

**Einfluss einer Nährstoffsupplementierung auf
Krankheitsaktivität und Nährstoffstatus von Patienten mit
rheumatoider Arthritis**

**Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover**

zur Erlangung des Grades

DOKTORIN DER NATURWISSENSCHAFTEN

Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation

von

M.Sc. Janina Willers

geboren am 27. Januar 1982 in Hildesheim

2011

Referent: Prof. Dr. Andreas Hahn

Korreferent: Prof. Dr. Henning Zeidler

Tag der Promotion: 17.08.2011

Kurzzusammenfassung

Im Rahmen einer zwölfwöchigen placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Interventionsstudie wurde der Einfluss einer Nährstoffsupplementierung mit 1,35 g ω -3-Fettsäuren, 600 μ g Vitamin A, 90 mg Vitamin E, 3 mg Kupfer und 75 μ g Selen auf die Krankheitsaktivität sowie verschiedene Parameter der Nährstoffversorgung von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) untersucht.

In die Auswertung wurden die Daten von 64 Probanden mit RA einbezogen. Zwischen Verum- und Placebogruppe bestanden zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Ernährung, den Body Mass Index und das Alter. Das Studienkollektiv wies zu Interventionsbeginn im Mittel eine niedrige Krankheitsaktivität auf (DAS 28: $3,43 \pm 1,1$). Diese konnte durch die zwölfwöchige Nährstoffsupplementierung im Gesamtkollektiv nicht weiter gesenkt werden. Ein deutlicher Effekt ergab sich hingegen, wenn nur die Probanden mit einer zumindest mittleren Krankheitsaktivität in die Auswertung einbezogen wurden. Hier konnte der DAS 28 um 0,4 Punkte reduziert werden. Verschiedene krankheitsspezifische Parameter (u. a. Zahl der geschwollenen und druckempfindlichen Gelenke, Morgensteifigkeit) sanken im Interventionsverlauf gegenüber Placebo moderat, aber nicht signifikant ab. Dies kann vermutlich darauf zurückgeführt werden, dass die wesentlichen Entzündungsprozesse des hier untersuchten Kollektivs infolge der etablierten pharmakologischen Behandlung bereits gut kontrolliert waren.

Die Serumkonzentrationen der antiinflammatorisch wirksamen Eicosapentaensäure sowie von Vitamin E stiegen während der Intervention signifikant an (+151,7%, $p < 0,001$ bzw. +22,2%, $p = 0,002$), wohingegen die Konzentration an proinflammatorisch wirksamer Arachidonsäure signifikant sank (-23,9%, $p < 0,001$). Auch in der Placebogruppe kam es zu einer signifikanten Abnahme der Arachidonsäure-Konzentration (-12%, $p = 0,032$). Durch die Supplementierung ergab sich bei den Nährstoffen Vitamin A, Selen und Kupfer eine leichte, aber nicht signifikante Verbesserung des Versorgungsstatus, während die Konzentration der selen- und kupferabhängigen antioxidativ wirksamen Enzyme Glutathionperoxidase und Superoxiddismutase signifikant ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,014$) erhöht werden konnte, gleichbedeutend mit einer gestiegenen antioxidativen Abwehr. In der Verumgruppe wurde zudem eine signifikante Senkung der Triglyceridkonzentrationen von $1,43 \pm 0,63$ mmol/l auf $1,32 \pm 0,57$ mmol/l ($p = 0,049$) beobachtet. Keine Veränderung dieser Werte zeigte sich in der Placebogruppe.

Insgesamt war die untersuchte add-on-Supplementierung dazu in der Lage, den Nährstoffstatus kritischer und krankheitsrelevanter Nährstoffe bei RA-Patienten zu verbessern und damit den Bestand antioxidativer und kardioprotektiver Faktoren zu erhöhen.

Demgegenüber ist der adjuvante Einfluss der Mikronährstoffe auf die Krankheitsaktivität vor dem Hintergrund der inzwischen zur Verfügung stehenden Pharmaka weniger bedeutsam.

Schlagworte: rheumatoide Arthritis, Krankheitsaktivität, ω -3-Fettsäuren, Antioxidanzien

Abstract

The objective of this randomized, placebo-controlled, double-blind intervention study was to examine the influence of a daily supplementation containing 1.35 g ω -3 fatty acids, 600 μ g vitamin A, 90 mg vitamin E, 3 mg copper, and 75 μ g selenium, in combination with a diet low in arachidonic acid, on disease activity and various nutrient supply parameters in patients with RA. Data from 64 subjects were included in this analysis. At baseline, there were no significant differences in terms of diet, body mass index, and age between the verum and placebo groups. Mean disease activity at intervention start was comparatively low (DAS 28: 3.43 ± 1.1) and could not be further reduced. However, only when subjects were involved with an at least average disease activity a more pronounced effect was found. In this case, DAS 28 decreased by 0.4 points. Several disease-specific parameters (including the number of swollen and tender joints, and morning stiffness) decreased slightly but not significantly during the intervention period. This can probably be attributed to the fact that the main inflammatory processes of the collective examined were already well controlled due to established pharmacological treatment.

Plasma concentrations of the anti-inflammatory fatty acid eicosapentaenoic acid and vitamin E were significantly increased during the study (+152%, $p < 0.001$ and +22%, $p = 0.002$, respectively), while the concentrations of pro-inflammatory arachidonic acid reduced significantly (-24%, $p < 0.001$). In the placebo group, there was also a significant decrease in arachidonic acid concentration (-12%, $p = 0.032$). After supplementation, the nutrient status of vitamin A, selenium and copper slightly but not significantly improved, while the concentrations of selenium and copper-dependent antioxidant enzymes Glutathione peroxidase and Superoxide dismutase significantly increased ($p < 0.001$ and $p = 0.014$, respectively), equivalent with an increased antioxidant defence. In the verum group, a significant reduction of triglyceride levels from 1.43 ± 0.63 mmol/l to 1.32 ± 0.57 mmol/l ($p = 0.049$) was observed. No changes in triglyceride levels were found in the placebo group.

By way of conclusion, it can be stated that the add-on supplementation was able to improve the nutritional status of critical and disease-related nutrients in RA patients. Thus, antioxidant and cardioprotective factors increased. In contrast, the adjuvant effect of micronutrients on disease activity in the context of the now available drugs is less important.

Keywords: rheumatoid arthritis, disease activity, ω -3 fatty acids, antioxidants

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung / Zielsetzung.....	1
2	Rheumatoide Arthritis	4
2.1	Klinik	4
2.2	Klassifikation der rheumatoiden Arthritis	4
2.3	Ätiologie und Pathogenese	7
2.3.1	Immunkaskade.....	7
2.3.2	Proinflammatorische Zytokine in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis	12
2.3.3	Eicosanoide in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis	15
2.3.3.1	Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen	15
2.3.3.2	Eicosanoide der 2er und 4er Serie	16
2.3.3.3	Eicosanoide der 3er und 5er Serie	19
2.3.3.4	Physiologische Wirkungen der aus Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren gebildeten Eicosanoide.....	20
2.3.4	Reaktive Sauerstoffspezies in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis....	21
2.3.4.1	Allgemeine Bedeutung und Auswirkungen reaktiver Sauerstoffspezies....	21
2.3.4.2	Bedeutung und Auswirkungen reaktiver Sauerstoffspezies bei rheumatoider Arthritis.....	23
2.4	Diagnostik und Verlaufskontrolle.....	24
2.4.1	C-reaktives Protein.....	24
2.4.2	Blutsenkungsgeschwindigkeit.....	25
2.4.3	Rheumafaktoren.....	26
2.4.4	Antikörper gegen cyklische citrullinierte Peptide.....	26
2.4.5	Blutbild	27
2.4.6	DAS 28.....	27
2.5	Epidemiologie	29
2.6	Risikofaktoren – Genetik, Lebensstil und Ernährung.....	30
2.6.1	Genetische und hormonelle Faktoren.....	30
2.6.2	Lebensstil.....	31
2.6.3	Ernährung	31
2.7	Kardiovaskuläre Komorbidität bei rheumatoider Arthritis	34
3	Therapie der rheumatoiden Arthritis.....	39
3.1	Wirksamkeitskriterien eines Therapie-Ansprechens.....	39
3.2	Medikamentöse Therapie.....	40
3.2.1	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs	40
3.2.2	Biologika	41
3.2.3	Nichtsteroidale Antirheumatika.....	42

3.2.4	Glucocorticoide	43
3.2.5	Sonstige Maßnahmen	44
3.3	Ernährungsmedizinische Therapie	45
3.3.1	Omega-3-/Omega-6-Fettsäuren und rheumatoide Arthritis.....	45
3.3.1.1	Struktur, Stoffwechsel und Funktion	45
3.3.1.2	Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf physiologische und inflammatorische Prozesse	48
3.3.1.3	Interventionsstudien zur Supplementierung mit EPA und DHA.....	50
3.3.2	Antioxidanzien und rheumatoide Arthritis	55
3.3.2.1	Vitamin E.....	55
3.3.2.2	Selen.....	57
3.3.2.3	Kupfer	59
3.3.2.4	β -Carotin / Vitamin A	59
3.3.3	Bedeutung von Diätetik bei rheumatoider Arthritis	63
4	Eigene Untersuchung	64
4.1	Ziel der Interventionsstudie	64
4.2	Studiendesign	65
4.3	Studienablauf.....	66
4.4	Auswahlkriterien.....	67
4.4.1	Einschlusskriterien	67
4.4.2	Ausschlusskriterien	67
4.5	Ablauf der Untersuchungen.....	69
4.6	Material und Methoden	69
4.6.1	Beschreibung der Erhebungsinstrumente.....	69
4.6.1.1	Anthropometrische Daten.....	71
4.6.1.2	Erhebung klinischer Befunde, Gewinnung der Blutproben.....	72
4.6.1.3	Referenzwerte der erfassten kardiovaskulären Blutparameter	75
4.6.1.4	Berechnung des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos	75
4.7	Studienpräparat und Dosierung	77
4.8	Statistische Verfahren	78
4.8.1	Fallzahlberechnung, biometrische Planung	78
4.8.2	Deskriptive und analytische Statistik	78
5	Ergebnisse	81
5.1	Beschreibung Studienkollektiv	81
5.1.1	Anzahl der untersuchten Probanden und Ursachen für einen Studienausschluss.....	81
5.1.2	Alter und anthropometrische Daten	82

5.2	Erkrankungsspezifische Kenndaten	84
5.3	Weitere Erkrankungen und Begleitmedikation.....	87
5.4	Kardiovaskuläres Risikoprofil	89
5.5	Ernährungsgewohnheiten	95
5.5.1	Allgemeines Ernährungsverhalten.....	95
5.5.2	Ernährungserhebung – Erfassung der Nährstoffzufuhr.....	96
5.6	Einfluss der Intervention auf die Krankheitsaktivität	100
5.6.1	DAS 28.....	100
5.6.2	Weitere Aktivitätsparameter	104
5.6.3	Zytokine	108
5.7	Einfluss der Intervention auf die Nährstoffversorgung	110
5.7.1	Arachidonsäure und Eicosapentaensäure	110
5.7.2	Vitamin E.....	111
5.7.3	Vitamin A und Retinol bindendes Protein	113
5.7.4	Selen und Glutathionperoxidase	114
5.7.5	Kupfer und Superoxiddismutase	116
5.8	Einfluss der Intervention auf das Lipidprofil.....	118
6	Diskussion	121
6.1	Einfluss der Intervention.....	122
6.1.1	Einfluss der Intervention auf die Krankheitsaktivität - DAS 28 -	122
6.1.2	Eignung des Parameters DAS 28.....	125
6.1.3	Einfluss der Intervention auf weitere Parameter der Krankheitsaktivität.....	127
6.1.3.1	Morgensteifigkeit.....	127
6.1.3.2	Zahl druckempfindlicher und geschwollener Gelenke.....	129
6.1.3.3	C-reaktives Protein.....	130
6.1.3.4	Blutsenkungsgeschwindigkeit.....	132
6.1.3.5	Zytokine	133
6.2	Nährstoffversorgung und Ernährungsstatus des untersuchten Kollektivs	136
6.2.1	Eicosapentaensäure und Arachidonsäure	140
6.2.2	Dosierung der ω -3-Fettsäuren im Prüfpräparat	142
6.2.3	Mikronährstoffe – Vitamin A, Vitamin E, Kupfer und Selen	143
6.2.4	Dosierung der Mikronährstoffe im Prüfpräparat.....	145
6.3	Kardiovaskuläres Risikoprofil	147
6.3.1	Berechnung des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos	148
6.3.2	Methodische Schwächen der SCORE-Deutschland-Risikotabellen.....	150
6.3.3	Auswirkungen der Intervention auf das kardiovaskuläre Risiko	151
6.4	Bewertung der Untersuchung unter weiteren methodischen Gesichtspunkten	153

6.4.1	Untersuchtes Kollektiv	153
6.4.2	Dropout-Rate.....	154
6.4.3	Fleischarme Ernährung	155
6.5	Fazit.....	157
7	Literaturverzeichnis.....	159
8	Anhang	192

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Interaktion zwischen CD4 ⁺ -T-Zelle und Antigen-präsentierender Zelle [Bernhard und Villiger 2001].....	9
Abbildung 2: Zellarmes Bindegewebe der normalen Synovialschleimhaut (links); Massiv verdickte Synovialis mit zellreichem Infiltrat (rechts) [Bernhard und Villiger 2001]	10
Abbildung 3: Pathogenese der rheumatoiden Arthritis (eigene Darstellung)	11
Abbildung 4: Nomenklatur der Substituenten am Cyclopentanring der Prostaglandine [Habermehl et al. 2008, S. 579]	17
Abbildung 5: Struktur von Eicosanoiden der 2er Serie [modifiziert nach Simmons et al. 2004]	17
Abbildung 6: Umwandlung der Arachidonsäure in die verschiedenen Eicosanoide der 2er und 4er Serie [modifiziert nach Calder 2006].....	18
Abbildung 7: Umwandlung der Eicosapentaensäure in die verschiedenen Eicosanoide der 3er und 5er Serie [modifiziert nach Calder 2006].....	19
Abbildung 8: DAS 28 Krankheitsaktivitätsindex	28
Abbildung 9: Pathophysiologische Faktoren atherosklerotischer Veränderungen bei rheumatoider Arthritis (eigene Darstellung)	36
Abbildung 10: Synthese langkettiger ω -3- und ω -6-Fettsäuren aus Linol- und α -Linolensäure [modifiziert nach Koletzko et al. 2007; Burdge und Calder 2005; Guesnet et al. 2004]	47
Abbildung 11: Altersverteilung im Kollektiv (n=64) zu Studienbeginn (t0)	82
Abbildung 12: DAS-28-Werte des Kollektivs (n=64) zu Studienbeginn (t0)	84
Abbildung 13: Anzahl der eingenommenen antirheumatischen Medikamente und Häufigkeitsverteilung im Kollektiv (n=64) zu Studienbeginn (t0).....	86
Abbildung 14: Prozentualer Anteil der Probanden mit einer Nährstoffzufuhr unterhalb der DACH-Referenzwerte	99
Abbildung 15: Korrelation des DAS 28 zum Zeitpunkt t0 mit den DAS-28-Differenzen zwischen den Untersuchungszeitpunkten (t12-t0) in der Verumgruppe	103
Abbildung 16: AA- und EPA-Konzentration im Serum zu den Untersuchungszeitpunkten t0 und t12 in der Verum- und Placebogruppe	111

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zuordnung rheumatischer Erkrankungen in vier Kategorien [Zeidler 2008, S. 407ff]	5
Tabelle 2: ACR-Klassifikationskriterien für die Diagnose der rheumatoiden Arthritis in der Revision von 1987 [Arnett et al. 1988].....	6
Tabelle 3: Wirkungen der proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-1 und IL-6 im Rahmen der RA-Pathogenese.....	14
Tabelle 4: Pro- und antiinflammatorische Effekte von Eicosanoiden [Schmitz und Ecker 2008; Calder 2006; Ströhle et al. 2005; Laufer 2002, S. 17ff].....	20
Tabelle 5: EULAR Response-Kriterien in Abhängigkeit vom DAS-28-Ausgangswert [Andresen und Hülsemann 2006, S. 8].....	39
Tabelle 6: Derzeit in Deutschland zugelassene Biologika zur Behandlung von rheumatoider Arthritis.....	41
Tabelle 7: Einteilung verschiedener NSAR nach Substanzklassen [modifiziert nach Krüger und Gromnica-Ihle 2008, S. 201ff; Mutschler et al. 2008, S. 236ff].....	43
Tabelle 8: Die wichtigsten ω -3- und ω -6-Fettsäuren mit den entsprechenden Strukturformeln	45
Tabelle 9: Interventionsstudien zur Supplementierung mit ω -3-Fettsäuren oder Fischöl bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.....	51
Tabelle 10: Interventionsstudien zur Supplementierung mit Antioxidanzien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.....	61
Tabelle 11: Angaben über die Probenart und Messmethode der erfassten Blutparameter ...	74
Tabelle 12: Einteilung der Altersgruppen für die Berechnung des 10-Jahres-Risikos	76
Tabelle 13: Zusammensetzung und Dosierung der über die Verumpäparate verabreichten Nährstoffe im Vergleich mit den DACH-Referenzwerten.....	77
Tabelle 14: Kriterien und Auswahl der verwendeten statistischen Testverfahren.....	79
Tabelle 15: Gründe für einen Studienabbruch bzw. -ausschluss	82
Tabelle 16: Anthropometrische Daten des Studienkollektivs (n=64) im Studienverlauf	83
Tabelle 17: DAS-28-Klassifikation und Häufigkeitsverteilung innerhalb der Verum- und Placebogruppe	85

Tabelle 18: Anwendungshäufigkeit der unterschiedlichen antirheumatischen Therapieformen innerhalb der Verum- und Placebogruppe zu Studienbeginn (t0).....	86
Tabelle 19: Prävalenzen von Begleiterkrankungen im Kollektiv (n=64) zu Studienbeginn (t0)	87
Tabelle 20: Art und Häufigkeit der Begleitmedikationen im Kollektiv (n=64) zu Studienbeginn (t0).....	88
Tabelle 21: Übersicht und Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren im Kollektiv (n=64) zu Studienbeginn (t0)	89
Tabelle 22: BMI-Klassifikation innerhalb der Verum- und Placebogruppe zu Studienbeginn (t0).....	90
Tabelle 23: Einteilung des Taillenumfanges hinsichtlich des gesundheitlichen Risikos in der Verum- und Placebogruppe zu Studienbeginn (t0)	91
Tabelle 24: Korrelationen zwischen dem errechneten 10-Jahres-Risiko und weiteren kardiovaskulären sowie krankheitsspezifischen Parametern im Kollektiv (n=57) zu Studienbeginn (t0)	94
Tabelle 25: Angaben zur Einhaltung der fleischarmen Ernährung zu t6 und t12.....	95
Tabelle 26: Zufuhr an mehrfach ungesättigten Fettsäuren des Studienkollektivs (n=61).....	97
Tabelle 27: Zufuhr an Mikronährstoffen des Studienkollektivs (n=61).....	98
Tabelle 28: DAS 28 (Absolutwerte und Differenzen) im Studienverlauf in der Verum- und Placebogruppe	100
Tabelle 29: DAS 28 (Absolutwerte und Differenzen) im Studienverlauf in der Verum- und Placebogruppe unter Beachtung eines initialen DAS 28 >3,2.....	102
Tabelle 30: Parameter der Krankheitsaktivität im Studienverlauf in Verum- und Placebogruppe	105
Tabelle 31: Korrelation zwischen den Krankheitsaktivitätsparametern im Kollektiv (n=64) zu Studienbeginn (t0)	107
Tabelle 32: Zytokin-Konzentrationen im Studienverlauf innerhalb der Verum- und Placebogruppe	108
Tabelle 33: Korrelationen der Zytokin-Ausgangsspiegel (TNF- α , IL-6) mit anderen Parametern der Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (t0)	109
Tabelle 34: EPA/AA-Quotient zu den Untersuchungszeitpunkten (t0 und t12) in der Verum- und Placebogruppe	110

Tabelle 35: Anteil der Probanden unterhalb des präventiven Vitamin-E-Schwellenwertes..	112
Tabelle 36: Serumkonzentrationen an Vitamin E im Studienverlauf.....	113
Tabelle 37: Serumkonzentrationen an Vitamin A und RBP im Studienverlauf.....	114
Tabelle 38: Anteil der Probanden innerhalb der Selen-Referenzbereiche nach Combs 2005	115
Tabelle 39: Serumkonzentrationen an Selen im Studienverlauf.....	115
Tabelle 40: Serumaktivität an Glutathionperoxidase im Studienverlauf.....	116
Tabelle 41: Serumkonzentrationen an Kupfer im Studienverlauf	117
Tabelle 42: Serumaktivität an Superoxiddismutase im Studienverlauf.....	117
Tabelle 43: Serum-Lipidwerte (Absolutwerte und Differenzen) im Studienverlauf in der Verum- und Placebogruppe.....	119
Tabelle 44: Vergleich eigener Erhebungsdaten mit Literaturdaten hinsichtlich der Ausgangswerte geschwollener und druckempfindlicher Gelenke in den Verum- und Placebogruppen	130

Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure, C20:4 ω -6
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACR	American College of Rheumatology
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
ALA	Alpha-Linolensäure, C18:3 ω -3
APC	Antigen-präsentierende Zelle
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD4	cluster of differentiation (Oberflächenantigene, T-Zell-Corezeptor)
CCP AK	Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide
COX	Cyclooxygenase, Synonym: Prostaglandin-H-Synthase (PGHS)
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
Cu	Kupfer
C20	Fettsäure mit 20 C-Atomen
DACH	Deutsche, Österreichische, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung
DAS 28	Disease Activity Score, Krankheitsaktivitätsindex
DBD	Diastolischer Blutdruck
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DHA	Docosahexaensäure, C22:6 ω -3
DIfE	Deutsches Institut für Ernährungsforschung
DMARD	Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPA	Docosapentaensäure, C22:5 ω -6
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELAM	endothelial leucocyte adhesion molecule, Adhäsionsmolekül
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
eNOS	endotheliale NO-Synthase
EPA	Eicosapentaensäure, C20:5 ω -3
EULAR	European league against rheumatism
Feki	Freiburger Ethikkommission international
FFQ	Food-Frequency-Questionnaire, Verzehrshäufigkeitsfragebogen
FS	Fettsäure
GCP	Good clinical practice
GPx	Glutathionperoxidase
GSH ⁺	reduzierte Form der Glutathionperoxidase
GSSH	oxidierte Form der Glutathionperoxidase
H ₀	Nullhypothese

H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HEPE	Hydroxyeicosapentaensäure
HETE	Hydroxyeicosatetraensäure
HPEPE	Hydroperoxyeicosapentaensäure
HPETE	Hydroperoxyeicosatetraensäure
HDL	high density lipoprotein, Lipoproteine hoher Dichte
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
ICAM	intercellular adhesion molecule, Adhäsionsmolekül
IE	Internationale Einheiten
IL	Interleukine
IP	Interphalangealgelenk (Gelenke zwischen Knochen der Fingerglieder)
ITT	Intention-to-Treat
k.A.	keine Angabe
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
Konz.	Konzentration
LA	Linolsäure, C18:2 ω-6
LDL	low density lipoprotein, Lipoproteine geringer Dichte
ln	natürlicher Logarithmus
L-OO•	Lipidperoxyradikal
LOX	Lipoxygenase
Lp(a)	Lipoprotein a
LPS	Lipopolysacharid
LT	Leukotrien
n	Anzahl der Probanden
MCP	Metacarpophalangealgelenk (Fingergrundgelenk)
MHC	major histocompatibility complex
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
MMP	Matrixmetalloproteinasen
Mn	Mangan
MRI	Max Rubner Institut
MTX	Methotrexat
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
MW	Mittelwert
NADP	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NADPH	reduzierte Form von NADP
NF-κB	Nukleärer Faktor kappa B, Transkriptionsfaktor
NO	Nitric Oxide (Stickstoffmonoxid)
NRS	numerical rating scale, numerische Einschätzungsskala
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NVS II	Nationale Verzehrsstudie II
OH•	Hydroxylradikal

$O_2\bullet^-$	Superoxidanion
1O_2	Singulett-Sauerstoff
ONOO ⁻	Peroxynitrit
OR	Odds Ratio (Assoziationsmaß zwischen zwei Variablen)
oxLDL	oxidiertes low density lipoprotein
p	Signifikanzniveau
PAI-1	Plasminogen Aktivator Inhibitor-1
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PG	Prostaglandin
PGG ₂	Endoperoxid Prostaglandin G
PGHS	Prostaglandin-H-Synthase; Synonym: Cyclooxygenase (COX)
PIP	proximales Interphalangealgelenk (Fingermittelgelenk)
PLA ₂	Phospholipase A ₂
PPAR α	Peroxisomenproliferator-aktivierter-Rezeptor- α
PUFA	polyunsaturated fatty acid (mehrfach ungesättigte Fettsäure)
r	Korrelationskoeffizient
RA	Rheumatoide Arthritis
RABBIT	Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie
RADAI	Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index
RAI	Ritchie Articular Index
RANK	receptor activator of NFkappaB
RANKL	receptor activator of NFkappaB ligand
RBP	Retinol bindendes Protein
RF	Rheumafaktor
ROS	reactive oxygen species, reaktive Sauerstoffspezies
RR	Relatives Risiko (Maß für die Bedeutung eines Risikofaktors)
SAA	Serum Amyloid A
SBD	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SOD	Superoxiddismutase
t0, t6, t12	Zeitpunkt Basisuntersuchung, nach 6 und nach 12 Wochen
TC	total Cholesterol, Gesamtcholesterol
TG	Triglyceride
TH1, TH2	T-Helferzellen
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor alpha
TX	Thromboxan
VAS	visuelle Analogskala
VCAM	vascular cell adhesion molecule, Adhäsionsmolekül
VEGF	vascular endothelial growth factor, Wachstumsfaktor
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
ω -3, ω -6	Omega-3- bzw. Omega-6-Fettsäuren
Zn	Zink

1 Einleitung / Zielsetzung

Die rheumatoide Arthritis (RA) gehört zu den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, die mit einem Entzündungsgeschehen verbunden sind. In den westlichen Industrienationen leiden etwa 0,5-1,0% der Bevölkerung an einer RA. Damit bildet sie die mit Abstand häufigste Form der entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen, wobei Frauen im Schnitt zwei- bis dreimal häufiger betroffen sind als Männer [Genth 2002].

Pathophysiologisch handelt es sich bei der RA um eine chronische, in Schüben verlaufende Entzündung der Gelenkinnenhaut (Synovialitis), die langfristig mit der Zerstörung des Gelenkknorpels und der gelenknahen Knochen einhergeht. Für die RA charakteristisch ist die polyartikuläre Manifestation, das heißt der Befall mehrerer Gelenke, besonders an Hand und Fingergrund. Daneben lassen sich bei etwa der Hälfte der Patienten extraartikuläre Veränderungen beobachten.

Vielfach hat sich gezeigt, dass RA-Patienten eine hohe kardiovaskuläre Komorbidität und Komortalität aufweisen [Young et al. 2007; Solomon et al. 2003; Goodson et al. 2002]. Als möglicher Ansatzpunkt für einen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Komplikationen und RA kann das entzündliche Geschehen beider Erkrankungen angenommen werden. Dabei wird RA jedoch auch als unabhängiger Risikofaktor für eine beschleunigte koronare Herzkrankheit angesehen [Kaplan 2006].

Zu den derzeit gängigen pharmakologischen Therapiemaßnahmen bei RA gehören insbesondere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD), Glucocorticoide und Biologika. Diese Wirkstoffgruppen werden in der Regel unmittelbar nach der Diagnosestellung im Rahmen einer aggressiven Initialtherapie verabreicht und können so den Krankheitsverlauf bis hin zur klinischen Remission maßgeblich beeinflussen [Aletaha und Smolen 2009]. Die dauerhafte Einnahme einiger dieser Medikamentengruppen ist aber mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen und Folgeerkrankungen verbunden.

Auch ernährungsmedizinische Maßnahmen spielen im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes bei RA eine Rolle. Auf Grundlage der pathophysiologischen Mechanismen bei der Krankheitsentstehung basiert die diätetische Beeinflussung auf der gezielten Zufuhr von antiinflammatorisch wirksamen Nahrungsfaktoren (ω -3-Fettsäuren) und Antioxidanzien (u. a. Vitamin E).

Die antientzündliche Wirkung der ω -3-Fettsäuren beruht darauf, den endogenen Arachidonsäuregehalt und damit die Synthese von pro- bzw. antiinflammatorischen Eicosanoiden über Cyclooxygenasen und Lipxygenasen gezielt zu beeinflussen [Calder 2008]. In verschiedenen Studien der letzten Jahre konnte gezeigt werden, dass durch die gezielte Supplementierung von ω -3-Fettsäuren eine Verbesserung der klinischen Symptomatik bei RA erreicht wurde [Bahadori et al. 2010; Dawczynski et al. 2009; Goldberg und Katz 2007; Adam et al. 2003a]. Zu den günstigen Effekten auf klinische Parameter gehörten unter anderem eine bessere Beweglichkeit befallener Gelenke, ein Rückgang der Morgensteifigkeit sowie eine Abnahme von Entzündungsparametern [Berbert et al. 2005; Volker et al. 2000; Kremer et al. 1995; Kremer et al. 1990; Cleland et al. 1988].

Infolge der entzündlichen Prozesse bei RA kommt es darüber hinaus zu einem erhöhten Anfall reaktiver Sauerstoffspezies, womit der Verbrauch an Antioxidanzien steigt. Dies wiederum hat ein Absinken der Antioxidanzien-Konzentration in den betroffenen Geweben zur Folge, was zu einer weiteren Verstärkung des oxidativen Stresses führen kann [Karatas et al. 2003], wodurch das Entzündungsgeschehen potenziert und Gewebe- und Knorpelschäden längerfristig begünstigt werden. Untersuchungen mit RA-Patienten wiesen darauf hin, dass die Vitamin-E-Plasmaspiegel sowie die Konzentration von Vitamin E in der Gelenkflüssigkeit deutlich erniedrigt waren. Zum Teil war die Vitamin-E-Konzentration bei Arthritikern etwa fünffach niedriger als bei Gesunden [Fairburn et al. 1992; Blake und Winyard 1991]. Dies lässt darauf schließen, dass Rheumatiker einen gegenüber Gesunden erhöhten Grundbedarf an Antioxidanzien aufweisen.

Aus ernährungsphysiologischer Sicht wird immer wieder die Frage aufgeworfen, welche Wirkungen durch Ernährungsmaßnahmen überhaupt zu erwarten sind. Vielfach gelten auch bei diätetischen Behandlungen von RA ausschließlich klinische Maßstäbe. Tatsächlich aber ist die Bedeutung diätetischer Maßnahmen im Sinne einer an die besonderen Erfordernisse der Betroffenen angepassten Ernährung hervorzuheben [Hahn und Ströhle 2007]. Für den Nutzen einer Ernährungstherapie bei RA können daher folgende Kriterien berücksichtigt werden:

1. Ausgleich eines krankheitsbedingten Mehrbedarfs bzw. eines durch die Erkrankung hervorgerufenen Nährstoffdefizites (am Beispiel RA: krankheitsbedingter Mehrbedarf an Antioxidanzien infolge des vermehrt auftretenden oxidativen Stresses).
2. Günstige Beeinflussung von Stoffwechselprozessen und Krankheitsaktivität - diätetischer Zweck (am Beispiel RA: Vermeidung von Nahrungsbestandteilen, die RA-

Symptome verstärken oder auslösen können (Eliminationsdiät); gezielte Beeinflussung der Eicosanoidproduktion durch die Zufuhr von ω -3-Fettsäuren).

3. Vorbeugung und Vermeidung von Begleit- oder Folgeerkrankungen im Rahmen der Sekundär- und Tertiärprävention (am Beispiel RA: Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos u. a. durch die Verbesserung des Lipidprofils) [Hahn und Ströhle 2007; Keyßer 2001].

Diese Wirksamkeitskriterien diätetischer Behandlung bilden den Ausgangspunkt des hier vorgestellten Studienvorhabens. Im Rahmen der hier beschriebenen Studie wurden die Effekte eines Nährstoffsupplements mit physiologischen Mengen an ω -3-Fettsäuren und verschiedenen antioxidativ wirksamen Mikronährstoffen (Vitamin E, Vitamin A, Kupfer, Selen) bei Personen mit RA untersucht. Ein Ziel der Untersuchung war es, eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptomatik sowie laborchemischer Biomarker zu erzielen. Gleichzeitig wurde auch der Fragestellung nachgegangen, inwieweit die spezifische Nährstoffversorgung der Probanden durch die Gabe des Präparates verbessert werden konnte. Darüber hinaus sollte anhand etablierter Parameter festgestellt werden, ob die Probanden ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen. Die Interventionsstudie wurde als randomisierter, placebokontrollierter, doppelblinder Parallelgruppenvergleich über einen Zeitraum von zwölf Wochen durchgeführt.

Im Folgenden wird ein thematischer Überblick über das Krankheitsbild der RA gegeben, wobei beispielsweise die Pathogenese, Klassifikation und Diagnose sowie die Maßnahmen zur pharmakologischen und diätetischen Behandlung aufgezeigt werden. Dabei wird insbesondere auf die Bedeutung von ω -3-Fettsäuren und antioxidativ wirksamen Substanzen bei RA eingegangen. Nach einer Beschreibung der verwendeten Materialien und Methoden zu den in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen folgt die Darstellung der Ergebnisse. Abschließend wird das Studienvorhaben hinsichtlich der Fragestellung und Vergleichbarkeit mit anderen Studien sowie der methodischen Limitationen kritisch diskutiert.

2 Rheumatoide Arthritis

2.1 Klinik

Die rheumatoide Arthritis (auch chronische Polyarthritits genannt) ist eine entzündliche systemische Autoimmunerkrankung mit weitgehend unklarer Ätiologie. Als charakteristisch für die rheumatoide Arthritis (RA) wird eine chronische, in Schüben verlaufende oder unter Umständen remittierende Entzündung der Gelenkinnenhaut (Synovialitis) angesehen, die langfristig mit der Zerstörung des Gelenkknorpels und der gelenknahen Knochen einhergeht.

Die Entzündung führt über eine erosive Synovialitis zur Gelenkdestruktion und Deformität [Kuipers und Zeidler 2008, S. 497ff]. Zumeist ist ein polytopes (mindestens 3 Gelenke) und symmetrisches (beidseitiges) Befallsmuster der Gelenke erkennbar. Betroffene Gelenke sind meist Fingermittel- oder -grundgelenke, Hand- und Zehengrundgelenke. Die großen Gelenke (Hüft-, Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke) sind selten auch schon in der Frühphase der Erkrankung betroffen [Schneider et al. 2007]. Bei 30-50% der Betroffenen sind allerdings Gelenkschäden röntgenologisch bereits im ersten Erkrankungsjahr erkennbar [Genth 2002].

Druckschmerzhaftigkeit und synovitische Weichteilschwellung sowie eine ausgeprägte und lang andauernde morgendliche Steifigkeit (Morgensteifigkeit), die mindestens 60 Minuten andauert, sind charakteristische Symptome der Synovialitis, die in einer aktiven Phase der Erkrankung auftreten. Darüber hinaus liegen nicht selten unspezifische und Grippe-ähnliche Allgemeinsymptome (Fieber, Ermüdbarkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme) begleitend vor [Schneider et al. 2007].

Außerhalb der Gelenke können im weiteren Verlauf Sehnen (Tendinitis), Sehnenscheiden (Tendosynovialitis) und Schleimbeutel, seltener aber Gefäße, Häute, Augen oder innere Organe von einem entzündlichen Befall betroffen sein [Gromnica-Ihle et al. 2001].

Langfristig können Fehlstellungen und Gelenkinstabilitäten an Händen und Füßen entstehen. Darüber hinaus verschlechtern sich häufig die Beweglichkeit, Kraft und Funktionsfähigkeit (z. B. Greifen, Laufen) der betroffenen Gelenke und verursachen möglicherweise Behinderungen und Invalidität [Genth 2002].

2.2 Klassifikation der rheumatoiden Arthritis

Den vielfältigen rheumatischen Krankheitsbildern liegen die Manifestation am Stütz- und Bindegewebe des Bewegungsapparates sowie seltener eine systemische Beteiligung des Bindegewebes innerer Organe (z. B. Herz, Gefäße, Lunge, Leber, Darm und ZNS) zugrunde. Da über 400 verschiedene, rheumatische Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie existieren, kann eine erste grobe Einteilung in vier Gruppen geschehen:

- entzündlich-rheumatisch,
- degenerativ-rheumatisch,
- weichteilrheumatisch bzw. extraartikulär-rheumatisch,
- pararheumatisch.

Die vielfach verwendete Zuordnung der einzelnen rheumatischen Erkrankungen in vier Kategorien veranschaulicht Tabelle 1.

Gemäß modernen Auffassungen kann auch eine Einteilung nach Gesichtspunkten der

- Ätiologie (entzündlich, infektiös, degenerativ, metabolisch),
- Lokalisation (z. B. Gelenke, Sehnen, Bursae, Muskulatur, Wirbelsäule) und der
- Symptomatologie erfolgen [Zeidler 2008, S. 407ff].

Tabelle 1: Zuordnung rheumatischer Erkrankungen in vier Kategorien [Zeidler 2008, S. 407ff]

Kategorie	Erkrankungen
entzündlich-rheumatisch	Rheumatoide Arthritis Juvenile Arthritis (Arthritis im Kindesalter) Spondyloarthritis Psoriasis-Arthritis Spondylitis ancylosans (Synonym: Morbus Bechterew) systematischer Lupus erythematodes Gefäßentzündung Kollagenosen (Bindegewebserkrankungen) Vaskulitiden
degenerativ-rheumatisch	Arthrosen Gonarthrose (Arthrose des Kniegelenks) Coxarthrose (Arthrose des Hüftgelenks) Arthrosen der Wirbelsäulen
weichteil-rheumatisch / extraartikulär	Fibromyalgie-Syndrom Tendopathien (Reizzustände an Sehnen und Gelenkkapselansätzen)
pararheumatisch	Osteoporose Gicht

Andere Erkrankungen innerhalb des so genannten rheumatischen Formenkreises wie der systemische Lupus erythematodes, Spondyloarthritis mit peripherem Gelenkbefall, aber auch viral induzierte Arthritis können mit der RA insbesondere im Frühstadium verwechselt werden [Kuipers und Zeidler 2008, S. 497ff]. Eine präzise Diagnose der RA ist daher aufgrund der unklaren Ätiologie und fehlender eindeutiger (Labor-)Befunde mitunter schwierig. Bereits 1956 veröffentlichte die American Rheumatism Association (heute: American College of Rheumatology, ACR) Klassifikationskriterien für eine vereinheitlichte

Diagnose der RA [Ropes et al. 1957]. Die 1987 revidierten Kriterien sind in Tabelle 2 dargestellt. Die ACR-Kriterien sind noch heute Grundlage zur formalen Klassifikation einer RA, da sie neben einer Spezifität von ca. 89% eine hohe Sensitivität (ca. 94%) besitzen [Arnett et al. 1988]. Allerdings weisen die ACR-Klassifikationskriterien diagnostische Schwächen besonders in der Frühphase einer RA auf, so dass weitere Kriterien zur Frühdiagnose herangezogen werden müssen.

Tabelle 2: ACR-Klassifikationskriterien für die Diagnose der rheumatoiden Arthritis in der Revision von 1987 [Arnett et al. 1988]

Kriterien*	Definition
1. Morgensteifigkeit	Morgensteifigkeit in und um die Gelenke mit einer Dauer von mindestens einer Stunde bis zur maximalen Besserung
2. Arthritis von drei oder mehr Gelenkregionen	Schwellungen in mindestens drei Gelenkregionen gleichzeitig
3. Arthritis der Hand	Schwellungen in mindestens einer Gelenkregion der Hand (Hand-, Finger- und Fingermittelgelenken)
4. Symmetrische Arthritiden	Gleichzeitiger bilateraler Befall eines Gelenks
5. Rheumatoide Knoten	Subkutane Knoten, über knöchernen Erhebungen, oberflächlich oder in gelenknahen Regionen
6. Rheumafaktor im Serum	Nachweis abnormaler Konzentrationen des Rheumafaktors im Serum
7. Radiologische Veränderungen	Für eine rheumatoide Arthritis typische Röntgenveränderungen an den Händen und Handgelenken (z. B. Erosionen oder eindeutige Knochen-Dekalzifizierung)

*Für die Diagnose müssen mindestens vier der insgesamt sieben Kriterien erfüllt sein. Die Kriterien 1 bis 4 müssen für mindestens sechs Wochen bestanden haben.

Erst kürzlich im Jahr 2010 hat eine Arbeitsgruppe des American College of Rheumatology und der European League Against Rheumatism (EULAR) die Klassifikationskriterien für die RA überarbeitet, um insbesondere Patienten in einem frühen RA-Stadium identifizieren zu können [Cader et al. 2011; van der Linden et al. 2011]. Die neuen ACR/EULAR-Kriterien [Aletaha et al. 2010] werden mit Punkten bewertet, wobei maximal zehn Punkte zu erreichen sind. Ein Patient mit mindestens sechs Punkten kann eindeutig als RA-Patient diagnostiziert werden. Der symmetrische Gelenkbefall fällt als Kriterium ebenso weg wie der radiologische Nachweis von Gelenkerosionen, die in erster Linie durch den frühzeitigen Therapiebeginn verhindert werden sollen. Bei diesen Kriterien handelt es sich allerdings nicht um Diagnosekriterien für die klinische Praxis, sondern vielmehr um Klassifikationskriterien für Studienzwecke.

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie der RA ist bislang nicht eindeutig geklärt, weshalb auch die komplexe Pathogenese nicht in allen Einzelheiten bekannt ist. Es ist als wahrscheinlich anzusehen, dass weniger eine einzelne Ursache sondern vielmehr die Kombination von Umweltfaktoren und einer genetischen Prädisposition die Krankheitsentstehung bewirken [Weyand 2000].

2.3.1 Immunkaskade

Gegenwärtig wird angenommen, dass als zentrales Ereignis in der Krankheitsentstehung die Bildung von Immunkomplexen durch ein bislang unbekanntes, exogenes Antigen initiiert wird. Als mögliche Auslöser werden bakterielle Infektionen (Heat Shock Protein aus Mykobakterien) [Durai et al. 2004], virale Infektionen (Epstein-Barr-Virus) [Saal et al. 1999], endogene Antikörper (Kollagen II) [Kim et al. 2004] sowie Nährstoff-Antigene (Gluten, Lektine) diskutiert [Cordain et al. 2000; Paimela et al. 1995]. Im Rahmen der pathogenetischen Modellvorstellung kommt es zu einer immunologischen Fehlerkennung eines Autoantigens und demzufolge zu einer chronischen Entzündungsreaktion [Burkhardt und Möller 2003].

Das unbekanntes Antigen gelangt in die Synovialis (Gelenkinnenhaut) und wird von Antigen-präsentierenden Zellen (APC) wie dendritischen Zellen, Makrophagen oder B-Lymphozyten aufgenommen und proteolytisch gespalten. Dabei anfallende Peptidfragmente werden dann an die Zelloberfläche transportiert und über membrangebundene HLA-Moleküle spezifischen T-Zellen präsentiert [Bernhard und Villiger 2001].

Bedeutung des MHC/HLA-Systems

Humane Leukozyten-Antigene (HLA) befinden sich auf der Oberfläche nahezu aller Zellen und dienen vor allem dazu, den T-Lymphozyten Antigenfragmente (10-30 Aminosäuren) zu präsentieren [Ansorge 2007; Stamp et al. 2005]. Die HLA-Allele sind auf einem spezifischen Bereich von Chromosom 6 kodiert, welches als major histocompatibility complex (MHC) bezeichnet wird. Während Proteine der HLA-Klasse-I den zytotoxischen T-Zellen Antigene präsentieren, befähigen Klasse-II-Antigene diese Zellen zur Interaktion mit Antigenrezeptoren der T-Helferzellen. Nach Antigenstimulation der T-Zellen kommt es unter Freisetzung von Zytokinen zu einer gesteigerten Expression von HLA-Molekülen der Klasse II auf Makrophagen, so dass die Antigenpräsentation gefördert wird.

Die Bedeutung einer genetischen Komponente wird hier besonders deutlich, da das Auftreten der RA mit spezifischen HLA-DR-Allelen (u. a. HLA-DRB1 *0401 und *0404)

assoziiert ist [Reveille 1998]. Etwa 70% der RA-Patienten sind Träger des HLA-DR4 Allels, während der Anteil in der gesunden Bevölkerung nur bei 30% liegt [Bernhard und Villiger 2001; Lee und Weinblatt 2001]. Die HLA-DRB1 Allele, die eine bestimmte Aminosäuresequenz in der dritten hypervariablen Region der DR- β 1-Kette an der Position 7074 enthalten, die als Shared Epitope oder RA-assoziiertes Epitop bezeichnet wird, sind mit einem erhöhten RA-Risiko verbunden [Drynda und Kekow 2009; Costenbader und Karlson 2006]. Untersuchungen zeigten, dass das Vorhandensein des Shared Epitope außerdem als prognostischer Marker für den Verlauf und die Schwere der Erkrankung dienen kann [van Gaalen et al. 2004; Valenzuela et al. 1999]. Insbesondere die HLA-DR4 Allele sind mit einer stark progressiven und destruktiven Verlaufsform der RA assoziiert [Reveille 1998].

Bedeutung von T-Lymphozyten und CD4⁺-T-Zellen

T-Zell-Rezeptoren von T-Lymphozyten mit CD4⁺-Oberflächenantigenen¹ erkennen den Komplex aus HLA-Molekül und Antigenfragment und binden daran (Abbildung 1).

Antigen-aktivierte CD4⁺-T-Zellen differenzieren zu TH1- und TH2-Zellen. Dabei unterscheiden sich TH1- und TH2-Zellen aufgrund ihrer Zytokinsekretion und der dadurch vermittelten Effektorfunktionen in pro- (TH1) und antiinflammatorische (TH2) T-Lymphozyten [Wagner und Schulze-Koops 2005]. Während die Zytokine der TH1-Zellen (IL-1, IL-18, TNF- α und Interferon- γ) eine Aktivierung von Makrophagen und damit die zelluläre Immunreaktion bewirken, stimulieren die TH2-assoziierten Zytokine (IL-4, IL-10, IL-6) die Bildung von Antikörpern [Wagner und Schulze-Koops 2005; Burkhardt und Möller 2003]. Die Dysbalance der Zytokine, charakterisiert durch eine Dominanz der TH1-Zytokine, hat nachweislich eine pathogenetische Bedeutung und trägt damit zur Aufrechterhaltung der Inflammation bei [Skapenko et al. 2005]. Weiterhin stimulieren TH2-Zellen im Rahmen der humoralen Immunantwort die lokale B-Lymphozyten-Differenzierung zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen. Die als Rheumafaktoren bezeichneten autoreaktiven Antikörper können zusammen mit Immunglobulin G (IgG) Immunkomplexe bilden. Die Phagozytose dieser zirkulierenden Immunkomplexe durch Makrophagen und Granulozyten führt zu einer Aktivierung des Komplementsystems und der Freisetzung verschiedener Zytokine und proteolytischer Enzyme [Berek 2005; Burkhardt und Möller 2003].

