocinal SG, Schorsch-Petcu A, Valdes AM, Mogil JS. 2012. A role for PACE4 in osteoarthritis pain: evidence from human genetic association and null mutant phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar 22. [Epub ahead of print].

Mancuso CA, Ranawat CS, Esdaile JM, Johanson NA, Charlson ME. 1996. Indications for total hip and total knee arthroplasties. Results of orthopaedic surveys. *J Arthroplasty*. 1996 Jan;11(1):34-46.

Manheimer E, Linde K, Lao L, Bouter LM, Berman BM. 2007. Meta-analysis: acupuncture for osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):868-77.

Marotte H, Ruth JH, Campbell PL, Koch AE, Ahmed S. 2010. Green tea extract inhibits chemokine production, but up-regulates chemokine receptor expression, in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and rat adjuvant-induced arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Mar;49(3):467-79.

Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. 2005. Leptin in immunology. *J Immunol*. 2005 Mar 15;174(6):3137-42.

Menashe L, Hirko K, Losina E, Kloppenburg M, Zhang W, Li L, Hunter DJ. 2012. The diagnostic performance of MRI in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Jan;20(1):13-21.

Meyer T, Raspe H. 2010. Die Messung der Lebensqualität bei rheumatischen Erkrankungen – eine kritische Bestandsaufnahme. *Z Rheumatol* 2010. 69:203-209.

Michael JWP, Schlüter-Brust K U, Eysel P. 2010. Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. *Deutsches Ärzteblatt Jg. 107. Heft 9. 05.März 2010*.

Michalsen A. 2010a. Prolonged Fasting as a Method of Mood Enhancement in Chronic Pain Syndromes: A Review of Clinical Evidence and Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep* (2010), Apr;14(2):80-87

Michalsen A. 2010b. Integrative Medicine: The Roof, the House and the Rooms. *Forsch Komplementmed* 2010;17:215-220.

Michalsen A. 2009a. Ernährungstherapie: Königin oder Aschenputtel der Naturheilkunde und Komplementärmedizin? *Forsch Komplementärmed*,16:144-145 published online: May 22, 2009

Michalsen A, Frey U, Merse S, Siffer W, Dobos GJ. 2009b. Hunger and mood during extended fasting are dependent on the GNB3 C825T polymorphism. *Ann Nutr Metab* 2009;54:184-188.

Michalsen A, Lüdtker R, Cesur O, Afra D, Musial F, Baecker M, Fink M, Dobos GJ. 2008. Effectiveness of leech therapy in women with symptomatic arthrosis of the first carpometacarpal joint: a randomized controlled trial. *Pain*. 2008 Jul 15;137(2):452-9.

Michalsen A, Bierhaus A, Nawroth PP, Dobos GJ. 2006a. Glykotoxine und Zellaktivierung - Neuere Erklärungsmodelle zum Mechanismus präventiv wirksamer Lebensstilmodifikationen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 49(8):773-9.

Michalsen A, Kuhlmann MK, Lüdtker R, Bäcker M, Langhorst J, Dobos GJ. 2006b. Prolonged fasting in patients with chronic pain syndromes leads to late mood-enhancement not related to weight loss and fasting-induced leptin depletion. *Nutr Neurosci*. Oct-Dec;9(5-6):195-200.

Michalsen A, Lehmann N, Pithan C, Knoblauch NT, Moebus S, Kannenberg F, Binder L, Budde T, Dobos GJ. 2006c. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr* 60, 478–485.

Michalsen A, Hoffmann B, Moebus S, Bäcker M, Langhorst J, Dobos GJ. 2005a. Incorporation of fasting therapy in an integrative medicine ward: evaluation of outcome, safety, and effects on lifestyle adherence in a large prospective cohort study. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 11: 601-607.

Michalsen A, Riegert M, Lüdtker R, Bäcker M, Langhorst J, Schwickert M, Dobos GJ. 2005b. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal

microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Complement Altern Med.* 2005 Dec 22;5:22.

Michalsen A, Schneider S, Rodenbeck A, Lüdtke R, Huether G, Dobos G J. 2003a. The short-term effects of fasting on the neuroendocrine system in patients with chronic pain syndromes. *Nutritional Neuroscience*, Vol. 6 (1); 11-18.

Michalsen A, Klotz S, Lüdtke R, Moebus S, Spahn G, Dobos GJ. 2003b. Effectiveness of leech therapy in osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med.* 139:724-730.

Michalsen A, Weidenhammer W, Melchart D, Langhorst J, Saha J, Dobos GJ. 2002. Short-term therapeutic fasting in the treatment of chronic pain and fatigue syndromes – well-being and side effects with and without mineral supplements. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2002 Aug;9(4):221-7.

Miller GD, Rejeski WJ, Williamson JD, Morgan T, Sevick MA, Loeser RF, Ettinger WH, Messier SP; ADAPT Investigators. 2003. The Arthritis, Diet and Activity Promotion Trial (ADAPT): design, rationale, and baseline results. *Control Clin Trials.* 2003 Aug;24(4):462-80.

Miller LE, Grifka J, Schölmerich J, Straub RH. 2002. Norepinephrine from synovial tyrosine hydroxylase positive cells is a strong indicator of synovial inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002 Mar;29(3):427-35.