¹ CD4⁺: Cluster of Differentiation (T-Zell-Corezeptor)

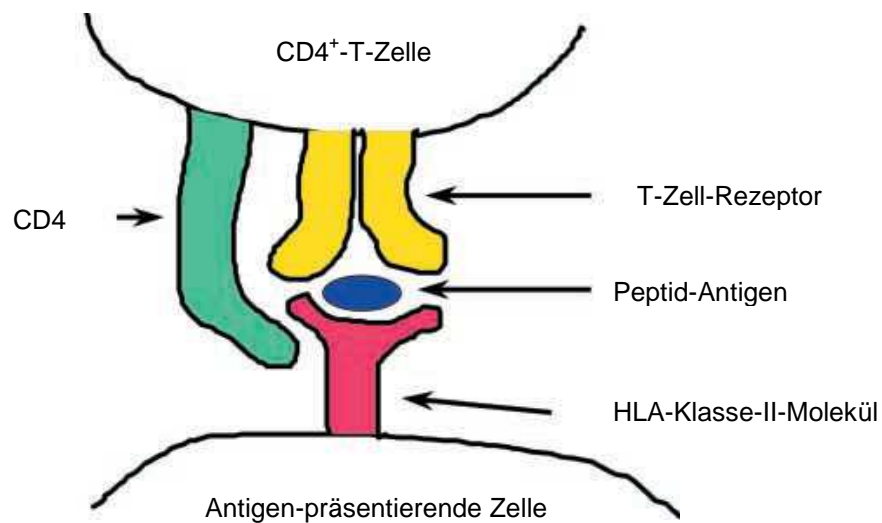


Abbildung 1: Interaktion zwischen CD4⁺-T-Zelle und Antigen-präsentierender Zelle [Bernhard und Villiger 2001]

Migration von Entzündungszellen

Definitionsgemäß ist das zentrale Charakteristikum der RA die entzündliche Veränderung der Synovialmembran. Kommt es initial zu einer Aktivierung von Makrophagen durch TH1-assoziierte Zytokine, fördern diese die Bildung und Freisetzung weiterer Zytokine und Entzündungsmediatoren (Prostaglandine, Leukotriene), die durch ihr stark proinflammatorisches Potenzial ihrerseits entzündliche und destruktive Prozesse im Gelenk verstärken. Zudem wirken Zytokine vasodilatatorisch und erhöhen die Gefäßpermeabilität, wodurch die gezielte Infiltration von immunologisch wirksamen Zellen ins Gelenkkompartiment gefördert wird. Histologische Untersuchungen zeigten, dass sich verschiedene Zellen (u. a. neutrophile Granulozyten, aktivierte Monozyten/Makrophagen, B-Lymphozyten und CD4⁺-T-Lymphozyten) bei einer RA in hohen Konzentrationen im Gelenk befinden [Skapenko et al. 2005; Lee und Weinblatt 2001]. In einem gesunden Gelenk besteht die Synovialmembran aus einer bis zwei Zellschichten und dem darunter liegenden Bindegewebe. Infolge der starken Migration und Infiltration von Entzündungszellen (Abbildung 2), insbesondere von Makrophagen, nimmt die Dicke des Synovialgewebes um bis zu 30 Zellschichten zu [Zwerina et al. 2005].

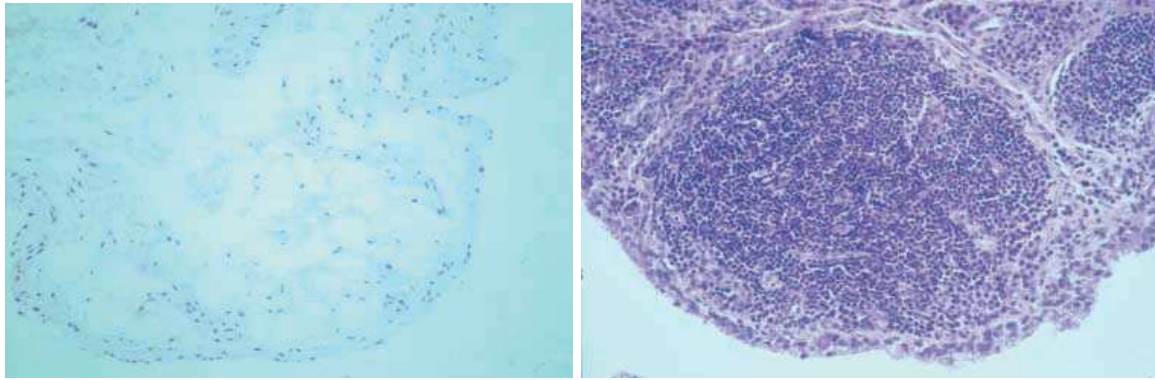


Abbildung 2: Zellarmes Bindegewebe der normalen Synovialschleimhaut (links); Massiv verdickte Synovialis mit zellreichem Infiltrat (rechts) [Bernhard und Villiger 2001]

Die freigesetzten Zytokine TNF- α und IL-1 stimulieren mesenchymale Zellen wie Synovialfibroblasten, Endothelzellen, Osteoklasten und Chondrozyten [Bernhard und Villiger 2001]. Endothelzellen exprimieren ihrerseits Adhäsionsmoleküle (VCAM-1, ICAM-1, E-Selectin), an die Lymphozyten und Monozyten binden und auf diese Weise in das Synovialgewebe rekrutiert werden. Auch hier stellt TNF- α den entscheidenden Regulator dar [Foster et al. 2010; Boehme und Gao 1999; Geiler et al. 1997]. Die Expression des vascular endothelial growth factor (VEGF) durch synoviale Fibroblasten und Makrophagen, der die Angiogenese und die Zellpermeabilität stimuliert, verstärkt die Zellproliferation und -migration zunehmend [Yoo et al. 2008].

Destruktion von Knochen- und Knorpelsubstanz

Die Mehrzahl der Zellen im Synovialmembrangewebe sind hochaktivierte und invasiv wachsende Synovialfibroblasten und Bindegewebszellen, die durch ihr autarkes Wachstum und die Zerstörung von Nachbargewebe ein gefäßreiches Granulationgewebe (Pannus) ausbilden. Im Bereich der Gelenkkapsel, in dem der Knochen nicht durch Knorpelgewebe bedeckt und geschützt ist, kommt es durch tumorähnliches, invasiv-destruktives Wachstum der Pannocyten zu Knochenerosionen. TNF- α und IL-1 sind dann in der Lage, im Pannus die Expression von RANK (Rezeptoraktivator des Transkriptionsfaktors NF- κ B), der auf Osteoklasten- und Makrophagen-Vorläuferzellen lokalisiert und Mitglied der TNF-Superfamilie ist, zu induzieren. Gleichzeitig exprimieren aktivierte Synovialfibroblasten und T-Lymphozyten an ihrer Oberfläche den RANK-Liganden (RANKL). Die Interaktion zwischen RANKL und seinem Rezeptor RANK an den Osteoklasten- und Makrophagen-Vorläuferzellen fördert die terminale Differenzierung zu Osteoklastenvorstufen und Aktivierung reifer Osteoklasten, so dass eine Demineralisation der subchondralen Knochenstrukturen und die Zerstörung des Knochens eingeleitet wird [Zwerina et al. 2005;

Schett 2003]. Die gleichzeitige Aktivierung von Chondrozyten im hyalinen Knorpel verursacht eine Hemmung der Kollagen- und Proteoglykansynthese und die Zunahme der Sekretion von katabolen Enzymen wie Matrixmetalloproteinasen (MMP), die den Abbau des kollagenhaltigen Knorpels der Gelenkflächen und damit den Knorpelverlust fördern. Außerdem werden Chondrozyten durch $\text{TNF-}\alpha$ zur Synthese von reaktiven Sauerstoffspezies angeregt, so dass der destruktive Prozess weiter verstärkt wird [Kuipers und Zeidler 2008, S. 497ff; Bernhard und Villiger 2001; Hartl 1992]. Radiologische Untersuchungen konnten bei etwa 15-30% der RA-Patienten bereits innerhalb des ersten Krankheitsjahres sichtbare Knorpel- und Knochenstrukturen nachweisen [Gromnica-Ihle et al. 2001]. Eine graphische Übersicht des pathogenetischen Geschehens ist in Abbildung 3 dargestellt.

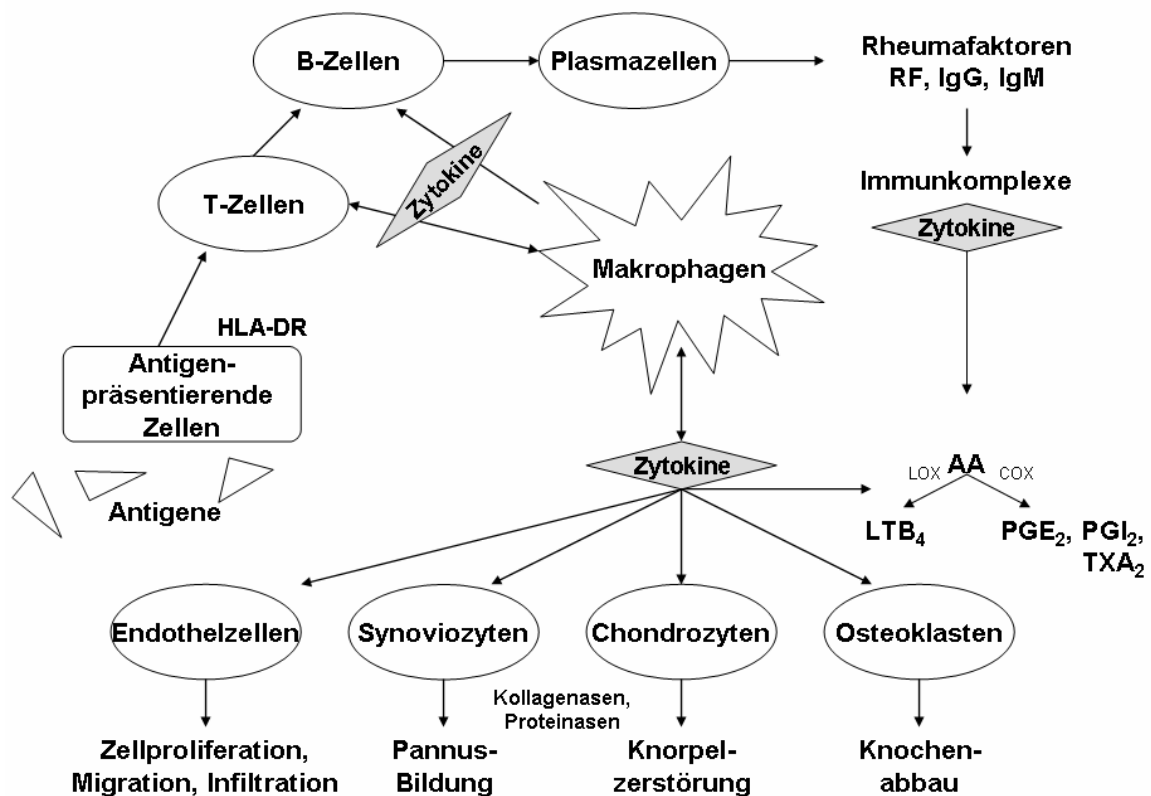


Abbildung 3: Pathogenese der rheumatoiden Arthritis (eigene Darstellung)

2.3.2 Proinflammatorische Zytokine in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis

Zytokine sind Peptide oder Glykoproteine, die im Rahmen der lokalen interzellulären Kommunikation durch Signalvermittlung oder direkten Zellkontakt immunologische und entzündliche Prozesse beeinflussen. Über die Bindung an spezifische Rezeptoren setzen Zytokine intrazelluläre Signalkaskaden in Gang, wodurch unterschiedliche Gene aktiviert werden [Loppnow 2001]. Aufgrund ihrer Wirkungsweisen können dementsprechend proinflammatorische (z. B. IL-1, IL-6, TNF- α) und antiinflammatorische Zytokine (z. B. IL-10, IL-11, IL-13, TGF- β) unterschieden werden [Maini und Taylor 2000]. Bei der RA ist davon auszugehen, dass eine Imbalance zugunsten der proinflammatorischen Zytokine vorliegt. Während unter physiologischen Bedingungen Zytokine nur bei Bedarf gebildet und freigesetzt werden, sind bei einer RA proinflammatorische Zytokine sowohl im Serum als auch im Synovialgewebe betroffener Gelenke in wachsendem Maße vorhanden. Histologische Untersuchungen zeigten, dass eine Vielzahl von Zellen in der Synovialmembran und in der Kontaktzone zwischen Knorpel und Pannus vermehrt TNF- α und die zellassoziierten Rezeptoren p55 TNF-R und p75 TNF-R exprimierten [Brennan et al. 1992; Deleuran et al. 1992; Chu et al. 1991]. Die Höhe der Konzentration von TNF- α war dabei mit der Geschwindigkeit der Knorpel- und Knochenzerstörung assoziiert [Feuchtenberger et al. 2007].

Ein direkter Einfluss von Zytokinen in der RA-Pathogenese wird im Tiermodell deutlich. Transgene Mäuse, die durch genetische Manipulation ein humanes TNF- α -Gen trugen, wiesen eine stark erhöhte TNF- α -Expression auf und entwickelten daraufhin chronisch destruktive Polyarthritiden [Li und Schwarz 2003; Keffer et al. 1991]. Die spezifische Zytokin-Hemmung gilt auch als entscheidender Ansatz moderner Therapiestrategien. Tierexperimentelle Untersuchungen an transgenen Mäusen veranschaulichten, dass die Progression einer bestehenden Polyarthritiden durch eine Anti-TNF- α -Therapie aufgehalten werden konnte [Shealy et al. 2002]. Auch humane Therapiestudien mit TNF- α -Blockern oder IL-1-Rezeptor-Antagonisten zeigten günstige Behandlungserfolge bei Patienten mit RA [Feldmann und Maini 2003; Maini und Taylor 2000]. Eine selektive Immuntherapie mit den so genannten Biologika ist heute wesentlicher Bestandteil in der humanen RA-Therapie, wenn die klassische medikamentöse Therapie, z. B. mit Methotrexat, nicht anspricht (Kapitel 3.2).

Besondere Bedeutung von TNF- α , IL-1 und IL-6

TNF- α und IL-1 werden vor allem von aktivierten Monozyten, Makrophagen, natürlichen Killerzellen sowie von T- und B-Lymphozyten sezerniert. TNF- α und IL-1 stimulieren die Expression der Cyclooxygenase-2 sowie die Produktion von Prostaglandinen (PGE₂) und

fördern über eine gesteigerte Synthese von Matrix-degradierenden Enzymen in Synovialfibroblasten und eine unterdrückte Proteoglykansynthese der Chondrozyten den Knorpelabbau [Burkhardt und Möller 2003]. Im Synovialgewebe fördern beide Zytokine die Ausdifferenzierung von Osteoklasten und stimulieren Synovialfibroblasten zur Synthese weiterer proinflammatorischer Zytokine [Zwerina et al. 2005]. IL-1 vermittelt u. a. die Induktion des pleiotropen² Zytokins IL-6, welches ebenfalls in erhöhter Konzentration sowohl im Serum als auch im Synovialgewebe von RA-Patienten vorkommt und das Entzündungsgeschehen auf systemischem und lokalem Weg beeinflusst [Feuchtenberger et al. 2007]. Angeregt durch IL-1 wird IL-6 u. a. von Monozyten oder Fibroblasten produziert und moduliert nachfolgend die hepatische Synthese von Akut-Phase-Proteinen wie CRP. Darüber hinaus aktiviert IL-6 die Funktion der B- und T-Lymphozyten. Gebunden an den löslichen IL-6-Rezeptor (sIL-6R α) aktiviert IL-6 die Produktion von Endothelzellen und reguliert die Expression von Adhäsionsmolekülen, die ihrerseits zur Rekrutierung von Leukozyten beitragen [Cronstein 2007; Lipsky 2006]. Zusätzlich trägt IL-6 zur Knorpel- und Knochendestruktion bei, indem die Differenzierung von Synovialfibroblasten angeregt und die Osteoklastenreifung und –aktivierung stimuliert werden [Kudo et al. 2003].

Ein weiterer Aspekt ist die Beteiligung von IL-6 an atherosklerotischen Prozessen. In einer Fall-Kontroll-Studie waren sowohl IL-6 als auch TNF- α signifikant positiv mit arteriellen Kalkablagerungen bei RA-Patienten und unabhängig von traditionellen, kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert [Rho et al. 2009]. In einer prospektiven Studie mit postmenopausalen, gesunden Frauen war IL-6 zudem signifikant mit dem Risiko für zukünftige, kardiovaskuläre Ereignisse verbunden (RR 2,2; 95% CI 1,1-4,3) [Ridker et al. 2000].

Die bedeutendsten Wirkungen der Zytokine TNF- α , IL-1 und IL-6 im Rahmen der RA-Pathogenese sind in Tabelle 3 aufgeführt.

² Pleiotrop: Ein Zytokin kann verschiedene Wirkungen auf unterschiedliche Zellen haben.

Tabelle 3: Wirkungen der proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-1 und IL-6 im Rahmen der RA-Pathogenese

Zytokin	Wirkungen
TNF-α	<ul style="list-style-type: none"> ▪ induziert Apoptose ▪ aktiviert Makrophagen und neutrophile Granulozyten ▪ induziert IL-1, IL-6 und Interferone ▪ stimuliert Expression von COX-2 und Produktion von Prostaglandinen ▪ aktiviert Ausdifferenzierung der Osteoklasten ▪ inhibiert antioxidativ wirksame Superoxiddismutase <p>[Jana et al. 2008; Feuchtenberger et al. 2007; Afonso et al. 2006; Zwerina et al. 2005; Stralin und Marklund 2000]</p>
IL-1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ induziert IL-6 ▪ Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten ▪ Proliferation und Aktivierung von T- und B-Zellen ▪ Regulation von Adhäsionsmolekülen (z. B. ICAM) ▪ aktiviert Ausdifferenzierung der Osteoklasten ▪ stimuliert Expression von COX-2 und Produktion von Prostaglandinen ▪ unterdrückt die Expression von Typ 2 Kollagen und steigert die Expression von Matrixmetalloproteinasen <p>[Jana et al. 2008; Feuchtenberger et al. 2007; Abramson und Amin 2002]</p>
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ induziert Akut-Phase-Proteine (z. B. CRP) ▪ induziert B-Zell-Differenzierung und Antikörperbildung ▪ aktiviert endotheliale Zellproduktion ▪ Aktivierung von Chemokinen und Adhäsionsmolekülen ▪ stimuliert Proliferation von Synovialfibroblasten und Osteoklasten-Aktivierung ▪ induziert Matrixmetalloproteinasen <p>[Hennigan und Kavanaugh 2008; Park und Pillinger 2007; Cronstein 2007; Lipsky 2006]</p>

2.3.3 Eicosanoide in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis

Eine weitere bedeutende Rolle im inflammatorischen Geschehen der RA spielen entzündungsfördernde Eicosanoide sowie freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies (ROS). Diese Entzündungsmediatoren bedingen nicht nur die unmittelbaren entzündlichen und schmerzhaften Reaktionen, sondern fördern zudem die progressive Zerstörung von Geweben und Knorpeln. Im Verlauf der Entzündungskaskade bei einer RA werden vermehrt biologisch aktive und proinflammatorische Mediatoren gebildet. Als besonders entzündungsfördernd haben sich hierbei Eicosanoide erwiesen, die im Stoffwechsel als Oxygenierungsprodukte über verschiedene Zwischenverbindungen u. a. aus Arachidonsäure (AA), einer vierfach ungesättigten ω -6-Fettsäure (C20:4 ω -6), synthetisiert werden. Aufgrund ihrer Abstammung von einer C20-Fettsäure werden diese biologisch aktiven Substanzen Eicosanoide (griech. Eicosa: 20) genannt.

2.3.3.1 Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen

Verantwortlich für die Verstoffwechslung der langkettigen, ungesättigten Fettsäuren in Eicosanoide sind je nach enzymatischer Ausstattung der jeweiligen Zelltypen Cyclooxygenasen (COX) oder Lipoxygenasen (LOX). Während über den Stoffwechselweg der Cyclooxygenasen mit den Isoenzymen COX-1 und COX-2 Prostanoiden (Prostaglandine und Thromboxane) entstehen, sind die Produkte der Lipoxygenasen Hydroxyeicosatetraensäure, Hydroperoxyeicosatetraensäure (HETE, HPETE), Lipoxine und Leukotriene [Calder 2006].

Die Cyclooxygenasen stellen die Schlüsselenzyme für die Biosynthese der Prostanoiden dar. Cyclooxygenasen sind bifunktionale Enzyme, die eine voneinander unabhängige Cyclooxygenase- und Peroxidaseaktivität aufweisen [Claria und Romano 2005]. Die beiden Isoformen COX-1 und COX-2 sind membranständige Enzyme, die eine Sequenzhomologie von 60% aufweisen und überdies die gleichen katalytischen Eigenschaften besitzen. Während COX-1 ubiquitär in nahezu allen Geweben konstitutiv exprimiert wird, kommt COX-2 unter normalen Umständen nicht in den Zellen vor. COX-2 ist dagegen durch verschiedene Faktoren u. a. durch Wachstumsfaktoren, Tumorpromotoren, Zytokine oder Lipopolysaccharide (LPS) induzierbar und wird bei Entzündungen, Schmerzreaktionen und anderen Gewebeschädigungen verstärkt gebildet [Mutschler et al. 2008, S. 240; Wu et al. 2001]. Durch klassische, nichtsteroidale Medikamente wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen können die beiden Enzyme COX-1 und COX-2 inhibiert werden [Seeds und Bass 1999], wobei diese Enzymhemmung beispielsweise in den COX-1 exprimierenden Organen (z. B. Magen) entsprechende Nebenwirkungen verursacht [Mutschler et al. 2008, S. 240].

Lipoxygenasen sind auf der anderen Seite zytosolische Enzyme, die die Oxidation mehrfach ungesättigter Fettsäuren zu entsprechenden Lipidhydroperoxiden katalysieren. Im menschlichen Organismus existieren verschiedene Lipoxygenasen (5-, 12-, 15-Lipoxygenase), aus denen jeweils die entsprechenden Produkte gebildet werden [Wang et al. 2007]. Basierend auf der Position der Hydroperoxy-Gruppe werden die Lipoxygenasen klassifiziert. Während die 5-LOX die Biosynthese der Leukotriene katalysiert, werden aus der 15-LOX Lipoxine und aus der 12-LOX 12-Hydroxyeicosatetraensäuren (12-HETE) bzw. 12-Hydroxyeicosapentaensäuren (12-HEPE).

2.3.3.2 Eicosanoide der 2er und 4er Serie

Im menschlichen Organismus stellt AA das ergiebigste Substrat für Eicosanoide dar. Etwa 90% der absorbierten AA wird in periphere Zellen für die Eicosanoidproduktion transportiert [Adam 2008]. Initialer Schritt ist dabei die enzymatische Freisetzung von AA aus den Membranphospholipiden von Leukozyten und anderen Zellen durch das Enzym Phospholipase A₂ (PLA₂) [Benatti et al. 2004]. Reaktive Sauerstoffspezies fördern über die Stimulation der Phospholipase A₂ die AA-Freisetzung. Die Cyclooxygenase, auch Prostaglandin-H-Synthase (PGHS) genannt, ist eine Dioxygenase, die in einem initialen Schritt zwei Sauerstoffmoleküle an Position C11 und C15 der AA unter Abgabe eines Wasserstoffatoms einfügt. Dabei entsteht das zyklische Endoperoxid-Prostaglandin G (PGG₂) als Zwischenprodukt [Khanapure et al. 2007]. Als Peroxidase bildet die Cyclooxygenase in der Folgereaktion aus PGG₂ durch enzymatische Reduktion das ebenfalls chemisch instabile Prostaglandin H (PGH₂). Mithilfe spezifischer Synthasen wird an dieser Stelle des Stoffwechsels das PGH₂ in Prostaglandine (PGD, PGE, PGF), Prostacycline (PGI) oder Thromboxane (TXA) der 2er-Serie umgewandelt [Wang et al. 2007; Homaidan et al. 2002; Laufer 2002, S. 17ff].

Anders als Prostaglandine besitzen Thromboxane einen heterozyklischen Hexanring mit Sauerstoffatom. Während die Typenbezeichnung (u. a. PG A, D, E, F) die Substituenten der Prostaglandine am Cyclopentanring benennt (Abbildung 4), gibt der Index „2er-Serie“ die im Molekül enthaltenen Doppelbindungen in den Seitenketten an [Habermehl et al. 2008, S. 579ff]. Da bei der Derivatisierung der AA zu Prostaglandinen und Thromboxanen zwei Doppelbindungen für die Zyklisierung und Oxidation verbraucht werden, verbleiben nur noch zwei Doppelbindungen im Molekül [Steinhilber 2002].

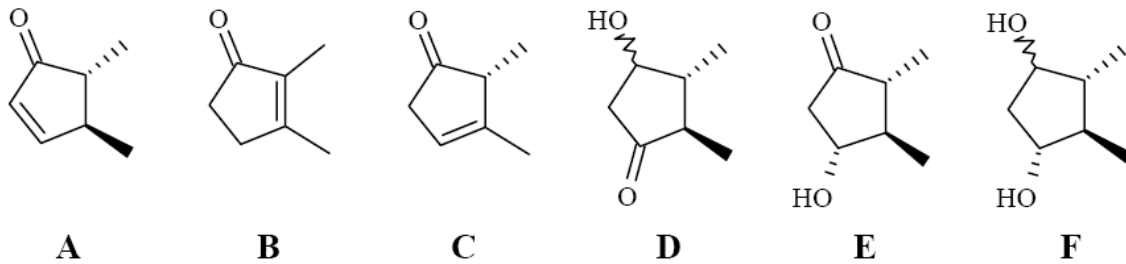


Abbildung 4: Nomenklatur der Substituenten am Cyclopentanring der Prostaglandine
[Habermehl et al. 2008, S. 579]

Die Produkte unterscheiden sich erheblich in ihrer biologischen Aktivität. Das inflammatorisch wirkende PGE_2 ist u. a. für die Erzeugung von Fieber und Schmerz verantwortlich [Calder 2006]. Abbildung 5 veranschaulicht die Synthese und strukturellen Unterschiede der von AA abstammenden Eicosanoide der 2er Serie.

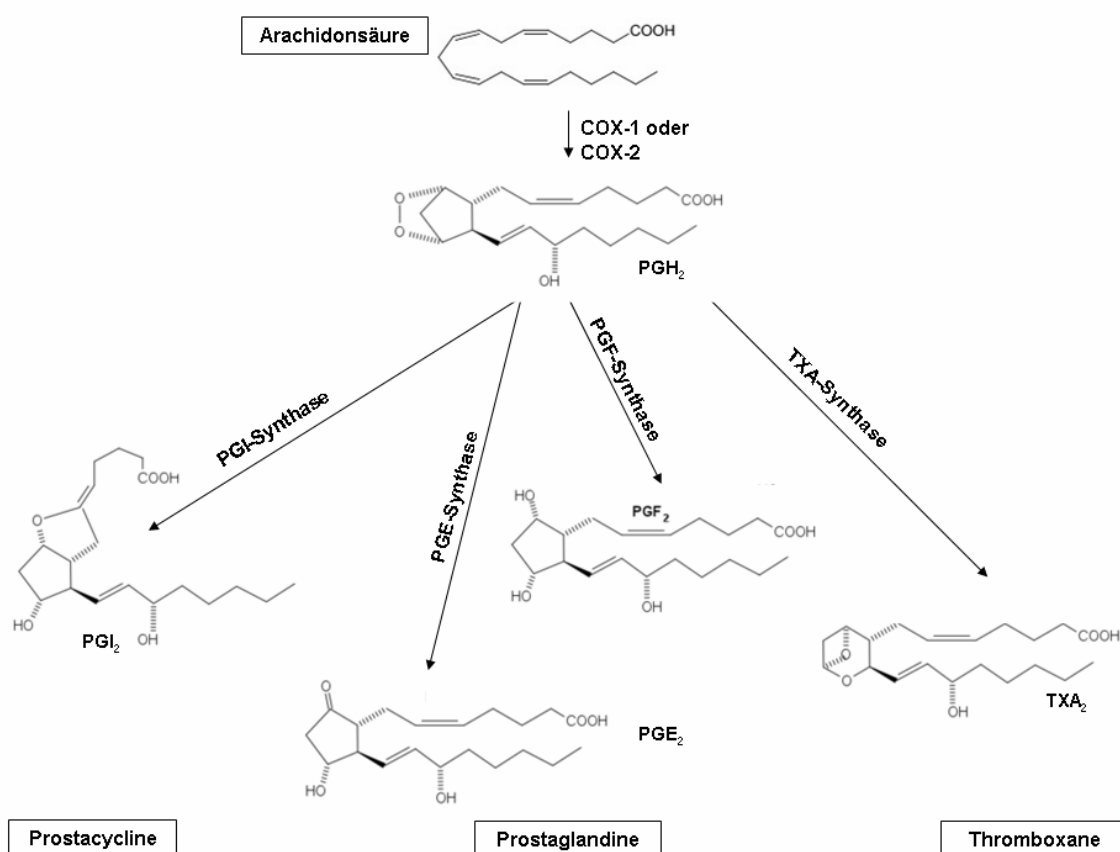


Abbildung 5: Struktur von Eicosanoiden der 2er Serie [modifiziert nach Simmons et al. 2004]

Über den Lipoxygenase-Weg entstehen ebenfalls durch Oxygenierung der AA Hydroperoxyeicosatetraensäuren (HPETEs). Die HPETEs sind instabile Zwischenprodukte und werden durch Peroxidasen in die entsprechenden Hydroxyeicosatetraensäuren (HETEs) umgewandelt. Aus den 5-HPETE geht beispielsweise das instabile Epoxid LTA_4 hervor als Präkursor für alle weiteren bioaktiven Leukotriene. LTA_4 kann mittels einer LTA_4 -Hydrolase in LTB_4 hydrolysiert werden. Das stark entzündungsfördernde LTB_4 wirkt auf Neutrophile und Monozyten chemotaktisch und wird vor allem von Makrophagen gebildet. Zudem fördert LTB_4 die Adhäsion von Leukozyten an die Endothelzellen, moduliert die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. IL-1) und trägt damit zur Aufrechterhaltung der Entzündung bei [He et al. 2002; Centanni et al. 2001].

Aus den 15-HPETE entstehen überdies die Lipoxine LXA_4 und LXB_4 , die eine relativ neu identifizierte Form der Lipidmediatoren darstellen [Calder 2006]. Sie weisen eine Trihydroxytetraenstruktur auf und hemmen im Gegensatz zu Leukotrienen oder Prostanoiden die Produktion von Zytokinen [Baker et al. 2009] sowie die Infiltration von Neutrophilen im Tierversuch. Lipoxine wirken zudem vasodilatierend und gelten insgesamt als antiinflammatorische Lipidmediatoren [Serhan et al. 2008; Bannenberg et al. 2004]. Eine Gesamtübersicht über die Umwandlung der Arachidonsäure in die entsprechenden Eicosanoide zeigt Abbildung 6.

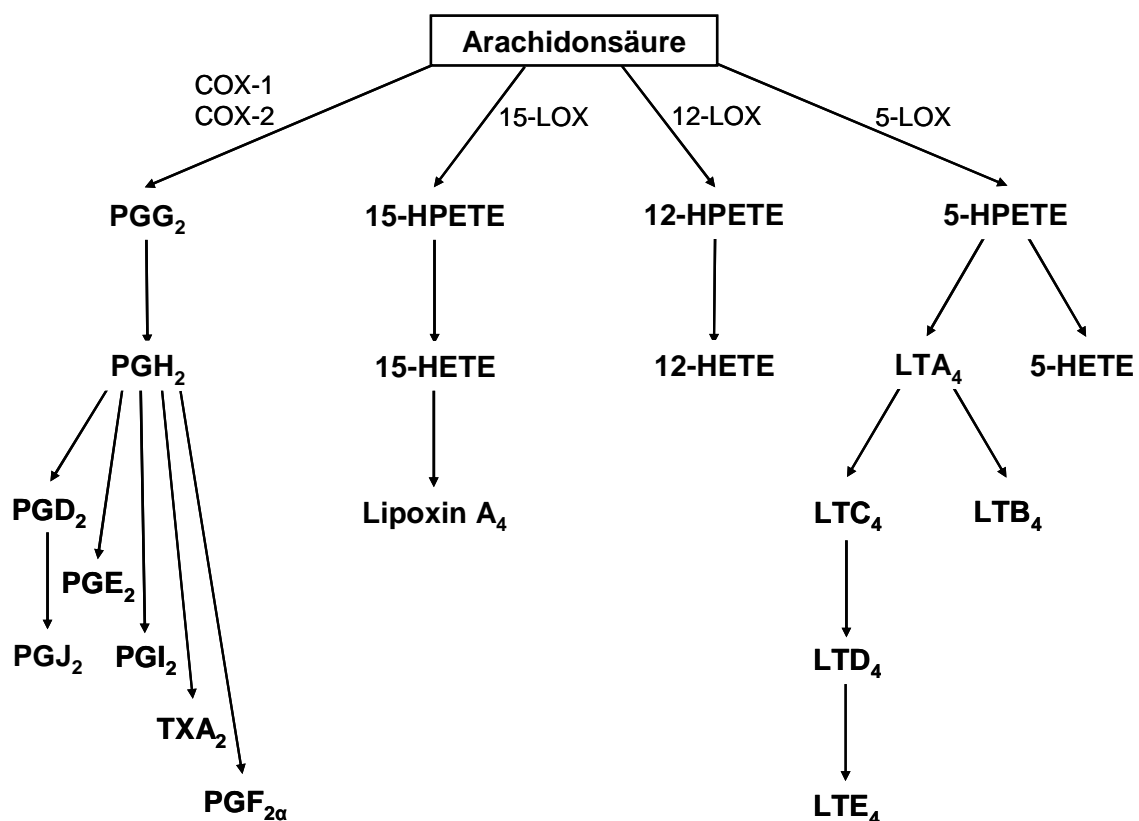


Abbildung 6: Umwandlung der Arachidonsäure in die verschiedenen Eicosanoide der 2er und 4er Serie [modifiziert nach Calder 2006]

2.3.3.3 Eicosanoide der 3er und 5er Serie

Das Ausmaß der Eicosanoidbildung aus AA wird nicht nur durch den Gehalt dieser Fettsäure im Körper bestimmt, sondern auch von der Umsetzung durch die beiden Enzymsysteme Cyclooxygenase und Lipoxygenase. AA (C20:4 ω -6) und die strukturell ähnliche ω -3-Fettsäure Eicosapentaensäure (EPA, C20:5 ω -3) konkurrieren in der Biosynthese der Eicosanoide um die gleichen Enzymsysteme (kompetitive Hemmung), wobei ω -3-Fettsäuren eine höhere Affinität zu diesen Enzymen aufweisen als ω -6-Fettsäuren. Auf dem Cyclooxygenase-Weg werden aus EPA Prostaglandine, Prostacycline und Thromboxane der 3er-Serie synthetisiert und auf dem Lipoxygenase-Weg Leukotriene der 5er-Serie. Die aus EPA entstandenen Eicosanoide weisen im Gegensatz zu den aus AA gebildeten Eicosanoiden eine vergleichsweise geringe entzündungsfördernde und teilweise sogar antiinflammatorische Aktivität auf [Calder 2006]. Die Verstoffwechslung der EPA in die verschiedenen Metabolite ist in Abbildung 7 dargestellt.

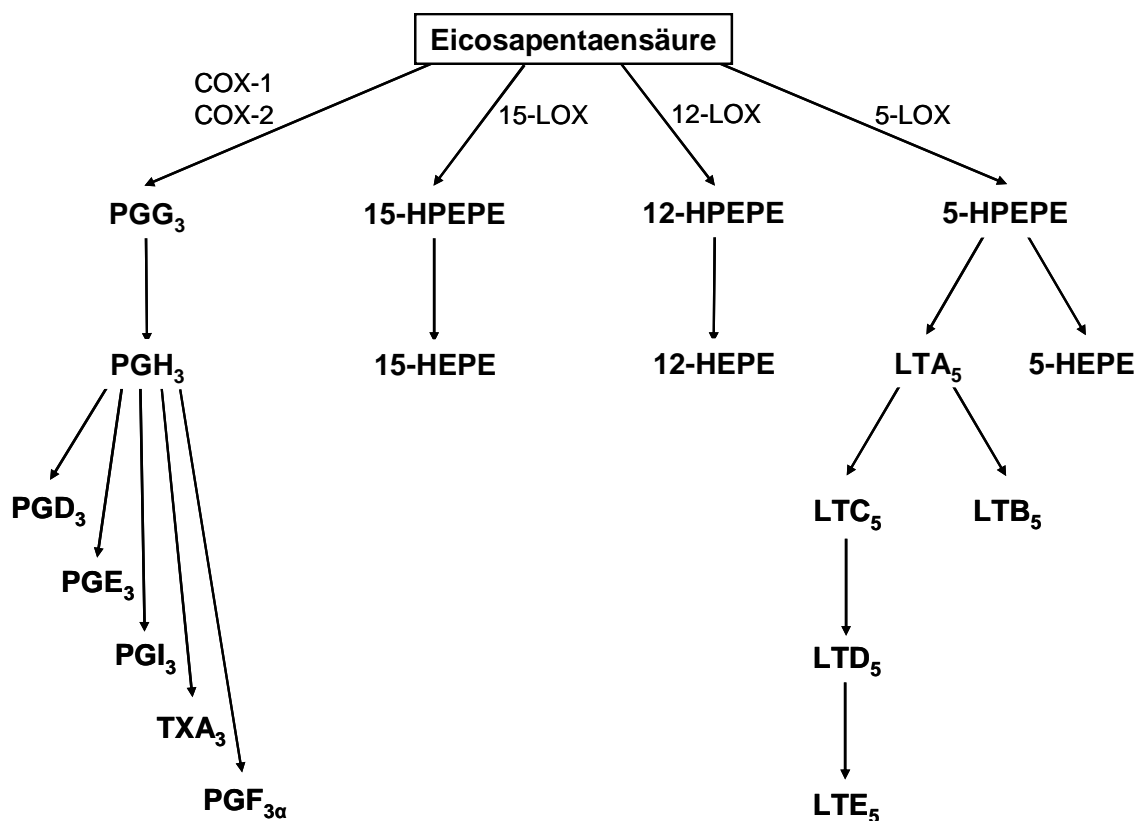


Abbildung 7: Umwandlung der Eicosapentaensäure in die verschiedenen Eicosanoide der 3er und 5er Serie [modifiziert nach Calder 2006]

2.3.3.4 Physiologische Wirkungen der aus Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren gebildeten Eicosanoide

Je nachdem in welcher Menge und Relation AA und EPA den körpereigenen Enzymsystemen zur Verfügung stehen, werden entweder vermehrt Eicosanoide der 2er- und 4er-Serie mit stark proaggregatorischen, vasokonstriktorisches und proinflammatorischen Eigenschaften oder aber Eicosanoide der 3er- und 5er-Serie mit geringer entzündungsfördernder bzw. antiinflammatorischer Aktivität gebildet [Calder 2006; Simopoulos 2002a]. Eine Übersicht der pro- bzw. antiinflammatorischen Effekte der Eicosanoide zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Pro- und antiinflammatorische Effekte von Eicosanoiden [Schmitz und Ecker 2008; Calder 2006; Ströhle et al. 2005; Laufer 2002, S. 17ff]

Vorläufer-Substanz	Eicosanoide	Wirkungen
ω-6-Fettsäuren AA	PGE ₂	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vasodilatorisch (gefäßerweiternd) ▪ proarrhythmisch ▪ Gefäßpermeabilität ↑ ▪ Erzeugung von Fieber und Schmerz ▪ Steigerung der IL-6-Produktion ▪ supprimieren der Aktivität natürlicher Killerzellen
	PGI ₂ (Prostacyclin)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vasodilatorisch ▪ Gefäßpermeabilität ↑ ▪ Entzündungsreaktion ▪ antiaggregatorisch
	TXA ₂	<ul style="list-style-type: none"> ▪ aggregatorisch ▪ vasokonstriktorisches
	LTB ₄	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chemotaktisch für Leukozyten ▪ aggregatorisch ▪ Steigerung der Produktion von TNF, IL-1 und IL-6 ▪ Gefäßpermeabilität ↑ ▪ induziert die ROS-Freisetzung durch Granulozyten
ω-3-Fettsäuren EPA	PGE ₃	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vasodilatorisch ▪ antiarrhythmisch
	PGI ₃	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vasodilatorisch ▪ antiaggregatorisch ▪ antiarrhythmisch
	TXA ₃	<ul style="list-style-type: none"> ▪ geringe biologische Wirkung
	LTB ₅	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwach entzündungsfördernd ▪ schwach chemotaktisch ▪ kompetitive Hemmung der LTB₄-Bildung

Obwohl EPA eine größere Affinität zu diesen Enzymsystemen aufweist als AA, ist die Verstoffwechslung ineffizienter und wesentlich langsamer, so dass auch bei gleichem Substratangebot das Verhältnis zugunsten der AA-Produkte verschoben ist [Adam 1991]. Infolge der heute üblichen, westlichen Ernährungsweise werden zudem große Mengen an AA, vor allem über Fleisch- und Wurstwaren, exogen zugeführt [Simopoulos 2002b], die zu einem ausgeprägten Konzentrationsanstieg von AA in den Plasmalipiden und einem verstärkten Einbau in Membranphospholipide führen.

Die im Körper aus Linolsäure (LA) gebildete AA (Kapitel 3.3.1) erhöht die Biosynthese der entzündungsfördernden Eicosanoide nicht. Dies liegt vor allem daran, dass endogen gebildete AA nur eine untergeordnete Rolle spielt, da die beteiligten Enzymsysteme eine geringe Aktivität aufweisen. Zudem sind höhere Zufuhrmengen an LA (>10 g/Tag) dazu in der Lage, die AA-Synthese durch Substrathemmung zu reduzieren [Ströhle et al. 2005]. Daraus kann geschlossen werden, dass endogen gebildete AA wenig mit der Eicosanoidproduktion zu tun hat und wahrscheinlich nur dem Erhalt der ausreichenden Zellfluidität dient [Adam et al. 2003b].

Darüber hinaus existieren weitere Mechanismen, über die ω -3-Fettsäuren das Entzündungsgeschehen beeinflussen können. Die Strukturähnlichkeit mit der AA bedingt zwar die Bindung der EPA an die Enzyme Cyclooxygenase und Lipoxygenase, die zusätzliche Doppelbindung verhindert aber weitgehend die Metabolisierung. Auf diese Weise blockiert EPA das Enzymsystem und reduziert insgesamt die Eicosanoidbildung [Adam 1995]. Zusätzlich ist EPA in der Lage, AA aus den Membranphospholipiden zu verdrängen, so dass weniger Substrat für die Bildung der AA-Derivate zur Verfügung steht [Benatti et al. 2004]. In Summe hat EPA einen günstigen Einfluss auf Entzündungsreaktionen, weshalb sie auch als „antiinflammatorisch“ bezeichnet wird. So beeinflusst nicht allein die Menge an AA, sondern vor allem das Verhältnis zu der entzündungshemmenden EPA die Intensität der Entzündung.

2.3.4 Reaktive Sauerstoffspezies in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis

2.3.4.1 Allgemeine Bedeutung und Auswirkungen reaktiver Sauerstoffspezies

Freie Radikale sind Atome oder Moleküle mit einem oder mehreren ungepaarten Elektronen. Sie können im menschlichen Organismus sowohl über endogene (aerober Zellstoffwechsel) als auch exogene Mechanismen (Karzinogene, Umweltbelastungen) erzeugt werden, sind kurzlebig und besonders reaktionsfreudig. Die Bezeichnung Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) ist eine Sammelbezeichnung für freie Radikale wie z. B. Hydroxylradikal (OH•), Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$), Stickstoffmonoxid (NO•) und nicht-radikale Sauerstoffderivate wie

z. B. Hydrogenperoxid (H_2O_2), Peroxinitrit (ONOO^-). ROS entstehen im menschlichen Organismus im Rahmen physiologischer Prozesse, bei starkem oxidativen Stoffwechsel (Herz- und Skelettmuskulatur) sowie in Zellen mit einem hohen Sauerstoffpartialdruck (Erythrozyten). Dabei übernehmen sie wesentliche und spezifische Aufgaben (u. a. bei der Immunabwehr oder oxidativen Energiegewinnung) [Valko et al. 2007; Dröge 2002].

Aufgrund ihrer Reaktivität sind ROS dazu imstande, Biomoleküle anzugreifen und durch Oxidation funktionell zu schädigen. So kommt es an Proteinen zu Struktur- und damit zu Funktionsveränderungen z. B. an Enzymen, Signalmolekülen oder Rezeptoren. Ebenso treten mutagene Schäden an DNA-Molekülen sowie oxidative Schäden an Membranlipiden auf [Filippin et al. 2008]. Besonders oxidationsgefährdet sind hierbei die langkettigen, ungesättigten Fettsäuren von Phospholipiden in Membranen. Als Folge der Oxidation dieser Membranlipide entstehen weitere reaktionfähige Lipidperoxyradikale ($\text{L-OO}\bullet$), wodurch im Folgenden die Membranfluidität und -permeabilität sowie die interzelluläre Kommunikation eingeschränkt werden kann [Darlington und Stone 2001]. Gleichzeitig werden auch lösliche Lipide wie das LDL-Cholesterol oxidiert. Oxidiertes LDL (oxLDL) wird dann von Makrophagen aufgenommen und fördert die Entstehung von Schaumzellen im Verlauf atherosklerotischer Prozesse [Ross 1999].

Im gesunden Zustand herrscht ein Gleichgewicht zwischen der ROS-Entstehung sowie der endogenen enzymatischen und nicht-enzymatischen antioxidativen Abwehr. Zu den enzymatischen, antioxidativen Mechanismen zählen u. a. die Cu-Zn- und Mn-Superoxiddismutase (SOD), Glutathionperoxidase (GPx) und Katalase. Bei den nicht-enzymatischen Antioxidanzien unterscheidet man zwischen den endogenen (z. B. Harnsäure oder Glutathion) und den exogenen Antioxidanzien, die über die Nahrung aufgenommen werden müssen wie z. B. Ascorbinsäure, Tocopherol, β -Carotin oder Polyphenole. α -Tocopherol ist beispielsweise durch Abgabe eines phenolischen Wasserstoffatoms an ein Lipidperoxyradikal in der Lage, eine radikalische Kettenreaktion zu unterbrechen. Dabei wird α -Tocopherol selber zu einem stabilen und reaktionsträgen Tocopheroxyl-Radikal, welches mithilfe von Ascorbinsäure als Elektronendonator reduziert und regeneriert wird [Munteanu et al. 2004]. Auf enzymatischem Weg katalysieren SOD³ die Umwandlung von zwei Superoxidanionen in Sauerstoff und Wasserstoffperoxid. Wasserstoffperoxid kann weiter mittels der GPx⁴ oder Katalase eliminiert werden. Ebenso können Lipidperoxide⁵, die infolge der Peroxidation mehrfach ungesättigter Fettsäuren entstehen, durch GPx eliminiert werden [Afonso et al. 2007].

³ $\text{O}_2^{\bullet -} + \text{O}_2^{\bullet -} + 2\text{H}^+ \xrightarrow{\text{SOD}} \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$

⁴ $\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{GSH}^+ \xrightarrow{\text{GPx}} \text{H}_2\text{O} + \text{GSSH}$ [Adam 1997]

⁵ $\text{Lipidperoxid} + 2\text{GSH}^+ \xrightarrow{\text{GPx}} \text{Lipidaldehyd} + \text{GSSH} + \text{H}_2\text{O}$ [Adam 1997]

2.3.4.2 Bedeutung und Auswirkungen reaktiver Sauerstoffspezies bei rheumatoider Arthritis

In Folge der immunologisch-entzündlichen Reaktionen ergibt sich ein für die RA und andere inflammatorische Erkrankungen typisches Phänomen. Phagozytierende Zellen wie aktivierte Makrophagen und Granulozyten verursachen einen ‚oxidative burst‘ (auch ‚respiratory burst‘ genannt), der durch einen NADPH Oxidase Komplex vermittelt wird und in einem beträchtlichen Anstieg des Sauerstoffverbrauchs und der Produktion von hoch toxischen ROS resultiert [Apel und Hirt 2004]. Nach Aktivierung einer in der Membran lokalisierten Untereinheit der NADPH-abhängigen Oxidase wird Sauerstoff zum Superoxidanion ($O_2^{\cdot-}$) reduziert, wobei NADPH als Elektronendonator dient. Superoxide können im weiteren Verlauf sowohl spontan als auch unter Katalyse der SOD in Wasserstoffperoxid (H_2O_2) umgewandelt werden [Hitchon und El-Gabalawy 2004]. In Anwesenheit von Eisenionen (Fe^{2+}) konvertieren Superoxidradikale und Wasserstoffperoxide dann via Fenton Reaktion⁶ in weitere hochaktive Metabolite (Hydroxyl-Radikale (OH^{\bullet}) oder Singulett-Sauerstoff (1O_2)) [Filippin et al. 2008; Gelderman et al. 2007; Hitchon und El-Gabalawy 2004]. Der hieraus resultierende oxidative Stress und die vermehrt gebildeten ROS beeinflussen das Krankheitsgeschehen über verschiedene Mechanismen negativ:

- ROS sind in der Lage, Lipide, Matrixmoleküle wie Kollagen und Proteoglycane sowie DNA, Hyaluronsäure strukturell und funktional zu schädigen [Gelderman et al. 2007; Hawkins und Davies 1998; Hutadilok et al. 1991; Greenwald 1991].
- Durch ROS werden zelluläre und makromolekulare Strukturen an den Membranen zerstört und durch Oxidation von ungesättigten Fettsäuren innerhalb des Membrangebildes die Membranfluidität und -permeabilität beeinträchtigt [Darlington und Stone 2001].
- ROS induzieren die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B, der die Transkription zahlreicher Chemokine und Zytokine wie IL-2 und TNF- α kontrolliert [Mahajan und Tandon 2004].
- Sauerstoffradikale aktivieren Phospholipasen sowie Cyclo- und Lipoxygenasen, die spezifisch AA aus der Membran freisetzen und zu Eicosanoiden synthetisieren [Krkjov et al. 2006; Lu und Wahl 2005].
- In den betroffenen Geweben nimmt die Konzentration der Antioxidanzien durch den erhöhten Verbrauch ab, was wiederum zu einer Verstärkung des oxidativen Stresses führt und das Entzündungsgeschehen intensivieren kann [Karatas et al. 2003].

⁶ Fenton Reaktion: $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + OH^{\bullet}$ (Hydroxyl-Radikal) [Hitchon und El-Gabalawy 2004]

2.4 Diagnostik und Verlaufskontrolle

Eine exakte Diagnose der RA anhand einzelner Tests, Laborbefunde oder anamnestischer Faktoren ist nur schwer möglich. In der Regel müssen verschiedene Untersuchungen zur Unterstützung der klinischen Verdachtsdiagnose verwendet werden, da einige Befunde auch bei einer Reihe von weiteren entzündlichen Gelenkerkrankungen auftreten können. Die körperliche Untersuchung bildet im Wesentlichen die Grundlage für alle weiteren zielgerichteten Untersuchungen [Schneider et al. 2007].

Labordiagnostisch können u. a. unspezifische Entzündungsparameter wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das C-reaktive Protein (CRP) bei Patienten mit RA erhöht sein.

2.4.1 C-reaktives Protein

Im Rahmen einer Akut-Phase-Reaktion dient insbesondere das C-reaktive Protein (CRP) als diagnostischer Marker. Die Akut-Phase-Reaktion ist eine unspezifische Immunantwort des Körpers, die durch Störungen der Homöostase als Folge von Infektionen, Traumata oder Gewebeschädigungen hervorgerufen wurde. Dabei unterscheiden sich lokale von systemischen Effekten [Gabriel et al. 2000; Heinrich et al. 1990]. Die lokale Aktivierung von Endothelzellen sowie Makrophagen und die Produktion inflammatorischer Mediatoren (u. a. IL-6, IL-1, TNF) verursachen systemische Reaktionen, die charakterisiert sind durch Fieber, erhöhte Sekretion von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) und Cortisol sowie eine vermehrte Synthese und Freisetzung von Akut-Phase-Proteinen in der Leber [Heinrich et al. 1990]. Die Funktionen der Akut-Phase-Proteine bestehen darin, Reparatur- und Heilungsprozesse zu begünstigen und einer Gewebeschädigung entgegenzuwirken [Gabriel et al. 2000]. Zu den etwa 30 Akut-Phase-Proteinen, die neben CRP auch eine Rolle bei RA spielen, zählen u. a. Fibrinogen [Rooney et al. 2011], Serum Amyloid A (SAA) [Cunnane et al. 2000] oder Haptoglobin [Cylwik et al. 2010]. Dabei konnte gezeigt werden, dass unter den verschiedenen Markern der Akut-Phase-Reaktion die CRP-Serumkonzentration der beste biochemische Indikator der Krankheitsaktivität bei RA war [Yildirim et al. 2004].

In der Regel steigt die CRP-Synthese schnell an. Erhöhte CRP-Plasmakonzentrationen werden bereits nach etwa vier bis sechs Stunden gemessen, wobei der Peak nach 24-72 Stunden erreicht ist [Otterness 1994]. Dieser Konzentrationsanstieg kann das 2000-fache der normalen Konzentration erreichen. Als Marker für entzündliches Geschehen und insbesondere als Marker für atherosklerotisches Risiko [Eldrup et al. 2010; Bahadursingh et al. 2009] wird dem CRP große Bedeutung beigemessen. Eine ausgeprägte präanalytische Stabilität macht das CRP außerdem zu einem attraktiven laborchemischen Parameter. CRP-

Serumkonzentration <10 mg/l gelten vielfach als cutoff-Wert [Brezinschek und Brickmann 2006, S. 439]. Konzentrationen zwischen 10-40 mg/l werden mit milder Inflammation und Werte zwischen 40-200 mg/l mit akuter Inflammation und bakterieller Infektion assoziiert [Clyne und Olshaker 1999]. Die CRP-Konzentrationen im Serum zur Kategorisierung des atherosklerotischen Risikos liegen hingegen bei $<1,0$ mg/l (niedriges Risiko), 1,0-3,0 mg/l (mittleres Risiko) und $>3,0$ mg/l (hohes Risiko) [Myers et al. 2004].

Im Hinblick auf die RA haben Untersuchungen gezeigt, dass hohe CRP-Spiegel mit stärkerer radiologischer Progression assoziiert waren [Plant et al. 2000]. Vielfach wurde jedoch festgestellt, dass RA-Patienten während der Erstuntersuchung und in der Frühphase der RA CRP-Normalwerte aufweisen. Eine Datenanalyse zweier Kohorten aus Finnland und den USA mit 1892 RA-Patienten zeigte mit Blick auf die CRP-Konzentration bei etwa 44% (Finnland) und 58% (USA) der Patienten während der Erstuntersuchung Normalwerte (<10 mg/l) [Sokka und Pincus 2009]. Zudem wurde festgestellt, dass CRP ebenso wie BSG zwar signifikant mit Krankheitsaktivitätsmessungen korrelierten, diese Korrelationen jedoch insgesamt sehr schwach ausfielen [Keenan et al. 2008].

2.4.2 Blutsenkungsgeschwindigkeit

Die Screeningmethode zur Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) in Millimeter pro Stunde (mm/h) beruht auf der Sedimentation und Aggregation von Erythrozyten. Diese Aggregation wird begünstigt durch die Konzentration großer Plasmaproteine (z. B. Immunglobuline, Fibrinogen). In Folge der systemischen Entzündungsvorgänge ist die Erythrozytenaggregation im Blutplasma erhöht, so dass die Erythrozyten schneller sedimentieren und die BSG erhöht ist. Nach Beginn einer Entzündungsreaktion steigt die BSG mit einer Verzögerung von 24 Stunden an und sinkt nach Beendigung der Akut-Phase-Reaktion mit einer Halbwertszeit von 96-144 Stunden [Lessing und Delmenico 2007]. Die Höhe der BSG-Beschleunigung korreliert dabei häufig mit der Krankheitsaktivität [Priem et al. 2008, S. 45ff]. Die BSG ist in der Regel mittel bis stark erhöht. Werte unter 10 mm/h kommen nur bei weniger als 15% der Erkrankten vor. BSG-Normalwerte liegen bei bis zu 20 mm/h (Männer) und bis zu 30 mm/h (Frauen) [Brezinschek und Brickmann 2006, S. 437]. Trotz der Beeinflussbarkeit der BSG durch Alter, Geschlecht, Anzahl und Eigenschaften der Erythrozyten und Stabilität des Fibrinogens gilt die Messung der Blutsenkungsgeschwindigkeit als eine praktikable und sensitive Methode zum Nachweis von Entzündungen [Lessing und Delmenico 2007].

2.4.3 Rheumafaktoren

Ein für die RA charakteristischer Laborparameter ist der Nachweis von Rheumafaktoren (Kapitel 2.3.1). Die Klassifizierung der RA in „seronegativ“ und „seropositiv“ deutet auf den Nachweis eines Rheumafaktors (RF) hin. Im Verlauf pathogenetischer Mechanismen werden von den Plasmazellen Autoantikörper gebildet, die sich gegen körpereigene Strukturen richten. Diese Autoantikörper (Rheumafaktoren) sind eine heterogene Gruppe von Immunglobulinen (Ig), die sich gegen bestimmte Bereiche (Fc-Fragment: kristallisierbares Fragment) der körpereigenen Immunglobuline der Klasse G (IgG) richten [Scott et al. 2010]. Sie kommen in allen Immunglobulinklassen vor: die RF-Isotypen werden als IgM-, IgG- und IgA-Rheumafaktoren bezeichnet. Die höchste diagnostische Qualität besitzen die Rheumafaktoren der Klasse M (IgM) mit einer Sensitivität von ca. 70%. Die Spezifität beträgt je nach untersuchter Kohorte 80-90% [Wahle 2009]. Rheumafaktoren sind allerdings auch im Rahmen anderer Erkrankungen (z. B. bei Kollagenosen, Tuberkulose, Endocarditis lenta) sowie bei 3-5% der gesunden Bevölkerung und bei 10-20% der gesunden älteren Menschen nachweisbar. Trotz seiner niedrigen Sensitivität wird der Rheumafaktor häufig in der Diagnostik verwendet [Kuipers und Zeidler 2008, S. 497ff; Schneider et al. 2007; Genth 2002].

2.4.4 Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide

Neben den Rheumafaktoren wurden in den letzten Jahren Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (CCP AK) als krankheitstypische, serologische Marker der RA identifiziert. CCP AK richten sich gegen Peptide, die statt Arginin Citrullin, eine durch Deiminierung entstandene Aminosäure, enthalten [Kuipers und Zeidler 2008, S. 497ff]. Die CCP AK sind hochspezifisch (Spezifität >90%) und haben gegenüber den Rheumafaktoren eine geringere Sensitivität von ca. 60-70% [Silveira et al. 2007]. Sie können in etwa 30-40% der Fälle auch bei seronegativen RA-Patienten gefunden werden [Schneider et al. 2007]. Häufig geht der Nachweis von CCP AK der eigentlichen Diagnosestellung bzw. den Anfangssymptomen der RA voraus, so dass eine Identifikation von RA-Patienten bereits in der Frühphase der Erkrankung möglich ist. Auch im Bezug zur Krankheitsaktivität, gemessen am DAS 28, zeigen CCP AK eine signifikant positive Korrelation ($p < 0,05$) [Onder et al. 2009]. Zudem kann dieser Antikörper als prognostischer Indikator für erosive Destruktionen genutzt werden [Shovman et al. 2005]. Allerdings ist der CCP Antikörper nicht geeignet als Marker für Verlaufsbeobachtungen.


2.4.5 Blutbild

Die Laborveränderungen bei RA zeigen im Hinblick auf das kleine Blutbild in bis zu 30-60% der Fälle eine Anämie [Han et al. 2008; Wolfe und Michaud 2006; Peeters et al. 1996]. Nach Definition der WHO liegt eine Anämie dann vor, wenn der Hämoglobinwert im Vollblut bei Männern $<13 \text{ g/dl}$ ($8,1 \text{ mmol/l}$) und bei Frauen $<12 \text{ g/dl}$ ($7,5 \text{ mmol/l}$) liegt. Die Anämien sind in der Regel multifaktoriell und in vielen Fällen auf ein Eisendefizit infolge okkulten Blutverluste durch gastrointestinale Nebenwirkungen unter der Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika zurückzuführen. Insbesondere bei der chronischen Entzündungsanämie (Anaemia of chronic disease) wird vermutet, dass eine Störung der Erythropoese im Knochenmark vorliegt, die durch einen erhöhten Bestand der inflammatorischen Zytokine verursacht wird [Voulgari et al. 1999]. Unter Einfluss der inflammatorischen Zytokine wie $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6, $\text{IFN-}\gamma$ wird u. a. die erythropoetische Stammzellenproliferation gehemmt und die Apoptose erythropoetischer Progenitorzellen gefördert [Kaltwasser 2009; Means 1995].

Bei aktiver Erkrankung und schweren Krankheitsverläufen kann zudem eine Leukozytose (Vermehrung der Leukozyten) und erhöhte Thrombozytenzahl vorliegen [Leeb et al. 1996].

2.4.6 DAS 28

Zur Bewertung der Krankheitsaktivität dient in der klinischen Praxis der Krankheitsaktivitätsindex, Disease Activity Score (DAS 28). Mit in die Berechnung des DAS 28 gehen die Anzahl der geschwollenen sowie druckempfindlichen Gelenke (ausgehend von 28 Referenzgelenken), die BSG und das Globalurteil des Patienten über seinen Gesundheitszustand ein. Zu den 28 Schlüsselgelenken gehören die proximalen Interphalangeal- (PIP-)Gelenke der Finger sowie die Interphalangeal- (IP-)Gelenke der Daumen und die Metacarpophalangeal- (MCP-)Gelenke der Daumen und Finger, die Handgelenke, Ellbogen, Schultern und Knie [Andresen und Hülsemann 2006, S. 7]. Abbildung 8 veranschaulicht die verschiedenen Komponenten für das Bewertungsschema des DAS 28.



Anzahl geschwollene Gelenke: |_|_| **Anzahl druckempfindliche Gelenke:** |_|_|

Blutsenkungsgeschwindigkeit: |_|_| mm/h

Allgemeinurteil der Patientin / des Patienten über ihren / seinen Gesundheitszustand:
Wie bewerten Sie Ihren Gesundheitszustand in den letzten 7 Tagen?

Sehr gut 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **Schlecht**

Abbildung 8: DAS 28 Krankheitsaktivitätsindex

Ausgehend von dem in Abbildung 8 dargestellten Bewertungsschemas gilt folgende Formel für die Berechnung des DAS 28:

$$\text{DAS 28} = \left[\begin{array}{l} 0,28 \times \sqrt{\text{Anzahl geschwollener Gelenke}} \\ + 0,56 \times \sqrt{\text{Anzahl druckempfindlicher Gelenke}} \\ + 0,7 \times \ln \text{Blutsenkung} \\ + 0,014 \times (\text{Numerische Einschätzungsskala} \times 10) \end{array} \right]$$

Weniger Verwendung in der klinischen Praxis und Forschung findet die modifizierte Form des DAS 28, dessen Berechnungsgrundlage anstelle der Blutsenkungsgeschwindigkeit das C-reaktive Protein berücksichtigt.

Der DAS 28 ist ein valides Standardinstrument zur Messung der Krankheitsaktivität [Prevoo et al. 1995; Villaverde et al. 2000], die in einer kontinuierlichen Skala von 0 bis 10 Punkten angezeigt wird. Ein DAS 28 $\leq 3,2$ gilt allgemein als niedrige und $>5,1$ als hohe Krankheitsaktivität.

2.5 Epidemiologie

Rheumatoide Arthritis ist weltweit die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung. Die Mehrzahl der Studien zur Untersuchung der Erkrankungshäufigkeit wurden in Nord Europa und Nord Amerika durchgeführt mit geschätzten Prävalenzen zwischen 0,3-1,0 Prozent [Andrianakos et al. 2006; Guillemin et al. 2005; Akar et al. 2004; Symmons et al. 2002; Riise et al. 2000; Power et al. 1999; Gabriel et al. 1999; Saraux et al. 1999; Aho et al. 1998]. Mit einer Prävalenz von ca. einem Prozent leiden in Deutschland etwa 800.000 Menschen an RA [Wolf 2001]. Auch aktuellere Prävalenzzahlen, beispielsweise aus den USA, sind lediglich Schätzungen, die sich auf Publikationen von kleineren, definierten Studienpopulationen beziehen [Helmick et al. 2008]. Eine außergewöhnlich hohe Prävalenz wurde in einigen Bevölkerungsgruppen wie den Pima Indianern (5,3%) oder den Chippewa Indianern (6,8%) festgestellt [Del Puente et al. 1989; Harvey et al. 1981]. In anderen Populationen wie beispielsweise Grönland, afrikanische Regionen oder China wurde eine sehr niedrige Prävalenz der RA beobachtet [Silman et al. 1993b; Lau et al. 1993b; Kromann und Green 1980].

Frauen leiden im Schnitt zwei- bis dreimal häufiger unter einer RA als Männer. Die Krankheit kann in jedem Alter auftreten, wobei die Zahl der Neuerkrankungen bei Frauen zwischen dem 55. und 64. Lebensjahr, bei Männern zwischen dem 65. und 74. Lebensjahr am höchsten ist [Symmons 2002]. Während die Inzidenz der RA im Alter steigt, nimmt der Geschlechterunterschied mit zunehmendem Alter ab. Gleichzeitig wiesen einige Studien aus Nord Europa, Nord Amerika und Japan auf eine Abnahme sowohl der Prävalenz als auch der Inzidenz seit Ende der 60er und Anfang der 70er Jahre hin [Doran et al. 2002; Symmons 2002; Shichikawa et al. 1999]. Zur Einschätzung der RA-Inzidenz existieren insgesamt nur wenige Untersuchungen. Sie liegt jährlich etwa zwischen 0,02-0,05%, wobei die Beobachtungszeiträume zwischen einem bis 40 Jahren variierten [Alamanos und Drosos 2005; Doran et al. 2002; Aho et al. 1998; Symmons et al. 1994].

2.6 Risikofaktoren – Genetik, Lebensstil und Ernährung

Rheumatoide Arthritis wird als multifaktorielle Erkrankung angesehen, resultierend aus der Interaktion genetischer und umweltbedingter Faktoren. Zu den Risikofaktoren für RA zählen neben einer genetischen Prädisposition, dem weiblichen Geschlecht und einem höheren Alter auch Rauchen, Infektionen, frühere Bluttransfusion, hormonelle Faktoren, Ernährung und der sozioökonomische Status [Cerhan et al. 2002; Symmons et al. 1997]. Einige dieser Größen weisen sowohl eine Assoziation mit dem Auftreten als auch mit der Schwere der Erkrankung auf [Alamanos und Drosos 2005; Symmons 2002].

2.6.1 Genetische und hormonelle Faktoren

Epidemiologische Untersuchungen konnten zeigen, dass bestimmte genetische Faktoren mit einem erhöhten RA-Risiko verbunden waren [Reveille 1998]. In Familienuntersuchungen lag die Krankheitskonkordanz⁷ der RA für eineiige Zwillingspaare bei 12-30% und für zweieiige Zwillingspaare bei 4-5% [Silman et al. 1993a; Aho et al. 1986; Lawrence 1970]. Der Anteil des genetischen Einflusses wurde im Rahmen zweier landesweiter Zwillingsstudien in Großbritannien und Finnland untersucht mit einer errechneten Heritabilität⁸ von 65% in Finnland und 53% in Großbritannien. Diese Daten deuteten darauf hin, dass etwa 60% der Prädisposition für eine RA durch genetische Faktoren bestimmt wird [MacGregor et al. 2000].

Die Tatsache, dass weltweit Frauen häufiger von RA betroffen sind als Männer, gibt Grund zu der Annahme, dass das weibliche Geschlecht und möglicherweise damit einhergehende hormonelle Unterschiede als prädisponierende Faktoren anzusehen sind. Hormonelle Veränderungen während der Menopause begründen möglicherweise die steigende RA-Inzidenz im höheren Alter bei Frauen. Andererseits ließe sich damit ebenso die annähernde Geschlechterverteilung der RA im höheren Alter erklären. So wird bei Frauen nach der Menopause eine abnehmende Inzidenz der RA und bei älteren Männern wiederum eine steigende Inzidenz vermutet. In einer Fall-Kontroll-Studie von Narayanan et al. [2001] wurde ein Verhältnis zwischen Frauen und Männern von 4:1 bei früher RA und von nur 1,6:1 bei Alters-RA (≥ 60 Jahre) beobachtet. In einer weiteren Studie fiel das Geschlechterverhältnis von 4,4:1 bei früher RA und von 1,6:1 bei Alters-RA (>60 Jahre) ähnlich aus [Bajocchi et al. 2000].

⁷ Krankheitskonkordanz: Wahrscheinlichkeit für einen Zwilling, eine RA zu entwickeln, wenn sein Zwilling eine RA hat. Eine Krankheitskonkordanz von 100% bei Monozygoten würde für ausschließlich genetische Faktoren sprechen (gleicher genetischer Hintergrund). Demgegenüber würde eine identische Konkordanz für Mono- und Dizygote für ausschließlich Umweltfaktoren sprechen (unterschiedlicher genetischer Hintergrund) [Bernhard und Villiger 2001].

⁸ Heritabilität beschreibt das Verhältnis des genetischen Einflusses zum Umwelteinfluss. Eine Heritabilität von 100% liegt vor, wenn ein Merkmal ausschließlich genetisch bedingt ist.

Widersprüchliche Aussagen existieren bezüglich der Einnahme oraler Kontrazeptiva. Diese werden einerseits als protektiv angesehen und andererseits scheint der Erkrankungsbeginn lediglich hinausgezögert zu werden [Symmons und Harrison 2000]. Weiter zeigten epidemiologische Beobachtungen, dass eine lange Stillzeit (≥ 12 Monate) mit einer niedrigeren RA-Inzidenz bei Frauen verbunden war [Karlson et al. 2004].

2.6.2 Lebensstil

Als einer der bedeutendsten bislang identifizierten Lebensstil-Risikofaktoren sowohl der RF-positiven als auch der CCP-AK-positiven RA gilt das Rauchen [Oliver und Silman 2006; Klareskog et al. 2006; Padyukov et al. 2004; Stolt et al. 2003; Criswell et al. 2002]. Im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie erhöhte sich das RA-Risiko mit zunehmender Dauer des Rauchens und steigender Zahl der gerauchten Zigaretten [Voigt et al. 1994]. Erklärungen über die wesentlichen Zusammenhänge zwischen Rauchen und einem erhöhten RA-Risiko sind derzeit noch nicht einheitlich. Aktuelle Untersuchungen weisen auf eine Gen-Umwelt-Interaktion zwischen Rauchen und HLA-DR Shared-Epitope-Genen (Kapitel 2.3). Eine epidemiologische Studie aus Schweden fand heraus, dass gegenwärtige Raucher und Träger spezifischer Shared Epitope ein 16-fach erhöhtes Risiko für eine RF-positive und ein 21-fach erhöhtes Risiko für eine CCP-AK-positive RA aufwiesen [Klareskog et al. 2006; Padyukov et al. 2004]. Rauchen kann darüber hinaus die humorale und zelluläre Immunabwehr unterdrücken sowie Einfluss auf die Lymphozytenfunktion und Antikörperproduktion nehmen [Kalra et al. 2000]. Ein häufig mit dem Rauchen verbundener ungünstiger Lebens- oder Ernährungsstil könnte zusätzlich zur Entstehung der Erkrankung beitragen. Im Gegensatz zum Rauchen wurde dem regelmäßigen Alkoholkonsum eine eher protektive Wirkung auf die Krankheitsentstehung zugesprochen [Kallberg et al. 2009]. In aktuell veröffentlichten Ergebnissen einer niederländischen Fall-Kontroll-Studie zeigte sich, dass Alkoholkonsum mit einem signifikant reduzierten Risiko für die Entwicklung einer RA (OR 0,27) assoziiert war [EULAR 2010, Abstract AB0179].

2.6.3 Ernährung

Die Hypothese, dass Ernährungsfaktoren für Entstehung und Verlauf der RA verantwortlich sein können, wurde und wird vielfach kontrovers diskutiert. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass bestimmte Ernährungsweisen vor einer RA schützen könnten. Anders gibt es allerdings keine hinreichend gesicherten Hinweise, dass der regelmäßige Verzehr bestimmter Nahrungsfaktoren eine RA auslösen kann [Keyßer 2001].

In Bevölkerungsgruppen wie den Eskimos, die einen hohen Fischkonsum aufwiesen, fand sich eine vergleichsweise geringe RA Prävalenz [Horrobin 1987]. In diesem Zusammenhang haben verschiedene Untersuchungen den Einfluss des Fischverzehrs auf die RA Inzidenz untersucht. So zeigte sich bei Patienten mit RA in einer retrospektiven Untersuchung von Linos et al. [1991] ein signifikant geringerer Fisch- und Olivenölkonsum als bei Gesunden. In der Fall-Kontroll-Studie von Shapiro et al. [1996] wurde ein vermindertes Risiko für die Entstehung einer RA bei Frauen ermittelt, die mindestens zweimal pro Woche gebackenen oder gegrillten Fisch verzehrten, im Vergleich zu Frauen mit einem geringeren Fischkonsum (OR 0,57; 95% CI 0,35-0,93). Auch eine 2009 veröffentlichte populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie bestätigte eine moderate Risikoreduktion für RA (OR 0,8; 95% CI 0,6-1,0) bei regelmäßigem Verzehr von fettreichem Fisch (1-7x/Woche) im Vergleich zu keinem oder seltenem Verzehr [Rosell et al. 2009]. Ebenso berichteten Pedersen et al. [2005] aus einer prospektiven Kohortenstudie mit 57.053 Personen, dass der tägliche Konsum von 30 g fettem Fisch (≥ 8 g Fett/100 g Fisch) das Risiko einer RA um 49% reduzierte. Der Verzehr von Fisch mit einem mittleren Fettgehalt (3-7 g Fett/100 g Fisch) pro Tag stellte hingegen eine signifikante Erhöhung des Erkrankungsrisikos dar.

Im Gegensatz zum Fischkonsum wurde ein hoher Fleischkonsum mit einer Erhöhung des RA-Risikos in Verbindung gebracht. Eine umfangreiche britische Untersuchung auf Basis des Norfolk Arthritis Register wies einen positiven Zusammenhang zwischen einem hohen Verzehr von rotem Fleisch und dem Erkrankungsrisiko für RA nach [Pattison et al. 2004b]. Allerdings konnte die prospektive Untersuchung von über 80.000 Frauen der Nurses' Health Study diesen Zusammenhang nicht bestätigen [Benito-Garcia et al. 2007]. Weder der Verzehr von rotem Fleisch oder Geflügelfleisch noch von Fisch waren dabei mit dem RA-Risiko assoziiert.

Mitunter wurde auch der Einfluss pflanzlicher Lebensmittel auf das Erkrankungsrisiko untersucht. So zeigte eine weitere Analyse der EPIC-Norfolk-Studie anhand von 7-Tage-Wiegeprotokollen, dass bei einer niedrigen Obst- und Vitamin-C-Aufnahme das RA-Risiko verdoppelt war [Pattison et al. 2004a]. Umgekehrt hatten die Probanden mit der höchsten Aufnahme der Antioxidanzien β -Cryptoxanthin und Zeaxanthin das geringste RA-Risiko [Pattison et al. 2005]. Im Rahmen anderer Untersuchungen konnte allerdings dieser protektive Effekt von Obst und Antioxidanzien nicht bestätigt werden [Karlson et al. 2008; Pedersen et al. 2005]. In einer weiteren Fall-Kontroll-Studie aus Griechenland wurde eine signifikant negative Assoziation zwischen dem RA-Risiko und dem Verzehr sowohl von

gekochtem Gemüse (OR 0,39; 95% CI 0,2-0,77) als auch von Olivenöl (OR 0,39; 95% CI 0,19-0,82) gezeigt [Linos et al. 1999].

Über den Zusammenhang zwischen dem Konsum von Kaffee - koffeinhaltig oder entkoffeiniert - und dem RA-Risiko existieren mehrere entgegengesetzte Studien. Ergebnisse der Iowa Women's Health Study zeigten keinen Zusammenhang zwischen dem täglichen Kaffee- bzw. Koffeinkonsum und der RA-Entstehung [Mikuls et al. 2002]. Allerdings war der Konsum von mehr als vier Tassen entkoffeiniertem Kaffee pro Tag mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert (RR 2,58; 95% CI 1,63-4,06). Demgegenüber wirkten mehr als drei Tassen Tee pro Tag protektiv im Hinblick auf das Erkrankungsrisiko (RR 0,39; 95% CI 0,16-0,97). Im Vergleich dazu konnten die Ergebnisse der Nurses' Health Study diesen Zusammenhang nicht bestätigen und fanden keine Beziehung zwischen dem RA-Risiko und dem Konsum von koffeinhaltigem Kaffee, entkoffeinierten Kaffee oder Tee [Karlson et al. 2003].

In einigen Untersuchungen wurde Übergewicht (BMI ≥ 30 kg/m²) mit einer erhöhten RA-Inzidenz assoziiert [Symmons et al. 1997; Voigt et al. 1994]. Dagegen wiesen Ergebnisse aus der Nurses' Health Study hingegen keinen Zusammenhang zwischen BMI und RA nach [Hernandez et al. 1990]. Allerdings hatten in anderen Studien übergewichtige RA-Patienten (BMI >27 kg/m²) bei bereits bestehender Erkrankung weniger Gelenkdestruktionen, langsamere Krankheitsprogression und mildere Krankheitsverläufe als schlanke RA-Patienten [van der Helm-van Mil et al. 2008; Kaufmann et al. 2003]. Zudem wiesen Patienten mit einem BMI >30 kg/m² eine geringere Mortalität auf als Patienten mit einem BMI <20 kg/m² [Escalante et al. 2005; Kremers et al. 2004].

2.7 Kardiovaskuläre Komorbidität bei rheumatoider Arthritis

Kardiovaskuläre Ereignisse stellen weitere hochrelevante Begleit- und Folgeerkrankungen für Patienten mit RA dar. RA-Patienten haben nachweislich ein etwa zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko gegenüber Nicht-RA-Patienten, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden [Solomon et al. 2003; Del Rincon et al. 2001]. RA wird dabei als unabhängiger Risikofaktor für eine beschleunigte koronare Herzkrankheit angesehen [Kaplan 2006]. Nach Untersuchungen mit Hilfe des Norfolk Arthritis Register waren kardiovaskuläre Erkrankungen die Haupttodesursache für eine Kohorte von 1362 RA-Patienten, die zwischen 1990 und 1994 neu registriert und Ende 1999 wiederholt erfasst wurden [Goodson et al. 2002]. Während eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bis dato bei Patienten mit einer fortgeschrittenen RA beschrieben wurde, zeigten diese Daten kardiovaskuläre Todesfälle besonders im frühen RA-Stadium [Young et al. 2007; Goodson et al. 2002]. Allerdings ist entscheidend, dass die kardiovaskulären Manifestationen von RA-Patienten nicht allein auf klassische Risikofaktoren (Hypertonie, Nikotin, Diabetes mellitus) zurückzuführen sind [Goodson et al. 2005]. Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie mit >10.000 eingeschlossenen Probanden war das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse sowohl mit traditionellen, kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes, Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen, familiäre Vorbelastung, Alter >75 Jahre und männliches Geschlecht) als auch mit krankheitsspezifischen Markern (u. a. RA-Dauer >5 Jahre, Gelenkerosionen, subkutanen Knötchen, HAQ >2, seropositive RA) assoziiert [Solomon et al. 2010].

Mögliche Ansatzpunkte für einen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Komplikationen und RA stellt die entzündliche Genese beider Erkrankungen dar [Gonzalez-Gay et al. 2007]. Verschiedene zugrunde liegende Mechanismen (Abbildung 9) sind für die endotheliale Dysfunktion, die als das zentrale pathogenetische Schlüsselereignis der Atherosklerose gilt, im Rahmen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen verantwortlich. Für die bei RA-Patienten erhöhte systemische Konzentration von proinflammatorischen Zytokinen wurde der Einfluss auf Endothelstörungen oder -aktivierung im Rahmen kardiovaskulärer Manifestationen bereits ansatzweise charakterisiert. Über den Transkriptionsfaktor NF- κ B wird neben einer vermehrten Freisetzung von Chemokinen und proinflammatorischen Zytokinen auch eine gesteigerte Rekrutierung mononukleärer Zellen via Expression endothelialer Adäsionsmolekülen (VCAM-1, ICAM-1, ELAM-1) vermittelt [Dessein et al. 2005].

Überdies kommt es zu einer verminderten Verfügbarkeit des endothelialen, vasodilatatorischen Mediators Stickstoffmonoxid (NO), dessen wichtigste physiologische Funktion die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur ist und der im gesunden Organismus eine Reihe vasoprotektiver Effekte entfaltet [Siekmeier et al. 2008]. Ein Mangel an NO kann dagegen mit einer gesteigerten Monozytenadhäsion und -infiltration, einer gesteigerten Thrombozytenadhäsion und -aggregation sowie mit einer zunehmenden Proliferation glatter Muskelzellen assoziiert sein [Davignon und Ganz 2004]. Die Bedeutung von NO als antiatherogenes Molekül lässt sich außerdem auf seine antioxidative Eigenschaft als potenter Inhibitor der LDL-Oxidation zurückführen, die jedoch bei einem Mangel an NO reduziert ist und den vaskulären, oxidativen Stress verstärken kann [Rubbo und O'Donnell 2005]. Verursacht wird die Reduktion von NO nach Ergebnissen aus In-vitro-Studien dadurch, dass TNF- α die Expression der endothelialen NO-Synthase (eNOS) vermindert [Zhang et al. 2009; Goodwin et al. 2007; Anderson et al. 2004], während gleichzeitig der endogene, kompetitive eNOS-Inhibitor ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin) durch TNF- α und/oder oxLDL erhöht wird [Ito et al. 1999]. Aufgrund der Bedeutung oxidativer Prozesse in der Atherogenese ist die Messung oxidativ modifizierter Bestandteile des Blutes ein wichtiger diagnostischer Parameter zur Erfassung des atherosklerotischen Risikos [Fabian und Elmadfa 2010]. Dabei wird die Konzentration von Markern wie Malondialdehyd (MDA) bzw. in jüngerer Zeit auch oxLDL zur Bestimmung der oxidativen Belastung herangezogen. Gleichzeitig wurde anhand einer Fall-Kontroll-Studie gezeigt, dass oxLDL mit der Krankheitsaktivität bei RA assoziiert sein kann [Vuilleumier et al. 2010].

Die unter RA-Patienten erhöhte kardiovaskuläre Komorbidität lässt sich darüber hinaus auch noch auf eine häufig mit RA assoziierte Dyslipidämie zurückführen, die charakterisiert ist durch eine Hypertriglyceridämie mit einer erhöhten Konzentration an Lipoprotein a und einem reduzierten HDL-Cholesterolspiegel [Steiner und Urowitz 2009; van Leuven et al. 2008; Dursunoglu et al. 2005; Lee et al. 2000; Asanuma et al. 1999; Kavanaugh 1994]. Die reduzierte HDL-Cholesterolkonzentration zeigte dabei eine inverse Korrelation mit den gemessenen CRP-Spiegeln [White et al. 2006]. Da Zytokine nicht nur lokal im synovialen Gewebe der Gelenke sondern ebenso systemisch wirken können, wird auch in diesem Zusammenhang über eine Interaktion mit proinflammatorischen Zytokinen diskutiert. In-vitro-Studien wiesen darauf hin, dass Zytokine u. a. die Lipolyse in Adipozyten und somit die Freisetzung freier Fettsäuren stimulierten [Khovidhunkit et al. 2004; Doerrler et al. 1994]. Zudem führten Zytokine im Tierversuch zu einer Steigerung der hepatischen Triglyceridsynthese [Nonogaki et al. 1995; Feingold et al. 1991].

Ein vergleichsweise neuer und unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist Homocystein. In zahlreichen Studien konnte belegt werden, dass das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit dem Blutspiegel der nicht-proteinogenen Aminosäure Homocystein assoziiert war. Untersuchungen zufolge stieg bereits bei einem leicht erhöhten Homocysteinspiegel das Risiko für Atherosklerose und ihre Folgeerkrankungen an. Schätzungen gehen davon aus, dass ca. 10% der atherosklerotischen Erkrankungen auf mäßig erhöhte Homocystein-Plasmaspiegel zurückzuführen sind, wobei sich das kardiovaskuläre Risiko für Werte ab 10 $\mu\text{mol/l}$ kontinuierlich, d. h. im Sinne einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung, erhöht [Kiefer und Rieder 2001]. Unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren ist eine Hyperhomocysteinämie mit einer höheren Mortalität verbunden [Hoogeveen et al. 2000]. Da RA-Patienten vielfach erhöhte Konzentrationen an Homocystein aufweisen – teilweise aufgrund des Methotrexat-Folsäure-Antagonismus – wurde vermutet, dass Hyperhomocysteinämie zu einem gewissen Grad die ausgeprägte Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei RA erklären kann [Hornung et al. 2004, Landewé et al. 2000]. Daher wurde auch im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht, ob anhand des Homocysteinspiegels ein erhöhtes Atherosklerose-Risiko erkennbar war.

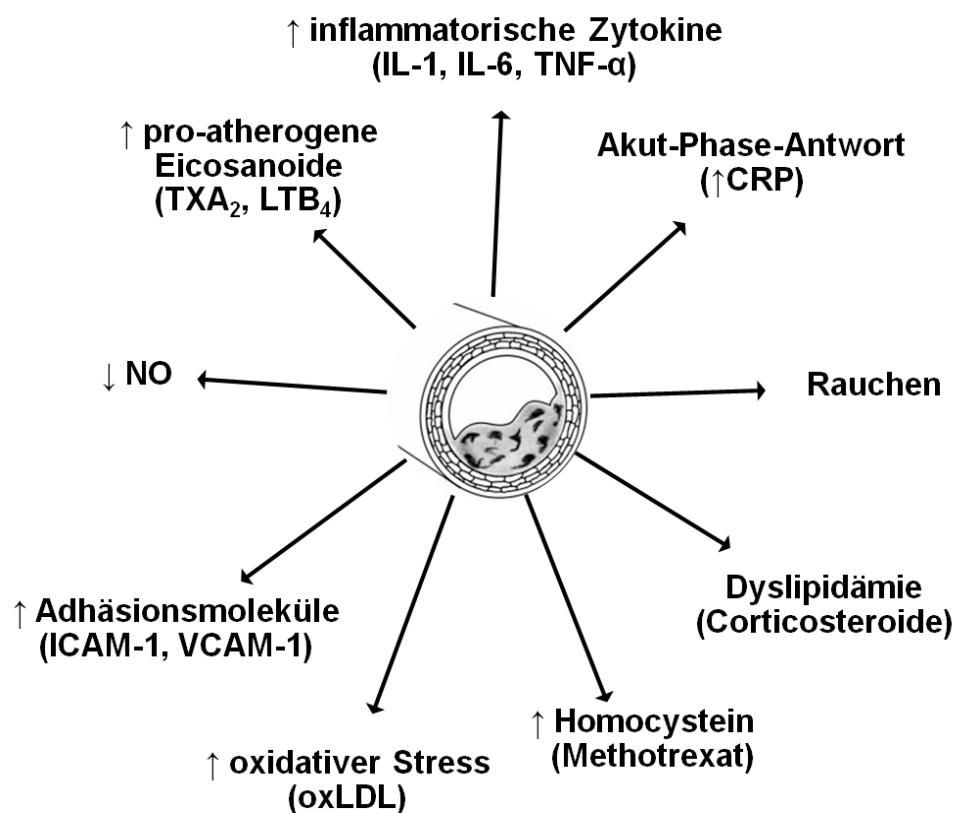


Abbildung 9: Pathophysiologische Faktoren atherosklerotischer Veränderungen bei rheumatoider Arthritis (eigene Darstellung)

Erst kürzlich im Jahr 2010 hat erstmals ein Expertengremium der EULAR unter der Mitarbeit von 18 Rheumatologen, Kardiologen, Internisten und Epidemiologen aus neun europäischen Ländern allgemeine, evidenzbasierte Empfehlungen für ein kardiovaskuläres Risiko-Management bei RA-Patienten veröffentlicht [Peters et al. 2010]. Insbesondere wurde darauf hingewiesen, dass RA grundsätzlich als Erkrankung mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen angesehen werden muss. Patienten sollten daher neben der antirheumatischen Therapie auch im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko mit Beginn der Erkrankung adäquat überwacht und spezifisch behandelt werden. Im Rahmen dieser Veröffentlichung wurden insgesamt zehn Empfehlungen für den Umgang mit kardiovaskulären Risiken bei Patienten mit RA, Psoriasis Arthritis und ankylosierender Spondylitis verfasst.

Eine Übersicht dieser zehn EULAR-Empfehlungen ist im Folgenden aufgeführt [Peters et al. 2010]:

1. RA sollte als Grunderkrankung mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen werden. Das erhöhte Risiko wird sowohl auf das Vorhandensein traditioneller Risikofaktoren als auch auf die Entzündungslast zurückgeführt.
2. Eine adäquate Kontrolle der Krankheitsaktivität ist erforderlich, um das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren.
3. Für alle Patienten mit RA wird eine jährliche Beurteilung des kardiovaskulären Risikos nach nationalen Richtlinien empfohlen. Die Risikoeinschätzung sollte nach Änderungen der antirheumatischen Behandlung wiederholt werden.
4. Risiko-Score-Modelle sollten für RA-Patienten mit einem Multiplikationsfaktor von 1,5 modifiziert werden, wenn zwei der folgenden drei Kriterien vorliegen:
 - a. Krankheitsdauer >10 Jahre
 - b. Rheumafaktor positiv oder CCP AK positiv
 - c. Vorliegen von extraartikulären Manifestationen
5. Bei der Nutzung eines Risiko-Score-Modelles sollte der TC-/HDL-Cholesteroll-Quotient berücksichtigt werden.
6. Eine Intervention sollte gemäß nationalen Richtlinien erfolgen.
7. Statine, ACE-Hemmer und/oder Angiotensin-II-Blocker sind bevorzugte Optionen für die Behandlung.

- 8.** Die Bedeutung von Coxiben und den meisten NSAR für das kardiovaskuläre Risiko ist bislang nicht ausreichend bekannt und erfordert weitere Untersuchungen. Demzufolge sollte die Verschreibung dieser Wirkstoffgruppe behutsam erfolgen, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder bereits manifester kardiovaskulärer Erkrankung.
- 9.** Glucocorticoide sollten mit der niedrigsten möglichen Dosis verabreicht werden.
- 10.** Patienten sollte zur Raucherentwöhnung geraten werden.

3 Therapie der rheumatoiden Arthritis

3.1 Wirksamkeitskriterien eines Therapie-Ansprechens

Die Effekte einer Therapie werden anhand der Veränderungen des DAS-28-Punktwertes in Abhängigkeit zum Ausgangswert ermittelt. Für die Anwendung und Interpretation des DAS 28 in der klinischen Praxis definierte die EULAR Wirksamkeitskriterien eines Therapie-Ansprechens (Tabelle 5).

Tabelle 5: EULAR Response-Kriterien in Abhängigkeit vom DAS-28-Ausgangswert [Andresen und Hülsemann 2006, S. 8]

DAS-28-Ausgangs- wert	Reduktion DAS 28 >1,2	Reduktion DAS 28 >0,6 und ≤1,2	Reduktion DAS 28 ≤0,6
≤3,2	gut	moderat	ungenügend
>3,2 und ≤5,1	moderat	moderat	ungenügend
>5,1	moderat	ungenügend	ungenügend

Allgemein gilt ein DAS 28 <2,6 übergreifend als Kriterium der klinischen Remission bei RA [Fransen et al. 2004]. Der Begriff Remission unterliegt keiner einheitlichen Definition und kann interpretiert werden als ein Stadium ohne messbare Krankheitsaktivität (komplette Remission) oder mit geringen Zeichen einer entzündlichen Aktivität und gleichzeitiger Besserung der Symptome sowie einem Rückgang der Krankheitsaktivität (partielle Remission) [Fransen et al. 2004]. Mit den derzeit verfügbaren, pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten (DMARD, Biologika) hat sich die Chance auf eine Remission wesentlich erhöht. Die Wahrscheinlichkeit einer Remission mit RA ist umso höher, je früher mit der Therapie begonnen wird. Das „therapeutische Fenster“ (window of opportunity) zur Vorbeugung von irreversiblen Gelenkschäden und Bewegungseinschränkungen beträgt in der Regel nur wenige Monate nach Krankheitsbeginn [Valesini et al. 2008; Schneider et al. 2005].