Mobasher A, Henrotin Y, Biesalski HK, Shakibaei M. 2012. Scientific evidence and rationale for the development of curcumin and resveratrol as nutraceuticals for joint health. *Int J Mol Sci.* 2012;13(4):4202-32. Epub 2012 Mar 30.

Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP. 2002. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2002 Jul 11;347(2):81-8.

Moser B, Hudson BI, Schmidt AM. 2005. Soluble RAGE: a hot new biomarker for the hot joint? *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):142-4. Epub 2005 Jun 3.

Mueller J, Paschek L, Guendling PW. 2010. Naturopathy and complementary approaches in occupational therapy. *ECIM 2010.* doi:10.1016/j.eujim.2010.09.188.

Müller H, Wilhelmi de Toledo F, Resch KL. 2001. Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review., *Scand J Rheumatol*, 30(1):1-10.

Musial F, Michalsen A, Dobos GJ. 2008. Functional Chronic Pain Syndromes and Naturopathic Treatments: Neurobiological Foundations. *Forsch Komplementmed* 2008;15:97-103.

Nationale Verzehrsstudie II. 2008. <http://www.mri.bund.de/NationaleVerzehrsstudie>.

Neuendorff F, Skerra B. 2005. Ordnungstherapie. In Beer AM (Hrsg.) 2005. Stationäre Naturheilkunde. München: Urban & Fischer Verlag.

- Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Jüni P. 2011. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ*. 2011 Mar 8;342:d1165.
- Ostermayr B. 2005. Erkrankungen des Bewegungsapparates. In Beer AM (Hrsg.) 2005. Stationäre Naturheilkunde. München: Urban & Fischer Verlag.
- Pearson KJ, Lewis KN, Price NL, Chang JW, Perez E, Cascajo MV, Tamashiro KL, Poosala S, Csiszar A, Ungvari Z, Kensler TW, Yamamoto M, Egan JM, Longo DL, Ingram DK, Navas P, de Cabo R. 2008. Nrf2 mediates cancer protection but not longevity induced by caloric restriction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Feb 19;105(7):2325-30.
- Petrella RJ, Petrella M. 2006. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006 May;33(5):951-6.
- Pischon T. 2009. Beitrag der Ernährung zur Primärprävention maligner Tumoren. In: Uhlemann C. 10. Symposium zur Ratio und Plausibilität in der Naturheilkunde, Ernährung als Chance zur Gesunderhaltung und Wiedergutmachung. *Forsch Komplementmed* 2009;16:262–269.
- Pithan C, Michalsen A. 2006. Ernährung. In Dobos GJ, Deuse U, Michalsen A (Hrsg.) 2006. *Chronische Erkrankungen integrativ*. S. 352-368.
- Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjønneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. 2008. General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359: 2105 – 20.
- Porzsolt F, Linde K, Witt C, Mühlhauser I, Runkel F, Habs M. 2010. Validity of clinical trials: are there differences between conventional and complementary alternative medicine? *Dtsch Med Wochenschr*. 2010 Jul;135(30):1503-6. Epub 2010 Jul 20.
- Potter AS, Foroudi S, Stamatikos A, Patil BS, Deyhim F. 2011. Drinking carrot juice increases total antioxidant status and decreases lipid peroxidation in adults. *Nutr J*. 2011 Sep 24;10:96.
- Pottie P, Presle N, Terlain B, Netter P, Mainard D, Berenbaum F. 2006. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! *Ann Rheum Dis*. 2006 Nov;65(11):1403-5
- Powell K. 2007. Obesity: the two faces of fat. *Nature*. 2007 May 31;447(7144):525-7.
- Punzi L, Ramonda R, Deberg M, Frallonardo P, Campana C, Musacchio E, Henrotin Y. 2012. Coll2-1, Coll2-1NO2 and myeloperoxidase serum levels in erosive and non-

erosive osteoarthritis of the hands. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Jun;20(6):557-61. Epub 2012 Mar 5.

Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G, Longo VD. 2008. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*105,8215–8220.

Rampp T. 2011. Naturheilkundliche Therapieansätze bei Rheuma: [http://www.naturundmedizin.de/pdfs/rampp\\_kettwig\\_rheuma.pdf](http://www.naturundmedizin.de/pdfs/rampp_kettwig_rheuma.pdf).

Rampp T, Michalsen A, Lüdtke R, Musial F, Kremer G, Dobos G. 2009. Schmerzlinde-dernde Wirkung von Cantharidenpflaster bei lumbaler Spinalkanalstenose. *Forsch Komplementmed* 2009; 16:246-250.

Rayman MP, Pattison DJ. 2008. Dietary manipulation in musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Jun;22(3):535-61.

Rehart S, Lehnert H.: Aktuelle Aspekte zur Arthrose. *Z Rheumatologie* 2008 S. 305 – 314.

Reichenbach S, Rutjes AW, Nüesch E, Trelle S, Jüni P. 2010. Joint lavage for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD007320.

Rössler H, Rütger W. 2007. Orthopädie und Unfallchirurgie. 19. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag.

Rossnagel K, Roll S, Willich SN. 2007. Klinische Wirksamkeit von Hagebuttenpulver bei Patienten mit Arthrose – eine systematische Übersicht. *MMW-Fortschritte der Medizin Originalien* Nr. II/2007 (149. Jg.), S. 51-56.