3.2 Medikamentöse Therapie

Nach aktuellen Empfehlungen deutscher Rheumatologen bedeutet das Therapieziel bei der Behandlung einer neu diagnostizierten RA die komplette Remission. Dies umfasst neben der Reduktion der klinischen Krankheitsaktivität (DAS 28 <2,6) auch eine Hemmung der Synovialitis und/oder den Ausschluss radiologischer Progredienz von Erosionen [Smolen et al. 2010; Wollenhaupt et al. 2009]. Zusätzlich kann mithilfe der heute üblichen krankheitsmodifizierenden Medikamente (Methotrexat, TNF-Blocker) eine Verminderung des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos gegenüber nicht entsprechend behandelten RA-Patienten erreicht werden [Krause et al. 2000; Choi et al. 2002; Jacobsson et al. 2007].

3.2.1 Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

Zu den derzeit angewandten Medikamenten gehören die Basistherapeutika, die auch unter dem Begriff Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) bekannt sind und die neben symptomatischen Effekten auch krankheitsmodifizierende Eigenschaften besitzen [Schneider et al. 2007]. Wirksubstanzen in der Gruppe der DMARDs sind u. a. Methotrexat, Antimalariamittel, Cyclosporin, D-Penicillamin, Leflunomid, orales Gold oder Sulfasalazin.

Methotrexat (MTX) stellt aufgrund des günstigen Nutzen/Risiko-Verhältnisses und positiver Langzeitstudien den „Goldstandard“ der DMARD-Therapie bei RA dar und ist gegenwärtig das meist verabreichte Basistherapeutikum bei verschiedenen rheumatischen Erkrankungen [Fan und Leong 2007; Harten 2005]. Die genaue Wirkweise von MTX bei RA ist unbekannt. Als bedeutsamer Mechanismus wird jedoch die Hemmung der 5-Aminoimidazol-4-Carboxamid-Ribonukleotid (AICAR) Transformylase angesehen, die einen Anstieg der intra- und extrazellulären Adenosin-Konzentration hervorruft. Adenosin vermittelt seinerseits eine Reihe antiinflammatorischer Wirkungen, indem proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-1, IL-6 vermindert sezerniert und LTB₄ reduziert werden [Tian und Cronstein 2007; Cutolo et al. 2001]. Darüber hinaus hemmt MTX die Produktion von Kollagenasen in den Synoviozyten, die Chemotaxis von Neutrophilen und die Adhäsion von Leukozyten [Swierkot und Szechinski 2006]. Nebenwirkungen von Methotrexat beruhen zum Teil auf der Interaktion mit dem Folsäure-Stoffwechsel. Als Folatantagonist hemmt MTX die Dihydrofolatreduktase, wodurch es zu einer Konzentrationsabnahme des biologisch aktiven Tetrahydrofolats kommt. Eine zunehmende intrazelluläre Verarmung des Folsäurepools und damit die Gefahr einer Anämie sowie ein Anstieg des Plasma-Homocysteinspiegels sind die Folge [van Ede et al. 2002]. Eine Hyperhomocysteinämie wird vielfach als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen [Homocysteine Studies Collaboration 2002]. Da eine langfristige MTX-Einnahme häufig mit einem Folsäure-Defizit

verbunden ist, sollte eine Substitution mit Folsäure/Folinat generell praktiziert werden [Harten 2005].

3.2.2 Biologika

Eine relativ neue Therapieform unter den Basistherapeutika sind die Biologika. Innerhalb der Biologika stellen Zytokininhibitoren eine kleine Untergruppe dar. Dabei handelt es sich um humanisierte oder vollhumane monoklonale Antikörper oder Rezeptorantagonisten, die sich u. a. gegen Zytokine richten und deren Wirkung aufheben. Die in der Rheumatologie derzeit in Deutschland verwendeten biologischen Substanzen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Derzeit in Deutschland zugelassene Biologika zur Behandlung von rheumatoider Arthritis

Wirk-substanz	Handels-name	Wirkmechanismus	Indikation	seit
Abatacept	Orencia®	T-Zell-Co-Stimulationsblocker	nur in Kombination mit MTX zugelassen	2007
Adalimumab	Humira®	vollständig humaner, monoklonaler TNF- α -Antikörper	Kombination mit MTX oder Monotherapie	2003
Anakinra	Kineret®	rekombinanter Interleukin-1-Rezeptorantagonisten	nur Kombination mit MTX zugelassen	2002
Certolizumab Pegol	Cimzia®	monoklonaler TNF- α -Antikörper	Kombination mit MTX oder Monotherapie	2009
Etanercept	Enbrel®	rekombinantes lösliches TNF-Rezeptor-p75-Fusionsprotein	Monotherapie	2000
Infliximab	Remicade®	monoklonaler, chimärer, human-murinen TNF- α -Antikörper	nur in Kombination mit MTX zugelassen	2000
Rituximab	Mabthera®	monoklonaler, chimärer CD20-Antikörper	nur in Kombination mit MTX zugelassen	2006
Golimumab	Simponi®	humaner TNF- α -Antikörper	nur in Kombination mit MTX zugelassen	2009
Tocilizumab	RoActemra®	humanisierter, monoklonaler Interleukin-6-Rezeptorblocker	Kombination mit MTX oder Monotherapie	2009

Biologika greifen gezielt in spezifische Komponenten des Entzündungsprozesses ein und sind wesentlich krankheitsspezifischer als klassische DMARDs. Die Kombinationstherapie eines Biologikums mit MTX ist jeder Monotherapie überlegen [Herold et al. 2004], jedoch postulieren deutsche (DGRh) sowie europäische (EULAR) Empfehlungen eine Therapie mit einem Biologikum erst nach Versagen mindestens zweier Basistherapeutika, vornehmlich MTX [Smolen et al. 2010; Kary und Burmester 2002]. Der überwiegend positiven und

schnellen Wirksamkeit stehen hohe Kosten, eine gesteigerte Infektanfälligkeit [Strangfeld et al. 2009; Chen et al. 2006; Listing et al. 2005] und fehlende Beobachtungen im Hinblick auf langfristige Nebenwirkungen gegenüber. Aus diesem Grund wurde am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin 2001 eine prospektive Beobachtungsstudie (RABBIT: Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie) gestartet, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer zugelassenen Biologika-Therapie bei Patienten mit RA im Vergleich zur herkömmlichen Basistherapie langfristig untersuchen soll.

3.2.3 Nichtsteroidale Antirheumatika

Während Basistherapeutika und Biologika langfristig angewendet werden, erfolgt die Einnahme der Bedarfsmedikation in Abhängigkeit von der aktuellen Krankheitssituation. Hierzu zählen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) bzw. Antiphlogistika und Glucocorticoide.

NSAR verfügen über komplexe Wirkmechanismen, von denen die Beeinflussung der endogenen Prostaglandinsynthese über die Hemmung der Schlüsselenzyme COX-1 und COX-2 das bekannteste Wirkprinzip darstellt [Krüger und Gromnica-Ihle 2008, S. 201ff]. Klassische NSAR sind nicht-selektive Inhibitoren beider COX-Isoformen, während Coxibe (z. B. Celecoxib, Etoricoxib) selektiv COX-2 inhibieren. NSAR hemmen die Prostaglandin- und Thromboxan-Synthese durch reversible (z. B. Ibuprofen) oder irreversible (z. B. ASS) Hemmung der Cyclooxygenasen. Eine Übersicht der Substanzklassen, Wirkmechanismen und Nebenwirkungen von verschiedenen NSAR zeigt Tabelle 7.

NSAR sind wegen ihrer analgetischen (schmerzstillend), antipyretischen (fiebersenkend) und antiphlogistischen (entzündungshemmend) Wirkung gut etabliert [Mutschler et al. 2008, S. 239]. Sie erreichen durch ihre schnelle Wirksamkeit kurzfristig eine Besserung, bis der verzögerte Effekt der DMARDs einsetzt [Schneider et al. 2007]. In der langfristigen Therapie sind aber auch diese Medikamente mit multiplen Nebenwirkungen behaftet. Ein Großteil der Patienten, die langfristig NSAR einnehmen, entwickelt relativ häufig gastrointestinale Komplikationen und Ulcera [Maiden et al. 2007; Graham et al. 2005]. Die gastrointestinalen Komplikationen durch die Einnahme nicht selektiver NSAR (v. a. mit COX-1-Präferenz) lassen sich anhand der physiologischen Funktionen einiger Prostaglandine erklären. PGE₂ und Prostacyclin besitzen beispielsweise zytoprotektive Eigenschaften im Magen, stimulieren die Produktion von Magenschleim und hemmen die Säuresekretion [Steinhilber 2002]. Durch eine COX-1-Hemmung werden vermindert zytoprotektive Prostaglandine freigesetzt und gastrointestinaler Störungen sowie die Entstehung von Ulcera werden begünstigt [Beuck 1999]. In der Regel besitzen COX-2-Inhibitoren ausgeprägte antiphlogistische Eigenschaften bei teilweise geringerer Gastro- und Nephrotoxizität [Steinhilber 2002].

Tabelle 7: Einteilung verschiedener NSAR nach Substanzklassen [modifiziert nach Krüger und Gromnica-Ihle 2008, S. 201ff; Mutschler et al. 2008, S. 236ff]

Substanzklasse	Beispiele	Wirkmechanismus	Nebenwirkungen
Salizylate	Acetylsalicylsäure (ASS)	Hemmung der TXA ₂ -Synthese	gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen
Essigsäure-Derivate	Diclofenac, Indometacin	COX-Inhibitoren (Diclofenac: COX-2-Präferenz, Indometacin: COX-1-Präferenz)	gastrointestinale Nebenwirkungen, ↑ Leberenzyme (Diclofenac)
Propionsäure-Derivate	Ibuprofen, Naproxen	nicht selektive COX-Inhibitoren	gastrointestinale Nebenwirkungen
Oxicame	Meloxicam, Piroxicam, Lornoxicam	nicht selektiver COX-Inhibitoren, (Meloxicam: COX-2-Präferenz)	gastrointestinale Nebenwirkungen
Anilin-Derivate	Paracetamol	nicht selektive COX-Inhibitoren über ZNS (nicht am Ort der Entzündung)	selten; hepatotoxisch bei Paracetamol-Vergiftungen
Coxibe	Celecoxib, Etoricoxib	selektive COX-2-Inhibitoren	Infektionen der oberen Atemwege, Durchfall, Dyspepsie, ↑ kardiovaskuläres Risiko

3.2.4 Glucocorticoide

Glucocorticoide zählen zu den Steroidhormonen und inhibieren u. a. die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen (IL-1 β , TNF- α), Adhäsionsmolekülen und Wachstumsfaktoren [af Klint et al. 2005], so dass auf diese Weise die Migration von Leukozyten ins Entzündungsgeschehen reduziert wird [Da Silva und Bijlsma 2000]. Darüber hinaus wirken sie über die Hemmung des Transkriptionsfaktors NF- κ B inhibierend auf die Expression einer Vielzahl inflammatorisch relevanter Gene (u. a. COX-2, 5-LOX und PLA₂ [Gheorghe et al. 2009; Buttgerit et al. 2004].

Die Anwendung von Glucocorticoiden ist grundsätzlich mit einem breiten Nebenwirkungsspektrum verknüpft, wobei die Dosishöhe und Therapiedauer von entscheidender Bedeutung sind. Im Hinblick auf den Ernährungsstatus umfassen die Nebenwirkungen neben Magenbeschwerden oder Geschwüren auch Osteoporose, verminderte Glucosetoleranz, Wasser- und Natriumretention, vermehrte Kaliumausscheidung sowie daraus resultierender Ödembildung und Hypertonie. Infolge der hohen Konzentration von Cortisol im Blut tritt das Cushing-Syndrom (Hyperkortisolismus) mit dem charakteristischen Vollmondgesicht und Gewichtszunahme, insbesondere am Stamm (Stammfettsucht), auf [Buttgerit et al. 2005; Da Silva und Bijlsma 2000].

3.2.5 Sonstige Maßnahmen

Nach Angaben der DRGh-Leitlinie [Schneider et al. 2007] kommen im Rahmen multidisziplinärer Therapiekonzepte bei RA auch weitere unterstützende Maßnahmen zum Einsatz: Krankengymnastik, Hydro-, Thermo-, Elektro-, Ultraschall- oder Ergotherapie, orthopädische Schuhversorgung sowie chirurgische Eingriffe. Insbesondere Bewegungsübungen zielen darauf ab, den Versteifungsvorgängen in den Gelenken zu begegnen und Beweglichkeit sowie Funktionsfähigkeit der Betroffenen zu erhalten. Mit Hilfe der Kälteapplikation konnten beispielsweise lokale, symptomatische Wirkungen erreicht werden [Schneider et al. 2007]. Allerdings kann die Wirksamkeit der genannten Maßnahmen aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht eindeutig beurteilt werden. Ansonsten können chirurgische Maßnahmen auch Bestandteil einer Verlaufstherapie bei RA sein. Die operativen Eingriffe unterscheiden sich hier nach präventiven und rekonstruktiven Gesichtspunkten [Wanivenhaus 2004].

3.3 Ernährungsmedizinische Therapie

3.3.1 Omega-3-/Omega-6-Fettsäuren und rheumatoide Arthritis

3.3.1.1 Struktur, Stoffwechsel und Funktion

ω -3-Fettsäuren gehören ebenso wie ω -6-Fettsäuren zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs). Sie entstehen im Organismus aus α -Linolensäure (ALA) und Linolsäure (LA). Die beiden Familien der mehrfach ungesättigten Fettsäuren werden anhand der Position der ersten Doppelbindung ab dem Methylende („ ω -Ende“) unterschieden. Einen Überblick über die wichtigsten Vertreter der ω -3- und ω -6-Fettsäuren sowie die entsprechenden Strukturformeln liefert Tabelle 8.

Tabelle 8: Die wichtigsten ω -3- und ω -6-Fettsäuren mit den entsprechenden Strukturformeln

Name	Kurzschreibweise	Strukturformel
ω-3-Fettsäuren		
α -Linolensäure	C18:3 ω -3	
Eicosapentaensäure	C20:5 ω -3	
Docosahexaensäure	C22:6 ω -3	
ω-6-Fettsäuren		
Linolsäure	C18:2 ω -6	
γ -Linolensäure	C18:3 ω -6	
Dihomo- γ -Linolensäure	C20:3 ω -6	
Arachidonsäure	C20:4 ω -6	

Da ALA und LA vom Menschen nicht synthetisiert werden können, aber unentbehrlich für physiologische Funktionen und Strukturen sind, zählen sie zur Gruppe der essenziellen Fettsäuren, welche endogen mit der Nahrung aufgenommen werden müssen. Demgegenüber können ω -9-Fettsäuren (z. B. Ölsäure C18:1 ω -3) und deren längerkettige Derivate vom Menschen synthetisiert werden. Ausgehend von ALA und LA werden endogen weitere hoch ungesättigte Fettsäuren wie EPA und AA im endoplasmatischen Retikulum vornehmlich in den Leberzellen gebildet. Katalysierende Enzyme sind Elongasen sowie Δ^6 -

und Δ^5 -Desaturasen. Die Δ^6 -Desaturase stellt innerhalb dieses Stoffwechselweges den limitierenden und geschwindigkeitsbestimmenden Faktor dar [Benatti et al. 2004].

Die Bildung der AA erfolgt aus LA nach zweifacher enzymatischer Dehydrierung über γ -Linolensäure (C18:3 ω -6) und Elongation zu Dihomo- γ -Linolensäure (C20:3 ω -6). Analog zum ω -6-Fettsäure-Metabolismus wird EPA (C20:5 ω -3) aus ALA (C18:3 ω -3) gebildet. Der Mechanismus über die finale Umwandlung der DHA (C22:6 ω -3) ist bislang noch nicht einheitlich geklärt. Einerseits wird die Konversion über die Δ^4 -Desaturase vermutet, obwohl die Existenz des Enzyms nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte [Mohammed et al. 1995; Sprecher et al. 1995]. Nach derzeitigem Stand wird EPA durch zweimalige Elongation zu Tetracosapentaensäure (C24:5 ω -3) verlängert und anschließend desaturiert. Nachfolgend durchläuft die Tetracosahexaensäure (C24:6 ω -3) eine Retro-Konversion in den Peroxisomen, in denen durch β -Oxidation die Abspaltung einer C2-Einheit (Acetyl-CoA) erfolgt („Sprecher-pathway“) [Sprecher et al. 1999]. Einen Überblick über die Synthese langkettiger ungesättigter Fettsäuren der ω -3- und ω -6-Reihen liefert Abbildung 10.

Da die Desaturierung der Fettsäuren nur zwischen bereits vorhandenen Doppelbindungen und dem Carboxylende stattfindet, ist eine Umwandlung von ω -6- in ω -3-Fettsäure nicht möglich.

Obwohl die Δ^6 -Desaturase gegenüber ω -3-Fettsäuren eine höhere Affinität als gegenüber ω -6-Fettsäuren besitzt, erfolgt die Synthese von ω -6-Fettsäuren aus LA in größerem Ausmaß auch infolge der höheren LA-Konzentration in den zellulären Pools [Burdge und Calder 2005]. Gleichzeitig kann eine höhere Zufuhr an LA (>10 g/d) die Aktivität der Δ^6 -Desaturase durch Substrathemmung reduzieren und damit die Metabolisierung der EPA inhibieren [Adam et al. 2003b]. Darüber hinaus kann die Aktivität der Δ^6 -Desaturase durch Faktoren wie Alter und Diabetes beeinflusst werden. Ausgehend von Tierversuchen scheinen die altersabhängigen Veränderungen besonders Männer zu betreffen [Brenner 2003; Liu et al. 2000; Lopez Jimenez et al. 1993; Bourre und Piciotti 1992].

Insgesamt ist die Umwandlungsrate von ALA in die langkettigen ω -3-Fettsäuren (EPA, DHA) mit 5-10% eher gering [Lunn und Theobald 2006; Brenna 2002], so dass zwischen 10-20g ALA erforderlich wäre, um 1 g EPA zu synthetisieren. Zudem bestehen interindividuelle Unterschiede in der Aktivität der Eigensynthese aufgrund von Polymorphismen der menschlichen Δ^6 - und Δ^5 -Desaturase-Gene FADS1 und FADS2 [Schaeffer et al. 2006] oder hormonellen Einflüssen. Frauen haben hormonbedingt eine höhere fraktionelle Konversion der ALA als Männer [Burdge und Calder 2005]. Befunde aus Tierversuchen wiesen zudem darauf hin, dass die Injektion von Testosteron die Synthese langkettiger PUFAs inhibiert kann [Marra und de Alaniz 1989].

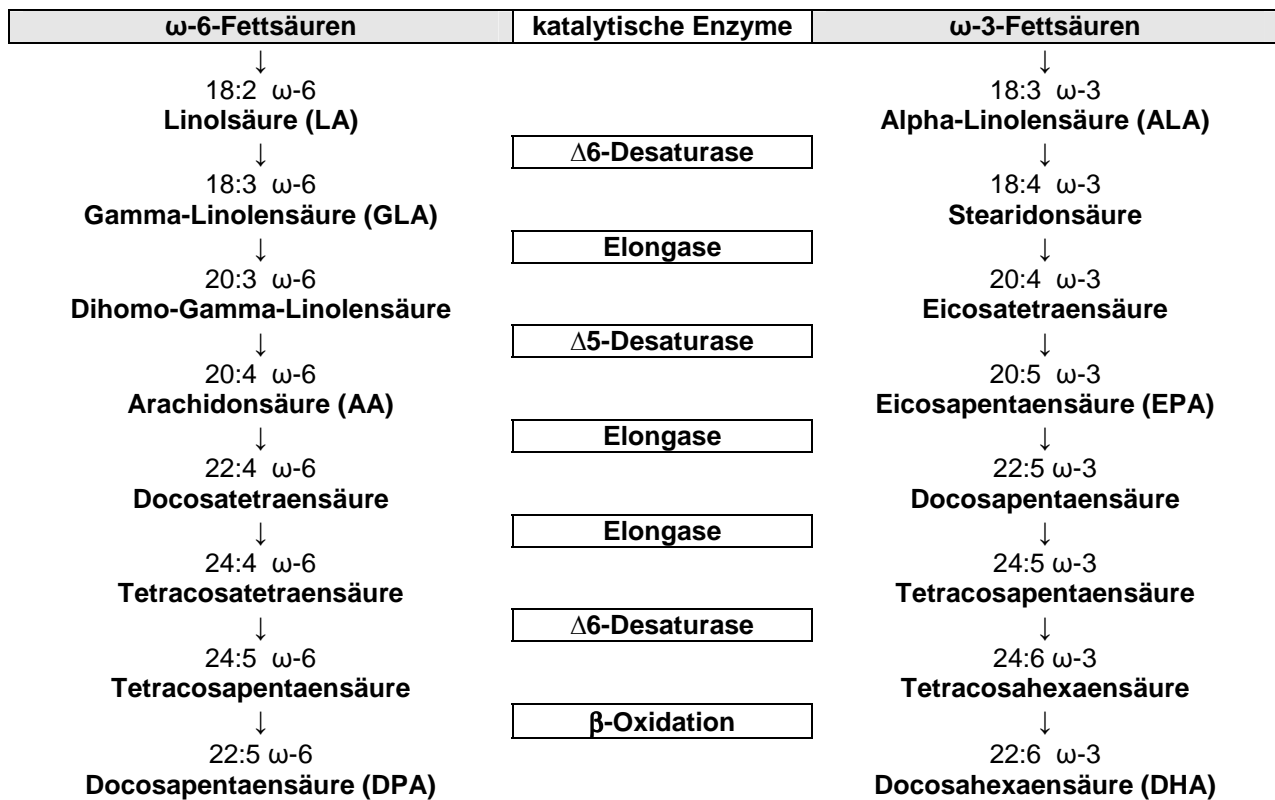


Abbildung 10: Synthese langkettiger ω -3- und ω -6-Fettsäuren aus Linol- und α -Linolensäure
 [modifiziert nach Koletzko et al. 2007; Burdge und Calder 2005; Guesnet et al. 2004]

Der Bestand an ω -3- und ω -6-Fettsäuren im menschlichen Organismus stammt sowohl aus endogenen Quellen (Anabolismus der ALA und LA) als auch aus exogenen Nahrungsquellen. Jedoch erhöht die ineffiziente Konversion aus ALA den nutritiven Bedarf insbesondere an präformierten langkettigen ω -3-Fettsäuren. Vor diesem Hintergrund wird zunehmend diskutiert, auch EPA und DHA als essenziell anzusehen, welche mit der Nahrung verzehrt werden müssen [Schuchardt und Hahn 2008].

EPA und DHA werden hauptsächlich über den Verzehr fettreicher Kaltwasserfische wie Hering, Lachs, Makrele aufgenommen, AA hingegen über tierische Produkte (Fleisch, Wurstwaren, Eiern). Der Tagesbedarf an ω -3-Fettsäuren bezogen auf ALA wird nach aktuellen Angaben mit 0,5% der Tagesenergie geschätzt. Aufgrund der Konkurrenz um gemeinsame Enzymsysteme wird außerdem ein ausgewogenes Fettsäureverhältnis für die Zufuhr von LA (ω -6) und ALA (ω -3) mit 5:1 angegeben [DACH 2008, S. 53f]. Bei einem Energierichtwert von 10 MJ (=2400 kcal) entsprechen 0,5% der Tagesenergie einer ω -3-Fettsäuren-Zufuhr von ca. 1,3 g pro Tag [Hahn und Ströhle 2004]. Um darüber hinaus ein günstiges Fettsäureprofil in den Entzündungszellen zu erreichen, wird RA-Patienten eine Zufuhr von 6,3 g EPA und 350 mg AA pro Woche empfohlen [Adam 2008]. Allerdings zeigten Untersuchungen, dass die durchschnittliche Aufnahme sowohl bei Gesunden als auch bei

RA-Patienten diese Empfehlungen nicht erreicht. Die mittlere tägliche Zufuhr an ω -3-Fettsäuren (EPA, DHA) in Deutschland erreicht gemäß des Ernährungsberichtes 2004 bei Männern etwa 250 mg und bei Frauen etwa 150 mg pro Tag. Auch in weiteren Studien lag die durchschnittliche Zufuhr langkettiger ω -3-Fettsäuren (EPA, DPA, DHA) unter gesunden Erwachsenen nur zwischen 190 und 340 mg/Tag [Sioen et al. 2006; Howe et al. 2006; Linseisen et al. 2003; Meyer et al. 2003]. Etwa 95% eines französischen Kollektivs mit 4.884 Männern und Frauen nahmen <0,5% der Tagesenergie aus ALA auf [Astorg et al. 2004]. Gleichsam zeigten Studien eine defizitäre und nicht den jeweils landesüblichen Empfehlungen entsprechende Versorgung mit ω -3-Fettsäuren und mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei RA-Patienten [Hansen et al. 1996; Kremer und Bigaouette 1996].

Die wünschenswerte Fettsäureverteilung zwischen ω -6- und ω -3-Fettsäuren von 5:1 liegt derzeit in Deutschland im Durchschnitt bei über 7:1 [DGE (Hrsg.) 2004; Linseisen et al. 2003] und in der Bevölkerung weiterer westlicher Industrieländer bei etwa 15:1 [Sanders 2000]. Lediglich asiatische Bevölkerungen und traditionell lebende Eskimos erreichen ein günstiges ω -6-: ω -3-Verhältnis von 1:1,2-4 [Sugano und Hirahara 2000]. Insbesondere in diesen Ländern ist ebenso die Prävalenz für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für RA gering [Simopoulos 2008; Horrobin 1987].

3.3.1.2 Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf physiologische und inflammatorische Prozesse

Im Hinblick auf entzündlich-rheumatische Erkrankungen sind besonders die antiinflammatorischen Funktionen von ω -3- und die proinflammatorischen Funktionen von ω -6-Fettsäuren als Vorläufersubstanz von Eicosanoiden, die bereits im Kapitel 2.3.3 beschrieben wurden, von wesentlicher Bedeutung. Darüber hinaus üben ω -3- und ω -6-Fettsäuren im Organismus weitere essenzielle Aufgaben aus. Sie sind strukturelle Bestandteile der Phospholipide jeder Zellmembran und können physikalische Membraneigenschaften wie Fluidität, Permeabilität und die Aktivität von Membranproteinen, zu denen Rezeptoren, Carrier, Ionenkanäle und Signalenzyme gehören, beeinflussen [Calder und Yaqoob 2009]. Dadurch, dass DHA u. a. einen bedeutenden Baustein in Phospholipiden der Großhirnrinde sowie in Photorezeptoren der Retina darstellt [Jump 2002], spielen ω -3-Fettsäuren auch im Rahmen der kognitiven, neurologischen oder visuellen Entwicklung eine Rolle [Innis 2008].

Auch auf Ebene der Genexpression beeinflussen ω -3-Fettsäuren die Transkription spezifischer Gene. PPAR α (Peroxisomenproliferator-aktivierter-Rezeptor- α) wurde als einer der ersten Transkriptionsfaktoren als nukleäres Rezeptorprotein für Fettsäuren identifiziert,

durch den ein Großteil der Effekte von PUFAs auf die Expression von Genen u. a. im Glukose- und Lipidmetabolismus vermittelt wird [Benatti et al. 2004; Desvergne und Wahli 1999]. Darüber hinaus ist insbesondere EPA in der Lage, die Expression von IL-1 sowie TNF- α durch Inhibierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B zu unterdrücken [Sampath und Ntambi 2005; Zhao et al. 2004; Curtis et al. 2000]. In tierexperimentellen Untersuchungen mit transgenen Mäusen, die hohe Gewebekonzentrationen an ω -3-Fettsäuren aufwiesen, konnte die Expression von TNF- α , IL-1 β und IL-6 reduziert werden [Kang und Weylandt 2008; Bhattacharya et al. 2006; Hudert et al. 2006]. Die Einnahme von Fischöl (9 g/Tag) führte ebenso bei einem Kollektiv gesunder Personen zu einer Senkung der TNF- α - und IL-1 β -Synthese [Caughey et al. 1996]. Auch bei Patienten mit RA konnte durch die hochdosierte Gabe von ω -3-Fettsäuren der IL-1-Spiegel gesenkt werden [Kremer et al. 1995; Espersen et al. 1992; Kremer et al. 1990]. Eine Beeinflussung der Expression von Adhäsionsmolekülen und weiteren inflammatorischen Genen (z. B. Gene der COX-2) durch ω -3-Fettsäuren wurde ebenfalls diskutiert und untersucht [Calder 2002; Curtis et al. 2000]. So führte die Gabe von Fischöl zu einer Hemmung der PGE₂ und LTB₄ Synthese sowohl bei gesunden Personen [Mantzioris et al. 2000] als auch bei RA-Patienten [Adam et al. 2003a; Kremer et al. 1990].

Neben den antiinflammatorischen Wirkungsmechanismen weisen ω -3-Fettsäuren auch im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen antiatherogene Effekte auf. Die Reduktion erhöhter Fibrinogenspiegel und die Steigerung der fibrinolytischen Aktivität sind Effekte, die neben der Hemmung der Thrombozytenaggregation speziell mit der antithrombotischen Wirkung von ω -3-Fettsäuren in Verbindung gebracht werden [Knapp 1997; McCarty 1996; Barcelli et al. 1985]. Zudem kann durch die verminderte Bildung proinflammatorischer Zytokine (IL-6, TNF- α) eine hemmende Wirkung von ω -3-Fettsäuren auf die entzündliche Komponente der Atherosklerose erreicht werden [De Caterina und Libby 1996; Endres et al. 1995].

Unter den für Atherosklerose bedeutsamen Risikofaktoren kommt dem Lipidprofil aufgrund epidemiologischer Daten eine besondere Bedeutung zu. Untersuchungen mit Fischöl belegten dahingehend eine effektive Senkung der Triglyceridspiegel [Weber und Raederstorff 2000; Harris 1997]. Die Hemmung der Genexpression von Adhäsionsmolekülen (VCAM-1, ICAM-1) durch ω -3-Fettsäuren kann zusätzlich zur Stabilisierung atherosklerotischer Plaques und zur Verbesserung der endothelialen Funktion führen [De Caterina et al. 2000].

3.3.1.3 Interventionsstudien zur Supplementierung mit EPA und DHA

Bis dato wurde die gezielte orale Gabe von ω -3-Fettsäuren bzw. Fischöl bei Patienten mit RA bereits in mindestens 24 Interventionsstudien untersucht. Darüber hinaus wurden drei Metaanalysen [Goldberg und Katz 2007; MacLean et al. 2004; Fortin et al. 1995] und verschiedene Übersichtsarbeiten [Calder 2006; Stamp et al. 2005; Cleland et al. 2003] über die therapeutische Wirkung von ω -3-Fettsäuren bei Patienten mit RA veröffentlicht.

Die Gesamtheit der vorliegenden Untersuchungen belegt eine insgesamt positive ernährungsphysiologische Wirkung von ω -3-Fettsäuren aus Fischöl bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Beschwerden, die anhand klinischer, subjektiver oder laborchemischer Parameter gemessen wurden. Hierzu zählten insbesondere eine geringere Anzahl an druckempfindlichen und geschwollenen Gelenken, eine bessere Beweglichkeit befallener Gelenke, Rückgang der Morgensteifigkeit sowie eine Abnahme von Entzündungsparametern wie CRP, LTB₄ oder IL 1 β [Berbert et al. 2005; Adam et al. 2003a; Volker et al. 2000; Kremer et al. 1995; van der Tempel et al. 1990; Kremer et al. 1990; Cleland et al. 1988].

Darüber hinaus wurde in einigen Untersuchungen auch über einen verminderten Gebrauch an NSAR durch die Supplementierung mit ω -3-Fettsäuren berichtet [Geusens et al. 1994; Lau et al. 1993a; Skoldstam et al. 1992]. In einer aktuellen im Jahr 2008 durchgeführten Studie wurde ebenfalls gezeigt, dass 39% der RA-Patienten ihre tägliche NSAR-Einnahme nach neun-monatiger Supplementierung mit Fischlebertran mit 2,2 g EPA und DHA pro Tag um mehr als 30% ($p=0,002$) reduzieren konnten [Galarraga et al. 2008].

Tabelle 9 gibt eine Übersicht über Interventionsstudien zur Supplementierung mit ω -3-Fettsäuren oder Fischöl bei RA-Patienten.

Tabelle 9: Interventionsstudien zur Supplementierung mit ω -3-Fettsäuren oder Fischöl bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Quelle	n	Studiendauer	Supplementation	Ergebnisse
[Kremer et al. 1985]	44	12 Wochen + 1-2 Wochen follow-up	V: 1,8 g/d EPA + Diätanweisungen P: unverdauliches Paraffin + Diätanweisungen	sign. Anstieg von Plasma EPA zu t0 Verbesserung druckempfindliche Gelenke
[Kremer et al. 1987]	40	14 Wochen	V: 2,7 g/d EPA + 1,8 g/d DHA P: FS-Gemisch	sign. Abnahme druckempfindliche Gelenke; sign. Reduktion von LTB ₄
[Sperling et al. 1987]	14	6 Wochen	V: 20 mg/d Fischöl ohne Placebo	sign. Reduktion von LTB ₄ ; sign. Zunahme von EPA; sign. Abnahme von AA
[Cleland et al. 1988]	60	3 Monate	V: 3,2 g/d EPA + 2,0 g/d DHA P: Olivenöl	Verbesserung druckempfindlicher Gelenke und Griffstärke; LTB ₄ Produktion 30% reduziert
[Kremer et al. 1990]	64	6 Monate	V1: 27 mg/d EPA + 18 mg/d DHA pro kg KG V2: 54 mg/d EPA + 36 mg/d DHA pro kg KG P: Olivenöl	sign. Verbesserung geschwollener und druckempfindlicher Gelenke; sign. Abnahme der Morgensteifigkeit bei V2; sign. Verbesserung der Griffstärke; LTB ₄ + IL1-Produktion sign. reduziert
[Tulleken et al. 1990]	28	3 Monate	V: 2,04 g/d EPA + 1,32 g/d DHA P: Kokosnussöl	sign. Abnahme geschwollener Gelenke und Schmerzsymptomatik
[van der Tempel et al. 1990]	16	24 Wochen	V: 2,04 g/d EPA + 1,32 g/d DHA P: Kokosnussöl	Verbesserung von Morgensteifigkeit, Gelenkschwellung; Abnahme der LTB ₄ -Produktion; Anstieg Plasma EPA+DHA
[Espersen et al. 1992]	32	3 Monate	V: 3,6 g/d ω -3-FS P: FS-Gemisch	sign. Reduktion von Plasma IL 1 β ; sign. Reduktion des RAI
[Kjeldsen-Kragh et al. 1992]	67	4 Monate	V1+2: Naproxen + 3,8 g/d EPA + 2,0 g/d DHA P: Naproxen + Maisöl	sign. Abnahme des RAI, Morgensteifigkeit und Allgemeinbefinden
[Magaro et al. 1992]	20	45 Tage	V: 1,6 g/d EPA + 1,1 g/d DHA P: k.A.	sign. Abnahme des RAI, Morgensteifigkeit und Griffstärke
[Nielsen et al. 1992]	57	12 Wochen	V: 2,0 g/d EPA + 1,2 g/d DHA P: FS-Gemisch	sign. Anstieg der Leukozyten-EPA; sign. Verbesserung der Morgensteifigkeit, druckempfindliche Gelenke, CRP und Schmerz
[Skoldstam et al. 1992]	43	6 Monate	V: 1,8 g/d EPA + 1,2 g/d DHA P: Mais-, Oliven- und Pfefferminzöl)	verringerte NSAR-Einnahme; sign. Verbesserung der Griffstärke und RAI
[Lau et al. 1993a]	64	12 Monate	V: 1,7 g/d EPA + 1,1 g/d DHA P: luftgefüllt	sign. reduzierte NSAR-Einnahme; sign. Zunahme der Erythrozyten-EPA- u DHA- und sign. Abnahme der AA-Konzentration

Fortsetzung Tabelle 9

Quelle	n	Studiendauer	Supplementation	Ergebnisse
[Geusens et al. 1994]	90	12 Monate	V1: 2,6 g/d ω -3-FS V2: 1,3 g/d ω -3-FS + 3 g Olivenöl P: 6 g Olivenöl	mit 2,6 g/d ω -3-FS sign. Verbesserung der Schmerzsymptomatik, Griffstärke, Globalurteil der Patienten und sign. verringerte NSAR-Einnahme
[Kremer et al. 1995]	66	30 Wochen	V: Diclofenac + 130 mg/d ω -3-FS pro kg KG P: Diclofenac + Maisöl	sign. Verbesserung druckempfindlicher Gelenke, Morgensteifigkeit und Schmerzempfinden; sign. Reduktion von IL 1 β
[Volker et al. 2000]	50	15 Wochen	V: 40 mg/d ω -3-FS pro kg KG P: Maisöl, Olivenöl	sign. höhere EPA- und DHA-Konz. ggü. Placebo; Verbesserung der Morgensteifigkeit, Schmerzempfinden, HAQ
[Adam et al. 2003a]	68	2 x 3 Monate inkl. 2 Monate wash-out	V: 24,53 mg/d ω -3-FS pro kg KG + Diätanweisungen P: Maisöl	sign. Abnahme geschwollener und druckempfindlicher Gelenke; EPA-Anstieg in Erythrozyten; sign. Abnahme des LTB ₄
[Cleland et al. 2003]	kA	12 Monate	V: 20 ml/d Fischöl ohne Placebo	sign. Anstieg der Plasma EPA
[Remans et al. 2004]	66	4 Monate	V: 1,4 g/d EPA + 211 mg/d DHA P: k.A.	sign. Anstieg der Plasma EPA, DPA, DHA; sign. Abnahme der Plasma AA
[Sundrarjun et al. 2004]	60	3 Monate	V: 1880 mg/d EPA + 1480 mg/d DHA P: k.A.	sign. Anstieg der Plasma EPA, DHA sign. Abnahme der LA, CRP, sTNF R p55
[Berbert et al. 2005]	55	6 Monate	V1: 3 g/d ω -3-FS V2: 3 g/d ω -3-FS + 9,6 ml Olivenöl P: Sojaöl	sign. Verbesserung von Morgensteifigkeit, Schmerzempfinden, RAI, Griffstärke
[Galarraga et al. 2008]	97	9 Monate	V: 1,5 g/EPA + 700 mg/d DHA P: luftgefüllt	sign. verringerte NSAR-Einnahme
[Dawczynski et al. 2009]	45	2 x 12 Wochen + 8 Wochen wash-out	V: 2,4 g/d ω -3-FS in Butter, Käse oder Milch P: herkömmliche Milchprodukte	sign. Reduktion der COX-2-Expression sign. Anstieg der ω -3-FS im Plasma
[Bahadori et al. 2010]	23	2 Wochen intravenös anschließend 20 Wochen oral	V: 0,2 g/kg KG Fischöl intravenös P: 0,9% Kochsalzlösung intravenös V: 0,05 g/kg KG Fischölkapseln P: Paraffinwachs	sign. Abnahme geschwollener und druckempfindlicher Gelenke nach intravenöser sowie oraler Verabreichung

AA: Arachidonsäure; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; COX: Cyclooxygenase; CRP: C-reaktives Protein; DHA: Docosahexaensäure; DPA: Docosapentaensäure; EPA: Eicosapentaensäure; FS: Fettsäure; HAQ: Health Assessment Questionnaire; IL: Interleukin; kA keine Angaben; KG: Körpergewicht; LA: Linolsäure; LTB₄: Leukotrien B₄; n: Anzahl der Probanden; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika; P: Placebogruppe; RAI: Ritchie's articular index; sign.: signifikant; sTNF R p55: löslicher Tumor-Nekrose-Faktor Rezeptor p55; V: Verumgruppe; ω -3-FS: Omega-3-Fettsäuren

Die erste Metaanalyse aus dem Jahr 1995 umfasste sieben bis dato veröffentlichte und drei unveröffentlichte, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studien, die die Effekte einer Fischöl-Supplementierung bei RA-Patienten untersucht hatten [Fortin et al. 1995]. Im Vergleich zur Placebogruppe wiesen die Patienten in der Fischölgruppe nach drei Monaten eine statistisch signifikante Abnahme der Anzahl druckempfindlicher Gelenke ($p < 0,001$) und der Dauer der Morgensteifigkeit ($p < 0,01$) auf. Die Auswertung der Primärdaten von 395 Patienten bestätigte die signifikante Reduktion der Anzahl druckempfindlicher Gelenke ($p < 0,001$) und die signifikante Verbesserung der Morgensteifigkeit ($p < 0,02$). Hingegen veränderte sich, verglichen mit den Kontrollen, keiner der anderen untersuchten klinischen Parameter. Insgesamt wies die Metaanalyse auf moderate Effekte durch eine Supplementierung mit Fischöl hin.

In einer weiteren Metaanalyse wurden insgesamt neun randomisierte und placebokontrollierte Studien im Hinblick auf Effekte von ω -3-Fettsäuren bei Patienten mit RA untersucht [MacLean et al. 2004]. In den relevanten Studien hatte der Verzehr von ω -3-Fettsäuren keine signifikanten Effekte auf die Schmerzintensität, die Anzahl geschwollener Gelenke, die Blutsenkungsgeschwindigkeit und die globale Beurteilung durch den Patienten [Kremer et al. 1985, Cleland et al. 1988, Magaro et al. 1988, Kremer et al. 1990, Tulleken et al. 1990, Nielsen et al. 1992, Sköldstam et al. 1992, Geusens et al. 1994, Nordstrom et al. 1995].

In der aktuellsten Metaanalyse wurden 17 randomisierte, placebokontrollierte Studien bezüglich der Effekte von ω -3-Fettsäuren auf Schmerzparameter bei Patienten mit RA oder Gelenkschmerzen zusammengefasst [Goldberg und Katz 2007]. Die Supplementierung mit ω -3-Fettsäuren über drei bis vier Monaten führte zu einer signifikanten Verbesserung der Schmerzintensität, der Dauer der Morgensteifigkeit, der Anzahl an schmerzenden und/oder druckempfindlichen Gelenken und dem Bedarf an NSAR. Hinsichtlich der Schmerzbeurteilung durch den Arzt und des Ritchie articular index (RAI) erwiesen sich die Veränderungen als nicht signifikant. Zusammenfassend beurteilten die Autoren ω -3-Fettsäuren als mögliche adjuvante Maßnahme bei Gelenkschmerzen im Rahmen einer RA.

Die insgesamt in den durchgeführten Studien verabreichten Dosierungen der ω -3-Fettsäuren differierten stark und lagen im Bereich von etwa 1,6-9,1 g langkettiger ω -3-Fettsäuren pro Tag in Form von EPA und DHA. Die klinische Wirkung der ω -3-Fettsäuren war überdies in verschiedenen Untersuchungen dosisabhängig. Die Einnahme von 2,6 g ω -3-Fettsäuren pro Tag über einen Interventionszeitraum von 12 Monaten zeigte signifikant günstigere Effekte auf die Symptomatik und klinische Parameter im Vergleich zu der Einnahme von 1,3 g ω -3-

Fettsäuren mit zusätzlich 3 g Olivenöl oder ausschließlich 6 g Olivenöl [Geusens et al. 1994]. In einer weiteren Untersuchung traten klinische Verbesserungen primär in der Interventionsgruppe mit höherer ω -3-Fettsäure-Dosierung (ca. 6 g pro Tag) auf als mit einer niedrigeren Dosierung von etwa 3 g pro Tag [Kremer et al. 1990]. Durch eine Steigerung der Fettsäure-Dosierung auf 130 mg ω -3-Fettsäuren pro kg Körpergewicht und Tag (entsprechend 9,1 g pro Tag bei einem Körpergewicht von 70 kg) konnten die Effekte einer ω -3-Fettsäuren-Dosierung von 3-6 g pro Tag jedoch nicht weiter gesteigert werden [Kremer et al. 1995]. Anhand dieser Daten wurde eine tägliche Zufuhr von 3-6 g langkettiger ω -3-Fettsäuren als geeignet angesehen, um günstige Effekte bei RA erzielen zu können [Stamp et al. 2005; Kremer 2000; James und Cleland 1997].

Auch die intravenöse Verabreichung von ω -3-Fettsäuren erwies sich in verschiedenen Untersuchungen als effektiv [Bahadori et al. 2010; Leeb et al. 2006]. In einer aktuell veröffentlichten randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Studie mit 23 RA-Patienten von Bahadori et al. [2010] führte die tägliche, intravenöse Gabe von Fischöl (0,2 g/kg Körpergewicht) über zwei Wochen zu einem gegenüber Placebo signifikant geringerem Auftreten geschwollener Gelenke ($p=0,002$ nach 1 Woche; $p=0,046$ nach 2 Wochen). Nach weiteren 20 Wochen, in der den Probanden täglich Fischölkapseln (0,05 g/kg Körpergewicht) verabreicht wurden, wiesen die Probanden in der Fischöl-Gruppe immer noch signifikant weniger geschwollene ($p=0,006$) und druckempfindliche Gelenke ($p=0,033$) auf als in der Placebogruppe.

Weitere kontrollierte Studien konnten darüber hinaus zeigen, dass die Kombination einer vorwiegend pflanzlichen und damit arachidonsäurearmen Kost mit dem Verzehr von ω -3-Fettsäuren additiv wirksam war [Adam et al. 2003a; Volker et al. 2000]. Hingegen zeigte die Supplementierung mit 9,6 g ALA pro Tag über einen Zeitraum von drei Monaten keine signifikante Verbesserung klinischer, subjektiver oder laborchemischer Parameter bei RA-Patienten [Nordstrom et al. 1995]. Die geringe und ineffiziente Umwandlungsrate von ALA in die biologisch wirksame EPA und das ungünstige Verhältnis zwischen ALA und LA im Körper erklären vermutlich die mangelnde Wirksamkeit [Pichler und Widhalm 2004; Nordstrom et al. 1995].

3.3.2 Antioxidanzien und rheumatoide Arthritis

Der für die RA charakteristische, entzündungsbedingte, vermehrte oxidative Stress ist nicht nur durch das erhöhte Auftreten von ROS zu erklären, sondern auch durch ein defizitäres antioxidatives Schutzsystem [Jaswal et al. 2003]. Wie aus verschiedenen Untersuchungen hervorgeht, weisen Rheumapatienten häufig einen unzureichenden Antioxidanzienstatus bzw. eine verstärkte Radikalbildung auf. In Fall-Kontroll-Studien hatten RA-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant höhere Malondialdehyd-Konzentrationen (Marker der Lipidoxidation), während gleichzeitig die Plasmaspiegel der antioxidativen Vitamine E und C sowie die Konzentration der antioxidativ wirksamen Enzyme SOD und GPx signifikant erniedrigt waren [Surapneni und Goban 2008; Walwadkar et al. 2006; Kamanli et al. 2004; Bae et al. 2003; Karatas et al. 2003]. Weitere Untersuchungen zeigten, dass sowohl die Vitamin-E-Plasmaspiegel als auch die Konzentration von Vitamin E in der Gelenkflüssigkeit bei RA-Patienten deutlich erniedrigt waren [Karatas et al. 2003; Bae et al. 2003; Fairburn et al. 1992; Honkanen et al. 1989]. Hinzu kommt, dass trotz der essenziellen Funktion von Antioxidanzien im inflammatorischen Geschehen bei RA-Patienten im Vergleich zu Kontrollen vielfach eine niedrigere Zufuhr u. a. mit den antioxidativen Nährstoffen Vitamin E, Selen oder β -Carotin in Untersuchungen auf Grundlage von Ernährungserhebungen beobachtet wurde [Shaabani et al. 2009; Bae et al. 2003; Stone et al. 1997; Morgan et al. 1997].

Daten epidemiologischer Studien zeigten außerdem, dass eine geringe nutritive Zufuhr von Antioxidanzien mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer RA einherging [Pattison et al. 2004a; Knekt et al. 2000]. Im Gegensatz dazu wirkte die Zufuhr der Antioxidanzien β -Cryptoxanthin und Zeaxanthin im Hinblick auf das RA-Risiko protektiv [Pattison et al. 2005].

Im Rahmen dieser Arbeit wird insbesondere auf die antioxidativ wirksamen Nährstoffe Vitamin E, β -Carotin (Vitamin A), Selen und Kupfer sowie die selen- und kupferhaltigen antioxidativ wirksamen Enzyme GPx und SOD eingegangen werden.

3.3.2.1 Vitamin E

Vitamin E gehört zu den fettlöslichen Vitaminen. Die Sammelbezeichnung umfasst alle Tocopherol- und Tocotrienolderivate, die qualitativ die biologische Aktivität von RRR- α -Tocopherol haben. α -Tocopherol ist die häufigste Form und weist dabei die höchste biologische Aktivität auf [Brigelius-Flohe und Traber 1999]. Im menschlichen Stoffwechsel ist Vitamin E an zahlreichen biochemischen und zellbiologischen Prozessen beteiligt. Zu den wichtigsten Funktionen zählen seine antioxidativen Eigenschaften. Hierbei wirkt Vitamin E als lipophiles Antioxidans der Bildung von ROS entgegen, indem es als Elektronenakzeptor

freie Radikale abfängt bzw. einen Abbruch radikalischer Kettenreaktionen bewirkt. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren in Membranphospholipiden können so vor Peroxidation geschützt werden. ROS sind gleichzeitig Aktivatoren der Cyclo- und Lipoxygenasen und fördern so die Eicosanoidsynthese. Vor diesem Hintergrund wurde in In-vitro-Studien gezeigt, dass mittels verschiedener Vitamin-E-Fractionen die PGE₂-Produktion sowie die COX-2-Expression u. a. in Monocyten gehemmt wurde [Jiang et al. 2008; Wu et al. 2008]. Die reduzierte Eicosanoidproduktion wurde auf die Inhibierung der COX-2 zurückgeführt [Wu et al. 2008; Wu et al. 2001]. Auch im Tierversuch konnte die COX-Hemmung durch Vitamin E bestätigt werden. Vermutet wurde hier, dass Vitamin E als Radikalfänger von oxidativen Hydroperoxiden sowie Peroxynitrit⁹, die zur COX-Aktivierung erforderlich sind, die COX-Hemmung verursacht [Beharka et al. 2002; Wu et al. 1998; Landino et al. 1996].

Ein weiterer Ansatzpunkt in diesem Zusammenhang stellt möglicherweise die Unterdrückung der Phospholipase-A₂-Aktivität und die damit verminderte Freisetzung von AA als Vorläufersubstanz für Eicosanoide dar [Azzi und Stocker 2000; Sakamoto et al. 1991]. Darüber hinaus erwies sich Vitamin E in experimentellen Tierversuchen an Ratten und In-vitro als Inhibitor der Biosynthese von 5-Lipoxygenase-Derivaten [Devaraj und Jialal 2005; Centanni et al. 2001; Devaraj und Jialal 1999; Chan et al. 1989]. Auch bei gesunden Individuen, denen täglich 800 IE α -Tocopherol verabreicht wurde, nahm die Leukotrien-Konzentration im Urin signifikant ab [Denzlinger et al. 1995]. Eine post-transkriptionale Hemmung des 5-Lipoxygenase-Weges soll hierfür ursächlich sein [Devaraj und Jialal 1999]. Eine hohe Vitamin-E-Zufuhr könnte damit eine Verschiebung des Eicosanoidprofils zugunsten der entzündungshemmenden Eicosanoide bewirken.

Vitamin E hat überdies Einfluss auf die Zytokinsekretion. Durch Vitamin E wurde einerseits die TNF- α -Produktion In-vitro in Monocyten und andererseits die IL-1 β -Produktion bei transgenen Mäusen gehemmt [Wu et al. 2008; De Bandt et al. 2002]. Auch diese inhibitorische Wirkung von Vitamin E wurde auf die Hemmung der 5-Lipoxygenase zurückgeführt [Devaraj und Jialal 2005].

In Interventionsstudien mit RA-Patienten wurden nach Supplementierung mit Vitamin E (bis etwa 800 mg α -Tocopherol pro Tag) signifikante Verbesserungen überwiegend subjektiver Parameter wie Schmerzsymptomatik, Morgensteifigkeit und geschwollene Gelenke erzielt. In einigen Fällen konnte der Bedarf an entzündungshemmenden Medikamenten gesenkt werden. Im Vergleich zwischen Vitamin E und Diclofenac verbesserten sich dabei die Vitamin-E-Gruppen signifikant ohne statistischen Gruppenunterschied [Helmy et al. 2001; Wittenborg et al. 1998; Edmonds et al. 1997; Kolarz et al. 1990]. In einer Studie aus dem Jahr 2001 mit 30 RA-Patienten führte die zweimonatige

⁹ Peroxynitrit entsteht durch Reaktion von Stickstoffmonoxid (NO) mit Superoxid (O₂⁻) [Landino et al. 1996]

Gabe von 400 mg Vitamin E zusätzlich zur Standardtherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Morgensteifigkeit und Gelenkempfindlichkeit [Helmy et al. 2001]. Allerdings ist nach Angaben eines systematischen Reviews aus dem Jahr 2007, in dem die klinische Wirksamkeit von Vitaminen E allein oder in Kombination mit weiteren antioxidativ wirksamen Nährstoffen verglichen und zusammengefasst wurde, keine überzeugende Evidenz für den Einsatz von Vitamin E im Rahmen einer RA-Behandlung aufgrund von methodischen Schwächen und widersprüchlichen Ergebnissen gegeben [Canter et al. 2007]. In Tabelle 10 sind Interventionsstudien mit Vitamin E und anderen Antioxidanzien übersichtlich dargestellt.

Da Vitamin E vor allem Polyenfettsäuren in Membranphospholipiden vor Oxidation schützt, korreliert der Bedarf mit der Höhe der Zufuhr an ungesättigten Fettsäuren. Die Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr im Erwachsenenalter liegen im Bereich von 11-15 mg Tocopherol-Äquivalenten pro Tag. Diese Menge berücksichtigt die Zufuhr von 14-19 g mehrfach ungesättigten Fettsäuren, da für den Schutz von 1 g LA eine Vitamin-E-Menge von 0,4 mg Tocopherol-Äquivalenten veranschlagt wird. Der Vitamin-E-Bedarf erhöht sich daher mit jedem zusätzlich aufgenommenen Gramm ungesättigter Fettsäuren um 0,5 mg [DACH 2008, S. 90]. Orale Vitamin-E-Gaben gelten als toxikologisch unbedenklich. Dosen bis etwa 730 mg α -Tocopherol-Äquivalenten pro Tag werden von Erwachsenen ohne Nebenwirkungen toleriert [Meydani et al. 1998]. Verschiedene, im Bereich von Vitamin E ausgewiesene internationale Wissenschaftler kommen auf Basis der zu Vitamin E vorliegenden Studienergebnisse in einer veröffentlichten Arbeit zu dem Schluss, dass eine Zufuhr von bis zu 1600 IE¹⁰ (1073 mg Tocopherol-Äquivalenten) für die meisten Erwachsenen als sicher einzustufen ist [Hathcock et al. 2005].

3.3.2.2 Selen

Selen ist für den Mensch als Spurenelement essenziell. Es ist in Form von Selenocystein Bestandteil zahlreicher Proteine und Enzyme. Die protektiven Effekte von Selen sind primär auf das Vorkommen in der Thioredoxinreduktase und v. a. in der GPx zurückzuführen. Die verschiedenen Isotypen (GPx 1-6) sind wichtige Bestandteile des antioxidativen Schutzsystems aller Zellen, kommen aber auch im Extrazellulärraum vor [Petrides 2007, S. 656ff]. Ihre besondere Bedeutung liegt in der Eliminierung von Wasserstoffperoxid und Lipidhydroperoxiden. Selen bewirkt dabei die Wasserstoffübertragung von Glutathion auf freie Peroxide, wobei Glutathion selbst oxidiert wird und anschließend durch das Enzym Glutathionreduktase wieder reduziert werden muss [Hahn und Schuchardt 2009]. Neben dem Schutz von Zellstrukturen (z. B. DNA) vor oxidativen Schäden wirkt Selen über weitere,

¹⁰ 1 IE = 0,67 mg RRR- α -Tocopherol

verschiedene Wirkmechanismen antimutagen und antikanzerogen [Rayman 2005; Ekmekcioglu 2000; Schrauzer 2000]. Die Aktivität der GPx ist abhängig vom Serum-Selengehalt, so dass die Bestimmung der Enzymaktivität als Parameter zur Beurteilung des Selenstatus dienen kann.

Molekulare Untersuchungen konnten zeigen, dass bei einer verminderten zellulären Selenkonzentration die GPx-Aktivität deutlich erniedrigt und gleichzeitig die Expression der COX-2 sowie die PGE₂-Spiegel und die nukleäre Lokalisation des Transkriptionsfaktors NF- κ B signifikant erhöht waren [Zamamiri-Davis et al. 2002]. In verschiedenen Untersuchungen wurden bei Patienten mit RA gegenüber Kontrollpersonen erniedrigte Selenkonzentrationen im Plasma sowie in den Erythrozyten und in der Synovialflüssigkeit ermittelt [Yazar et al. 2005; Heinle et al. 1997]. Die Ergebnisse einer finnischen Fall-Kontroll-Studie deuteten darauf hin, dass ein erniedrigter Selenstatus mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für RF-negative RA einherging [Knekt et al. 2000].

In Humanstudien, in denen Selen meist in Dosen von 200 μ g pro Tag bei Patienten mit RA supplementiert wurde, traten bezüglich der klinischen und laborchemischen Parameter inkonsistente Ergebnisse auf. So wurde in einer dreimonatigen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Interventionsstudie mit 70 RA-Patienten eine Verbesserung der RA-Symptome wie Abnahme der Gelenkschmerzen, Senkung der Anzahl geschwollener oder druckempfindlicher Gelenke, Verbesserung der Morgensteifigkeit, Verbesserung der Lebensqualität, Senkung des Bedarfs an Glucocorticoiden und NSAR, Senkung der Entzündungsparameter CRP, α -2-Globulin und PGE₂ und Anstieg der Selenpiegel beobachtet [Heinle et al. 1997], jedoch erreichte keine dieser Veränderungen, mit Ausnahme der Zunahme der Selenkonzentration in den Erythrozyten, statistische Signifikanz. Die verabreichte Selendosis lag bei 200 μ g pro Tag. Sowohl die Verum- als auch die Placebogruppe nahmen während der Interventionszeit 30 mg Fischöl/kg Körpergewicht ein. Im Großteil der Studien führte eine Selen-Supplementierung zu keinen signifikanten, klinischen Verbesserungen [Peretz et al. 2001; Heinle et al. 1997; Peretz et al. 1992; Petersson et al. 1991; Tarp et al. 1985]. Als Ursache für die widersprüchlichen Ergebnisse wurden Unterschiede im Studiendesign (Interventionszeitraum, Dosierung, Krankheitsaktivität bzw. -dauer, Größe des Kollektivs) in Erwägung gezogen. Ein 2007 veröffentlichter Review kam insgesamt zu dem Ergebnis, dass gegenwärtig kein direkter klinischer Nutzen einer Selengabe bei RA besteht unabhängig von der Verbesserung des Nährstoffstatus [Canter et al. 2007].

Da es aufgrund des inflammatorischen Geschehens zu einer marginalen Versorgung mit Selen kommen kann und die derzeitige Selenzufuhr in Deutschland am unteren Ende des

empfohlenen Bereichs von 30-70 µg pro Tag liegt [DACH 2008, S.195-200], erscheint eine zusätzliche Selenzufuhr für RA-Patienten sinnvoll.

3.3.2.3 Kupfer

Kupfer dient aufgrund seines Redoxpotentials als Cofaktor für eine Reihe von Enzymen, die Elektronen auf Sauerstoff übertragen. Hierbei sind u. a. die Cytochrom-c-Oxidase der Atmungskette, die Dopamin-β-Hydroxylase zur Catecholaminsynthese, die Lysyl-Oxidase der Kollagen- und Elastinsynthese oder die SOD zur antioxidativen Abwehr zu nennen [Petrides 2007, S. 656ff]. Beim Menschen wurden bislang drei verschiedene Isoformen der SOD charakterisiert, die sich sowohl in der Lokalisation als auch in ihrem aktiven Zentrum unterscheiden. Die Cu-/Zn-SOD (SOD-1) wird fast ausschließlich im Cytoplasma gefunden, die Mn-SOD (SOD-2) befindet sich in den Mitochondrien und eine weitere Kupfer- und Zink-abhängige SOD (EC-SOD oder SOD-3) ist im extrazellulären Raum lokalisiert. Die SOD wandelt zwei Superoxid-Moleküle durch Disproportionierung in Sauerstoff und Wasserstoffperoxid um. Wasserstoffperoxid kann dann weiter durch eine GPx oder Katalase reduziert werden [Afonso et al. 2007].

Über die Kupferversorgung bzw. -zufuhr von RA-Patienten liegen widersprüchliche Untersuchungen vor. Die Erhebung der Nährstoffzufuhr anhand von Ernährungsprotokollen bei RA-Patienten ergab in einigen Untersuchungen eine unzureichende Kupferaufnahme [Morgan et al. 1997; Kremer und Bigaouette 1996]. In anderen Studien waren hingegen die Kupferkonzentrationen von RA-Patienten im Blutplasma und in der Gelenkflüssigkeit signifikant höher als bei gesunden Kontrollpersonen [Yazar et al. 2005; Zoli et al. 1998; Youssef et al. 1983]. Eine Beobachtungsstudie deutete zudem auf eine positive Korrelation zwischen der Serum-Kupfer-Konzentration von RA-Patienten und verschiedenen inflammatorischen Markern (IL-1β, TNF-α, CRP und BSG) [Zoli et al. 1998]. Eine vermehrte Synthese und Akkumulation von kupferhaltigen Proteinen (z. B. Caeruloplasmin oder Cu-/Zn-SOD) in der Leber sowie in den entzündeten Gelenken wurde in diesem Zusammenhang vermutet.

Für therapeutische Effekte einer Kupfer-Supplementierung bei RA liegen derzeit keine überzeugenden Daten vor. Über die Bedeutung der Entzündung für den Bedarf an Kupfer ist ebenfalls wenig bekannt.

3.3.2.4 β-Carotin / Vitamin A

Vitamin A und β-Carotin gehören zu der Gruppe der Retinoide (Substanzen, die eine ähnliche Struktur und Wirkungsweise wie das Retinol, Vitamin-A-Alkohol, besitzen).

Vitamin A besitzt im Gegensatz zu seiner Vorstufe, β -Carotin, kaum antioxidative Eigenschaften. Dennoch weisen Retinoide wesentliche regulatorische Eigenschaften auf das Immunsystem (u. a. die Beeinflussung der Proliferation verschiedener Immunzellen) auf. Retinsäure, ein natürlicher Abkömmling des Vitamin A aus der Gruppe der Retinoide, beeinflusst beispielsweise die Expression von Zytokinen oder Wachstumsfaktoren [Rühl 2009]. Im Tierversuch erworbene Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die Injektion von all-trans-Retinsäure bei Mäusen mit Kollagen-induzierter Arthritis zu einer Verminderung der Zytokin-Produktion (IL-6, IL-12, and TNF- α), Makrophagen-Infiltration und histologisch sichtbaren Gelenkschäden führte [Nozaki et al. 2006].

Humanstudien mit RA-Patienten berichteten über niedrige Vitamin-A-, RBP- und β -Carotin-Konzentrationen im Serum der Probanden [Karatat et al. 2003; Paredes et al. 2002; Comstock et al. 1997; Honkanen et al. 1989]. Die Auswertungen von Verzehrshäufigkeitsfragebögen (FFQ) für RA-Patienten zeigten darüber hinaus auch eine inadäquate Zufuhr von Vitamin A und β -Carotin [Bae et al. 2003]. Da Zink eine Schlüsselrolle in der Synthese von RBP, das Transportprotein für Vitamin A im Blut, spielt, sind niedrige RBP-Spiegel möglicherweise die Folge eines reduzierten Zink-Levels, welcher ebenfalls bei RA-Patienten gezeigt wurde [Honkanen et al. 1991].

Untersuchungsdaten aus Interventionsstudien über den Einfluss einer isolierten Vitamin-A- bzw. β -Carotin-Zufuhr bei RA gibt es derzeit nicht.

Tabelle 10: Interventionsstudien zur Supplementierung mit Antioxidanzien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Quelle	n	Studiendauer	Spplimentation	Ergebnisse
Vitamin E				
[Kolarz et al. 1990]	42	3 Wochen	V: 1200 mg alpha-Tocopherylacetat/d P: 150 mg Diclofenac-Natrium/d	sign. Verbesserung der Morgensteifigkeit, des Schmerzempfindens, Schwellungen und des RAI Anstieg der Konzentration von Serum- α -Tocopherol
[Edmonds et al. 1997]	42	12 Wochen	V: 1200 mg alpha-Tocopherylacetat/d P: k.A.	sign. Abnahme der Schmerz-Parameter, alle weiteren Laborparameter unverändert
[Wittenborg et al. 1998]	85	3 Wochen	V: 1200 mg alpha-Tocopherylacetat/d P: 150 mg Diclofenac-Natrium/d	in beiden Gruppen Verbesserung der Morgensteifigkeit, VAS, RAI, Griffstärke, Anstieg der Konzentration von Serum- α -Tocopherol
Selen				
[Tarp et al. 1985]	40	6 Monate	V: 256 μ g Se/d P: Kapseln ohne Anreicherung	Anstieg der Selen-Konzentration in den Erythrozyten und im Serum, keine sign. klinischen Effekte
[Peretz et al. 1992]	15	3 Monate	V: 200 μ g Se/d P: Kapseln ohne Anreicherung	sign. Anstieg der Selen-Konzentration im Serum und GPx-Aktivität in Erythrozyten, weniger Gelenkempfindlichkeit und Schmerzen, keine sign. klinischen Effekte
[Heinle et al. 1997]	70	3 Monate	V: 200 μ g Natriumselenit/d + 30 mg/kg KG Fischöl P: Kapseln ohne Anreicherung	sign. Anstieg der Selen-Konzentration in den Erythrozyten, Verbesserung druckempfindlicher und geschwollener Gelenke sowie Morgensteifigkeit (n.s.), geringere Einnahme von NSAR und Cortison (n.s.), Abnahme des CRP, α 2-Globuline, PGE ₂ (n.s.)
[Peretz et al. 2001]	55	90 Tage	V: 200 μ g Selen P: Kapseln ohne Anreicherung	sign. Verbesserung von VAS, RAI, Zahl geschwollener und schmerzempfindlicher Gelenke sowie Morgensteifigkeit, kein Unterschied zwischen Verum und Placebo

Fortsetzung Tabelle 10

Quelle	n	Studiendauer	Spplimentation	Ergebnisse
Nährstoffgemisch				
[Jääntti et al. 1991]	28	8 Wochen	V1: 150 µg Selen/d V2: 9000 IU Vit A/d V3: 600 mg Vit E/d V4: 3 g ω-3-FS/d P: k.A.	keine sign. klinischen Effekte durch Selen, Vitamin A oder Vitamin E Verbesserung des klinischen Status bei 2/3 der RA-Patienten durch ω-3-FS
[Petersson et al. 1991]	20	2x6 Monate crossover	V: Selen ACE P: k.A.	sign. Anstieg der Selen-Konzentration im Serum kein Unterschied zwischen Verum und Placebo
[Helmy et al. 2001]	30	2 Monate	V1: ST + 50 µg Selen, 5,54 mg Vit A, 100 mg Vit C, 30 mg Vit E bzw. 400 mg Vit E V2: ST + 400 mg Vit E P: ST	sign. Verbesserung der Morgensteifigkeit, BSG, RAI, sign. Zunahme der GPx und Plasma-Vitamin E, sign. Abnahme von Malondialdehyd
[van Vugt et al. 2008]	8	10 Wochen	V: 20 g angereicherte Margarine/d (400 mg Vit E, 10 mg Lycopin, 5 mg Carotinoide, 10 mg Lutein) + 200 mg Vit-C-Supplement P: nicht placebo-kontrolliert	sign. Reduktion des DAS 28 (-1,6) sign. Anstieg der Plasmakonzentration an Vitamin E, Lutein, Lycopin, α-Carotin
[Bae et al. 2009]	32	3x4 Wochen crossover, je 2 Wochen washout	V1: 500 mg/d Quercetin, 400 mg/d Vit C V2: 900 mg/d α-Liponsäure P: Maisstärke	keine klinischen Effekte

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; GPx: Glutathionperoxidase; k.A.: keine Angaben; n.s.: nicht signifikant; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika; P: Placebogruppe; RAI: Ritchie articular index; sign.: signifikant; ST: Standardtherapie; V: Verumgruppe; VAS: visuelle Analog-Skala; Vit: Vitamin; ω-3-FS: Omega-3-Fettsäuren

Derzeit existiert nur eine geringe Zahl wenig überzeugender Untersuchungen über den Einfluss antioxidativ wirksamer Nährstoffe in isolierter oder auch kombinierter Form auf klinische Parameter der RA. Die wenigen und teilweise widersprüchlichen Daten lassen nach Canter et al. [2007] bezweifeln, ob die Zufuhr von Vitamin E, Selen und Co. einen relevanten Einfluss auf die Krankheitsaktivität ausüben kann. Auch die Ergebnisse einer 2008 veröffentlichten Studie, die die Supplementierung einer mit α-Tocopherol, Lycopin, Carotinoiden und Lutein angereicherten Margarine und einem Vitamin-C-Supplement nach zehn Wochen bei RA-Patienten untersuchte, sind trotz einer signifikanten Reduktion des DAS 28 aber aufgrund methodischer Limitationen wenig überzeugend [van Vugt et al. 2008].

3.3.3 Bedeutung von Diätetik bei rheumatoider Arthritis

Anhand der bereits gewonnenen Erkenntnisse lässt sich folgern, dass ernährungsmedizinische Maßnahme im Sinne einer Modifikation des Fettsäureprofils zugunsten langkettiger ω -3-Fettsäuren zu einer nachhaltigen und klinisch relevanten Beeinflussung der Krankheitsaktivität und des Erkrankungsverlaufes in der Lage sind. Mit Blick auf die aktuelle Datenlage gilt dies allerdings nicht für die ergänzende Einnahme von antioxidativ wirksamen Nährstoffen.

Allerdings stellt sich dabei vielfach die Frage, welches realistische Ziel diätetische Maßnahmen bei RA überhaupt verfolgen können. Das Erreichen klinischer Effekte nach pharmakologischem Vorbild wurde in den zuvor dargestellten Untersuchungen teilweise als Wirksamkeitsnachweis angesehen. Es ist jedoch unumstritten, dass im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes die medikamentöse, orthopädische oder physikalische Behandlung einer RA durch ernährungsmedizinische Maßnahmen sinnvoll ergänzt, aber nicht ersetzt werden kann [Keyßer 2001]. Aus ernährungsphysiologischer Sicht können bei einer diätetischen Behandlung von RA deshalb nicht ausschließlich klinische Maßstäbe gelten. Vielmehr sollte der Nutzen darin bestehen, eine an die besonderen Erfordernisse der Betroffenen angepasste diätetische Behandlung vorzunehmen [Hahn und Ströhle 2007]. Für den Nutzen einer Ernährungstherapie bei RA könnten daher folgende Kriterien berücksichtigt werden:

1. Ausgleich eines krankheitsbedingten Mehrbedarfs bzw. eines durch die Erkrankung hervorgerufenen Nährstoffdefizites (am Beispiel RA: krankheitsbedingter Mehrbedarf an Antioxidanzien infolge des vermehrt auftretenden oxidativen Stresses).
2. Günstige Beeinflussung von Stoffwechselprozessen und Krankheitsaktivität - diätetisch-therapeutischer Zweck (am Beispiel RA: Vermeidung von Nahrungsbestandteilen, die RA-Symptome verstärken oder auslösen können (Eliminationsdiät); gezielte Beeinflussung der Eicosanoidproduktion durch die Zufuhr von ω -3-Fettsäuren).
3. Vorbeugung und Vermeidung von Begleit- oder Folgeerkrankungen im Rahmen der Sekundär- und Tertiärprävention (am Beispiel RA: Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos u. a. durch die Verbesserung des Lipidprofils) [Hahn und Ströhle 2007; Keyßer 2001].

4 Eigene Untersuchung

4.1 Ziel der Interventionsstudie

Ein Ziel der Interventionsstudie war es, den Einfluss eines Nährstoffsupplementes mit physiologischen Mengen an ω -3-Fettsäuren und Antioxidanzien auf krankheitsspezifische Aktivitätsparameter von Patienten mit diagnostizierter RA zu untersuchen. Die Beurteilung der Effekte des Nährstoffpräparates auf die Krankheitsaktivität erfolgte anhand ausgewählter laborchemischer Parameter, die vor, während und nach der zwölfwöchigen Interventionszeit gemessen wurden. Als klinischer Parameter für die Bewertung der Synergieeffekte von ω -3-Fettsäuren und Antioxidanzien wurde der Krankheitsaktivitätsindex DAS 28 definiert. Mit in die Berechnung gingen die Anzahl der geschwollenen sowie druckempfindlichen Gelenke, die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das Globalurteil der Patienten über ihren Gesundheitszustand anhand einer numerischen Einschätzungsskala ein.

Zu den weiteren erfassten Blutparameter, die darüber hinaus Auskunft über das Ausmaß der Inflammation geben sollten, gehörten:

- C-reaktives Protein (CRP)
- Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α)
- Interleukine (IL-1 β , IL-6)

Weiterhin wurde der Fragestellung nachgegangen, inwieweit die Nährstoffversorgung der Probanden durch die Gabe des Präparates verbessert werden konnte. Hierfür erfolgte eine Statusbestimmung im Serum für nachstehende Nährstoffe:

- Arachidonsäure (AA), Eicosapentaensäure (EPA)
- Vitamin A, Retinolbindendes Protein (RBP)
- Vitamin E
- Kupfer, Superoxiddismutase (SOD)
- Selen, Glutathionperoxidase (GPx)

Anhand verschiedener Risikoparameter wurde zusätzlich das kardiovaskuläre Risiko der Probanden eingeschätzt. Zu diesen Blutparametern zählten:

- Homocystein (Hcy)
- oxidiertes LDL-Cholesterol (oxLDL)
- Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)

Die Bestimmung von Basisparametern (Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterol-Spiegel, Triglycerid-Spiegel, kleines Blutbild) sollte neben der Abschätzung des kardiovaskulären

Risikos auch Aufschluss über den allgemeinen Gesundheitszustand des Studienkollektivs geben.

Anthropometrische Messgrößen (Gewicht, Größe, Body Mass Index, Taillenumfang) sowie Blutdruck- und Pulswerte und Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand (Lebensstil, Ernährungsgewohnheiten, Rauchverhalten, körperliche Aktivität) wurden mit Hilfe von Fragebögen erhoben.

4.2 Studiendesign

Die ernährungsphysiologische Studie mit dem Nährstoffsupplement aus ω -3-Fettsäuren, den fettlöslichen Vitaminen E und A sowie den Spurenelementen Selen und Kupfer wurde als multizentrischer, randomisierter, placebokontrollierter, doppelblinder Parallelgruppenvergleich über zwölf Wochen durchgeführt. Die Studienteilnehmer wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Während eine Studiengruppe das Testprodukt (Verum) erhielt, nahm die andere zum Vergleich ein unwirksames Scheinprodukt (Placebo) zu sich. Die Zuordnung der einzelnen Studienteilnehmer zu den unterschiedlichen Interventionsgruppen erfolgte nach dem Zufallsprinzip per Losverfahren (Randomisierung) vor Interventionsbeginn. Mit der Zufallsauswahl sollte gewährleistet werden, dass Selektionseffekte im Hinblick auf unbekannte Störfaktoren zwischen den beiden Gruppen zufällig verteilt werden [Schneider 1997, S. 233]. Die Dekodierung der Gruppenzugehörigkeit fand im Anschluss an die Interventionsphase nach Abschluss und Auswertung aller Fragebögen und Laboranalysen statt.

Da in verschiedenen Interventionsstudien mit Fischölsupplementen positive Effekte auf die Erkrankung nach zwölf Wochen sichtbar wurden [Goldberg und Katz 2007], erschien ein Zeitraum von zwölf Wochen als geeignet, um Veränderungen im Krankheitsverlauf messen zu können und zusätzlich eine Stabilität der antirheumatischen Medikation gewährleisten zu können.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (in der aktuellen Version von Tokio, 2004, elektronische Publikation) geplant und durchgeführt. Zusätzlich fanden bei der Durchführung der Studie die Prinzipien der „Good Clinical Practice“ (GCP) Beachtung. Die Studie erhielt ein positives Votum durch die freiburger ethik-kommission GmbH international (feki) am 25. Oktober 2007 und später durch die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin in Berlin am 02. Juli 2008.

4.3 Studienablauf

Ab November 2007 begann die schubweise Rekrutierung der Probanden über Schwerpunktpraxen für Rheumatologie im Großraum Hannover. Eigenständige Studienzentren wurden ab März 2008 in der Rheumapraxis Dr. Demary / Dr. von Hinüber in Hildesheim, ab Mai 2008 in der Fachpraxis Prof. Wagener / Dr. Hein in Nienburg und ab Juni 2008 in der Abteilung für Naturheilkunde Charité-Universitätsmedizin und Immanuel Krankenhaus (Dr. Stange) in Berlin errichtet.

Darüber hinaus wurde ein Aufruf zur Studienteilnahme über die Pressestelle der Universität Hannover an Tages- und Wochenzeitungen (z. B. Hannoversche und Hildesheimer Allgemeine Zeitung, Ärztezeitung online) weitergeleitet (Anhang A1). Die Studieninteressenten wurden vorab über die Studieninhalte, -anforderungen und -risiken informiert. Die Überprüfung der vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte in einer Befragung (Screening-Fragebogen; Anhang A2) durch den behandelnden Arzt oder auf telefonischem Weg mit den verantwortlichen Mitarbeitern der jeweiligen Studienzentren.

Interessierte RA-Patienten, die die Auswahlkriterien erfüllten, erhielten neben einem Screening-Probandenfragebogen, eine ausführliche Probandeninformation über die Inhalte und den Ablauf der Studie in schriftlicher Form sowie eine Einwilligung- und Datenschutzerklärung (Anhang A2). Mit ihrer Unterschrift erklärten sich die Patienten damit einverstanden, dass die durch den behandelnden Arzt oder das Studienzentrum ermittelten Daten an das Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung der Leibniz Universität Hannover für das Studienvorhaben weitergeleitet werden durften. Mit Hilfe des Screening-Probandenfragebogens wurde ein Teil der Ein- und Ausschlusskriterien wiederholt abgefragt und überprüft. Eine schriftliche Diagnose-Bestätigung wurde zusätzlich von den Patienten vorgelegt. Erfüllten die Studieninteressenten die Auswahlkriterien, wurden sie in die Studie eingeschlossen und erhielten die jeweils nächste Probandennummer.

Am 23. Januar 2008 (First Patient In) begann am Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung in Hannover die Interventionsphase für eine erste Gruppe von Probanden mit der Basisuntersuchung (t0). Nach sechs Wochen fand eine Zwischenuntersuchung (t6) statt, um die Veränderungen der Parameter im Verlauf der Interventionsphase besser erfassen zu können. Zwölf Wochen nach der Basisuntersuchung fand die Abschlussuntersuchung (t12) statt. Die Studienteilnehmer wurden weiterhin schubweise rekrutiert und in die Studie aufgenommen, so dass gleichzeitig im Rahmen der Zwischen- und Abschlussuntersuchung fortlaufend neue Probanden mit der Intervention starteten. Im Abstand von sechs Wochen fanden damit ganzjährig Untersuchungen im Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung in Hannover statt. Die Probanden-

rekrutierung und der Studienablauf in den rheumatologischen Praxen und Studienzentren wurden autark organisiert und erfolgten im Rahmen des normalen Praxisalltages. Mit dem letzten Probanden im Studienzentrum der Abteilung für Naturheilkunde Charité-Universitätsmedizin und Immanuel Krankenhaus (Dr. Stange) Berlin am 28.07.2009 (Last Patient Out) endete die gesamte Interventionsphase.

4.4 Auswahlkriterien

Für die Teilnahme an der Untersuchung mussten die Patienten alle Einschlusskriterien erfüllen und keines der Ausschlusskriterien aufweisen.

4.4.1 Einschlusskriterien

- männliche und weibliche Patienten mit einer diagnostizierten rheumatoiden Arthritis nach den ACR-Klassifikationskriterien seit ≥ 3 Monaten
- Alter: 20-75 Jahre

stabile antirheumatische Medikation:

- Glucocorticoidgabe (Prednisolon) ≥ 10 mg muss bis mindestens 4 Wochen vor Interventionsbeginn abgeschlossen sein
- Glucocorticoidgabe (Prednisolon) < 10 mg seit ≥ 1 Monat vor Interventionsbeginn stabil
- Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika seit ≥ 2 Wochen vor Interventionsbeginn stabil
- Beginn der Einnahme von Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs ≥ 3 Monaten vor Interventionsbeginn und stabile Dosierung ≥ 1 Monat vor Interventionsbeginn

4.4.2 Ausschlusskriterien

- weitere Erkrankungen unter Glucocorticoid-Therapie (auch Glucocorticoid-Inhalation)
- parenterale / intraartikuläre Glucocorticoid-Therapie innerhalb der letzten sechs Wochen vor Interventionsbeginn
- Diabetes mellitus Typ 1, Niereninsuffizienz, Lebererkrankung, Tumorerkrankung sowie weitere, schwere chronische Erkrankungen

- chronische Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Pankreasinsuffizienz)
- Zustand nach operativen Eingriffen am Gastrointestinaltrakt (ausgenommen Cholezystektomie)
- bekannte Allergie oder Unverträglichkeit gegen Fisch, Fischöl oder einen anderen Bestandteil der Prüfprodukte
- Veränderung der antirheumatischen Medikation (NSAR, DMARD, Glucocorticoide, Analgetika) während der Intervention
- Veränderung der Dosierung von TNF- α -Blockern über den Interventionszeitraum
- Einnahme von Supplementen mit ω -3-Fettsäuren, Vitamin A, Vitamin E, Kupfer oder Selen sowie weiteren Antioxidanzien innerhalb der letzten sechs Wochen vor Interventionsbeginn oder während der Intervention
- regelmäßige Einnahme von Laxanzien
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Drogenabusus und/oder Alkoholabhängigkeit
- nicht einwilligungsfähige Probanden
- Verweigerung bzw. Rücknahme der Einwilligung durch den Probanden
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie bzw. Teilnahme innerhalb der vergangenen 30 Tage

Im Rahmen des Screening-Probandenfragebogens erklärten sich die Teilnehmer bereit, während der dreimonatigen Studienphase auf die Einnahme von ω -3-Fettsäure- und antioxidanzienhaltigen Präparaten sowie (Multi-) Vitaminpräparaten, angereicherten Säften und Lebensmitteln zu verzichten, um vergleichbare Bedingungen im Studienkollektiv zu schaffen. Zusätzlich wurden die Probanden angehalten, sich an den letzten drei Tagen vor den jeweiligen Untersuchungsterminen normal zu ernähren (d. h. keine übermäßigen Mahlzeiten und gemäßiger Alkoholgenuss) sowie keinen übermäßigen, körperlichen Aktivitäten nachzugehen. Ihre übliche medikamentöse Therapie sowie ihre Lebensstilfaktoren, physio- und ergotherapeutische Maßnahmen und Sport sollten die Probanden über den Interventionszeitraum wie gewohnt beibehalten.

4.5 Ablauf der Untersuchungen

Zu allen drei Untersuchungstagen (t0, t6, t12) wurden die Probanden morgens nüchtern in die jeweiligen Studienzentren gebeten. Mit der Einladung zur Basisuntersuchung bzw. zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung erhielten die Probanden einen Ernährungshäufigkeitsfragebogen (Food Frequency Questionnaire, FFQ), den sie ausgefüllt zur nächsten Untersuchung mitbringen oder an die Studienleiter zurück senden sollten. Während eines Untersuchungstages wurden folgende Messungen durchgeführt:

- Nüchternblutentnahme
- Gelenkuntersuchung von 28 Referenzgelenken gemäß den Vorgaben des DAS 28
- Messung von Körpergröße, Körpergewicht, Taillenumfang, Blutdruck und Puls
- Ausfüllen der Dokumentationsfragebögen

Nach Beendigung der Untersuchungen wurden die für die ersten sechs Wochen des Interventionszeitraums vorbereiteten Verum- bzw. Placebopräparate zusammen mit den Ernährungsempfehlungen für eine fleischarme Ernährung (Anhang A7), einem Probandentagebuch zur Dokumentation der Kapseleinnahme, der Morgensteifigkeit und des Wohlbefindens ausgehändigt.

Der Ablauf der weiteren Untersuchungen (t6 und t12) entsprach im Wesentlichen der ersten Untersuchung. Die Zwischenuntersuchung (t6) diente unter anderem dazu, die Veränderungen der Parameter im Verlauf der Interventionsphase besser erfassen zu können, um die Teilnehmercompliance zu erhöhen und um zu überprüfen, ob die Probanden sich an die Einnahme der Kapseln und an die Ernährungsempfehlungen hielten. Im Rahmen der Zwischenuntersuchung wurde auch die jeweils benötigte Menge der Prüfpräparate für den nächsten Studienabschnitt an die Teilnehmer ausgegeben.

4.6 Material und Methoden

4.6.1 Beschreibung der Erhebungsinstrumente

Die folgenden Fragebögen wurden zur Datenerhebung während der verschiedenen Studientermine eingesetzt.

Der **Screening-Fragebogen** (Anhang A3) bestand aus einem Arzt- und einem Probandenfragebogen. Um den zeitlichen Aufwand für die rekrutierenden Kooperationsärzte

möglichst gering zu gestalten, diente der Screening-Arztfragebogen zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie zur Abfrage der aktuellen medikamentösen Therapie.

Mit Hilfe des Screening-Probandenfragebogens wurden zusätzlich Daten zur Anamnese, zu Begleiterkrankungen, Ernährungs- und Rauchverhalten sowie die Einnahme von Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln erfasst.

Zur Beurteilung der üblichen Verzehrsgewohnheiten füllten die Studienteilnehmer vor dem ersten Untersuchungstermin einen validierten **Verzehrshäufigkeitsfragebogen** (FFQ) aus. Dieser FFQ wurde vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung (DIfE), Potsdam-Rehbrücke entwickelt und ist geeignet, die Häufigkeit und Menge des üblichen Nahrungsmittelverzehr innerhalb der zurückliegenden zwölf Monate (retrospektive Methode) zu erfassen. Lediglich deskriptiv wurde dabei die regelmäßige Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln abgefragt. Die Ernährungsanalyse anhand der ausgefüllten FFQ erfolgte extern über das DIfE.

An den drei Untersuchungsterminen erhielten die Probanden jeweils einen **Probandendokumentationsbogen** (CRF t0, t6, t12; Anhang A4), in dem unter anderem die gemessenen anthropometrischen Daten und Ergebnisse der Gelenkuntersuchung eingetragen wurden. Mit den Dokumentationsbögen wurden gleichzeitig der aktuelle Gesundheitszustand, die Medikamenteneinnahme und die Studienbedingungen (z. B. Nüchternheit, Morgensteifigkeit) sowie Änderungen, die während der Depletions- oder Interventionsphase auftraten und Einfluss auf die Zielparameter haben könnten, abgefragt. Der Fragebogen zum Zeitpunkt t12 enthielt ergänzend Fragen hinsichtlich der Produktverträglichkeit und -zufriedenheit.

Wiesen Personen Ausschlusskriterien auf, die erst während der Studie über die Prüfbögen ermittelt wurden, wurden diese nicht ins Teilnehmerkollektiv aufgenommen oder mussten nachträglich aus der Studie ausgeschlossen werden.

An allen drei Untersuchungstagen füllten die Studienteilnehmer zusätzlich noch den **HAQ**- (Health Assessment Questionnaire; Anhang A5) und **RADAI**-Fragebogen (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index; Anhang A6) aus. Mit Hilfe des HAQ wurde die Funktionskapazität der Studienteilnehmer erfragt. Der Proband bewertete seine Fähigkeiten der alltäglichen Bewegungen und Handgriffe und mögliche Schwierigkeiten. Als Ergänzung zum DAS 28 wurde die Krankheitsaktivität aus Patientensicht mit dem RADAI-Fragebogen beurteilt. Anhand von sechs Fragen wurden die aktuelle Krankheitsaktivität sowie die Krankheitsaktivität in den letzten sechs Monaten, die Schmerzstärke und die Dauer der Morgensteifigkeit erfragt. Die Auswertung des RADAI konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt werden, da zum Zeitpunkt der Auswertung kein zugängliches Online-Berechnungsprogramm vorlag.

4.6.1.1 Anthropometrische Daten

Die **Körpergröße** wurde mit Hilfe einer Messlatte einmalig zum Zeitpunkt t0 erfasst. Mit einer geeichten, elektronischen Säulenwaage wurde das **Körpergewicht** zu allen drei Studienterminen gemessen. Für die Messungen zogen die Probanden die Oberbekleidung und Schuhe aus. Anhand der Parameter Körpergröße und -gewicht wurden anschließend der **Body Mass Index (BMI)** berechnet.

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Körpergewicht in kg} / \text{Größe in m}^2$$

Ausgehend von der Gewichtsklassifikation anhand des BMI [nach WHO 2000] wurde folgende Einteilung zugrunde gelegt:

- Untergewicht: BMI <18,5 kg/m²
- Normalgewicht: BMI 18,5-24,9 kg/m²
- Übergewicht: BMI ≥25,0 kg/m²
- Adipositas: BMI ≥30,0 kg/m²

Die Messung des **Taillenumfangs** erfolgte am stehenden Probanden mit freiem Oberkörper in leichter Expiration mit einem Maßband, das auf mittlerer Höhe zwischen dem unteren Rippenbogen und dem oberen Beckenkamm waagrecht angelegt wurde. Für die Bestimmung einer abdominellen Adipositas und damit zur Einschätzung des metabolischen Risikos wurde der Taillenumfang herangezogen. Probanden mit einem Taillenumfang >80 cm bzw. >88 cm (Frauen) und >94 cm bzw. >102 cm (Männer) wiesen demnach ein moderat bzw. deutlich erhöhtes metabolisches Risiko auf.

Der **Blutdruck** und **Puls** wurden nach einer Ruhepause am sitzenden Probanden mittels eines geeichten, digitalen Blutdruckmessgerätes (Tensoval Comfort, Fa. Paul Hartmann AG, Heidenheim) gemessen. Insgesamt wurden drei Messungen am Oberarm (auf Herzhöhe) im Abstand von drei Minuten durchgeführt. Die jeweils ersten Messwerte für die Berechnung der mittleren Blutdruck- und Pulswerte wurden verworfen.

Die Definition der Hypertonie basierte auf der Klassifikation des Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure [Chobanian et al. 2003]. Patienten mit einem Blutdruck ≥140 mmHg (SBD) und/oder 90 mmHg (DBD) wurden als hypertensiv definiert. Probanden mit niedrigeren Blutdruckwerten, die bereits eine diagnostizierte Hypertonie aufwiesen und/oder Antihypertensiva einnahmen, wurden ebenfalls als Hypertoniker eingestuft.

4.6.1.2 Erhebung klinischer Befunde, Gewinnung der Blutproben

Das Abtasten der **Gelenke** erfolgte am liegenden, entkleideten Probanden durch geschulte Rheumatologen. Zu den 28 Referenzgelenken zählten die MCP (Fingergrundgelenke), PIP (Fingermittelgelenke) und IP (Fingerendgelenke der Daumen) sowie Handgelenke, Ellbogen, Schultern und Knie. Die Anzahl der geschwollenen Gelenke wurde gemäß den Vorgaben zur Bestimmung des DAS 28 [Andresen und Hülsemann 2006, S. 7] durch Palpation der Synovitis (weiche Schwellung) über dem Gelenkspalt dorsolateral ermittelt. Durch Palpation der Synovialis über dem Gelenkspalt dorsolateral wurden die entsprechenden Gelenke hinsichtlich ihrer Druckempfindlichkeit untersucht.