Sandell LJ, Rai F, Brophy R, Hashimoto S, Clohisy J. 2012. Metabolic Markers of Pro-OA and early OA in Hip and Meniscus. *World Congress on Debate and Consensus in Bone, Muscle and Joint Diseases*, Barcelona, Spain 19-22.01.2012.

Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, Bradley JD, Silver D, Jackson CG, Lane NE, Oddis CV, Wolfe F, Lisse J, Furst DE, Bingham CO, Reda DJ, Moskowitz RW, Williams HJ, Clegg DO. 2010. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1459-64.

Schaible HG, Ebersberger A, Natura G. 2011. Update on peripheral mechanisms of pain: beyond prostaglandins and cytokines. *Arthritis Res Ther*. 2011 Apr 28;13(2):210.

Schaible HG. 2010a. Die Rolle von TNF-alpha als Schmerzmediator. *Z Rheumatol*. 2010 May;69(3):237-9.

Schaible HG. 2010b. Der schmale Grat zwischen Innovation und Risiko – Ist Anti-NGF ein Schmerzmittel der Zukunft? *Schmerz* 2010. 24:559-560. DOI 10.1007/s00482-010-0993-0.

Schaible HG. 2010c. Nozizeption und Schmerz. In: Schmidt RF, Lang, F, Heckmann M. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. Springer Verlag Heidelberg.

Schaible HG, von Banchet GS, Boettger MK, Bräuer R, Gajda M, Richter F, Hensellek S, Brenn D, Natura G. 2010d. The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Apr;1193:60-9.

Schaible HG. 2009. Neurophysiologische Steuerung der Nahrungsaufnahme. In Uhlemann C. 10. Symposium zur Ratio und Plausibilität in der Naturheilkunde, Ernährung als Chance zur Gesunderhaltung und Wiedergutmachung. *Forsch Komplementmed* 2009;16:262–269.

Schaible HG. 2007. Pathophysiologie des Schmerzes. *Orthopäde* 36 Number 1 (2007): 8 – 16.

Schauder P, Ollenschläger, G. 2006. Ernährungsmedizin Prävention und Therapie, 3. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag (daraus Keller U, Stöckli R, Püschel GP. Fastenstoffwechsel – Stressstoffwechsel. S. 563-565)

Schiekofer S, Franke S, Andrassy M, Chen J, Rudofsky G, Schneider JG, von Eynatten M, Wendt T, Morcos M, Kientsch-Engel R, Stein G, Schleicher E, Nawroth PP, Bierhaus A. 2006. Postprandial mononuclear NFκB activation is independent of the AGE-content of a single meal. *Experimental Clin Endocrinol Diabetes* 114 (2006): 160 – 167.

Schiltenswolf M, Henningsen P. 2006. Muskuloskelettale Schmerzen: Diagnostizieren und Therapieren nach biopsychosozialem Konzept. 1. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag.

Schmiedel V. Heilfasten. In: Schmiedel V und Augustin M (Hrsg). Leitfaden Naturheilkunde. Methoden, Konzepte und praktische Anwendung. 5. Auflage. Elsevier GmbH München; 2008.

Schmidt S, Stange R, Lischka E, Kiehntopd M, Deufel T, Loth D, et al. 2010. Uncontrolled clinical study of the efficacy of ambulant fasting in patients with osteoarthritis *Forsch Komplementmed* 2010;17(2):87-94.

Schneider S, Schmitt G, Mau H, Schmitt H, Sabo D, Richter W. 2005. Prevalence and correlates of osteoarthritis in Germany. Representative data from the First National Health Survey. *Orthopaede.* 2005 Aug;34(8):782-90.

Schrott E. 2002. Ayurveda für jeden Tag. München: Wilhelm Goldmann Verlag.

Schuh A. 2007a. Coxarthrose – das eigene Gelenk so lange wie möglich erhalten. *MMW-Fortschr.Med.* Nr. 37 Folge 135 ;149. Jg. 2007. S. 26-27.

Schuh A, Jezussek D, Bennemann M, Hönle W. 2007b. Hüftgelenksarthrose - Von der Fehlbelastung zum Verschleiß. *MMW-Fortschr.Med.* Nr. 37 Folge 135 ;149. Jg. 2007. S. 27-28.

Schuh A, Jezussek D, Fabijani R, Hönle W. 2007c. Bleiben Sie kritisch bei der Wahl Ihrer Therapie! *MMW-Fortschr.Med.* Nr. 25-26 Folge 135 ;149. Jg. 2007. S. 31-32.