An den Untersuchungsterminen zu t₀, t₆ und t₁₂ erfolgte jeweils eine **Nüchternblutentnahme** aus der Armvene durch eine/n approbierte/n Arzt/Ärztin bzw. durch medizinisch technische Angestellte in den rheumatologischen Facharztpraxen mithilfe geschlossener Entnahmesysteme aus Multifly®-Set (21G x ¾“, Nr. 2) und S-Monovetten® der Firma Sarstedt (Nürnbrecht). Die benötigte Gesamtblutmenge (inklusive Rückstellproben) entsprach zu t₀ und t₁₂ ca. 45 ml und zu t₆ ca. 20 ml Blut. Unmittelbar nach jeder Blutentnahme erfolgte die präanalytische Aufbereitung der Proben im Labor des Instituts für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung, Leibniz Universität Hannover, im praxiseigenen Labor der Gemeinschaftspraxis Dr. von Hinüber und Dr. Demary sowie im praxiseigenen Labor der Facharztpraxis Prof. Wagener / Dr. Hein und in der Abteilung für Naturheilkunde, Charité-Universitätsmedizin und Immanuel Krankenhaus Berlin.

Die Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit wurde direkt nach der Abnahme in den Labors nach der Westergren-Methode mit dem Sediplus®-System (Fa. Sarstedt, Nürnbrecht) durchgeführt. Citrat diente als Antikoagulans für die Durchführung der Blutsenkung und lag als 0,106 molare Lösung in den Monovetten vordosiert vor, so dass ein Mischungsverhältnis von 1:5 (1 Teil Citratlösung : 4 Teile Blut) erreicht werden konnte. Das Blut wurde dann in eine senkrecht stehende Senkungspipette gefüllt. Nach einer Stunde wurde die Absenkung der roten Erythrozytensäule in Millimeter (mm) abgelesen.

Für die Gewinnung von **Serum** wurde das in Serum-Monovetten mit Gerinnungsaktivator entnommene Vollblut nach 20-30-minütiger Gerinnungszeit bei +4°C für 10 Minuten bei 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde in Reaktionsgefäße überführt.

Das benötigte **Vollblut** wurde aus S-Monovetten® mit Kalium-EDTA¹¹ entnommen, in Reaktionsgefäße überführt und bis zur Einsendung kühl (+4°C) und dunkel gelagert. In den rheumatologischen Praxen in Nienburg und Berlin wurde das Vollblut in einer S-Monovette® mit Kalium-EDTA direkt in ein Labor zur Analyse des kleinen Blutbildes gesandt.

Zur Gewinnung von **Plasma** wurde das restliche, in der Kalium-EDTA-Monovette verbliebene Vollblut für 10 Minuten bei 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde ebenfalls in Reaktionsgefäße überführt. Um das Blut für die Gewinnung von Plasma zur Bestimmung von Selen bzw. des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 ungerinnbar zu machen, wurde Lithium-Heparin bzw. Citrat als Antikoagulans verwendet.

Nach der präanalytischen Aufbereitung wurden alle Proben zunächst kühl (+4°C) und dunkel gelagert. Blutproben aus dem Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung in Hannover sowie aus der Rheumapraxis Hildesheim konnten noch am Tag der Entnahme im gekühlten Zustand an die externen Labore weitergeleitet werden. Anderenfalls wurden alle Proben bis zu ihrer Analyse bei mindestens -30°C tiefgefroren und auf Trockeneis durch einen Laborkurierdienst an das Labor der Klinischen Chemie der Medizinischen Hochschule Hannover sowie das Medizinische Versorgungszentrum, Geesthacht gesandt. Darüber hinaus wurden Rückstellproben (Serum, Kalium-EDTA-Plasma, Heparin-Plasma) im institutseigenen Labor bei -80°C aufbewahrt.

Eine Übersicht der im Rahmen der Untersuchung verwendeten Analyseverfahren zeigt Tabelle 11.

¹¹ EDTA (Ethylendiamintetraacetat) dient als Antikoagulans für die Durchführung fast aller hämatologischen Untersuchungen. EDTA wird als Lösung in einer Konzentration von 1,2-2 mg EDTA/ml Blut in der S-Monovette® vorgelegt.

Tabelle 11: Angaben über die Probenart und Messmethode der erfassten Blutparameter

Parameter	Probe	Messmethode
Inflammation		
Blutsenkungs- geschwindigkeit	Vollblut	Westergren Methode
C-reaktives Protein	Serum	Immunturbidimetrischer Test (OSR6147); Olympus Europa Holding GmbH
Interleukin (IL-1 β)	Serum	Immuno-metrischer Assay; Immulite IL1 β ; DPC Buehlmann
Interleukin (IL-6)	Serum	Sequentieller immuno-metrischer Chemilumineszenz-Immunoassay; Immulite IL6; DPC Buehlmann
TNF- α	Serum	Immuno-metrischer Assay; Immulite TNF- α ; DPC Buehlmann
Nährstoffstatus		
Arachidonsäure	Serum	Gaschromatographie /Massenspektrometrie
Eicosapentaensäure	Serum	Gaschromatographie /Massenspektrometrie
Kupfer	Serum	Photometrischer Farbtest; Rolf Greiner BioChemica GmbH, Flacht
Superoxiddismutase	Plasma	SOD Assay - Colorimetrischer Assay; IBL Hamburg
Selen	Plasma	Elektrothermische Atomabsorptionsspektroskopie
Glutathionperoxidase	Plasma	GPx Colorimetrischer kinetischer Assay; IBL Hamburg
Vitamin A	Serum	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
Retinol bindendes Protein	Serum	Nephelometrie - Polyclonal Rabbit Anti-Human Retinol-Binding Protein; DakoCytomation Dänemark
Vitamin E	Serum	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
kardiovaskuläre Risikomarker		
Gesamt-Cholesterol	Serum	Enzymatischer Farbtest (CHOD-PAP); CHOL, Roche Diagnostics, Mannheim
HDL-Cholesterol	Serum	Enzymatischer Farbtest nach Immunoinhibition; HDL-C L-Type, Wako Chemicals, Neuss
LDL-Cholesterol	Serum	Enzymatischer Farbtest nach selektiver Maskierung; LDL-C L-Type; Wako Chemicals, Neuss
Triglyceride	Serum	Enzymatischer Farbtest (GPO-PAP); Fluitest® TG, Roche Diagnostics, Mannheim
Homocystein	Plasma	Enzymatischer in vitro Homocysteinassay AXIS-Shield
oxidiertes LDL	Serum	Kompetitiver ELISA; Mercodia Oxidized LDL, Mercodia AB, Uppsala
Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1	Plasma	Asserachrom PAI-1 Enzymimmunoassay Diagnostica Stago / Roche
Sonstiges		
keines Blutbild	Vollblut	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie, Sysmex

4.6.1.3 Referenzwerte der erfassten kardiovaskulären Blutparameter

Das Vorliegen einer Hyper-/Dyslipoproteinämie in dem untersuchten Studienkollektiv wurde anhand existierender Referenzwerte der International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease [1998] beurteilt. Die Grenzwerte für Gesamtcholesterol ($\geq 5,2$ mmol/l), LDL-Cholesterol ($\geq 3,5$ mmol/l), HDL-Cholesterol ($< 1,0$ mmol/l), Triglyceride ($\geq 1,7$ mmol/l) und ein TC/HDL Verhältnis (> 5) wurden zugrunde gelegt.

Die gegenwärtig für Homocystein gebräuchlichen Referenzwerte stützen sich auf verschiedene nationale und internationale Empfehlungen [Doncheva et al. 2007; Stanger et al. 2003; De Bree et al. 2002]. Homocystein-Konzentrationen von ≤ 12 $\mu\text{mol/l}$ gelten für Gesunde als präventiv erstrebenswerter Referenzwert. Da Patienten mit RA als Risikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen anzusehen sind, wurde - ausgehend vom Konsensuspapier der D.A.C.H.-Liga Homocystein [Stanger et al. 2003] - in der vorliegenden Studie der für Risikogruppen nach unten korrigierte Referenzwert von 10 $\mu\text{mol/l}$ festgesetzt.

Der vom Labor ausgewiesene Referenzbereich einer normalen PAI-1-Konzentration im Serum lag zwischen 4-43 ng/ml.

4.6.1.4 Berechnung des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos

Die Berechnung des tödlichen kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos (im Folgenden auch als SCORE-Risiko bezeichnet) erfolgte gemäß der SCORE-Deutschland-Risikotabellen (Anhang A8) nach den Vorgaben von Keil et al. [2005]. Von den SCORE-Risikotabellen existieren zwei Versionen. Als Maß für Hyperlipoproteinämie kann entweder die Gesamt-Cholesterol-Konzentration oder das Verhältnis zwischen Gesamt- und HDL-Cholesterol (TC/HDL-Quotient) angegeben werden. Nach Conroy et al. [2003] sind beide Berechnungssysteme vergleichbar. In der vorliegenden Arbeit wurde der TC/HDL-Quotient berechnet. Die Parameter Geschlecht, Alter, Raucherstatus sowie systolischer Blutdruck wurden außerdem in die Berechnung des 10-Jahres-Risikos einbezogen. Dadurch dass die Tabellen nur absolute Zahlenwerte vorgaben und keine Grenzbereiche, wurden die Parameter entsprechend auf- oder abgerundet. Da die SCORE-Risikotabellen Personen erst ab einem Alter von 40 Jahren berücksichtigen, wurde für entsprechend jüngere Probanden in dieser Untersuchung keine Risikoberechnung vorgenommen. Die sonstigen Probanden wurden nach den in Tabelle 12 dargestellten Altersgruppen eingeteilt.

Tabelle 12: Einteilung der Altersgruppen für die Berechnung des 10-Jahres-Risikos

SCORE Altersgruppe [Jahre]	definierter Altersbereich [Jahre]
40	40 - 44
50	45 - 52
55	53 - 57
60	58 - 62
65	>63

Personen <40 Jahren wurden im Rahmen der Risikobewertung nicht berücksichtigt.

Unter Beachtung der Berechnungsempfehlungen von Keil et al. [2005] und Conroy et al. [2003] wurde ein 10-Jahres-Risiko von $\geq 5\%$ als Hochrisiko definiert.

Gemäß aktueller EULAR-Empfehlungen [Peters et al. 2010] sollten Risiko-Score-Modelle das kardiovaskuläre Risiko von RA-Patienten mit einem Multiplikator von 1,5 modifizieren, wenn zwei der folgenden drei Kriterien:

- Erkrankungsdauer >10 Jahre
- Rheumafaktor und/oder CCP AK positiv
- Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen

gegeben sind.

Da in dieser Studie keine vollständigen Daten hinsichtlich der Parameter Rheumafaktor, CCP AK sowie extraartikuläre Manifestationen erhoben wurden, wurde das modifizierte SCORE-Risiko (mit dem Multiplikator: 1,5) uneingeschränkt für die gesamte Studienpopulation berechnet.

4.7 Studienpräparat und Dosierung

Die Probanden erhielten am ersten Untersuchungstag (t0) Kapseln entsprechend ihrer Gruppenzuordnung in neutralen Packungen. Alle Studienpräparate bestanden aus Weichgelatine-Kapseln, welche mit einer gelben Ölsuspension gefüllt waren. Eine Übersicht über Zusammensetzung und Dosierung des verabreichten Nährstoffsupplementes sowie die DACH-Referenzwerte ist in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Zusammensetzung und Dosierung der über die Verumpräparate verabreichten Nährstoffe im Vergleich mit den DACH-Referenzwerten

Nährstoff	Zutat	Menge pro Kapsel	Menge pro Tag (3 Kapseln)	DACH-Referenzwerte
ω-3-Fettsäuren davon EPA	Fischöl	450 mg 300 mg	1,35 g 900 mg	≈1,3 g (0,5% der Energie)
Vitamin E	Vitamin-E-Acetat	30 mg	90 mg	12 mg/Tag
Vitamin A	Vitamin-A-Palmitat	200 µg	600 µg	800 µg/Tag
Kupfer	Kupfersulfat	1 mg	3 mg	1-1,5 mg/Tag
Selen	Natriumselenit	25 µg	75 µg	30-70 µg/Tag

Die Kapseln enthielten weitere Hilfsstoffe wie Polyglycerinester von Speisefettsäuren als Emulgatoren sowie Siliciumoxid und Gelatine als Füllstoffe, Glycerin als Feuchthaltemittel und Titandioxid und Eisenoxid als Farbstoffe. Die Placebokapseln der Kontrollgruppe stimmten in Konsistenz, Farbe und Geruch mit dem oben genannten Verumpräparat überein. Hierbei handelte es sich ebenfalls um eine Weichgelatine-Kapsel, die Sojaöl als Kapselfüllstoff beinhaltete.

Die Probanden wurden angewiesen, über den zwölfwöchigen Interventionszeitraum dreimal täglich eine Kapsel mit reichlich Flüssigkeit - mindestens 200 ml – unzerkaut zu den Mahlzeiten (Frühstück, Mittag, Abendessen) einzunehmen. Zu den Untersuchungsterminen t6 und t12 wurden die Probanden gebeten, die nicht verbrauchten und übrig gebliebenen Kapseln bzw. Packungen wieder mitzubringen.

Durch Zählen der übrig gebliebenen Studienmedikation im Anschluss an die Untersuchungstermine t6 und t12 erfolgte die Beurteilung der Compliance. Gleichzeitig dokumentierten die Probanden die Einnahme der Kapseln während der Studienphase in einem Probandentagebuch. Probanden galten als compliant, wenn die Präparate regelmäßig eingenommen und nicht mehr als 10% der einzunehmenden Kapseln vergessen wurden.

4.8 Statistische Verfahren

4.8.1 Fallzahlberechnung, biometrische Planung

Der Einfluss der Nährstoffsupplementierung auf die Krankheitsaktivität der Probanden wurde anhand des Parameters DAS 28 quantifiziert. Der Interventionseffekt zum Kontrolltermin sollte als Differenz zum jeweils individuellen Ausgangswert zum Zeitpunkt t_0 berechnet werden. Als Referenzstudien für die Fallzahlschätzung wurden die Veröffentlichungen von Leeb et al. [2006] und Remans et al. [2004] berücksichtigt. Die Wirkung von ω -3-Fettsäuren bei RA auf den Parameter DAS 28 wurde lediglich im Rahmen dieser beiden Publikationen beschrieben. Der statistische Vergleich zwischen Verum- und Placebogruppe anhand des absoluten Rückgangs des DAS-28-Index von der Basis- zur Kontrolluntersuchung sollte im parametrischen Fall (nachweisbare Normalverteilung des Zielparameters) mittels t-Test für nicht-verbundene Stichproben, ansonsten mittels Mann-Whitney-U-Test erfolgen.

Die Fallzahlberechnungen ($n=90$; jeweils $n=45$ Probanden in der Verum- und Placebogruppe) erfolgten unter Verwendung der validierten Programme N (V. 2.2, für den t-Test) bzw. Npar (V. 1.0, für den Mann-Whitney-U-Test) von idv Datenanalyse und Versuchsplanung, Gauting durch Frau Ulrike Kuhn, Biometrie und Statistik, Maisach.

Bei dem üblichen Signifikanzniveau $\alpha=0,05$, einem Gruppenunterschied $\Delta=0,4$ Punkte (DAS 28), einer Power von 80% und einer Standardabweichung $\sigma=0,75$ ergab sich unter Berücksichtigung eines Placebo-Effekts von 0,2 Punkten (DAS 28) eine Gruppenstärke von $n=45$ Probanden.

4.8.2 Deskriptive und analytische Statistik

Die in der vorliegenden Studie erhobenen Daten wurden in pseudonymisierter Form in eine PASW-Datei (ehemals SPSS) aufgenommen und auf einem Passwort-geschützten PC gespeichert. Die Richtigkeit sämtlicher Dateneintragungen wurde durch eine doppelte Datenkontrolle gewährleistet. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe der Programme Excel 2003 (Microsoft Office) und PASW für Windows, Version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die Daten der deskriptiven Statistik wurden als Mittelwert mit Standardabweichung ($MW \pm SD$) dargestellt.

Zur Beurteilung der **Normalverteilung** wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine optische Betrachtung mit Hilfe eines Histogramms sowie der Kolmogorov-Smirnov-Test herangezogen. Bei einer errechneten Irrtumswahrscheinlichkeit von $<5\%$ wurde die

Nullhypothese (H_0 =die gegebene Verteilung entspricht einer Normalverteilung) abgelehnt und eine Schiefverteilung der entsprechenden Daten zugrundegelegt.

Die zur Überprüfung von Hypothesen erforderlichen **statistischen Testverfahren** wurden gemäß der in Tabelle 14 aufgeführten Kriterien ausgewählt.

Tabelle 14: Kriterien und Auswahl der verwendeten statistischen Testverfahren

Testverfahren	Skalenniveau	Verteilungstyp	Art der zu vergleichenden Stichprobe	Anzahl
t-Test für abhängige Stichproben	metrisch	normalverteilt	abhängig	2
t-Test für unabhängige Stichproben	metrisch	normalverteilt	unabhängig	2
Wilcoxon-Test	metrisch	nicht normalverteilt	abhängig	2
Mann-Whitney-U-Test	metrisch/ ordinal	nicht normalverteilt	unabhängig	2
Chi ² -Test nach Pearson*	nominal	---	unabhängig	2

*Test auf Unabhängigkeit (Test auf Unterschiede in der Häufigkeit zwischen Verum und Placebo) alpha 0,05. Bei erwarteten Häufigkeiten von <5 sind die Ergebnisse des Chi²-Tests möglicherweise ungültig

Eine **Kovarianzanalyse** wurde durchgeführt, um den Einfluss von unabhängigen, metrisch-skalierten Störfaktoren (Kovariate) bei der Testung auf Signifikanzunterschiede zwischen der Verum- und Placebogruppe hinsichtlich der Mittelwertdifferenzen (t_6-t_0 , $t_{12}-t_6$, $t_{12}-t_0$) einer abhängigen Variable zu analysieren. Unterschieden sich die Verum- und Placebogruppe bereits in den Ausgangswerten der zu untersuchenden abhängigen Variable deutlich voneinander, so wurden die entsprechenden t_0 -Werte als Kovariate in das Testverfahren einbezogen.

Die Nullhypothese wurde für die Testverfahren nur dann zurückgewiesen, wenn die **Irrtumswahrscheinlichkeit** $p \leq 0,05$ war. Zur Charakterisierung statistisch nachweisbarer Unterschiede wurden die folgenden Signifikanzniveaus genutzt:

$p \leq 0,05$	signifikanter Unterschied	Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 5\%$
$p \leq 0,01$	hoch signifikanter Unterschied	Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 1\%$
$p \leq 0,001$	höchst signifikanter Unterschied	Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 0,1\%$

Irrtumswahrscheinlichkeiten im Bereich $>5\%$ bis $\leq 10\%$ ($p > 0,05$ bis $\leq 0,10$) wurden als Trend zur Signifikanz interpretiert.

Um Zusammenhänge zwischen zwei Parametern zu untersuchen, wurden unterschiedliche **Korrelationen** verwendet. Bei vorhandener Normalverteilung metrischer Daten wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, bei nicht gegebener Normalverteilung und bei ordinalen Daten der Rangkorrelationskoeffizient von Spearman berechnet.

In die hier durchgeführte statistische Analyse wurden diejenigen Studienteilnehmer, bei denen keine wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll (Protokollverletzer) vorlagen, einbezogen (**Per-Protocol**-Auswertung). Auch Probanden, die auf eigenen Wunsch die Intervention vorzeitig beendeten, wurden im Rahmen der Auswertung nicht berücksichtigt. Im Allgemeinen wird in klinischen Studien die Intention-to-Treat-Auswertung (ITT) als primäres Verfahren und „Goldstandard“ angesehen. Hierbei gehen alle in die Studie eingeschlossenen und randomisierten Teilnehmer (unter Beibehaltung der randomisierten Gruppenzuteilung) in die Analyse ein. Allerdings kann durch das ITT-Prinzip der „wahre“ Effekt einer Behandlung teilweise unterschätzt werden [Kleist 2009]. Diese Gefahr besteht möglicherweise besonders bei ernährungsphysiologischen Maßnahmen. Um das Wirkungspotential des hier getesteten Nährstoffsupplements besser abschätzen zu können, wurde die Per-Protocol-Analyse unter optimalen Bedingungen vorgenommen. Dabei ist aber zu beachten, dass durch eine Per-Protocol-Analyse das Randomisierungsschema durchbrochen wird. Damit kann die Strukturgleichheit der zu vergleichenden Gruppen durch Selektionseffekte gegebenenfalls zerstört werden und es besteht die Möglichkeit systematisch verzerrter Ergebnisse [Schulgen und Schumacher 2007, S. 162].

5 Ergebnisse

5.1 Beschreibung Studienkollektiv

5.1.1 Anzahl der untersuchten Probanden und Ursachen für einen Studienausschluss

Die Beschreibung des Studienkollektivs in der vorliegenden Arbeit beinhaltet die Daten derjenigen Probanden, die die Studie beendet haben und keine Protokollverletzungen aufwiesen. Studienrelevante Veränderungen, die erst im Rahmen der letzten Untersuchung ermittelt wurden, führten zum nachträglichen Ausschluss der Probanden aus der Studie.

Um die Messwerte in einem zeitlichen Verlauf analysieren zu können, müssen zudem vollständige Messreihen vorliegen. Da bei einigen Probanden keine ausreichenden Blutvolumina entnommen werden konnten und es vereinzelt zu analytischen Problemen kam, konnten nicht für alle Probanden sämtliche Werte gewonnen werden. Daher unterscheidet sich die Anzahl der in die Auswertung einbezogenen Datensätze geringfügig. Die jeweils ermittelte Anzahl von Messwerten ist in den Ergebnistabellen entsprechend angegeben.

Insgesamt wurden 100 Probanden in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Zu Studienbeginn bestand das Kollektiv aus 88 Frauen und 12 Männern. In der Verum- und Placebogruppe waren jeweils 50 Teilnehmer. Eingeschlossen wurden Personen im Alter zwischen 20 und 75 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei $56,24 \pm 11,69$ Jahren. Der jüngste Studienteilnehmer war 27 Jahre, der Älteste 75 Jahre alt.

Von den ursprünglich 100 in das Kollektiv eingeschlossenen Probanden brachen 12 Personen (12%) die Studienteilnahme während der Laufzeit ab. Zusätzlich mussten Probanden ausgeschlossen werden, die während der Interventionsphase Glucocorticoid-Injektionen erhalten hatten oder deren antirheumatische Medikation geändert wurde. Im Rahmen der Auswertung wurde der Zeitpunkt der jeweiligen Studienabbrüche differenzierter betrachtet. Insgesamt lag die Dropout-Rate bei 36%, zum Zeitpunkt t6 bei 23%. Eine Übersicht über die jeweiligen Gründe für einen Studienabbruch bzw. -ausschluss liefert Tabelle 15.

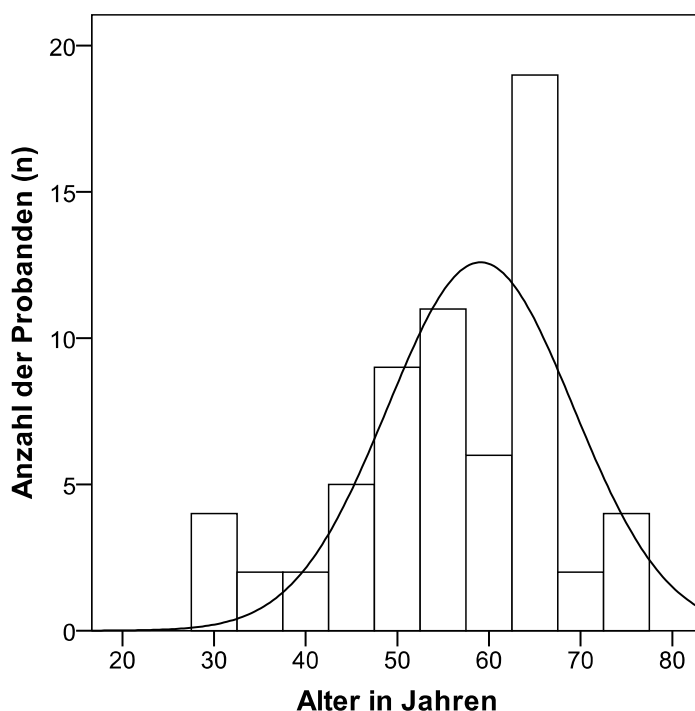
Tabelle 15: Gründe für einen Studienabbruch bzw. -ausschluss

Gründe für einen Studienabbruch bzw. Studienausschluss	Gesamtkollektiv (n)	Verumgruppe (n)	Placebogruppe (n)
Änderung der antirheumatischen Medikation	14	7	7
Glucocorticoid-Injektion	6	2	4
Unverträglichkeit (Geschmack, Völlegefühl)	11	8	3
fehlende Compliance	3	3	0
Sonstige Gründe	2	0	2

Ausgehend von dem Studienkollektiv ohne Probanden mit Protokollverletzungen und drop-outs (n=64) wurden 7 Männer und 57 Frauen in die statistische Auswertung einbezogen. In der Verumgruppe befanden sich 2 Männer und 28 Frauen (insgesamt 30 Probanden), in der Placebogruppe 5 Männer und 29 Frauen (insgesamt 34 Probanden).

5.1.2 Alter und anthropometrische Daten

Das Durchschnittsalter des in die Auswertung einbezogenen Gesamtkollektivs lag bei $56,0 \pm 11,58$ Jahren mit einer Spannweite von 30 bis 75 Jahren. Mit einem mittleren Alter von $55,8 \pm 11,53$ Jahren in der Verumgruppe und $56,2 \pm 11,79$ Jahren in der Placebogruppe waren keine Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsgruppen festzustellen ($p=0,899$; t-Test für unabhängige Stichproben). Die Altersverteilung im Gesamtkollektiv zeigt Abbildung 11.

**Abbildung 11: Altersverteilung im Kollektiv (n=64) zu Studienbeginn (t0)**

Die zu t0, t6 und t12 erhobenen anthropometrischen Daten (Körpergröße, Körpergewicht, BMI, Taillenumfang) sind Tabelle 16 zu entnehmen.

Anhand der Tabelle ist ersichtlich, dass die Parameter weder interindividuell (Verum- vs. Placebogruppe) noch intraindividuell (zwischen t0 und t12 in der Verum- bzw. Placebogruppe) signifikante Unterschiede aufwiesen.

Tabelle 16: Anthropometrische Daten des Studienkollektivs (n=64) im Studienverlauf

		Gesamtkollektiv	Verumgruppe	Placebogruppe	p*
Körpergröße [m]	t0	1,66 ± 0,07 (n=64)	1,67 ± 0,07 (n=30)	1,65 ± 0,08 (n=34)	0,248
Körpergewicht [kg]	t0	71,4 ± 13,4 (n=64)	72,3 ± 12,8 (n=29)	70,8 ± 14,2 (n=34)	0,671
Körpergewicht [kg]	t6	71,3 ± 13,2 (n=63)	72,5 ± 12,9 (n=29)	70,3 ± 13,6 (n=34)	0,518
Körpergewicht [kg]	t12	71,3 ± 13,0 (n=64)	72,3 ± 12,9 (n=29)	70,5 ± 13,4 (n=34)	0,585
	p**	0,461	0,983	0,315	
BMI [kg/m ²]	t0	26,1 ± 4,8 (n=64)	25,8 ± 4,3 (n=29)	26,2 ± 5,3 (n=34)	0,940
BMI [kg/m ²]	t6	26,0 ± 4,7 (n=63)	25,9 ± 4,3 (n=29)	26,0 ± 5,2 (n=34)	0,901
BMI [kg/m ²]	t12	26,0 ± 4,7 (n=64)	25,8 ± 4,2 (n=29)	26,1 ± 5,1 (n=34)	0,978
	p**	0,580	0,808	0,450	
Taillenumfang [cm]	t0	85,9 ± 12,9 (n=64)	85,9 ± 11,4 (n=29)	85,6 ± 14,3 (n=34)	0,934
Taillenumfang [cm]	t6	85,82 ± 12,6 (n=63)	86,1 ± 11,6 (n=29)	85,5 ± 13,5 (n=34)	0,854
Taillenumfang [cm]	t12	85,6 ± 12,5 (n=64)	85,8 ± 11,2 (n=29)	85,2 ± 13,8 (n=34)	0,855
	p**	0,559	0,933	0,536	

*t-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test (BMI) für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**t-Test bzw. Wilcoxon-Test (BMI) für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t12-t0)

5.2 Erkrankungsspezifische Kenndaten

DAS 28

Ausgehend von dem Studienkollektiv ohne Probanden mit Protokollverletzungen und drop-outs ($n=64$) lag der mittlere DAS 28 bei $3,43 \pm 1,1$. Die Verteilung des Kollektivs hinsichtlich der DAS-28-Ausgangswerte zu Studienbeginn ist in Abbildung 12 dargestellt.

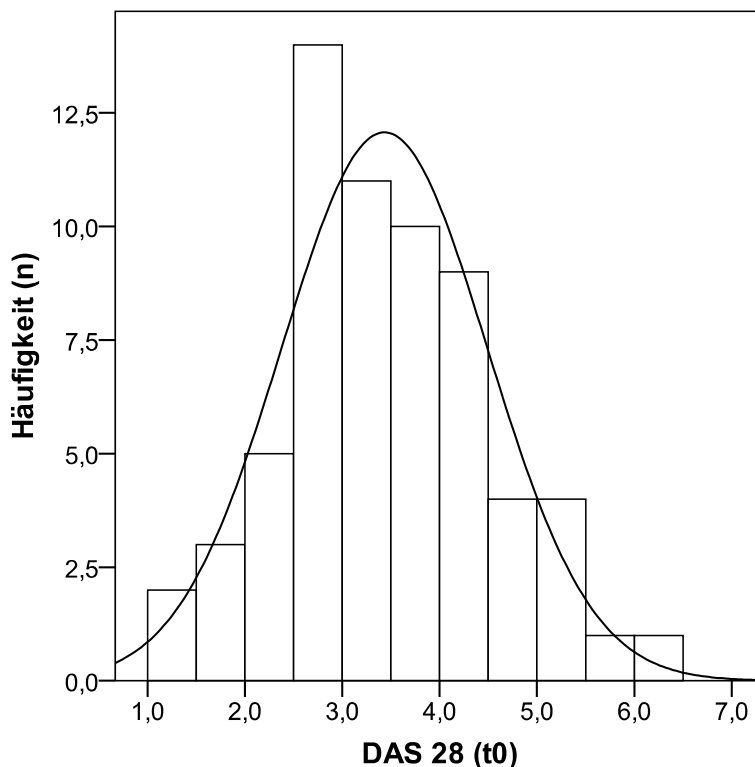


Abbildung 12: DAS-28-Werte des Kollektivs (n=64) zu Studienbeginn (t0)

Mit Blick auf die Klassifikation des DAS 28 (Tabelle 17) hatten zu Studienbeginn 29 Studienteilnehmer (45,3%) einen DAS 28 $<3,2$, gleichbedeutend mit einer geringen Krankheitsaktivität. Darüber hinaus erfüllten elf Probanden (17,2%) die Kriterien der klinischen Remission mit einem DAS 28 $<2,6$. Dieser Anteil erhöhte sich nach sechs Wochen auf 26,2% und blieb danach nahezu gleich. Der Anteil der Studienteilnehmer mit einer hohen Krankheitsaktivität (DAS 28 $>5,1$) lag zu Studienbeginn bei 6,3% ($n=4$).

Tabelle 17: DAS-28-Klassifikation und Häufigkeitsverteilung innerhalb der Verum- und Placebogruppe

DAS-28-Klassifikation	t0 (n=64)		t6 (n=61)		t12 (n=64)	
	Verum (n=30)	Placebo (n=34)	Verum (n=29)	Placebo (n=32)	Verum (n=30)	Placebo (n=34)
≤2,6	16,7% (n=5)	17,6% (n=6)	24,1% (n=7)	28,1% (n=9)	23,3% (n=7)	26,5% (n=9)
≤3,2	40,0% (n=12)	50,0% (n=17)	37,9% (n=11)	40,6% (n=13)	40,0% (n=12)	47,1% (n=16)
>3,2 ≤5,1	50,0% (n=15)	47,1% (n=16)	51,7% (n=15)	50,0% (n=16)	50,0% (n=15)	47,1% (n=16)
>5,1	10,0% (n=3)	2,9% (n=1)	10,3% (n=3)	9,4% (n=3)	10,0% (n=3)	5,9% (n=2)

Erkrankungsdauer

Die durchschnittliche Krankheitsdauer im Studienkollektiv (n=64) lag bei $8,2 \pm 7,0$ Jahren. Sie reichte im Minimum von einem bis hin zu 30 Jahren. Zwischen Verum- und Placebogruppe ($8,4 \pm 6,8$ vs. $8,2 \pm 7,3$ Jahre) war hinsichtlich der Krankheitsdauer kein signifikanter Unterschied erkennbar ($p=0,909$, t-Test für unverbundene Stichproben).

Medikamentöse Therapie

Die Mehrheit der Probanden (96,9%) gab an, regelmäßig Medikamente einzunehmen. Die Einnahme antirheumatischer Medikamente lag bei 92,2%. Fünf Probanden (7,8%) wiesen keine medikamentöse antirheumatische Therapie auf. Mit 64,1% ergab sich im Gesamtkollektiv die höchste Einnahmeprevalenz für die Gruppe der DMARD. Der dabei am häufigsten eingesetzte Wirkstoff (43,8%) war Methotrexat. Die Einnahmehäufigkeit von Glucocorticoiden und DMARD war in der Placebogruppe gegenüber Verum deutlich höher. Dieser Unterschied erwies sich für die DMARD als signifikant ($p=0,028$, Chi²-Test). Als Trend zur Signifikanz war der Unterschied bezüglich der Glucocorticoide auszumachen ($p=0,055$, Chi²-Test). Tabelle 18 stellt die Anwendungshäufigkeiten der antirheumatischen Medikationsformen differenziert nach Verum- und Placebogruppe dar.

Tabelle 18: Anwendungshäufigkeit der unterschiedlichen antirheumatischen Therapieformen innerhalb der Verum- und Placebogruppe zu Studienbeginn (t0)

	Gesamtkollektiv (n=64)	Verumgruppe (n=30)	Placebogruppe (n=34)	p*
Glucocorticoide	28,1% (n=18)	16,7% (n=5)	38,2% (n=13)	0,055
DMARD	64,1% (n=41)	50,0% (n=15)	76,5% (n=26)	0,028
NSAR	46,9% (n=30)	46,7% (n=14)	47,1% (n=16)	0,975
Biologika	10,9% (n=7)	10% (n=3)	11,8% (n=4)	0,821

*Chi²-Test nach Pearson (Verum- vs. Placebogruppe); bei erwarteten Häufigkeiten von <5 sind die Ergebnisse des Chi²-Test möglicherweise ungültig

In einigen Fällen (3,1%) lag die Zahl der eingenommenen antirheumatischen Medikamente bei bis zu vier Präparaten. Mehr als die Hälfte der Probanden (56,3%) nahm zwei oder mehr antirheumatische Medikamente ein. Abbildung 13 veranschaulicht die Einnahmehäufigkeiten der unterschiedlichen Anzahl eingenommener antirheumatischer Medikamente.

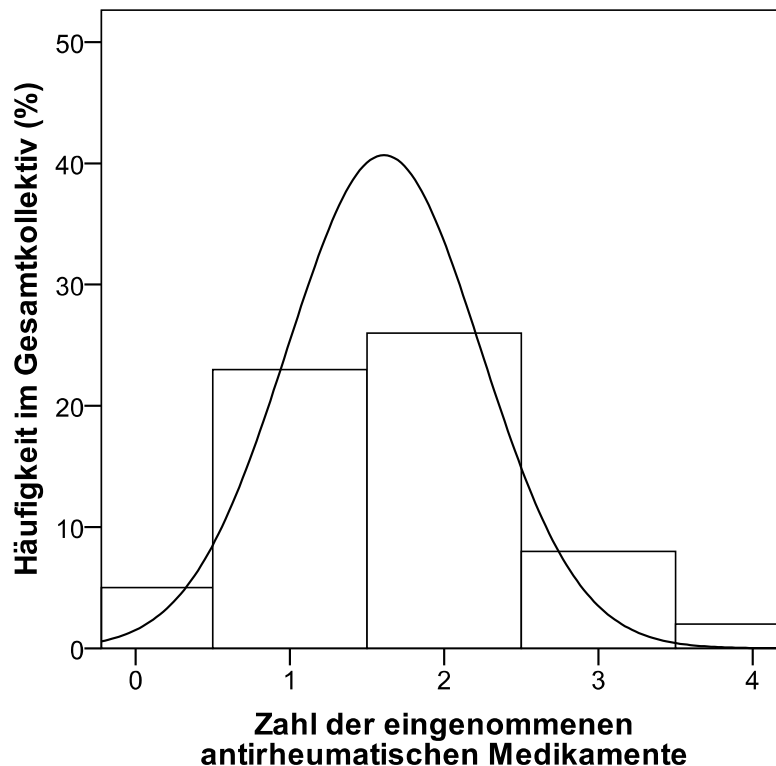


Abbildung 13: Anzahl der eingenommenen antirheumatischen Medikamente und Häufigkeitsverteilung im Kollektiv (n=64) zu Studienbeginn (t0)

5.3 Weitere Erkrankungen und Begleitmedikation

Die verschiedenen im Studienkollektiv vorkommenden Begleiterkrankungen, die eine aktive Mitbehandlung erforderten, sind in Tabelle 19 dargestellt. Unter den sonstigen Begleiterkrankungen machten Schilddrüsenerkrankungen die Hälfte (n=13) aus.

Die Erkrankungshäufigkeiten in der Verum- und Placebogruppe unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Lediglich im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen zeigte sich ein Trend zur Signifikanz im Vergleich zwischen Verum und Placebo (p=0,052, Chi²-Test).

Bei der Einschätzung des kardiovaskulären Risikos unter Berücksichtigung der familiären Vorbelastung (KHK-Erkrankungen in der Familie) ergab sich eine unerwartet hohe Prävalenz im Gesamtkollektiv von 45,3% (Verum: 53,3%; Placebo: 38,2%).

Tabelle 19: Prävalenzen von Begleiterkrankungen im Kollektiv (n=64) zu Studienbeginn (t0)

Begleiterkrankungen	Prävalenz	Prävalenz	Prävalenz	p*
	Gesamtkollektiv (n=64)	Verum (n=30)	Placebo (n=34)	
Hypertonie	21,9% (n=14)	16,7% (n=5)	26,5% (n=9)	0,896
KHK (Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörung, pAVK**, Thrombose)	18,8% (n=12)	10,0% (n=3)	26,5% (n=9)	0,052
Osteoporose	15,6% (n=10)	16,7% (n=5)	14,7% (n=5)	0,829
Hyperlipidämie	15,6% (n=10)	16,7% (n=5)	14,7% (n=5)	0,829
Sonstige (u. a. Schilddrüsenerkrankung)	40,6% (n=26)	30,0% (n=9)	50,0% (n=17)	0,104

*Chi²-Test nach Pearson (Verum- vs. Placebogruppe); bei erwarteten Häufigkeiten von <5 sind die Ergebnisse des Chi²-Test möglicherweise ungültig; **periphere arterielle Verschlusskrankheit

Neben den Angaben zu erkrankungsspezifischen, antirheumatischen Medikamenten erfolgte gleichzeitig die Abfrage von Medikamenten zur Behandlung von Begleiterkrankungen. Während 29,7% der Probanden keine weitere Medikation erhielten, nahmen 70,3% zwischen ein bis sieben Begleitpräparate ein. Die meisten Probanden (42,2%) gaben jeweils eine weitere Begleitmedikation an. 18,8% des Gesamtkollektivs nahmen zwischen zwei bis drei und 9,4% nahmen vier oder mehr zusätzliche Arzneimittel ein. Diese hohe Einnahmeprevalenz von vier bis sieben Präparaten war ausschließlich in der Placebogruppe feststellbar. Im Gruppenvergleich zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der

Einnahmehäufigkeit der Begleitmedikation. Eine Übersicht der Art und Häufigkeit eingenommener Begleitmedikamente zeigt Tabelle 20.

Tabelle 20: Art und Häufigkeit der Begleitmedikationen im Kollektiv (n=64) zu Studienbeginn (t0)

Begleitmedikation	Prävalenz	Prävalenz	Prävalenz	p*
	Gesamtkollektiv (n=64)	Verum (n=30)	Placebo (n=34)	
Antihypertonika	20,3% (n=13)	16,7% (n=5)	23,5% (n=8)	0,496
Medikamente bei Herzerkrankung	4,7% (n=3)	3,3% (n=1)	5,9% (n=2)	0,630
Medikamente bei Osteoporose	12,5% (n=8)	10,0% (n=3)	14,7% (n=5)	0,570
Lipidsenker	6,3% (n=4)	3,3% (n=1)	8,8% (n=3)	0,365
Medikamente bei Schilddrüsenerkrankung	21,9% (n=14)	23,3% (n=7)	20,6% (n=7)	0,791
Hormonpräparate	7,8% (n=5)	10,0% (n=3)	5,9% (n=2)	0,375
Sonstige (u. a. Kontrazeptiva)	26,6% (n=17)	23,3% (n=7)	29,4% (n=10)	0,583

*Chi²-Test nach Pearson (Verum- vs. Placebogruppe); bei erwarteten Häufigkeiten von <5 sind die Ergebnisse des Chi²-Test möglicherweise ungültig

5.4 Kardiovaskuläres Risikoprofil

Zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos des Studienkollektivs wurden zu Studienbeginn sowohl etablierte Risikofaktoren (u. a. Rauchverhalten, (abdominelle) Adipositas, Hypertonie) als auch neuartige Parameter (u. a. Homocystein, PAI-1) erfasst und hinsichtlich ihrer Prävalenz im Studienkollektiv überprüft (Tabelle 21).

Tabelle 21: Übersicht und Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren im Kollektiv (n=64) zu Studienbeginn (t0)

kardiovaskuläre Risikofaktoren	Gesamtkollektiv (n=64) MW ± SD	Grenzwerte für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko	Prävalenz eines erhöhten Risikos im Gesamtkollektiv (%)
Raucherstatus ¹			
Nichtraucher			50,0 (n=32)
Ex-Raucher			39,7 (n=19)
Raucher			17,2 (n=11)
BMI [kg/m ²]	26,1 ± 4,8	≥30	25,0 (n=16)
Taillenumfang [cm]	85,9 ± 12,9	≥88 (F) 102 (M)	37,5 (n=24)
SBD [mmHg]	124,8 ± 16,3	≥140	20,3 (n=13)
DBD [mmHg]	81,9 ± 12,1	≥90	25,0 (n=16)
		Hypertonie ²	43,8 (n=28)
TC [mmol/l]	6,41 ± 1,36	≥5,2 ³	85,9 (n=55)
HDL [mmol/l]	1,67 ± 0,41	<1,0 ³	6,3 (n=4)
TC/HDL-Quotient	4,07 ± 1,39	≥5 ³	20,3 (n=13)
LDL [mmol/l]	3,98 ± 1,05	≥3,5 ³	65,6 (n=42)
TG [mmol/l]	1,23 ± 0,55	≥1,7 ³	17,2 (n=11)
CRP [mg/l]	5,56 ± 8,60	>3	50,0 (n=32)
Hcy [μmol/l]	12,48 ± 4,33	≥10	67,2 (n=43)
PAI-1 [ng/ml]	35,86 ± 26,24	≥43	26,6 (n=17)
oxLDL [U/ml]	73,09 ± 19,97	>103	6,3 (n=4)

¹Fehlende Angaben von zwei Probanden;

²≥140 mmHg (SBD) und/oder ≥90 mmHg (DBD) und/oder ärztliche Diagnose und/oder Einnahme blutdrucksenkender Medikamente;

³Klassifikation des Lipidprofils nach International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease (1998).

Rauchverhalten

Die überwiegende Mehrheit des Studienkollektivs (80%) setzte sich aus Nichtrauchern zusammen. 32 Probanden (50% des Gesamtkollektivs) wurden hierbei als Nichtraucher eingestuft, da sie angaben, nie geraucht zu haben. Dagegen wurden 19 Probanden (29,7%) als Exraucher eingestuft. Die Zeit des Rauchens lag dabei zwischen 2 bis 35 Jahre und im Mittel 23,4 ± 9,7 Jahre zurück. Insgesamt fasste das Studienkollektiv 11 aktive Raucher

(17,2%). Etwa 12,5% der Probanden führten einen täglichen Konsum von 1 bis <10 Zigaretten an, während 4,7% einen starken Zigarettenkonsum von 10 bis 20 bzw. >20 Zigaretten angab.

Body Mass Index

Nach den in der Basisuntersuchung ermittelten Daten betrug der durchschnittliche BMI des Kollektivs $26,1 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ und ist als leichtes Übergewicht ($\text{BMI} >25 \text{ kg/m}^2$) zu bezeichnen. 16 Probanden (25%) waren als adipös ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) einzustufen. Auf der anderen Seite wies ein Proband (1,6%) einen $\text{BMI} <18,5 \text{ kg/m}^2$ und damit definitionsgemäß Untergewicht auf. Tabelle 22 stellt die Verteilung des Studienkollektivs auf die verschiedenen BMI-Klassen differenziert nach Verum- und Placebogruppe zu Studienbeginn dar.

Tabelle 22: BMI-Klassifikation innerhalb der Verum- und Placebogruppe zu Studienbeginn (t0)

BMI [kg/m ²]	Klassifikation*	Verum (n=30)	Placebo (n=34)
<18,5	Untergewicht	0% (n=0)	2,9% (n=1)
18,5 – 24,9	Normalgewicht	46,7% (n=14)	52,9% (n=18)
25,0 – 29,9	Übergewicht	30,0% (n=9)	17,7% (n=6)
>30	Adipositas	23,3% (n=7)	26,5% (n=9)

*BMI-Klassifikation nach WHO 2000

Taillenumfang / viszerale Adipositas

Die Probanden im Gesamtkollektiv (n=64) wiesen im Durchschnitt einen Taillenumfang von $85,9 \pm 12,9 \text{ cm}$ auf. Weder zu t0 noch zu t6 und t12 waren zwischen den Gruppen statistisch signifikante Unterschiede erkennbar (Tabelle 16).

Insgesamt wiesen zu Studienbeginn 36 Teilnehmer (56,3%) eine abdominelle Fettverteilung auf (Taillenumfang bei Frauen >80 cm, bei Männern >94 cm), davon besaßen 24 Teilnehmer (37,5%) einen Taillenumfang, der mit einem erhöhten gesundheitlichen Risiko in Verbindung gebracht wird (Taillenumfang bei Frauen >88 cm, bei Männern >102 cm). Im Gruppenvergleich ergaben sich weder bei den Frauen noch bei den Männern signifikante Unterschiede. Einen Überblick über den Taillenumfang im Studienkollektiv unter Berücksichtigung des metabolischen und kardiovaskulären Gesundheitsrisikos zu t0 liefert Tabelle 23.

Tabelle 23: Einteilung des Taillenumfanges hinsichtlich des gesundheitlichen Risikos in der Verum- und Placebogruppe zu Studienbeginn (t0)

Taillenumfang [cm]	gesundheitliches Risiko	Verum (n=30)	Placebo (n=34)
Frauen		n=28	n=29
>80	leicht erhöht	67,9% (n=19)	48,3% (n=14)
>88	stark erhöht	35,7% (n=10)	41,4% (n=12)
Männer		n=2	n=5
>94	leicht erhöht	50% (n=1)	40% (n=2)
>102	stark erhöht	50% (n=1)	20% (n=1)

Blutdruck

Zu Studienbeginn lagen sowohl der systolische Blutdruck (SBD) mit $124,8 \pm 16,3$ mmHg als auch der diastolische Blutdruck (DBD) mit $81,9 \pm 12,1$ mmHg im Mittel im normotensiven Bereich. Anhand des gemessenen Blutdrucks ergab sich eine Prävalenz für eine Hypertonie (≥ 140 mmHg und/oder ≥ 90 mmHg) von 33% (n=21). Unter Berücksichtigung der Probanden mit Blutdruckwerten innerhalb des Normbereichs, bei denen aber bereits eine ärztliche Diagnose vorlag, bzw. die medikamentös behandelt wurden, lag die Prävalenz bei insgesamt 44% (n=28). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe waren diesbezüglich nicht feststellbar (Anhang A9.1).

Hyper-/Dyslipoproteinämie

Die Kriterien einer Hyper-/Dyslipoproteinämie erfüllten 89% (n=57) der Studienteilnehmer. Mit einer Prävalenz von 85,9% bzw. 65,6% waren innerhalb des Kollektivs insbesondere Gesamt- bzw. LDL-Cholesterolverte ($\geq 5,2$ mmol/l bzw. $\geq 3,5$ mmol/l) erhöht. Eine alleinige Erhöhung des atherogenen Index (TC/HDL-Quotient >5) war in 20,3% der Fälle zu beobachten. Die aus präventiver Sicht ungünstige Konzentration des HDL-Cholesterins (<1 mmol/l) war nur in vier Fällen (6,3%) angezeigt. Zu Studienbeginn unterschieden sich die Verum- und Placebogruppe hinsichtlich der HDL-, LDL- und TG-Konzentrationen signifikant voneinander. Die Veränderungen der Lipidparameter während und nach der Intervention sind in Kapitel 5.8 dargestellt.

C-reaktives Protein

Die initialen CRP-Spiegel in dem von uns untersuchten Kollektiv lagen im Mittel unterhalb der Normalwerte <10 mg/l ($5,6 \pm 8,6$ mg/l). Acht Probanden, jeweils gleichverteilt in Verum- und Placebogruppe, hatten CRP-Spiegel >10 mg/l.

Im Hinblick auf die Bedeutung von CRP als kardiovaskulärer Risikofaktor ($>3,0$ mg/l) war in dem untersuchten Kollektiv ein erhöhtes Risiko bei 50% der Probanden ($n=32$) festzustellen. Unter 5.6.2 werden die Veränderungen der CRP-Spiegel im Interventionsverlauf beschrieben.

Homocystein

Die Homocystein-Plasmaspiegel des Gesamtkollektivs ($n=64$) lagen zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung im Mittel bei $12,5 \pm 4,3$ $\mu\text{mol/l}$ und somit über dem definierten Grenzbereich von 10 $\mu\text{mol/l}$. Ein Anteil von 67,2% ($n=43$) der Probanden wiesen zu Studienbeginn Homocystein-Konzentrationen ≥ 10 $\mu\text{mol/l}$ auf (Tabelle 21). Dieser Anteil veränderte sich auch nach der Intervention nicht. Durch die Intervention konnten die mittleren Homocysteinspiegel außerdem nicht verändert werden. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu Beginn und am Ende der Studie waren nicht signifikant (Anhang A9.2).

Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1

Der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ-1 ist der wichtigste Inhibitor der Fibrinolyseaktivität. Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, dass ein erhöhter PAI-1-Spiegel mit dem Entstehen von Myokardinfarkten und anderen Thromboseereignissen assoziiert ist. Die im Rahmen dieser Untersuchung im Serum gemessenen mittleren PAI-1-Konzentrationen lagen in beiden Gruppen in dem vom Labor ausgewiesenen Referenzbereich von 4-43 ng/ml. Etwa ein Drittel (26,6%, $n=17$) wiesen erhöhte PAI-Werte (>43 ng/ml) auf (Tabelle 21). Zwischen Verum- und Placebogruppe bestand weder zu t_0 noch zu t_{12} ein statistisch signifikanter Unterschied (Anhang A9.3).

Oxidiertes LDL

Die zum Zeitpunkt t_0 gemessene Konzentration an oxLDL lag bei $72,7 \pm 17,3$ U/ml und damit im ausgewiesenen Normbereich von 39-103 U/ml. Ein Anteil von 6,3% ($n=4$) lag über diesem Referenzbereich. Zum Zeitpunkt t_0 sowie t_{12} zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Konzentration an oxLDL (t_0 : $p=0,004$, t_{12} : $p=0,023$, ungepaarter t-Test, Anhang A9.4). Sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe

sanken die Werte über den Studienzeitraum leicht aber nicht signifikant ab. Die Veränderungen waren in der Verumgruppe größer (-3,2%) als in der Placebogruppe (-0,6%), erwiesen sich aber im Gruppenvergleich als nicht signifikant ($p=0,665$, ungepaarter t-Test).

Kardiovaskulärer Risiko-Score

Die Berechnung des SCORE-Risikos anhand der SCORE-Deutschland-Risikotabellen ergab in dem vorliegenden Kollektiv in der Altersklasse der >40-Jährigen ($n=57$) zu Studienbeginn ein mittleres 10-Jahres-Risiko von $2,5 \pm 2,3\%$ (0,0-11,0%). Ein geringes kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko (<5%) wurde bei 89% ($n=51$) der Studienteilnehmer erfasst.

Nach Peters et al. [2010] sollten kardiovaskuläre Risiko-Scores bei RA-Patienten immer dann mit 1,5 multipliziert werden, wenn zwei der drei Merkmale (Erkrankungsdauer >10 Jahre, Rheumafaktor und/oder CCP AK positiv, Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen) existieren. Da im Rahmen dieser Untersuchung keine vollständigen Daten hinsichtlich dieser Parameter vorlagen, wurde das modifizierte SCORE-Risiko (SCORE-Risiko*1,5) für die gesamte Studienpopulation berechnet. Nach Modifikation mit dem Multiplikator 1,5 lag das 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Erkrankungen bei $3,8 \pm 3,5\%$ (0,0-16,5%). Der Anteil der Probanden mit einem hohen kardiovaskulären SCORE-Risiko (Hochrisiko: >5%) erhöhte sich dabei von 11% ($n=6$) auf 30% ($n=17$).

Insgesamt zeigte das 10-Jahres-Risiko ausgeprägte Korrelationen mit den in der Berechnung berücksichtigten Parametern Alter ($r=0,849$, $p<0,001$), SBD ($r=0,517$, $p<0,001$) und Gesamtcholesterol/HDL-Cholesterol-Quotient ($r=0,308$, $p=0,020$). Darüber hinaus korrelierte der Risiko-Score mit anderen etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren wie Gesamt- und LDL-Cholesterol sowie Homocystein, CRP und oxLDL. Zwischen dem 10-Jahres-Risiko und erkrankungsspezifischen Parametern wie DAS 28 oder RA-Dauer ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge. Die Korrelationen zwischen dem errechneten 10-Jahres-Risiko und weiteren kardiovaskulären und krankheitsspezifischen Parametern sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Korrelationen zwischen dem errechneten 10-Jahres-Risiko und weiteren kardiovaskulären sowie krankheitsspezifischen Parametern im Kollektiv (n=57) zu Studienbeginn (t0)

SCORE-Risiko (SCORE-Risiko*1,5) vs.	r*	p**
Alter [Jahre]	0,849	<0,001
SBD [mmHg]	0,517	<0,001
TC / HDL-Quotient	0,308	0,020
BMI [kg/m ²]	0,031	0,821
Taillenumfang [cm]	0,161	0,231
DBD [mmHg]	0,083	0,540
TC [mmol/l]	0,358	0,006
HDL [mmol/l]	-0,136	0,312
LDL [mmol/l]	0,327	0,013
TG [mmol/l]	0,273	0,040
CRP [mg/l]	0,265	0,046
Hcy [μmol/l]	0,408	0,002
PAI-1 [ng/ml]	-0,022	0,871
oxLDL [U/ml]	0,297	0,025
DAS 28	0,150	0,265
RA-Dauer [Jahre]	0,045	0,740

*Spearman's Rangkorrelationskoeffizient; **signifikante p-Werte und zugehörige Korrelationskoeffizienten sind **fett** gedruckt

5.5 Ernährungsgewohnheiten

5.5.1 Allgemeines Ernährungsverhalten

Mit einem Anteil von 84,4% gaben die Studienteilnehmer zu Studienbeginn an, sich von Mischkost zu ernähren. Vier Probanden (6,3%) verzehrten lacto-ovo-vegetarische Kost mit Fisch und zwei Probanden (3,1%) ohne Fisch. Von zwei Probanden fehlten die Angaben zum typischen Ernährungsverhalten.

Im Studienverlauf zu t6 und t12 gaben 25% (n=16) bzw. 21,9% (n=14) an, sich immer (an 6-7 Tagen pro Woche) an die Empfehlungen zur fleischarmen Ernährung, die zu Studienbeginn ausgehändigt wurden, zu halten. In der Placebogruppe waren sowohl zu t6 als auch zu t12 deutlich mehr Probanden, die die Ernährungsempfehlungen immer einhielten, als in der Verumgruppe. Zwischen 36% (t6) bis 40% (t12) der Probanden, gleichverteilt in Verum- und Placebogruppe, hielten sich nur selten bzw. manchmal an die Empfehlungen zur fleischarmen Ernährung. Die Angaben und Antworthäufigkeiten zur Einhaltung der fleischarmen Ernährung sind in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Angaben zur Einhaltung der fleischarmen Ernährung zu t6 und t12

Antwortmöglichkeiten	Antworthäufigkeit im Kollektiv zu t6		Antworthäufigkeit im Kollektiv zu t12	
	Verum (n=30)	Placebo (n=34)	Verum (n=30)	Placebo (n=34)
selten (1x/Woche)	6,7% (n=2)	8,8% (n=3)	6,7% (n=2)	11,8% (n=4)
manchmal (2-3x/Woche)	36,7% (n=11)	20,6% (n=7)	33,3% (n=10)	26,5% (n=9)
häufig (4-5x/Woche)	43,3% (n=13)	35,3% (n=12)	46,7% (n=14)	32,4% (n=11)
immer (6-7x/Woche)	13,3% (n=4)	35,3% (n=12)	13,3% (n=4)	29,4% (n=10)

Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln

67,2% (n=43) der Probanden gaben an, regelmäßig Nahrungsergänzungsmittel einzunehmen. Diese Einnahme bezog sich auf die üblichen Verzehrsgewohnheiten vor Beginn der Depletionsphase. Die Einnahmehäufigkeit lag insgesamt in der Placebogruppe mit 73,5% leicht, aber nicht signifikant ($p=0,330$, Chi²-Test) höher als in der Verumgruppe (60%). Die höchste Einnahmeprävalenz im Kollektiv (50%, n=32) wiesen Folsäurepräparate

auf. Da Folsäure präventiv unter einer MTX-Behandlung verabreicht wird, ergab sich daraus eine signifikant positive Korrelation zwischen der Einnahme von Folsäure und den Basistherapeutika (DMARD) ($r=0,611$, $p<0,001$ bivariate Korrelation nach Pearson). Die Einnahme von ω -3-Fettsäure-Präparaten vor der Depletionsphase wurde mit einer Häufigkeit von 17,2% ($n=11$) genannt. Die Einnahmeprävalenz zwischen den Interventionsgruppen erwies sich im Bezug auf Folsäure und ω -3-Fettsäuren als nicht signifikant verschieden ($p=0,382$ bzw. $p=0,153$, Chi²-Test).

Der regelmäßige Verzehr von Multivitaminsäften oder vitaminisierten Getränken wurde von 12,5% ($n=8$) der Studienteilnehmer angeführt. Mit einem Trend zur Signifikanz ($p=0,086$, Chi²-Test) wies die Verumgruppe eine höhere Verzehrshäufigkeit auf als die Placebogruppe.

5.5.2 Ernährungserhebung – Erfassung der Nährstoffzufuhr

Die retrospektive Erhebung der Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme des Kollektivs erfolgte mittels eines validierten, semiquantitativen Verzehrshäufigkeitsfragebogens (Kapitel 4.6.1). Die Fragebögen wurden einmalig vor Studienbeginn von den Probanden beantwortet und bezogen sich auf die übliche Ernährung in den letzten zwölf Monaten. Aus den Ernährungsfragebögen ließ sich die durchschnittliche tägliche Nährstoffzufuhr errechnen.

Von den in dieser Arbeit betrachteten Probanden ($n=64$) konnten 61 in der Auswertung der Nährstoffzufuhr berücksichtigt werden. Bei der Darstellung der Ergebnisse wurden überwiegend die im Rahmen der entzündlichen Erkrankung relevanten Nährstoffe betrachtet.

Zufuhr an mehrfach ungesättigten Fettsäuren

Das Verhältnis zwischen Linolsäure und α -Linolensäure betrug in diesem Kollektiv ca. 6:1. Damit lag dies leicht über den DACH-Referenzwerten für gesunde Erwachsene, welche eine empfohlene Zufuhr von Linolsäure und α -Linolensäure im Verhältnis von 5:1 angeben. Im Mittel erreichten bzw. überschritten die Zufuhrmengen der beiden essenziellen Fettsäuren auch die Referenzwerte (Schätzwerte) bezogen auf % der Energie (18:2 ω -6: 2,5% der Energie; 18:3 ω -3: 0,5% der Energie). Insgesamt zeigte die Auswertung der Verzehrfragebögen eine erhöhte Fettaufnahme ($38,8 \pm 4,8\%$ der Energie), welche über den Richtlinien der Fettzufuhr von 30% der Energie lag. Verum- und Placebogruppe unterschieden sich hinsichtlich der Fettsäurezufuhr nicht signifikant voneinander. Die Daten der Fettsäurezufuhr des Studienkollektivs sind in Tabelle 26 zusammengefasst.

Tabelle 26: Zufuhr an mehrfach ungesättigten Fettsäuren des Studienkollektivs (n=61)

		Gesamtkollektiv (n=61)	Verum (n=29)	Placebo (n=32)	p*
18:2 ω-6	[g/Tag]	14,1 ± 6,81	14,4 ± 8,48	13,8 ± 4,97	0,444 [#]
	[% der Energie]	5,91 ± 1,47	5,92 ± 1,51	5,90 ± 1,45	0,955
18:3 ω-3	[g/Tag]	2,53 ± 1,54	2,41 ± 1,43	2,63 ± 1,64	0,613 [#]
	[% der Energie]	1,10 ± 0,65	1,04 ± 0,53	1,15 ± 0,75	0,840 [#]
18:2 / 18:3		6,32 ± 2,15	6,45 ± 2,22	6,21 ± 2,11	0,670
20:4 ω-6	[g/Tag]	0,16 ± 0,06	0,15 ± 0,06	0,17 ± 0,06	0,108
20:5 ω-3	[g/Tag]	0,15 ± 0,12	0,13 ± 0,09	0,17 ± 0,14	0,233 [#]
22:6 ω-3	[g/Tag]	0,25 ± 0,16	0,22 ± 0,12	0,28 ± 0,18	0,108

*t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

[#]Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

Zufuhr an Mikronährstoffen

Anhand der durchgeführten Ernährungserhebung sollte außerdem die Nährstoffzufuhr der im verabreichten Supplement enthaltenen Substanzen (Vitamin E, Vitamin A und Kupfer) betrachtet werden. Die Erfassung der Selenaufnahme war mit Hilfe des eingesetzten FFQs nicht möglich. Dies lag vermutlich daran, dass kaum Daten zum Selengehalt von Lebensmitteln existieren. Zudem hängen die Selengehalte pflanzlicher und tierischer Nahrungsmittel entscheidend vom Selengehalt des Bodens ab und variieren je nach Herkunftsregion erheblich [Hahn und Schuchardt 2009].

Im Hinblick auf die Stoffwechselsituation von Patienten mit RA spielte ansonsten die Aufnahme von antioxidativ wirksamen Mikronährstoffen (Vitamin C, β-Carotin, Zink) eine Rolle. Darüber hinaus wurde auch die Zufuhr weiterer Nährstoffe untersucht, die z. B. bei einer möglichen Interaktion mit Methotrexat (Folsäure) oder als Prädiktor für osteoporotische Folgeerkrankungen (Calcium, Vitamin D) relevant sind.

Zwischen Verum- und Placebogruppe bestanden in Bezug auf die Zufuhr der in Tabelle 27 aufgeführten Mikronährstoffe keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 27: Zufuhr an Mikronährstoffen des Studienkollektivs (n=61)

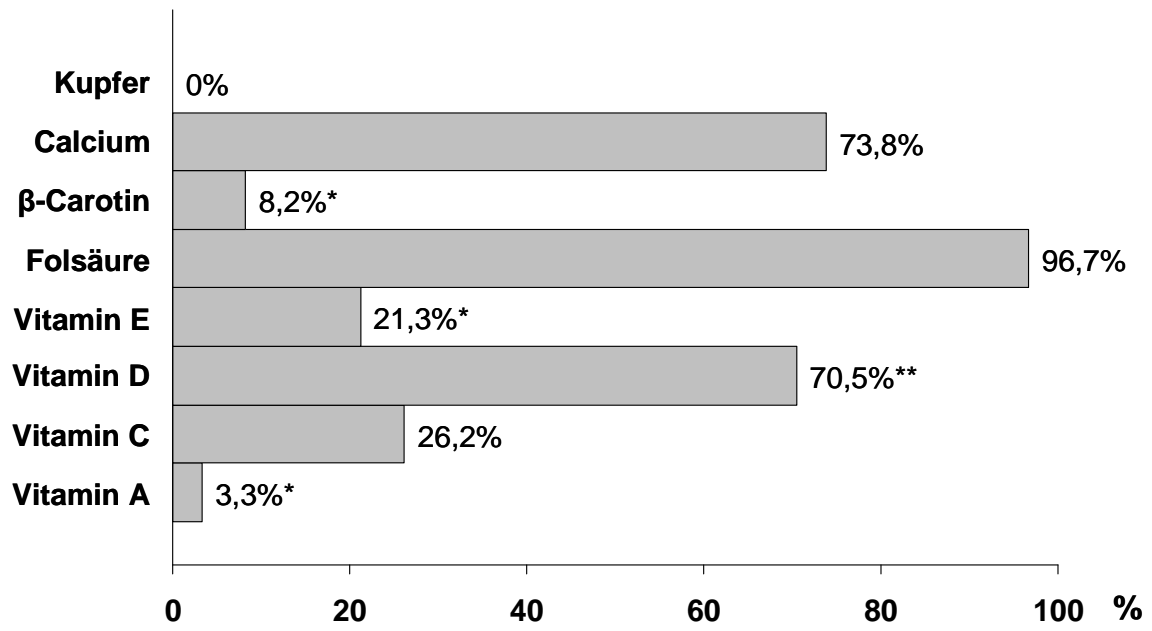
antioxidativ wirksame Nährstoffe	Gesamtkollektiv (n=61)	Verum (n=29)	Placebo (n=32)	p*
Vitamin E [mg TÄ/Tag]	14,6 ± 5,14	14,9 ± 6,27	14,3 ± 3,94	0,639
Vitamin C [mg/Tag]	142 ± 53,5	143 ± 60,4	140 ± 47,2	0,809
β-Carotin [mg/Tag]	4,14 ± 1,87	4,28 ± 1,87	4,01 ± 1,89	0,575
Kupfer [mg/Tag]	2,51 ± 0,59	2,45 ± 0,70	2,56 ± 0,46	0,464
Zink [mg/Tag]	10,6 ± 2,81	10,2 ± 2,95	10,9 ± 2,66	0,296
krankheitsrelevante Nährstoffe	Gesamtkollektiv (n=61)	Verum (n=29)	Placebo (n=32)	p*
Folsäure [µg/Tag]	234 ± 73,6	233 ± 84,1	235 ± 64,0	0,899
Vitamin A [mg RÄ/Tag]	1,55 ± 0,53	1,58 ± 0,57	1,53 ± 0,51	0,716
Vitamin D [µg/Tag]	4,85 ± 2,89	4,31 ± 2,30	5,33 ± 3,30	0,171
Calcium [mg/Tag]	861 ± 230	838 ± 235	882 ± 229	0,470
Eisen [mg/Tag]	13,2 ± 3,44	13,0 ± 3,78	13,4 ± 3,14	0,666

RÄ: Retinoläquivalent; TÄ: Tocopheroläquivalent

*t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

Unter Beachtung der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr zeigte sich, dass die Probanden die DACH-Referenzwerte für die Nährstoffe Vitamin E, Vitamin C, β-Carotin, Kupfer, Zink und Vitamin A im Mittel erreichten bzw. überschritten. So lagen alle Studienteilnehmer im Referenzbereich für die Kupferzufuhr von 1-1,5 mg/Tag. Lediglich zwei bzw. fünf Probanden (ausschließlich Frauen) erreichten die empfohlene Zufuhrmenge für Vitamin A bzw. β-Carotin nicht.

Gleichzeitig war festzustellen, dass ein großer Anteil der Probanden die empfohlenen Zufuhrmengen bei bestimmten Nährstoffen nicht erreichte (Abbildung 14). So wurde die empfohlene Vitamin-D-Zufuhr (<65 Jahre: 5 µg/Tag) von 60,5% (n=26) der Probanden nicht erreicht. Ab dem Alter von 65 Jahren erhöht sich der Referenzwert für die Vitamin-D-Zufuhr zur Osteoporoseprävention auf 10 µg/Tag. In dieser Altersgruppe (>65 Jahre, n=18) erreichten 94,4% (n=17) die empfohlene Vitamin-D-Zufuhr nicht. Auffallend kritisch stellte sich die Zufuhr für Calcium und Folsäure dar. 73,8% (n=45) bzw. 96,7% (n=59) der Studienteilnehmer konnten die empfohlenen Zufuhrmengen nicht realisieren.



*ausschließlich Frauen

**Vitamin D: <65 Jahre: 60,5%; >65 Jahre: 94,4%

Abbildung 14: Prozentualer Anteil der Probanden mit einer Nährstoffzufuhr unterhalb der DACH-Referenzwerte

5.6 Einfluss der Intervention auf die Krankheitsaktivität

5.6.1 DAS 28

DAS-28-Werte vor, während und am Ende der Intervention

Die zu t0, t6 und t12 erfassten DAS-28-Werte sowie die daraus ermittelten Differenzen zwischen den Untersuchungszeitpunkten sind in Tabelle 28 gezeigt.

Tabelle 28: DAS 28 (Absolutwerte und Differenzen) im Studienverlauf in der Verum- und Placebogruppe

	Verum (n=29) Mittelwert ± SD	Placebo (n=32) Mittelwert ± SD	p*	p†
t0	3,71 ± 1,09	3,27 ± 1,00	0,101	
t6	3,72 ± 1,29	3,58 ± 1,42	0,687	
t12	3,66 ± 1,16	3,30 ± 1,20	0,251	
p** (Δ t6-t0)	0,950	0,050		
p** (Δ t12-t0)	0,745	0,806		
Δ t6-t0	0,009 ± 0,80	0,314 ± 0,87	0,161	0,157
Δ t12-t6	-0,068 ± 0,95	-0,278 ± 0,94	0,389	0,181‡
Δ t12-t0	-0,059 ± 0,97	0,036 ± 0,82	0,680	0,977‡

*t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**t-Test für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t6-t0 und t12-t0)

†Kovarianzanalyse (Kovariate: DAS 28 t0, Faktor: Interventionsgruppe)

‡signifikanter Einfluss der Kovariate DAS 28 t0 (Δ t12-t6: p=0,049; Δ t12-t0: p=0,036)

Der Ausgangswert des DAS 28 war zu t0 in der Verumgruppe höher als in der Placebogruppe. Dieser Unterschied erwies sich als nicht signifikant (p=0,101, ungepaarter t-Test). In der Verumgruppe sank der DAS 28 zwischen t6 und t12 um 1,8% (p=0,702, gepaarter t-Test) und zwischen t0 und t12 um 1,6% (p=0,745, gepaarter t-Test) ab. Die Veränderungen waren nicht signifikant. In der Placebogruppe hingegen stieg der DAS 28 zwischen t0 und t6 signifikant (p=0,050, gepaarter t-Test) an. Der Anstieg des DAS 28 in der Placebogruppe zwischen t0 und t12 lag bei 1,1% und war nicht signifikant (p=0,797, gepaarter t-Test). Zu keinem Untersuchungszeitpunkt fielen die Unterschiede des DAS 28 zwischen Verum- und Placebogruppe signifikant aus.

Kovarianzanalyse (DAS-28-Ausgangswert als Kovariate)

Um den Einfluss der variierenden Ausgangswerte auf den Gruppenvergleich zu minimieren, wurde zusätzlich zum Gruppenvergleich per t-Test eine Kovarianzanalyse durchgeführt, in die der DAS-28-Ausgangswert (DAS 28 t0) als Kovariate mit einging. Als Ergebnis wurde der p-Wert des um den Einfluss des Ausgangswerts bereinigten Gruppenvergleichs tabelliert (Tabelle 28). Für die DAS-28-Differenzen zwischen t12 und t6 sowie zwischen t12 und t0 ließ sich ein signifikanter Einfluss der DAS-28-Ausgangswerte aufzeigen (Kovariate DAS 28 t0: $p < 0,05$, Kovarianzanalyse); allerdings änderte sich die statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen nicht.

Subgruppenanalyse: DAS-28-Werte vor, während und am Ende der Intervention unter Beachtung eines initialen DAS 28 $> 3,2$

Wurden diejenigen Probanden, die zu Studienbeginn definitionsgemäß bereits einen geringen DAS 28 ($< 3,2$) aufwiesen, nicht in die Subgruppenanalyse einbezogen, ergaben sich die in Tabelle 29 dargestellten Veränderungen des DAS 28.

In der Verumgruppe lag die Veränderung des DAS 28 im Interventionsverlauf bei $-0,4$ (-9%). Diese Abnahme erwies sich als nicht signifikant ($p = 0,110$, gepaarter t-Test). In der Placebogruppe ergab sich eine signifikante Zunahme des DAS 28 zwischen t0 und t6 ($p = 0,044$, gepaarter t-Test). Auch insgesamt stieg der DAS 28 in der Placebogruppe nach zwölfwöchiger Intervention an ($+2\%$), wobei diese Veränderung nicht signifikant ausfiel ($p = 0,712$, gepaarter t-Test). Vergleicht man die unter Verumeinnahme erzielten Veränderungen im Vergleich zu Placebo, so war hier nur im Zeitraum $\Delta t6-t0$ ein signifikanter Unterschied ($p = 0,044$, ungepaarter t-Test) erkennbar. Der Gruppenvergleich nach zwölf Wochen ($\Delta t12-t0$) demonstrierte hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,145$, ungepaarter t-Test). Wie das Ergebnis der Kovarianzanalyse zeigt (Tabelle 29), war dieses Ergebnis unabhängig von den beobachteten DAS-28-Ausgangswerten. Deren Einfluss als Kovariate erwies sich hier als nicht signifikant.

Tabelle 29: DAS 28 (Absolutwerte und Differenzen) im Studienverlauf in der Verum- und Placebogruppe unter Beachtung eines initialen DAS 28 >3,2

	Verum (n=18) Mittelwert ± SD	Placebo (n=17) Mittelwert ± SD	p*	p [†]
t0	4,38 ± 0,77	3,99 ± 0,64	0,120	
t6	4,26 ± 1,21	4,44 ± 0,91	0,623	
t12	3,99 ± 1,21	4,07 ± 0,88	0,816	
p** (Δ t6-t0)	0,504	0,044		
p** (Δ t12-t0)	0,110	0,712		
Δ t6-t0	-0,12 ± 0,77	0,44 ± 0,83	0,044	0,054
Δ t12-t6	-0,27 ± 0,94	-0,36 ± 0,81	0,748	0,538
Δ t12-t0	-0,39 ± 0,97	0,08 ± 0,88	0,145	0,255

*t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**t-Test für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t6-t0 und t12-t0)

†Kovarianzanalyse (Kovariate: DAS 28 t0, Faktor: Interventionsgruppe)

Korrelation zwischen den Veränderungen des DAS 28 während der Intervention (t12 – t0) und dem DAS 28 zu t0

Unter Berücksichtigung des DAS-28-Ausgangswertes konnten signifikante Unterschiede der DAS-28-Differenzen (t12-t0) in der Verumgruppe gezeigt werden. Je höher dabei der DAS-28-Ausgangswert war, desto stärker sank der DAS 28 im Laufe der Interventionszeit.

Abbildung 15 zeigt die Korrelation des DAS 28 der Basisuntersuchung (t0) mit den absoluten Differenzen (t12-t0) für die Verumgruppe. Der ermittelte Korrelationskoeffizient nach Pearson lag bei $r=-0,386$ ($p<0,05$). Die Korrelation des DAS 28 zu t0 mit den DAS-28-Differenzen (t12-t0) war in der Placebogruppe nicht signifikant. Auch im Subkollektiv der Probanden mit einem initialen DAS 28 >3,2 konnte für keine der Gruppen ein Zusammenhang zwischen den DAS-28-Ausgangswerten und den DAS-28-Differenzen (t12-t0) festgestellt werden.

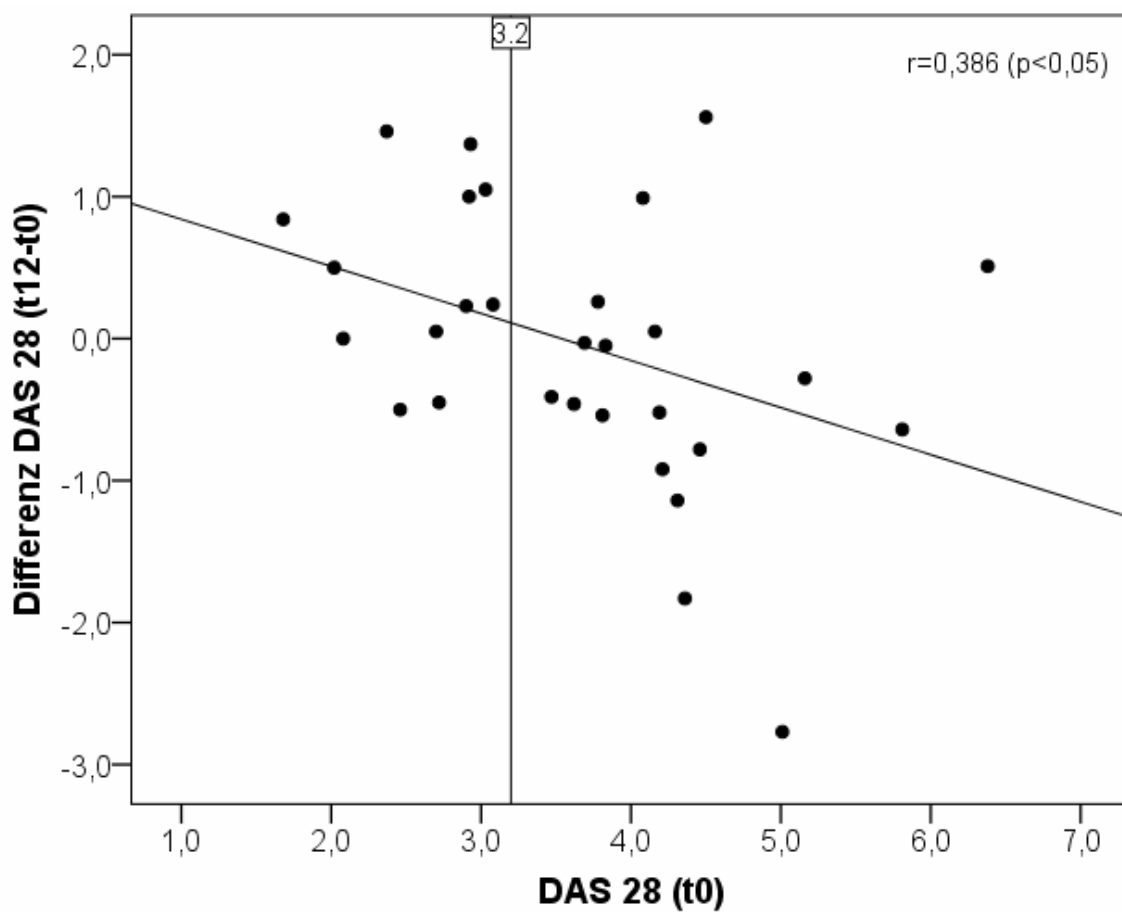


Abbildung 15: Korrelation des DAS 28 zum Zeitpunkt t0 mit den DAS-28-Differenzen zwischen den Untersuchungszeitpunkten (t12-t0) in der Verumgruppe

5.6.2 Weitere Aktivitätsparameter

Weitere Parameter, die Auskunft über das Ausmaß und die Veränderungen der Krankheitsaktivität der Probanden geben konnten, sind in der folgenden Tabelle 30 abgebildet. Die dargestellten Parameter wiesen keine Normalverteilung auf. Interindividuelle Unterschiede wurden daher für nicht-parametrische Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft.

Die Anzahl der geschwollenen und druckempfindlichen Gelenke sowie die Morgensteifigkeit sanken in der Verumgruppe zwischen t0 und t12 ab (geschwollene Gelenke um 11,9%, druckempfindliche Gelenke um 21,2% und Morgensteifigkeit um 16,3% des Ausgangswertes). Die Veränderungen waren nicht signifikant. In der Placebogruppe nahm die Anzahl der druckempfindlichen Gelenke zwischen t0 und t6 um 90% signifikant zu ($p=0,004$, Wilcoxon-Test) und zwischen t6 und t12 signifikant ab ($p=0,026$, Wilcoxon-Test). Insgesamt stieg die Zahl der druckempfindlichen Gelenke mit Placebo zwischen t0 und t12 um 25% nicht signifikant an ($p=0,472$, Wilcoxon-Test).

Der CRP-Spiegel und die BSG stiegen in beiden Gruppen zwischen t0 und t12 an, wobei der Anstieg in keiner Gruppe signifikant war. Im Vergleich zwischen den Gruppen waren die Veränderungen des CRP und der BSG weder nach sechs noch nach zwölf Wochen Intervention signifikant. Mit einem Trend zur Signifikanz ($p=0,076$, Mann-Whitney-U-Test) wies die Verumgruppe zu t0 im Vergleich zur Placebogruppe höhere CRP-Werte auf. Zu t6 und t12 erwies sich dieser Gruppenunterschied als signifikant ($p=0,010$ bzw. $p=0,025$, Mann-Whitney-U-Test).

Die numerische Einschätzungsskala (NRS) durch den Probanden sowie der HAQ (Anhang A9.5) zeigten keine signifikanten Veränderungen nach sechs und zwölf Wochen der Intervention. Auch beim Vergleich zwischen den Gruppen konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tabelle 30: Parameter der Krankheitsaktivität im Studienverlauf in Verum- und Placebogruppe

CRP [mg/l]				
	Verum (n=29)	Placebo (n=34)	p*	p [†]
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD		
t0	6,70 ± 10,6	4,67 ± 6,64	0,076	
t6	7,51 ± 9,28	5,02 ± 9,85	0,010	
t12	7,49 ± 11,2	5,22 ± 9,89	0,025	
p** (Δ t6-t0)	0,767	0,688		
p** (Δ t12-t0)	0,746	0,746		
Δ t6-t0	0,82 ± 7,22	0,35 ± 6,25	0,553	0,613 [‡]
Δ t12-t6	-0,03 ± 9,12	0,20 ± 10,7	0,549	0,886
Δ t12-t0	0,79 ± 5,53	0,55 ± 8,49	0,967	0,796
BSG [mm/h]				
	Verum (n=29)	Placebo (n=34)	p*	p [†]
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD		
t0	21,3 ± 13,5	17,4 ± 14,2	0,095	
t6	23,0 ± 19,6	17,2 ± 14,0	0,103	
t12	26,3 ± 22,0	19,7 ± 19,8	0,105	
p** (Δ t6-t0)	0,656	0,867		
p** (Δ t12-t0)	0,322	0,819		
Δ t6-t0	1,7 ± 13,7	-0,2 ± 9,4	0,673	0,432
Δ t12-t6	3,4 ± 15,1	2,5 ± 13,8	0,978	0,908 [‡]
Δ t12-t0	5,1 ± 14,4	2,4 ± 11,1	0,983	0,547
Anzahl geschwollene Gelenke [n]				
	Verum (n=29)	Placebo (n=32)	p*	p [†]
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD		
t0	4,2 ± 4,2	2,6 ± 2,7	0,177	
t6	3,2 ± 3,6	3,0 ± 3,8	0,717	
t12	3,7 ± 4,3	2,3 ± 3,1	0,154	
p** (Δ t6-t0)	0,077	0,735		
p** (Δ t12-t0)	0,874	0,371		
Δ t6-t0	-1,0 ± 2,8	0,4 ± 2,9	0,170	0,226 ^{‡‡}
Δ t12-t6	0,5 ± 2,8	-0,8 ± 3,3	0,220	0,077
Δ t12-t0	-0,5 ± 3,3	-0,4 ± 3,7	0,646	0,491 ^{‡‡}

*Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t6-t0 und t12-t0)

†Kovarianzanalyse (Kovariaten: Ausgangswerte zu t0, Faktor: Interventionsgruppe)

‡signifikanter Einfluss der Kovariate (†p<0,05; ‡‡p<0,01; ‡‡‡p<0,001)

Fortsetzung Tabelle 30

Anzahl druckempfindliche Gelenke [n]				
	Verum (n=29)	Placebo (n=32)	p*	p[†]
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD		
t0	3,3 ± 5,2	2,0 ± 2,6	0,766	
t6	3,4 ± 4,9	3,8 ± 4,1	0,424	
t12	2,6 ± 4,3	2,5 ± 3,4	0,923	
p** (Δ t6-t0)	1,000	0,004		
p** (Δ t12-t0)	0,793	0,472		
Δ t6-t0	0,1 ± 3,9	1,8 ± 3,3	0,052	0,131 ^{††}
Δ t12-t6	-0,8 ± 3,6	-1,3 ± 3,7	0,360	0,322 ^{††}
Δ t12-t0	-0,8 ± 5,2	0,5 ± 3,2	0,640	0,609 ^{†††}
Morgensteifigkeit [Minuten]				
	Verum (n=30)	Placebo (n=32)	p*	p[†]
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD		
t0	22,7 ± 29,1	18,3 ± 29,1	0,389	
t6	20,0 ± 27,2	17,9 ± 24,0	0,896	
t12	19,0 ± 27,4	15,2 ± 19,3	0,783	
p** (Δ t6-t0)	0,193	0,736		
p** (Δ t12-t0)	0,207	0,319		
Δ t6-t0	-2,6 ± 10,3	-0,5 ± 19,2	0,569	0,768 ^{†††}
Δ t12-t6	-1,0 ± 9,9	-2,6 ± 8,7	0,204	0,399
Δ t12-t0	-3,6 ± 13,5	-3,1 ± 18,3	0,994	0,782 ^{†††}

*Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t6-t0 und t12-t0)

†Kovarianzanalyse (Kovariaten: Ausgangswerte zu t0, Faktor: Interventionsgruppe)

†signifikanter Einfluss der Kovariate (†p<0,05; ††p<0,01; †††p<0,001)

Kovarianzanalyse (Ausgangsspiegel als Kovariate)

Da die beiden Gruppen bereits zu t0 zum Teil unterschiedlich hohe Ausgangswerte hinsichtlich der Aktivitätsparameter aufwiesen, wurde zusätzlich zum Gruppenvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test eine Kovarianzanalyse durchgeführt (Tabelle 30). Als Kovariaten wurden die entsprechenden Ausgangswerte der Aktivitätsparameter zu t0 einbezogen. Es zeigte sich für die mittleren Differenzen der Parameter (Anzahl der geschwollenen und druckempfindlichen Gelenke, Morgensteifigkeit) zwischen t0 und t6 sowie zwischen t0 und t12 ein signifikanter Einfluss der Ausgangsspiegel (p<0,01 bzw. p<0,001). Aufgrund dieser stark unterschiedlichen Ausgangswerte waren keine signifikanten Unterschiede bezüglich der mittleren Differenzen zwischen den beiden Gruppen nachweisbar.

Korrelationen zwischen den Aktivitätsparametern

Wie erwartet, konnten vielfältige Korrelationen zwischen den Messparametern der Krankheitsaktivität für das Gesamtkollektiv gefunden werden. Der stärkste Zusammenhang ($r=0,606$, $p<0,001$, bivariate Korrelation nach Spearman) wurde zwischen dem DAS 28 und der Anzahl druckempfindlicher Gelenke gefunden. Die Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten sowie die zugehörigen Signifikanzniveaus zwischen den Krankheitsaktivitätsparametern sind in Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: Korrelation zwischen den Krankheitsaktivitätsparametern im Kollektiv (n=64) zu Studienbeginn (t0)

		BSG	Morgensteifigkeit	CRP	geschwollene Gelenke	druckempfindliche Gelenke
Morgensteifigkeit	r*	0,116				
	p**	0,363				
CRP	r*	0,426	0,053			
	p**	<0,001	0,678			
geschwollene Gelenke	r*	0,233	0,215	0,189		
	p**	0,064	0,088	0,136		
druckempfindliche Gelenke	r*	-0,115	0,512	-0,184	0,110	
	p**	0,366	<0,001	0,145	0,389	
DAS 28	r*	0,558	0,586	0,186	0,537	0,606
	p**	<0,001	<0,001	0,142	<0,001	<0,001

*Spearman's Rangkorrelationskoeffizient; **signifikante p-Werte und zugehörige Korrelationskoeffizienten sind **fett** gedruckt

Zugleich wurden Zusammenhänge zwischen dem Parameter DAS 28 und subjektiven Variablen festgestellt. Signifikant positive Korrelationen ergaben sich zwischen dem DAS 28 und der numerischen Einschätzungsskala (NRS) durch den Patienten ($r=0,697$, $p<0,001$, bivariate Korrelation nach Spearman) sowie zwischen dem DAS 28 und der NRS durch den Arzt ($r=0,667$, $p<0,001$, bivariate Korrelation nach Spearman). Darüber hinaus wurde zwischen dem Funktionsfragebogen (HAQ) und dem DAS 28 ein signifikant positiver Zusammenhang gefunden ($r=0,631$, $p<0,001$, bivariate Korrelation nach Spearman).

5.6.3 Zytokine

TNF- α - und IL-6-Konzentrationen vor und am Ende der Intervention

Die laborchemisch gemessenen Konzentrationen an IL-1 β lagen unterhalb der Nachweisgrenze und konnten daher in der Auswertung nicht berücksichtigt werden.

Die IL-6-Konzentration war zu Studienbeginn in der Verumgruppe etwa doppelt so hoch wie in der Placebogruppe. Die Unterschiede hinsichtlich der Zytokin-Konzentrationen an TNF- α und IL-6 zwischen beiden Gruppen waren zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant. Sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe kam es zu einer nicht signifikanten Zunahme der Konzentration an TNF- α nach zwölf Wochen (+11% bzw. +10%). Während in der Verumgruppe die Konzentration an IL-6 um $-1,45 \pm 11,9$ pg/ml (-11%) sank ($p=0,476$, Wilcoxon-Test), stieg die Konzentration in der Placebogruppe signifikant um $1,48 \pm 6,4$ pg/ml (+24%) an ($p=0,016$, Wilcoxon-Test). Die Differenz der IL-6-Konzentration zwischen t12 und t0 fiel im Gruppenvergleich mit einem Trend zur Signifikanz ($p=0,052$, Mann-Whitney-U-Test) unterschiedlich aus.

Aus Tabelle 32 können die gemessenen Zytokin-Konzentrationen zu t0 und t12 in der Verum- und Placebogruppe entnommen werden.

Tabelle 32: Zytokin-Konzentrationen im Studienverlauf innerhalb der Verum- und Placebogruppe

TNF-α [pg/ml]			
	Verum (n=30)	Placebo (n=34)	p*
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
t0	19,25 \pm 24,38	19,12 \pm 27,57	0,137
t12	21,39 \pm 29,55	21,04 \pm 33,70	0,152
p**	0,334	0,169	
Δ t12-t0	2,15 \pm 7,74	1,93 \pm 7,09	0,914
IL-6 [pg/ml]			
	Verum (n=29)	Placebo (n=34)	p*
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
t0	13,71 \pm 20,59	6,10 \pm 8,09	0,270
t12	12,26 \pm 14,11	7,59 \pm 7,76	0,671
p**	0,476	0,016	
Δ t12-t0	-1,45 \pm 11,89	1,48 \pm 6,4	0,052

*Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t12-t0)

Die Zytokin-Konzentrationen wurden einer Korrelationsanalyse unterzogen, wobei neben den Interkorrelationen auch die Zusammenhänge mit Parametern der Krankheitsaktivität (DAS 28, geschwollene und druckempfindliche Gelenke, BSG und CRP) berechnet wurden. TNF- α und IL-6 wiesen eine schwach signifikante Korrelation auf ($r=0,264$, $p=0,037$, bivariate Korrelation nach Spearman). Die Überprüfung der Korrelation mit dem DAS 28 ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang, weder für TNF- α ($r=0,179$, $p=0,156$, bivariate Korrelation nach Spearman) noch für IL-6 ($r=0,157$, $p=0,219$, bivariate Korrelation nach Spearman). Die Zahl der geschwollenen Gelenke korrelierte signifikant mit beiden Parametern, während sich nur zwischen der IL-6-Konzentration und den CRP-Werten eine signifikante Korrelation ergab ($r=0,484$, $p<0,001$, bivariate Korrelation nach Spearman). In der folgenden Tabelle sind die Korrelationskoeffizienten und die jeweiligen Signifikanzniveaus aufgeführt.

Tabelle 33: Korrelationen der Zytokin-Ausgangsspiegel (TNF- α , IL-6) mit anderen Parametern der Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (t0)

	TNF- α		IL-6	
	r*	p**	r*	p**
DAS 28	0,179	0,159	0,157	0,219
geschwollene Gelenke	0,307	0,014	0,426	<0,001
druckempfindliche Gelenke	-0,050	0,695	-0,143	0,264
Morgensteifigkeit	0,170	0,180	-0,003	0,984
BSG	0,201	0,111	0,241	0,057
CRP	0,184	0,146	0,484	<0,001

*Spearman's Rangkorrelationskoeffizient; **signifikante p-Werte und zugehörige Korrelationskoeffizienten sind **fett** gedruckt

5.7 Einfluss der Intervention auf die Nährstoffversorgung

Im Rahmen der folgenden Ausführungen wird der Einfluss des Nährstoffsupplements auf die Blutspiegel der relevanten Nährstoffe untersucht. Neben einer Beurteilung der Versorgungslage wurden zusätzlich die zu beobachtenden Veränderungen der jeweiligen Blutkonzentrationen durch die Supplementierung erfasst.