- Shakibaei M, Csaki C, Nebrich S, Mobasheri A. 2008. Resveratrol suppresses interleukin-1 $\beta$ -induced inflammatory signaling and apoptosis in human articular chondrocytes: potential for use as a novel nutraceutical for the treatment of osteoarthritis. *Biochem Pharmacol*. 2008 Dec 1;76(11):1426-39. Epub 2008 Jun 3.
- Sharif M, Shepstone L, Elson CJ, Dieppe PA, Kirwan JR. 2000. Increased serum C reactive protein may reflect events that precede radiographic progression in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis*. 2000 Jan;59(1):71-4.
- Shinmura K, Tamaki K, Saito K, Nakano Y, Tobe T, Bolli R. 2007. Cardioprotective effects of short-term caloric restriction are mediated by adiponectin via activation of AMP-activated protein kinase. *Circulation*. 2007 Dec 11;116(24):2809-17.
- Siedentopp U. 2010. Integrative Ernährungstherapie bei Arthrose und Osteoporose, *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 53, 4/2010, S. 63-66.
- Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. 2003. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:208–214.
- Sköldstam LLarsson L, Lindström FD. Effect of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1979; 8:249-55.
- Smink AJ, van den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Swierstra BA, Kortland JH, Bijlsma JW, Voorn TB, Schers HJ, Bierma-Zeinstra SM, Dekker J. 2011. "Beating osteoARThritis": development of a stepped care strategy to optimize utilization and timing of non-surgical treatment modalities for patients with hip or knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2011 Dec;30(12):1623-9.
- Spiegel D, Harrington A. 2008. What is the placebo worth? *BMJ*. 2008 May 3; 336(7651): 967–968.
- Stamm T, Health-Related Quality of Life (HRQoL) bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatolo* 2010; 69:198-202.
- Stange R, Moser C, Hopfenmueller W, Mansmann U, Buehring M, Uehleke B. 2012. Randomised controlled trial with medical leeches for osteoarthritis of the knee. *Complement Ther Med*. 2012 Feb-Apr;20(1-2):1-7. Epub 2011 Nov 15.
- Stange R, Amhof R, Moebus S. 2008. Complementary and alternative medicine: attitudes and patterns of use by German physicians in a national survey. *J Altern Complement Med*. 2008 Dec;14(10):1255-61.
- Stannus O, Jones G, Cicuttini F, Parameswaran V, Quinn S, Burgess J, Ding C. 2010. Circulating levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Nov;18(11):1441-7. Epub 2010 Sep 16.
- Statistisches Bundesamt ([http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=53895615&nummer=553&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=61537392](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=53895615&nummer=553&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=61537392))

- Stein C. 2011. Prospektive, klinische Studie zum Einfluss serieller Kaltwasserreize (Kneippscher Oberguss) auf die Lungenfunktion, die Immunabwehr und das subjektive Wohlbefinden bei gesunden Probanden. Dissertation.
- Steiniger J, Schneider A, Bergmann S, Boschmann M, Janietz K. 2009. Effects of fasting and endurance training on energy metabolism and physical fitness in obese patients. *Forsch Komplementmed*. 2009 Dec;16(6):383-90. Epub 2009 Nov 26.
- Thomas KB. 1987. General practice consultations: is there any point in being positive? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 May 9;294(6581):1200-2.
- Tindle HA, Davis RB, Phillips RS, Eisenberg DM. 2005. Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997-2002. *Altern Ther Health Med*. 2005 Jan-Feb;11(1):42-9.
- Uebelhart D. 2008. Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16 Suppl 3:S19-21.
- Uehleke B, Fritz C. 2005. Hydro-/Thermotherapie. In Beer AM (Hrsg.). *Stationäre Naturheilkunde*. München: Urban & Fischer Verlag.
- Uhlemann C. Fasten – eine schmerztherapeutische Option für Patienten mit Arthrose. 10. Symposium zur Ratio und Plausibilität in der Naturheilkunde. Ernährung als Chance zur Gesunderhaltung und Wiedergutmachung. *Forsch Komplementärmed* 2009; 16: 262-269.
- Uhlemann C. 2007a. 8. Symposium zur Ratio und Plausibilität in der Naturheilkunde. Wie die Lunge die Lebenskraft bestimmt. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2007; 14: 173-179.
- Uhlemann C, Lange U, Seidel E. 2007b. *Grundwissen Rehabilitation, Physikalische Medizin, Naturheilverfahren*. Bern: Huber-Verlag.
- Uhlemann C. 2006. Physikalische Schmerzmedizin; In: Schiltenswolf M, Henningsen P (Hrsg.): *Muskuloskeletale Schmerzen*, Köln, Deutscher Ärzte-Verlag, S. 240-252.
- Uhlemann C. 2004a. 5. Symposium zur Ratio und Plausibilität in der Naturheilkunde. Rückenschmerz – Konservative Konzepte unter naturheilkundlichem Aspekt. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2004; 11: 235-236.
- Uhlemann C. 2004b. Physikalische Schmerztherapie. *Akt Rheumatol*. 29: 207 – 210.
- Vacariu G. 2010. Schmerzchronifizierung und –dysfunktion: Evidenz zu Diagnostik und Therapie. *Phys Med Rehab Kuror* 2010;20:266-273.
- Valdes AM, Doherty SA, Zhang W, Muir KR, Maciewicz RA, Doherty M. 2012. Inverse relationship between preoperative radiographic severity and postoperative pain in patients with osteoarthritis who have undergone total joint arthroplasty. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Feb;41(4):568-75.
- Valdes AM, Spector TD. 2011. Genetic epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jan;7(1):23-32.

- Valdes AM, Spector TD. 2009. The contribution of genes to osteoarthritis. *Med Clin North Am.* 2009 Jan;93(1):45-66.
- Van Spil E, Wesseling J, Lafeber F. 2012. Large-scale assessment of biochemical markers for osteoarthritis: an analysis in CHECK. *World Congress on Debate and Consensus in Bone, Muscle and Joint Diseases, Barcelona, Spain 19-22.01.2012.*
- Varady KA, Hellerstein MK. 2008. Do calorie restriction or alternate-day fasting regimens modulate adipose tissue physiology in a way that reduces chronic disease risk? *Nutrition Reviews*, Volume 66, Issue 6, pages 333–342, June 2008.
- Varady KA, Hellerstein MK . 2007. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *Am J Clin Nutr.* 86(1):7-13.
- Vazquez E, Kahlenbach J, von Banchet GS, König C, Schaible HG, Ebersberger A. 2012. Spinal interleukin-6 is an amplifier of arthritic pain. *Arthritis Rheum.* 2012 Jan 13. doi: 10.1002/art.34384.
- Verri WA Jr, Cunha TM, Parada CA, Poole S, Cunha FQ, Ferreira SH. 2006. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? *Pharmacol Ther.* 2006 Oct; 112 (1): 116-138.
- Vlassara H, Striker GE. 2011. AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 May 24;7(9):526-39.
- Walach H. 2010a. Integrative Medizin – die Kolonialisierung des Anderen und die Notwendigkeit des ganz Anderen. *Forsch Komplementmed* 2010;17:4-6.
- Walach H. 2010b. Complementary? Alternative? Integrative? *Forsch Komplementmed* 2010;17:215-220.
- Wang C, Schmid CH, Hibberd PL, Kalish R, Roubenoff R, Rones R, McAlindon T. 2009. Tai Chi is effective in treating knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov 15;61(11):1545-53.
- Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, Reichenbach S, Trelle S. 2010. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ.* 2010 Sep 16;341:c4675.
- Weiss T. 2008. Placebowirkung in der Schmerztherapie. *Ärzteblatt Thüringen* 2008, 19 (10), 568-571.
- White A, Foster NE, Cummings M, Barlas P. 2007. Acupuncture treatment for chronic knee pain: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Mar;46(3):384-90.
- Wilhelmi de Toledo F, Buchinger A, Burggrabe H, Gaisbauer M, Hölz G, Kronsteiner W, Kuhn C, Lischka E, Lischka N, Lütznert H, May W, Melchart D, Michalsen A, Müller H, Peper E, Resch KL, Ritzmann-Widderich M, Wessel A, Wichert H, Stange R. 2002. Leitlinien zur Fastentherapie. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 9: 189-198.
- Wilhelmi de Toledo F: 2006. Heilfasten; In: Koula-Jenik H, Kraft M, Miko M, Schulz RJ (Hrsg.): *Leitfaden Ernährungsmedizin*. München: Elsevier GmbH, S. 242-249.

- Wilhelmi de Toledo F, Klepzig H. 1994. Kurze Geschichte des Fastens. *Ärztezeit-schrift für NHV*. 1994, Heft 4, 35. Jahrgang, S. 250-258.
- Willich SN. 2005. Opportunities of conventional evaluation in complementary and alternative medicine. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich*. 2005;99(4-5):307-11.
- Witasek A, Traweger CH, Gritsch P, Kogelnig R, Trötscher G. 1996. Influence of basic mineral salts on human organism while on standardized nutritional conditions. *Erfahrungsheilkunde* 1996; 45(8):477-488.
- Witt C, Brinkhaus B, Jena S et al. 2005. Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee. a randomized trial. *Lancet*. 366:136-143.
- Zochling J, March L, Lapsley H, Cross M, Tribe K, Brooks P. 2004. Use of comple-mentary medicines for osteoarthritis—a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:549-554.
- Yuan PW, Liu DY, Chu XD, Hao YQ, Zhu C, Qu Q. 2010. Effects of preventive ad-ministration of juanbi capsules on TNF-alpha, IL-1 and IL-6 contents of joint fluid in the rabbit with knee osteoarthritis. *J Tradit Chin Med*. 2010 Dec;30(4):254-8.
- Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, Herrero-Beaumont G, Kirschner S, Leeb BF, Lohmander LS, Mazières B, Pavelka K, Punzi L, So AK, Tuncer T, Watt I, Bijlsma JW. 2010. EULAR evidence-based recommenda-tions for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:483-489.
- Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, Dincer F, Dziedzic K, Hauselmann HJ, Kaklamanis P, Kloppenburg M, Lohmander LS, Maheu E, Martin-Mola E, Pavelka K, Punzi L, Reiter S, Smolen J, Verbruggen G, Watt I, Zimmermann-Gorska I; ESCISIT. 2009. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):8-17. Epub 2008 Feb 4.
- Zhang W, Doherty M. 2006. EULAR recommendations for knee and hip osteoarthritis: a critique of the methodology. *Br J Sports Med*. 2006 Aug;40(8):664-9.
- Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Jordan K, Kaklamanis P, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Swoboda B, Varatojo R, Verbruggen G, Zimmermann-Gorska I, Dougados M. 2005. EULAR evi-dence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Includ-ing Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669–681.

## **9 Anhang**

### **9.1 Erhebungs- und Informationsmaterialien (beigefügt auf CD)**

#### **9.1.1 Organisation**

- Patienteninformation und schriftliche Einwilligungserklärung
- Übersicht zeitlicher Ablauf Studienzeit (Beispiel)
- Ein- und Ausschlusskriterien
- Literaturempfehlungen für Studienteilnehmer und Kontaktdaten der Promovendin
- Kontrollblatt Studienverlauf

#### **9.1.2 Informationsmaterialien**

- Power-Point-Präsentation: Einführung ins Heilfasten und Information zur Studie
- Übersicht inhaltlicher Ablauf Studienzeit (Beispiel)
- Einkaufsliste
- Medikamentenliste
- Begleitanwendungen
- Power-Point-Präsentation: Fasten-Methodik und Nachfastenzeit
- Power-Point-Präsentation: Fastentherapie (Buchinger A., Lehrmaterialien für den universitären Unterricht, Naturheilverfahren und Komplementärmedizin, Medizinische Hochschule Hannover)
- Power-Point-Präsentation: Ernährungstherapie (Hahn A., Lehrmaterialien für den universitären Unterricht, Naturheilverfahren und Komplementärmedizin, Medizinische Hochschule Hannover)

#### **9.1.3 Erhebungsmaterialien**

- Übersicht aller Untersuchungen
- Anamnese-/Untersuchungsbogen

- VAS global
- VAS spezifisch
- Pressure Pain Threshold und Bauchumfang
- painDETECT® (Pfizer©)
- Medikamenteneinnahme
- Neutral-Null-Durchgangsmethode
- SF-36
- WOMAC
- dietary history

## 9.2 Danksagung

Diese Arbeit entstand im Zeitraum von Juli 2007 bis Dezember 2012 am Kompetenzzentrum Naturheilverfahren und im Funktionsbereich Rheumatologie der Universitätsklinik Jena. An dieser Stelle möchte mich allen danken, die mich bei der Erstellung meiner Arbeit unterstützt haben:

In tiefer Verbundenheit möchte ich mich bei meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Christine Uhlemann (1946 – 2010), bedanken, die mir das Thema überlassen und mich intensiv und engagiert fachlich betreut hat. Ihre einzigartige, herzliche Persönlichkeit hat mich nicht nur als Medizinerin, sondern auch als Mensch tiefgehend geprägt, und ich bin dankbar, eine Lehrerin wie sie erlebt haben zu dürfen. Sie wird schmerzlich vermisst, aber durch ihr Wirken wird sie immer weiter leben.

Mein herzlichster Dank gilt ebenso meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Peter Oelzner, kommissarischer Leiter des Funktionsbereiches Rheumatologie & Osteologie der Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinik Jena, der sich ohne zu Zögern bereit erklärt hat, meine Dissertation ab Januar 2011 weiter zu betreuen und sich mit außerordentlichem Engagement und Fachwissen in mein Thema eingearbeitet und mir wertvolle Unterstützung in der Schreibphase meiner Arbeit gegeben hat.

Frau Dorit Loth gebührt mein herzlichster Dank für die unermüdliche Hilfe bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse, die Unterstützung bei der grafischen Umsetzung und die immerwährende Motivation in allen Phasen der Arbeit.

Ilona Zufelde möchte ich herzlich für die zuverlässige organisatorische Mitbetreuung im Rahmen der Durchführung der Arbeit danken.

Christiane Manitz gilt ebenso mein herzlicher Dank für die organisatorische Mitbetreuung im Rahmen der Beendigung der Dissertation.

Herrn Dr. med. Sebastian Schmidt danke ich sehr herzlich für die Erarbeitung und Überlassung des Studiendesigns, die fachliche Einarbeitung in die Durchführung der Studie, die Bereitschaft jederzeit fachlich und organisatorisch beratend zur Verfügung zu stehen und die gemeinsamen Teilnahmen an Tagungen und Kongressen.

Herrn Andre Franke und Herrn Jörg Leidenfrost danke ich für die in wenigen Fällen (Verhinderung aufgrund Praktischem Jahr) nötige Hilfe bei Blutentnahmen und der Erhebung anamnestischer Daten.

Herrn Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Kiehntopf, Kommissarischem Direktor des Institutes für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, möchte ich für die freundliche Unterstützung bei der Analyse der Laborwerte danken.

Außerdem gilt mein Dank Frau PD Dr. rer. nat. Sybille Franke und den Mitarbeitern des Labors für Rheumatologie für die Unterstützung in der Analyse und Auswertung der AGE/RAGE-Serologie.

Diesbezüglich möchte ich mich auch bei dem Ehepaar Dr. med. Françoise Wilhelmi de Toledo und Raimund Wilhelmi, Geschäftsführer der Klinik Buchinger Bodensee GmbH, für die finanzielle Unterstützung bedanken.

Herrn Dr. med. Stefan Drinda, Chefarzt der Klinik Buchinger Bodensee GmbH, danke ich herzlich für die Idee der Analyse von AGE/RAGE, die fachliche Unterstützung diesbezüglich sowie in Bezug auf die gesamte Arbeit und dafür, dass ich mit allen Fragen immer ein offenes Ohr und Unterstützung fand.

Dem Ehepaar Dr. med. Eva und Dr. med. Norbert Lischka, Dr. med. Wernicke und Dipl. Oecotroph. Peter Faulstich danke ich für die lehrreiche und zugleich erholsame Zeit im Rahmen meiner Selbsterfahrung 2007 in der Fastenklinik Dr. von Weckbecker, Bad Brückenau, und für die Bereitschaft jederzeit beratend zur Verfügung zu stehen.

Ein großer Dank und allergrößter Respekt gilt „meinen“ Patienten für die Teilnahme an der Studie, der damit verbundenen Disziplin und dem zeitlichen Aufwand sowie dem Vertrauen, das sie in mich gesetzt haben.

Den Hausärzten und ambulanten Fachärzten der Studienteilnehmer möchte ich herzlich für ihre Kooperation danken. Durch ihre Unterstützung konnten Ruhe-EKGs, Röntgenaufnahmen und orthopädische Diagnostik vor Studienbeginn zusammengetragen werden.

Außerdem gilt mein Dank den Kollegen des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Jena für die radiologische Diagnostik im Vorfeld der Studie.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Frauke und Eckard Stoy und meinen Großeltern Gisela Daberkow und Karl-Heinz Stoy, danke ich aus tiefstem Herzen für ihre Liebe und das in mich gesetzte Vertrauen. Ihre unermüdliche Motivation und ihr Zuspruch sowie die finanzielle Unterstützung im Rahmen von Urlaubssemestern zur Durchführung der Studie und Zusammenschrift waren für die Arbeit von unerlässlichchem Wert.

Herzlich danken möchte ich auch allen, die mich auf diesem Weg begleitet haben:

Meinen Schwestern Corinna und Friederike Stoy, Dr. med. Carina Orth, Dr. med. Maria Löschau, Dr. med. Esther Heinicke-Riedel und Familie, Dr. med. Franziska Heu-



chel und Familie, Christine Filkorn, Claudia Walther, Dr. phil. Catharina Casper, dem Spanischstammtisch Jena, Dr. med. Claudia Stein, Roman Gherman, Stefanie Thees, Lisa Günther und Dr. rer. nat. Rahila Bhat. Heide Eckert gilt mein besonderer Dank für die Hilfe beim Erstellen des Layouts. Claudia und Torsten Laub gilt ein großer Dank für das Korrekturlesen des Manuskripts.

### 9.3 Lebenslauf

#### Persönliche Daten

---

Geburtsdatum und – ort	08.11.1982, Bremerhaven
Familienstand	ledig, keine Kinder
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	ev.-luth.

#### Beruflicher Werdegang

---

08/2011 – aktuell	Assistenzärztin Innere Medizin, Ev. Krankenhaus Alsterdorf, Hamburg
02/2011 – 07/2011	Assistenzärztin Innere Medizin, Regio Klinik, Elmshorn

#### Promotion

---

07/2007 – 12/2012	Thema „Prospektive unkontrollierte klinische Studie zur Wirksamkeit von ambulantem Heilfasten nach Otto Buchinger auf Schmerz, Befindlichkeit, Gelenkfunktion und paraklinische Entzündungsparameter bei Patienten mit Arthrose“; Frau Prof. Dr. med. Christine Uhlemann, Kompetenzzentrum für Naturheilverfahren, Klinik für Innere Medizin II (1946 – 2010), und Herr Prof. Dr. med. Peter Oelzner, Abteilung Rheumatologie & Osteologie, Klinik für Innere Medizin III der Friedrich-Schiller-Universität Jena
09/2007 – 08/2008	klinisches Forschungsjahr zur Datenerhebung im Rahmen der Promotion

#### Weiterbildung/Kongressteilnahmen

---

09/2012	5. Europäischer Kongress für Integrative Medizin (ECIM), Florenz, Italien
07/2012	Notarzkurs, Westerland, Sylt
03/2012	Sonografie Abdomen, Salzburg, Österreich
01/ 2012	Kongress “Excellence in Rheumatology” (EiR), Madrid, Spanien
12/ 2011	Symposium Naturheilkunde, wiss. Leitung Prof. Michalsen, Charité-Universitätsmedizin Berlin

- 12/ 2010 3. Europäischer Kongress für Integrative Medizin (ECIM), Berlin
- 09/2008 10. Summer School für klassische Naturheilverfahren, Klinik Buchinger Bodensee GmbH, Überlingen
- 08/2007 Selbsterfahrung Heilfasten (einwöchiges Fasten für Gesunde), Malteser Klinik von Weckbecker, Fachklinik für Naturheilverfahren, Bad Brückenau

Tagungen der Ärztesgesellschaft Heilfasten und Ernährung e.V.:

- 06/2011 Klinik Buchinger Bodensee GmbH in Kooperation mit den Internationalen Kneippaktionstagen, Überlingen
- 11/2009 Zentrum für naturheilkundliche Forschung der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
- 11/2008 Klinik Blankenstein, Hattingen
- 06/2008 Schloss Warnsdorf Klinik Dr. Scheele, Warnsdorf/Ratekau
- 11/2007 Immanuel-Krankenhaus, Rheumaklinik und Zentrum für Naturheilkunde, Berlin-Wannsee

Symposien zur Ratio und Plausibilität in der Naturheilkunde, ausgerichtet durch Frau Prof.Dr. med. Christine Uhlemann, Universitätsklinikum Jena:

- 12/2008 „Ernährung als Chance zur Gesunderhaltung und Wiedergutmachung“
- 12/2007 „Schlaf – Wächter des leibseelischen Friedens“
- 12/2006 „Wie die Lunge die Lebenskraft bestimmt“
- 12/2005 „Der Darm – Dirigator über leibliches Wohl und Übel“

Publikationen und Präsentationen

- 09/ 2012 Drinda S, Franke S, Stoy K, Schmidt S, Uhlemann C, Wolf G. Posterpräsentation und Abstract “Fasting influences circulating AGE and RAGE levels in osteoarthritis.” 5<sup>th</sup> European Congress of Integrative Medicine, Florenz, Italien.  
  
(Abstract) European Journal of Integrative Medicine Volume 4, Supplement 1, Page 134, September 2012. doi:10.1016/j.eujim.2012.07.785.
- 01/2012 Schmidt S, Stoy K, Loth D, Stange R, Lischka E, Oelzner P, Hochhaus A, Uhlemann C.

- Posterpräsentation "Fasting therapy in Osteoarthritis". Excellence in Rheumatology, Madrid, Spanien.
- (Abstract) Schmidt S and Stoy K et al. Fasting therapy in osteoarthritis. Rheumatology 2012, Vol. 51: i29.
- 01/ 2012 Schmidt S, Stoy K, Loth D, Stange R, Lischka E, Oelzner P, Hochhaus A, Uhlemann C. Poster und Abstract „Fasting in Osteoarthritis“. World Congress on Debates & Consensus in Bone, Muscle and Joint Diseases Barcelona, Spanien 2012. Abstracts. A-55.
- 10/2011 Schmidt S, Stoy K, Loth D, Stange R, Lischka E, Oelzner P, Hochhaus A, Uhlemann C. Posterpräsentation "Fasting therapy in Osteoarthritis". 4th European Congress for Integrative Medicine, Berlin.
- 06/2011 Schmidt S, Stoy K. Vortrag „Ambulantes Heilfasten bei Patienten mit Arthrose – Ergebnisse einer klinischen Studie“. Preisvortrag des Maria Buchinger Preises, Tagung ÄGHE, Überlingen.
- 11/2009 Stoy K, Uhlemann C. Vortrag „Fasten als Schmerztherapie bei Arthrose“ Touristik und Caravaning Messe, Leipzig.
- 12/2008 Uhlemann C. Vortrag „Fasten – eine schmerztherapeutische Option für Patienten mit Arthrose.“ 10. Symposium zur Ratio und Plausibilität in der Naturheilkunde, Universitätsklinikum Jena.
- 09/2008 Stoy K, Uhlemann C. Vortrag „Arthrose und Fasten - Heilfasten bei Gon-, Cox- & Polyarthrose“. 10. Summerschool für klassische Naturheilverfahren, Klinik Buchinger Bodensee GmbH, Überlingen.
- 06/2008 Uhlemann C. Vortrag „Prospektive, unkontrollierte klinische Pilotstudie zur Wirksamkeit des ambulanten Heilfastens auf Schmerz, Befindlichkeit und Gelenkfunktion bei Patienten mit Arthrose“. Tagung ÄGHE, Warnsdorf/Ratekau.

## Studium

---

04/2010	2. Staatsexamen, Approbation
08/2008 – 07/2009	Praktisches Jahr
- 04/2009 – 07/2009	3. Tertial: Chirurgie – Hospital University Kebangsaan, Malaysia (DAAD-Stipendiatin)
- 02/2009 – 03/2009	2. Tertial, Pädiatrie – Royal Childrens´ Hospital, University of Queensland, Australien
- 12/2008 – 01/2009	2. Tertial, Pädiatrie – Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität, Jena
- 08/2008 – 07/2009	1. Tertial: Innere Medizin – Kreiskrankenhaus Rudolstadt
07/2007 – 08/2008	klinisches Forschungsjahr (Promotion)
02/2005 – 06/2005	Auslandssemester – Università degli Studi di Padova, Padua, Italien (ERASMUS- Stipendiatin)
10/2004 – 07/2010	Klinisches Studium, Friedrich-Schiller-Universität, Jena
10/2002 – 07/2004	Vorklinisches Studium, Friedrich-Schiller-Universität, Jena

## Schulische Ausbildung

---

10/1993 – 06/2002	Heinrich-Heine-Gymnasium, Mettmann. Abiturnote 1,6
-------------------	--

## Weiteres

---

Stipendiatin der Melton Foundation	seit 2004; Teilnahme an internationalen Symposien (China, Chile, Deutschland, USA, Indien). Koordination des Symposiums 2007 in Deutschland
EDV Kenntnisse	Microsoft Office (Word, Excel, Power Point), Adobe InDesign
Fremdsprachenkenntnisse	Englisch (fließend), Italienisch (fließend), Spanisch (fortgeschritten), Französisch (fortgeschritten)
Sonstige Interessen	Interkultureller Austausch, Gitarrenspiel, Yoga

Hamburg, 20.12.2012

Katrin Stoy

#### 9.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Frau Prof. Dr. med. C. Uhlemann (1946 – 2010), wissenschaftliche Betreuerin der Dissertation bis 12/2010, Leiterin des Kompetenzzentrums Naturheilverfahren, Universitätsklinikum Jena,

Herr Prof. Dr. med. P. Oelzner, wissenschaftlicher Betreuer der Dissertation ab 01/2011, kommissarischer Leiter des Funktionsbereiches Rheumatologie & Osteologie, Universitätsklinikum Jena,

Herr Oberarzt Dr. med. Dr. nat. M. Kiehntopf, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Universitätsklinikum Jena,

Frau Dr. rer. nat. S. Franke, Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinikum Jena,

Herr Dr. med. S. Drinda, Chefarzt der Klinik Buchinger Bodensee GmbH, Überlingen,  
Frau D. Loth, Medizintechnische Assistentin am Kompetenzzentrum Naturheilverfahren, Universitätsklinikum Jena,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Hamburg, 20.12.2012

Katrin Stoy