5.7.1 Arachidonsäure und Eicosapentaensäure

AA- und EPA-Konzentrationen vor und am Ende der Intervention

Die Verumgruppe wies zum Zeitpunkt t0 eine höhere Serum-AA-Konzentration im Vergleich zur Placebogruppe auf. Dieser Gruppenunterschied konnte mit einem Trend zur Signifikanz ($p=0,070$, ungepaarter t-Test) beobachtet werden. Zwischen t0 und t12 zeigten sich in der Verumgruppe deutliche Veränderungen der AA- und EPA-Konzentrationen im Serum, wobei die AA-Konzentration um 24% (Δ t12-t0: $-219,3 \pm 229,8 \mu\text{mol/l}$) abnahm ($p<0,001$, gepaarter t-Test), während die EPA-Konzentration um 152% (Δ t12-t0: $214,2 \pm 164,4 \mu\text{mol/l}$; $p<0,001$, Wilcoxon-Test) zunahm. In der Placebo-Gruppe kam es ebenfalls zu einer signifikanten Abnahme der AA-Konzentration zwischen t0 und t12 um 12% (Δ t12-t0: $-94,38 \pm 245,3 \mu\text{mol/l}$; $p=0,032$, gepaarter t-Test), wohingegen EPA nahezu unverändert blieb (-0,6%). Zum Zeitpunkt t12 wies die Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikant höhere Serum-EPA-Konzentration auf ($355,4 \pm 162,7 \mu\text{mol/l}$ vs. $140,1 \pm 107,4 \mu\text{mol/l}$; $p<0,001$, Mann-Whitney-U-Test). Auch der Quotient aus EPA/AA (Tabelle 34) stieg während der Intervention in der Verumgruppe um 212% signifikant an ($p<0,001$, Wilcoxon-Test).

Tabelle 34: EPA/AA-Quotient zu den Untersuchungszeitpunkten (t0 und t12) in der Verum- und Placebogruppe

Quotient aus EPA / AA			
	Verum (n=30)	Placebo (n=34)	p*
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
t0	0,17 \pm 0,10	0,19 \pm 0,15	0,989
t12	0,53 \pm 0,27	0,22 \pm 0,20	<0,001
p**	<0,001	0,326	
Δ t12-t0	0,37 \pm 0,27	0,03 \pm 0,12	<0,001

*Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t12-t0)

Die Veränderungen der AA- und EPA-Konzentrationen im Serum von Verum- und Placebogruppe im Interventionsverlauf sind in Abbildung 16 dargestellt.

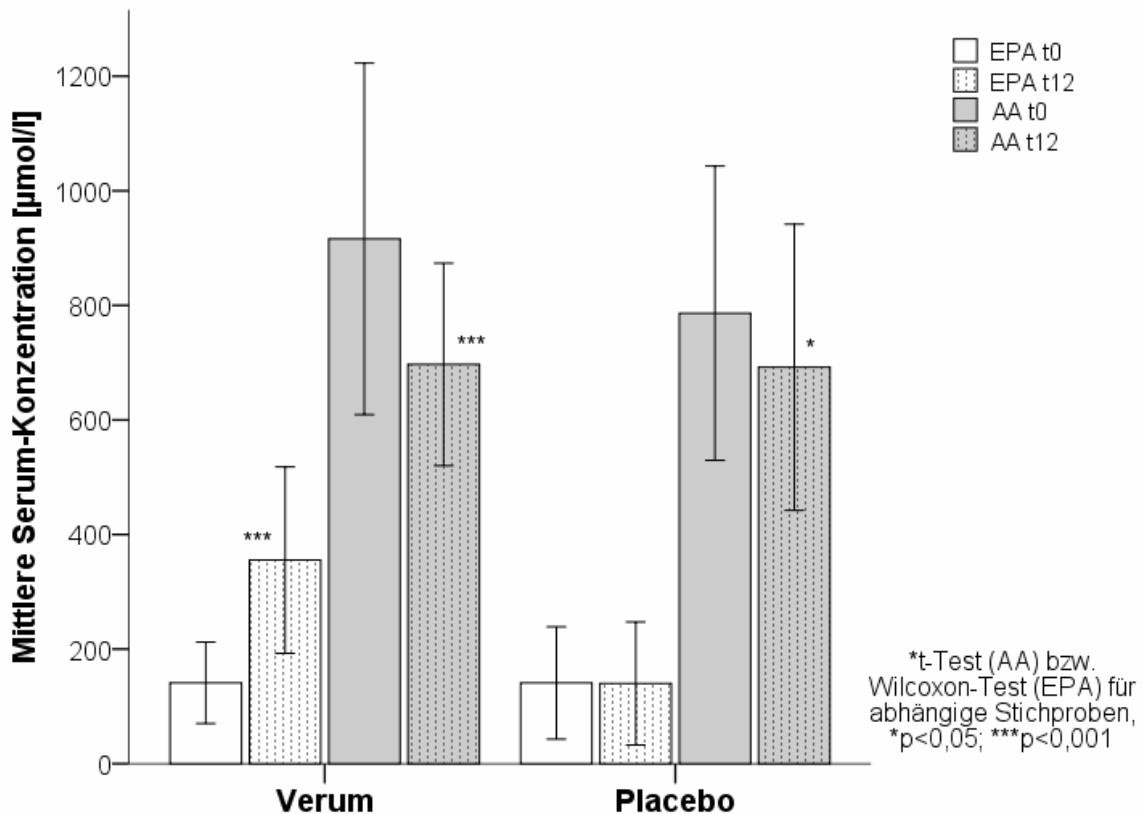


Abbildung 16: AA- und EPA-Konzentration im Serum zu den Untersuchungszeitpunkten t0 und t12 in der Verum- und Placebogruppe

5.7.2 Vitamin E

Vitamin-E-Spiegel vor und am Ende der Intervention

Werden die zu t0 erhobenen Vitamin-E-Plasmaspiegel betrachtet, so lagen die Blutwerte des Studienkollektivs im Mittel im Normbereich von 11-37 µmol/l bzw. 5-16 mg/l [Cohn 1997]. Der im Hinblick auf atherosklerotische Erkrankungen als präventiv angesehene Plasmawert von mindestens 30 µmol/l bzw. 13 mg/l [DACH 2008, S. 91] wurde durchschnittlich in beiden Gruppen und zu beiden Messzeitpunkten erreicht, dennoch unterschritten bei Studienbeginn zwölf Probanden (18,8%), gleichverteilt in Verum- und Placebogruppe, diesen präventiven Schwellenwert (Tabelle 35). Am Ende der Intervention zeigte sich, dass zwei Teilnehmer aus der Verumgruppe (6,7%) und neun Probanden aus der Placebogruppe (26,5%) den präventiven Schwellenwert unterschritten.

Tabelle 35: Anteil der Probanden unterhalb des präventiven Vitamin-E-Schwellenwertes

	Gesamtkollektiv (n=64)	Verum (n=30)	Placebo (n=34)
	<30 µmol/l bzw. <13 mg/l	<30 µmol/l bzw. <13 mg/l	<30 µmol/l bzw. <13 mg/l
t0	18,8% (n=12)	20,0% (n=6)	17,6% (n=6)
t12	17,2% (n=11)	6,7% (n=2)	26,5% (n=9)

Zu Interventionsbeginn wiesen beide Gruppen keine signifikant unterschiedlichen Konzentrationen an Vitamin E im Serum auf ($p=0,327$, ungepaarter t-Test). Während der Interventionsphase stieg in der Verumgruppe der Vitamin-E-Spiegel um 22% signifikant an ($p=0,002$, gepaarter t-Test), wohingegen er in der Placebogruppe um 6% signifikant sank ($p=0,043$, gepaarter t-Test). In der Folge waren die Serumkonzentrationen zum Zeitpunkt t12 in der Verumgruppe signifikant höher als in der Placebogruppe ($p<0,001$, ungepaarter t-Test). Die Veränderungen der Serumkonzentration an Vitamin E sind in Tabelle 36 aufgeführt.

Da die Plasmaspiegel von Vitamin E eng mit den Blutlipiden assoziiert sind, wurden die erfassten Vitamin-E-Konzentrationen der Probanden zusätzlich lipidadjustiert, um eine fehlerhafte Beurteilung (Über- bzw. Unterschätzung der Interventionseffekte) durch den Einfluss der Cholesterol- und Triglyceridwerte zu vermeiden. Hierzu wurde die Vitamin-E-Serumkonzentration in Relation zu der Gesamtcholesterol- (Vitamin E/TC) sowie zu der Summe aus Gesamtcholesterol- und Gesamt-Triglycerid-Konzentration (Vitamin E/TC+TG) berechnet [Horwitt et al. 1972; Thurnham et al. 1986; Hesecker et al. 1993].

Die lipidkorrigierten Serumkonzentrationen an Vitamin E (Tabelle 36) wiesen in der Verumgruppe ebenfalls signifikante Anstiege auf. Die hier durchschnittlich beobachteten Anstiege der Quotienten Vitamin E/TC und Vitamin E/TC+TG betragen 20,9% (Δ t12-t0: $1,29 \pm 2,49$ µmol/mmol) bzw. 22,5% (Δ t12-t0: $1,14 \pm 1,85$ µmol/mmol). Die in der Placebogruppe ermittelten t12-t0-Differenzen wiesen im Gegensatz zu den unkorrigierten Vitamin-E-Spiegeln keine statistisch signifikanten Statusveränderungen auf (Δ t12-t0: $-0,03 \pm 1,15$ µmol/mmol bzw. Δ t12-t0: $-0,12 \pm 0,97$ µmol/mmol). Zum Zeitpunkt t12 ließen sich höchst signifikante Unterschiede zwischen der Verum- und Placebogruppe nachweisen.

Tabelle 36: Serumkonzentrationen an Vitamin E im Studienverlauf

Vitamin E [$\mu\text{mol/l}$]			
	Verum (n=30)	Placebo (n=34)	p*
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
t0	40,79 \pm 15,12	37,77 \pm 7,43	0,306
t12	49,84 \pm 15,27	35,54 \pm 7,85	<0,001
p**	0,002	0,043	
Δ t12-t0	9,06 \pm 14,38	-2,23 \pm 6,19	<0,001
Vitamin E/TC [$\mu\text{mol}/\text{mmol}$]			
	Verum (n=30)	Placebo (n=34)	p*
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
t0	6,18 \pm 1,99	6,18 \pm 1,16	0,999
t12	7,47 \pm 1,66	6,16 \pm 1,24	0,001
p**	0,008	0,899	
Δ t12-t0	1,29 \pm 2,49	-0,03 \pm 1,15	0,008
Vitamin E/TC+TG [$\mu\text{mol}/\text{mmol}$]			
	Verum (n=30)	Placebo (n=34)	p*
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
t0	5,07 \pm 1,61	5,30 \pm 0,97	0,488
t12	6,22 \pm 1,24	5,18 \pm 0,96	<0,001
p**	0,002	0,462	
Δ t12-t0	1,14 \pm 1,85	-0,12 \pm 0,97	0,001

*t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**t-Test für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t12-t0)

5.7.3 Vitamin A und Retinol bindendes Protein

Vitamin-A- und RBP-Spiegel vor und am Ende der Intervention

Die mittlere Serumkonzentration an Vitamin A lag in beiden Gruppen zu t0 und t12 in dem ausgewiesenen Referenzbereich von 1,05-2,5 $\mu\text{mol/l}$ bzw. 0,3-0,7 mg/l [Heseker und Stahl 2010]. Der untere Referenzwert wurde zu keiner Zeit unterschritten. Zwischen Verum- und Placebogruppe herrschte weder zu t0 noch zu t12 ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Vitamin-A-Konzentration (Tabelle 37).

Während in der Verumgruppe die Konzentration an Vitamin A leicht anstieg (+0,02 \pm 0,97 $\mu\text{mol/l}$, p=0,891, gepaarter t-Test), fiel die Konzentration in der Placebogruppe ab (-0,14 \pm 0,54 $\mu\text{mol/l}$, p=0,129, gepaarter t-Test). Prozentual gesehen, waren die Veränderungen der Verum- und Placebogruppe zwischen t0 und t12 allerdings minimal (-0,7% vs. +4,7%).

Als funktioneller Parameter wurde zusätzlich das vitamin-A-spezifische Transportprotein Retinol-bindendes Protein (RBP) im Serum bestimmt. Zu Studienbeginn war die RBP-Konzentration in der Verumgruppe signifikant höher als in der Placebogruppe (p=0,032,

ungepaarter t-Test). Insgesamt lag zu t0 die mittlere RBP-Konzentration im Gesamtkollektiv bei $6,2 \pm 2,1$ mg/dl und somit im oberen Bereich des vom Labor definierten Referenzbereiches (3,0-6,0 mg/dl). Lediglich zwei Probanden erreichten dabei die RBP-Konzentration von 3,0 mg/dl nicht. In beiden Gruppen kam es nach zwölf Wochen zu einer Abnahme der RBP-Konzentration. Diese Veränderungen zeigten in der Verumgruppe einen Trend zur Signifikanz ($p=0,095$, gepaarter t-Test).

Tabelle 37: Serumkonzentrationen an Vitamin A und RBP im Studienverlauf

Vitamin A [$\mu\text{mol/l}$]			
	Verum (n=30)	Placebo (n=34)	p*
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
t0	2,95 \pm 1,06	2,96 \pm 0,65	0,935
t12	2,97 \pm 0,73	2,82 \pm 0,66	0,393
p**	0,891	0,129	
Δ t12-t0	0,02 \pm 0,97	-0,14 \pm 0,54	0,386
RBP [mg/dl]			
	Verum (n=30)	Placebo (n=34)	p*
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
t0	6,76 \pm 2,33	5,63 \pm 1,70	0,032
t12	6,04 \pm 2,02	5,46 \pm 1,63	0,213
p**	0,095	0,516	
Δ t12-t0	-0,72 \pm 2,30	-0,16 \pm 1,46	0,245

*t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**t-Test für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t12-t0)

5.7.4 Selen und Glutathionperoxidase

Selenspiegel vor und am Ende der Intervention

Der Serum-Selenspiegel lag zur Basisuntersuchung t0 im Gesamtkollektiv (n=62) bei $0,85 \pm 0,32$ $\mu\text{mol/l}$. Verum- und Placebogruppe unterschieden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander. Die durchschnittliche Selenversorgung des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung lag im empfohlenen Referenzbereich des Labors von 0,6-1,5 $\mu\text{mol/l}$. So erreichten oder überschritten 79,0% der Probanden (n=49 von 62) den unteren vom Labor angegebenen Grenzwert von 0,6 $\mu\text{mol/l}$. In der Literatur wird eine Plasma-Selenkonzentration von 1,0-1,2 $\mu\text{mol/l}$ als ausreichend beurteilt, um dadurch eine maximale GPx- und Selenoprotein-P-Aktivität zu erzielen [Thomson 2004]. Diesen Referenzwert ($\geq 1,0$ $\mu\text{mol/l}$) erreichten wiederum nur 34% der Probanden (n=21 von 62). Darüber hinaus wurde der von Combs [2005] als protektiv angegebene Bereich von 1,35-1,58 $\mu\text{mol/l}$ im Studienkollektiv überwiegend nicht erreicht (Tabelle 38). Nur ein Anteil von

8,1% der Probanden (n=5 von 62) wies präventive Serumkonzentrationen von $\geq 1,35 \mu\text{mol/l}$ auf.

Tabelle 38: Anteil der Probanden innerhalb der Selen-Referenzbereiche nach Combs 2005

	Gesamtkollektiv	Verum	Placebo
	<1,35 $\mu\text{mol/l}$	<1,35 $\mu\text{mol/l}$	<1,35 $\mu\text{mol/l}$
t0	91,9% (57 von 62)	92,9% (26 von 28)	91,2% (31 von 34)
t12	88,5% (54 von 61)	86,2% (25 von 29)	96,9% (31 von 32)
	1,35-1,58 $\mu\text{mol/l}$	1,35-1,58 $\mu\text{mol/l}$	1,35-1,58 $\mu\text{mol/l}$
t0	8,1% (5 von 62)	7,1% (2 von 28)	8,8% (3 von 34)
t12	11,5% (7 von 61)	13,8% (4 von 29)	9,4% (3 von 32)
	>1,58 $\mu\text{mol/l}$	>1,58 $\mu\text{mol/l}$	>1,58 $\mu\text{mol/l}$
t0	0% (0 von 62)	0% (0 von 28)	0% (0 von 34)
t12	0% (0 von 61)	0% (0 von 29)	0% (0 von 32)

Im zeitlichen Verlauf lagen die Serum-Selenspiegel zu t12 im Gesamtkollektiv (n=59) höher als vor der Supplementierung ($0,84 \pm 0,32 \mu\text{mol/l}$ vs. $0,88 \pm 0,27 \mu\text{mol/l}$). Diese Veränderung war allerdings bei Betrachtung des Gesamtkollektivs nicht signifikant ($p=0,425$, gepaarter t-Test). Der mittlere Anstieg der Selenkonzentration war in der Verumgruppe mit 8% ($+0,07 \pm 0,32 \mu\text{mol/l}$) höher als in der Placebogruppe mit 0,6% ($+0,01 \pm 0,34 \mu\text{mol/l}$), unterschied sich allerdings nicht signifikant voneinander (Tabelle 39).

Tabelle 39: Serumkonzentrationen an Selen im Studienverlauf

Selen [$\mu\text{mol/l}$]			
	Verum (n=27)	Placebo (n=32)	p*
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
t0	$0,85 \pm 0,31$	$0,83 \pm 0,34$	0,796
t12	$0,92 \pm 0,25$	$0,84 \pm 0,28$	0,232
p**	0,278	0,921	
Δ t12-t0	$0,07 \pm 0,32$	$0,01 \pm 0,34$	0,475

*t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**t-Test für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t12-t0)

GPx-Aktivität vor und am Ende der Intervention

Die Aktivität der selenabhängigen und antioxidativ wirksamen GPx wurde als funktionaler Parameter zur Beurteilung der Selenversorgung zu t0 und t12 ebenfalls erfasst. Der Unterschied der GPx-Aktivität zwischen Verum- und Placebogruppe war sowohl zu t0 also auch zu t12 nicht signifikant (Tabelle 40). In beiden Gruppen stieg die GPx-Serumaktivität im Interventionsverlauf hoch signifikant ($p < 0,001$, Wilcoxon-Test) an. Der mittlere GPx-Anstieg betrug in der Verumgruppe 63% (+26,7 U/ml) und in der Placebogruppe 51% (+25,9 U/ml).

Tabelle 40: Serumaktivität an Glutathionperoxidase im Studienverlauf

Glutathionperoxidase [U/ml]			
	Verum (n=30)	Placebo (n=33)	p*
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	
t0	42,49 ± 19,12	50,84 ± 25,00	0,248
t12	69,23 ± 23,54	76,72 ± 24,60	0,239
p**	<0,001	<0,001	
Δ t12-t0	26,74 ± 19,2	25,88 ± 22,57	1,000

*Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t12-t0)

5.7.5 Kupfer und Superoxiddismutase

Kupferspiegel vor und am Ende der Intervention

Der Serum-Kupferspiegel lag zur Basisuntersuchung t0 (n=62) bei $0,85 \pm 0,32 \mu\text{mol/l}$. Verum- und Placebogruppe unterschieden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander. Die durchschnittliche Kupferversorgung des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung lag im bzw. über dem empfohlenen Referenzbereich von 11-22 $\mu\text{mol/l}$ (Männer) bzw. 13-24 $\mu\text{mol/l}$ (Frauen). Lediglich zwei Personen (3,1%) erreichten die empfohlenen Referenzwerte für Kupfer nicht.

Der Vergleich zwischen Verum- und Placebogruppe zeigte zu t0 und t12 keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 41). Im zeitlichen Verlauf lagen die Serum-Kupferspiegel zu t12 in der Verum- und Placebogruppe leicht höher als vor der Supplementierung ($+0,38 \pm 3,77 \mu\text{mol/l}$ bzw. $+0,59 \pm 5,53 \mu\text{mol/l}$). Diese Veränderungen waren nicht signifikant ($p=0,593$ bzw. $p=0,540$, gepaarter t-Test).

Tabelle 41: Serumkonzentrationen an Kupfer im Studienverlauf

Kupfer [$\mu\text{mol/l}$]			
	Verum (n=29)	Placebo (n=34)	p*
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
t0	22,10 \pm 4,38	21,32 \pm 6,03	0,565
t12	22,48 \pm 4,75	21,91 \pm 4,52	0,627
p**	0,593	0,540	
Δ t12-t0	0,38 \pm 3,77	0,59 \pm 5,53	0,864

*t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**t-Test für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t12-t0)

SOD-Aktivität vor und am Ende der Intervention

Die Messung der kupferabhängigen SOD diene zusätzlich zur Statuserfassung der Nährstoffversorgung. Der Unterschied der SOD-Serumaktivität zwischen Verum- und Placebogruppe war sowohl zu t0 also auch zu t12 nicht signifikant. In beiden Gruppen stieg jedoch die SOD-Aktivität im Interventionsverlauf an. Der Anstieg fiel in der Verumgruppe signifikant aus ($p=0,014$, Wilcoxon-Test) und zeigte in der Placebogruppe nur einen Trend zur Signifikanz ($p=0,075$, Wilcoxon-Test). Der mittlere Anstieg der SOD-Aktivität betrug in der Verumgruppe 23% und in der Placebogruppe 11%. Die Serumaktivität an SOD vor und nach der Intervention zeigt Tabelle 42.

Tabelle 42: Serumaktivität an Superoxiddismutase im Studienverlauf

Superoxiddismutase [U/ml]			
	Verum (n=30)	Placebo (n=33)	p*
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
t0	5,65 \pm 1,77	5,96 \pm 1,58	0,356
t12	6,95 \pm 2,15	6,60 \pm 1,39	0,788
p**	0,014	0,075	
Δ t12-t0	1,3 \pm 2,7	0,64 \pm 1,97	0,308

*Mann-Whitney-U-Test (Verum- vs. Placebogruppe)

**Wilcoxon-Test (intraindividuelle Unterschiede zwischen t12-t0)

5.8 Einfluss der Intervention auf das Lipidprofil

Lipidprofil vor, während und am Ende der Intervention

Bis auf die Triglyceride waren alle Lipidparameter zu allen drei Untersuchungszeitpunkten normal verteilt. Tabelle 43 gibt eine Übersicht über die etablierten Basisparameter des Lipidprofils im Studienverlauf.

Statistisch signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich wurden für das LDL-C zu allen drei Untersuchungspunkten festgestellt. Im Vergleich zur Placebogruppe war die LDL-C-Konzentration in der Verumgruppe signifikant höher (t0: $p=0,015$; t6: $p=0,019$; t12: $p=0,002$, ungepaarter t-Test). Gleichzeitig waren die TC-Konzentrationen in Verumgruppe höher als in der Placebogruppe, wobei dieser Unterschied nur zu t12 signifikant ausfiel ($p=0,034$, ungepaarter t-Test). Im Hinblick auf das HDL-C hatte die Verumgruppe während der gesamten Intervention niedrigere Spiegel als die Placebogruppe. Diese Unterschiede zeigten sich zu t0 und t12 als statistisch signifikant (t0: $p=0,042$; t12: $p=0,038$, ungepaarter t-Test). Auch wenn der TG-Spiegel im gesamten Studienverlauf in der Verumgruppe höher ausfiel als in der Placebogruppe, war der Unterschied nur zu Studienbeginn signifikant ($p=0,004$, Mann-Whitney-U-Test).

Mit einem Trend zur Signifikanz verringerte sich der TC-Spiegel im Interventionsverlauf in der Verumgruppe nach sechs Wochen ($-0,37 \pm 1,04$ mmol/l, $p=0,065$, gepaarter t-Test) sowie in der Placebogruppe nach sechs ($-0,42 \pm 1,27$ mmol/l, $p=0,061$, gepaarter t-Test) und nach zwölf Wochen ($-0,32 \pm 1,07$ mmol/l, $p=0,086$, gepaarter t-Test). Ebenfalls mit einem Trend zur Signifikanz sanken die LDL-C-Konzentrationen zwischen t0 und t6 in der Verumgruppe ($-0,22 \pm 0,64$ mmol/l, $p=0,079$, gepaarter t-Test) und zwischen t0 und t12 in der Placebogruppe ($-0,23 \pm 0,70$ mmol/l, $p=0,062$, gepaarter t-Test) ab.

In der Verumgruppe stieg der HDL-C-Spiegel zwischen t0 und t12 leicht und nicht signifikant an ($+0,01 \pm 0,19$ mmol/l, $p=0,863$, gepaarter t-Test). Dagegen war der HDL-C-Anstieg zwischen t6 und t12 signifikant ($+0,09 \pm 0,24$ mmol/l, $p=0,039$, gepaarter t-Test). In der Placebogruppe sank der HDL-C-Spiegel zwischen t0 und t6 signifikant ($-0,15 \pm 0,30$ mmol/l, $p=0,008$, gepaarter t-Test) und erreichte zu t12 erneut das Ausgangsniveau. Im Gruppenvergleich war die Veränderung der HDL-C-Konzentration weder nach sechs noch nach zwölf Wochen signifikant. In der Verumgruppe erfolgte eine signifikante Senkung der TG-Spiegel zwischen t0 und t6 ($-0,32 \pm 0,47$ mmol/l, $p=0,001$, Wilcoxon-Test) sowie zwischen t0 und t12 ($-0,11 \pm 0,46$ mmol/l, $p=0,049$, Wilcoxon-Test). Im Gruppenvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der TG-Senkung zugunsten der Verumgruppe zwischen t0 und t6 ($p=0,023$, Mann-Whitney-U-Test) sowie zwischen t0 und t12 ($p=0,032$, Mann-Whitney-U-Test).

Tabelle 43: Serum-Lipidwerte (Absolutwerte und Differenzen) im Studienverlauf in der Verum- und Placebogruppe

TC [mmol/l]				
	Verum (n=29)	Placebo (n=34)	p*	p [†]
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD		
t0	6,58 ± 1,47	6,21 ± 1,24	0,281	
t6	6,21 ± 1,43	5,79 ± 1,33	0,229	
t12	6,73 ± 1,78	5,89 ± 1,31	0,034	
Δ t6-t0	-0,37 ± 1,04	-0,42 ± 1,27	0,861	0,507 ^{††}
Δ t12-t6	0,52 ± 1,48	0,10 ± 1,31	0,236	0,327
Δ t12-t0	0,15 ± 1,05	-0,32 ± 1,07	0,083	0,052
HDL-C [mmol/l]				
	Verum (n=30)	Placebo (n=34)	p*	p [†]
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD		
t0	1,55 ± 0,39	1,76 ± 0,40	0,042	
t6	1,46 ± 0,42	1,61 ± 0,41	0,153	
t12	1,56 ± 0,33	1,76 ± 0,40	0,038	
Δ t6-t0	-0,09 ± 0,31	-0,15 ± 0,30 ^{##}	0,462	0,950 ^{††}
Δ t12-t6	0,09 ± 0,24 [#]	0,14 ± 0,30 ^{##}	0,491	0,499
Δ t12-t0	0,01 ± 0,19	-0,00 ± 0,29	0,885	0,462 ^{††}
LDL-C [mmol/l]				
	Verum (n=29)	Placebo (n=34)	p*	p [†]
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD		
t0	4,31 ± 1,12	3,67 ± 0,89	0,015	
t6	4,09 ± 1,06	3,46 ± 1,01	0,019	
t12	4,31 ± 1,19	3,44 ± 0,92	0,002	
Δ t6-t0	-0,22 ± 0,64	-0,21 ± 0,92	0,965	0,382 ^{††}
Δ t12-t6	0,22 ± 0,96	-0,02 ± 0,90	0,299	0,417
Δ t12-t0	0,00 ± 0,79	-0,23 ± 0,70	0,214	0,050
TG [mmol/l]				
	Verum (n=29)	Placebo (n=34)	p*	p [†]
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD		
t0	1,43 ± 0,63	1,04 ± 0,40	0,004	
t6	1,11 ± 0,56	0,99 ± 0,44	0,288	
t12	1,32 ± 0,57	1,06 ± 0,33	0,086	
Δ t6-t0	-0,32 ± 0,47 ^{###}	-0,05 ± 0,33	0,023	0,162 ^{†††}
Δ t12-t6	0,21 ± 0,44 ^{##}	0,07 ± 0,37	0,396	0,130
Δ t12-t0	-0,11 ± 0,46 [#]	0,02 ± 0,34	0,032	0,761 ^{†††}

*t-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test (TG) für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

[#]t-Test bzw. Wilcoxon-Test (TG) für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t6-t0, t12-t6 und t12-t0)

[†]Kovarianzanalyse (Kovariaten: Ausgangswerte zu t0, Faktor: Interventionsgruppe)

[‡]signifikanter Einfluss der Kovariate ([†]p<0,05; ^{††}p<0,01; ^{†††}p<0,001)

Kovarianzanalyse (Ausgangsspiegel als Kovariate)

Bei der Beurteilung der Lipidparameter (HDL-C, LDL-C und TG) ist zu berücksichtigen, dass die Konzentrationen der Verum- und Placebogruppe bereits zu t0 signifikant unterschiedlich waren, weshalb zusätzlich eine Kovarianzanalyse mit den entsprechenden Lipid-Ausgangsspiegeln als Kovariaten durchgeführt wurde (Tabelle 43). Für die mittleren Differenzen der HDL-C- und TG-Spiegel zwischen t0 und t6 sowie zwischen t0 und t12 ergab sich ein signifikanter Einfluss der Kovariaten ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$). Dieser signifikante Einfluss der Kovariaten (TG t0) führte dazu, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der mittleren TG-Differenzen ($\Delta t6-t0$ bzw. $\Delta t12-t0$) zwischen den beiden Gruppen nachweisbar waren.

Zusammenfassung Lipidprofil

Wie aus der Übersicht (Tabelle 43) zu entnehmen ist, zeigten sich im Studienverlauf moderate Veränderungen der Lipidwerte. Hervorzuheben sind die ungleichen Ausgangsspiegel in der Verum- und Placebogruppe. Die Verumgruppe verfügte zu Studienbeginn über signifikant höhere LDL-C- und TG-Spiegel sowie über signifikant niedrigere HDL-C-Spiegel. Die Veränderungen zwischen t0 und t12 waren jedoch bei den Parametern (TC, HDL-C und LDL-C) in beiden Gruppen nicht signifikant. Lediglich in der Verumgruppe kam es zu einer signifikanten Reduktion des TG-Spiegels von $1,43 \pm 0,63$ mmol/l auf $1,32 \pm 0,57$ mmol/l ($p=0,049$, Wilcoxon-Test) gegenüber einem leichten, nicht signifikanten Anstieg der TG in der Placebogruppe. Unter Berücksichtigung der TG-Ausgangsspiegel als Kovariate im Rahmen der Kovarianzanalyse waren allerdings die mittleren TG-Differenzen ($\Delta t6-t0$ bzw. $\Delta t12-t0$) zwischen den beiden Gruppen nicht mehr signifikant.

6 Diskussion

Die Bedeutung von einzelnen Ernährungsfaktoren bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wird seit langem diskutiert. Im Zentrum etablierter diätetischer Maßnahmen bei RA-Patienten steht die Modifikation der Fettsäurezufuhr mit einer Verminderung der Arachidonsäureaufnahme bei gleichzeitiger Erhöhung der Aufnahme pflanzlicher und damit arachidonsäurearmer sowie antioxidanzienreicher Lebensmittel. Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten wird eine Beeinflussung des Eicosanoidprofils sowie des oxidativen Stresses und damit einhergehend eine Verbesserung der entzündlich-rheumatischen Beschwerden verfolgt.

Wie bereits in Kapitel 3.3.3 erwähnt, ist der Nutzen diätetischer Behandlung bei RA nicht ausschließlich an klinischen Parametern zu messen. Es gilt darüber hinaus auch einen krankheitsbedingten Mangelzustand oder erhöhten Nährstoffbedarf (z. B. erhöhter Bedarf an Antioxidanzien) auszugleichen und Begleit- oder Folgeerkrankungen (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen) im Sinne der Sekundär- und Tertiärprävention vorzubeugen und zu vermeiden [Hahn und Ströhle 2007; Keyßer 2001].

Diese Wirksamkeitskriterien diätetischer Behandlung bildeten den Ausgangspunkt des hier vorgestellten Studienvorhabens. Die in dieser Arbeit beschriebene Interventionsstudie zielte darauf ab, die Effekte einer kombinierten Nährstoffsupplementierung aus ω -3-Fettsäuren und Antioxidanzien zusammen mit einer fleischarmen (arachidonsäurearmen) Ernährung bei Personen mit RA zu untersuchen. Ein Ziel der Untersuchung war es, eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptomatik sowie laborchemischer Biomarker zu erreichen. Gleichzeitig wurde der Fragestellung nachgegangen, inwieweit die spezifische Nährstoffversorgung der Probanden durch die Gabe des Präparates verbessert werden konnte. Darüber hinaus sollte anhand etablierter Parameter festgestellt werden, ob die Probanden ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen.

Wie aus den unter Kapitel 5 dargestellten Ergebnissen hervorgeht, konnten die klinischen Parameter der Krankheitsaktivität bei RA durch das hier verabreichte Nährstoffpräparat nicht verbessert werden. Die Nährstoffsupplementierung führte zu keinen signifikanten Veränderungen des DAS 28. Auch die verschiedenen Aktivitätsparameter (u. a. Zahl der geschwollenen und druckempfindlichen Gelenke, Morgensteifigkeit) konnten im Interventionsverlauf leicht, aber nicht signifikant gesenkt werden.

Die Nährstoffkonzentration der antiinflammatorisch wirksamen EPA sowie von Vitamin E konnte infolge der Supplementierung signifikant erhöht werden. Darüber hinaus kam es zu einer signifikanten Abnahme der AA-Konzentration in beiden Interventionsgruppen. Bei den

Nährstoffen Vitamin A, Selen und Kupfer ergab sich im Interventionsverlauf eine leichte, aber nicht signifikante Verbesserung des Versorgungsstatus. Überdies konnte die Aktivität der selen- und kupferabhängigen antioxidativ wirksamen Enzyme GPx und SOD signifikant erhöht werden.

Anhand der etablierten Risikofaktoren (Hypertonie, Lipidprofil, abdominelle Adipositas) wurde in dem hier untersuchten Probandenkollektiv ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil festgestellt. Das mit Hilfe der SCORE-Deutschland-Risikotabellen errechnete 10-Jahres-Risiko unterschätzte das kardiovaskuläre Risiko in dem hier vorliegenden Kollektiv.

Im Verlauf der Intervention konnte eine signifikante Senkung der TG-Konzentration in der Verumgruppe beobachtet werden. In der Placebogruppe zeigten sich dahingehend keine Veränderungen.

6.1 Einfluss der Intervention

6.1.1 Einfluss der Intervention auf die Krankheitsaktivität - DAS 28 -

Bei der Betrachtung unseres Kollektivs fällt auf, dass zu Beginn der Intervention der mittlere DAS 28 bei $3,43 \pm 1,1$ lag. Davon hatten 29 Studienteilnehmer (45,3%) per Definition einen niedrigen DAS 28 $<3,2$ (gering aktiv). Darüber hinaus erfüllten elf Probanden (17,2%) die Kriterien der klinischen Remission mit einem DAS 28 $<2,6$.

Durch die Supplementierung sank der DAS 28 nach zwölf Wochen um 1,6% ($p=0,745$, gepaarter t-Test), dies entsprach einem DAS-28-Punktwert von 0,06. Anhand der von uns durchgeführten Korrelationsanalyse zwischen den Ausgangswerten des DAS 28 und den absoluten DAS-28-Differenzen ($t_{12}-t_0$) in der Verumgruppe zeigte sich, dass Veränderungen des DAS 28 abhängig waren von den initialen DAS-28-Werten. Im Subkollektiv konnte unter Berücksichtigung eines Ausgangs-DAS-28 $>3,2$ (moderate Krankheitsaktivität) eine stärkere Reduktion des DAS-28-Punktwertes um 0,4 (9%, $p=0,110$, gepaarter t-Test) erzielt werden.

Nach derzeitigem Kenntnisstand gibt es lediglich zwei Untersuchungen, die einen Effekt von ω -3-Fettsäuren auf den DAS 28 untersucht haben. Vergleichbar mit den hier vorgestellten Ergebnissen konnten Remans et al. [2004] ebenfalls keine Veränderungen des DAS 28 feststellen. In dieser randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie nahmen 33 RA-Patienten ein trinkbares Multinährstoffsupplement (200 ml) über einen Zeitraum von vier Monaten täglich ein. Das Supplement enthielt 1400 mg EPA, 211 mg DHA, 16 mg ALA, 37,5 mg Vitamin E, 150 mg Vitamin C sowie weitere Vitamine, Mengen- und Spurenelemente (u. a. Vitamin A, D, K, B-Vitamine, Folsäure, Calcium, Magnesium, Selen, Eisen). Mit einer Gesamtmenge von 1667 mg ω -3-Fettsäuren pro Tag war die Zufuhrmenge leicht über dem hier verabreichten Präparat (1350 mg ω -3-Fettsäuren/Tag). Anders als in der vorliegenden

Studie wurde bei Remans et al. [2004] die Veränderung der druckempfindlichen Gelenke als primärer Zielparameter definiert und zur Fallzahlberechnung herangezogen. Gleichzeitig erfolgte zu Beginn, nach zwei sowie nach vier Monaten die Erfassung des DAS 28. In beiden Gruppen kam es während der Intervention zu einem nicht signifikanten Anstieg des DAS 28 um ca. 4%. Trotz der deutlich höheren DAS-28-Ausgangswerte bei Remans et al. [2004] im Vergleich zu dem von uns untersuchten Kollektiv (ca. 5,3 vs. 3,4) waren keine Veränderungen durch die Supplementierung feststellbar.

Im Gegensatz dazu wurden in einer Pilotstudie von Leeb et al. [2006] ω -3-Fettsäuren (0,1-0,2 g Fischöl/kg) an sieben aufeinander folgenden Tagen intravenös verabreicht und erzielten eine statistisch signifikante Reduktion des DAS 28 um 0,94 ($p < 0,001$). Dieser Rückgang wurde bereits nach einer Woche erzielt, während die meisten der bisher veröffentlichten Interventionen erste Effekte einer oralen Gabe frühestens nach sechs Wochen feststellten. Nach weiteren 28 Tagen ohne intravenöse Applikation waren die Veränderungen des DAS 28 bei Leeb et al. trotz eines geringfügigen Wiederanstiegs immer noch signifikant niedriger im Vergleich zu Studienbeginn ($p < 0,001$). Allerdings ist zu betonen, dass die Interventionsdauer von fünf Wochen insgesamt deutlich kürzer war als in den bisher veröffentlichten Studien, die mehrheitlich zwölf Wochen oder länger ω -3-Fettsäuren oral verabreichten [Goldberg und Katz 2007; Remans et al. 2004; Adam et al. 2003; Nielsen et al. 1992; Kremer et al. 1985]. Mit dem intravenös verabreichten Präparat war es zudem möglich den Probanden täglich eine Dosis von etwa 7-14 g Fischöl (0,1-0,2 g Fischöl/kg Körpergewicht) zu verabreichen, welche deutlich über der von uns getesteten Dosis lag. Da in Fischöl bzw. Fischölkapseln schätzungsweise 30% der ω -3-Fettsäuren EPA und DHA enthalten sind [Wall et al. 2010], entspricht dies einer Menge von etwa 2,1-4,2 g ω -3-Fettsäuren.

Bei vergleichbar hohen Mengen an Fischöl hat allerdings eine intravenöse Applikation den Vorteil, dass unter Umgehung des Verdauungstraktes Probleme im Hinblick auf schlechte Compliance infolge gastrointestinaler Unverträglichkeit minimiert werden können.

Übereinstimmend mit unserer Studie wurde bei Leeb et al. [2006] der DAS 28 als Hauptzielparameter deklariert und als Grundlage der Fallzahlberechnung genutzt. Gleichzeitig wurde ein DAS 28 $> 4,0$ als Einschlusskriterium zur Studienteilnahme definiert. Die daraus resultierenden initialen DAS-28-Werte fielen folglich auch bedeutend höher aus als in der vorliegenden Studie (ca. 5,5 vs. 3,4).

Mit Ausnahme der Studie von Remans et al. [2004] gibt es keine im Studiendesign vergleichbare Studie, die den Einfluss einer Multinährstoffsupplementierung bei RA getestet hat. In einigen der bislang veröffentlichten randomisierten, kontrollierten Studien über die

Gabe einzelner Nährstoffe (Selen, Vitamin E) bei RA-Patienten [Bae et al. 2009; Heinle et al. 1997; Peretz et al. 1992] wurden die Veränderungen des DAS 28 außerdem nicht publiziert. Zudem ist die Zahl der Interventionsstudien mit Antioxidanzien, die den Einfluss auf den DAS 28 untersuchten, ebenso überschaubar und gleichzeitig wenig überzeugend. Obwohl es in einer 2008 veröffentlichten Studie, die die Supplementierung einer mit α -Tocopherol (400 mg), Lycopin (10 mg), Carotinoiden (5 mg) und Lutein (10 mg) angereicherten Margarine und einem Vitamin-C-Supplement (200 mg) nach zehn Wochen untersuchte, zu einer signifikanten Reduktion des DAS 28 kam, war die Studienqualität mit auffälligen methodischen Schwächen behaftet [van Vugt et al. 2008]. An der als offene Pilotstudie deklarierten Untersuchung ohne Placebovergleich nahmen lediglich acht Probanden teil. Die verabreichten Dosen der Antioxidanzien waren mitunter sehr hoch. Mit 400 mg war die α -Tocopherol-Dosis viermal so hoch wie die Vitamin-E-Tagesdosierung in unserer Studie (90 mg/Tag). Ebenfalls sehr hoch waren insgesamt die Ausgangs-DAS-28-Werte der Probanden mit 5,84. Als Voraussetzung für die Studienteilnahme bei van Vugt et al. [2008] wurde vorab ein initialer DAS 28 von $>2,5$ festgelegt.

Daraus lässt sich vermuten, dass in der hier beschriebenen Interventionsstudie möglicherweise ein stärkerer additiver Effekt hätte erzielt werden können bei Patienten, die als Einschlusskriterium einen höheren DAS 28 und demzufolge eine auffälligere Krankheitsaktivität aufwiesen. So scheint es allerdings immer schwieriger, RA-Patienten unter diesen Voraussetzungen (z. B. DAS 28 $>3,2$ und stabile Medikation) zu rekrutieren, da eine klinische Remission und demzufolge das Fehlen jeglicher Zeichen einer Krankheitsaktivität derzeit als formuliertes Behandlungsziel jeder pharmakologischen Therapie in der Rheumatologie angesehen wird [Aletaha und Smolen 2009].

Mit Hilfe heute üblicher, früh beginnender, aggressiver, pharmakologischer Therapien (z. B. Kombinationstherapie aus Biologika und MTX) können signifikant Krankheitsaktivität und funktionelle Einschränkungen reduziert werden und führen zu einem höheren Anteil an Personen in Remission [Ma et al. 2010; Goekoop-Ruiterman et al. 2007].

Die Bedeutung pharmakologischer Maßnahmen war auch in unserer Studie erkennbar. So verfügten 92,2% der Probanden über mindestens eine antirheumatische Medikation. Mehr als die Hälfte des Kollektivs (56,2%) nahmen zwei oder mehr antirheumatische Präparate ein.

Insbesondere diese zumeist frühzeitig begonnene, intensiviertere und z. T. aggressive Therapie v. a. mit DMARD scheint für eine stetige Abnahme der Krankheitsaktivität (DAS 28) zu sein. Daten einer 20-jährigen niederländischen Kohortenstudie mit Frühfällen von RA-Patienten, die im Zeitraum zwischen 1985 und 2005 untersucht wurden, zeigten, dass neben

dem DAS 28 auch die Anzahl druckempfindlicher und geschwollener Gelenke, die BSG sowie die Gesamteinschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten im Studienverlauf sank [Welsing et al. 2005]. So wiesen die Subkohorten, die erst in späteren Jahren in die Studie aufgenommen wurden, zu Beginn sowie nach fünfjähriger Krankheitsdauer eine geringere Krankheitsaktivität - gemessen am DAS 28 - auf als die älteren Subkohorten. Gleichzeitig wurde bei den später eingeschlossenen Probanden eine schnellere Verbesserung und Stabilisierung der Krankheitsaktivität im frühen Krankheitsverlauf beobachtet, was laut Welsing et al. auf die kürzere Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn sowie auf die aggressiveren Therapiestrategien zurückzuführen war.

In einer aktuell veröffentlichten Untersuchung des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums in Berlin wurde auch eine mittlere Abnahme des DAS 28 innerhalb von zehn Jahren (1997-2007) um -1,1 (4,5 → 3,4) beobachtet [Ziegler et al. 2010]. So nahm zudem der Anteil der Probanden mit niedriger Krankheitsaktivität (DAS 28 <3,2) von 23% auf 49% zu, während der Anteil der Probanden mit hoher Aktivität (DAS 28 >5,1) von 36% auf 10% abnahm. Gleichzeitig wurde ein Anstieg der verschreibungspflichtigen, antirheumatischen Medikamente (DMARD: 8% → 23%) beobachtet.

Die in der vorliegenden Studie ebenfalls beobachtete niedrige Krankheitsaktivität - gemessen am DAS 28 - bestätigt diese aktuelle Entwicklung einer allgemein abnehmenden Krankheitsaktivität als Folge intensiver und gut eingestellter pharmakologischer Therapien bei RA.

6.1.2 Eignung des Parameters DAS 28

Der DAS 28 wird aktuell als bedeutendes und valides Standardinstrument zur Einschätzung der Krankheitsaktivität sowie zur Beurteilung von Therapieeffekten angesehen. Der kombinierte Score kann Werte zwischen 0 bis 10 erreichen, wobei ein niedriger Wert mit einer geringen Krankheitsaktivität einhergeht. Von einer milden bis moderaten Krankheitsaktivität wird bei einem DAS 28 <3,2 gesprochen, während ein DAS 28 <2,6 das Stadium der Remission definiert. Veränderungen des DAS 28 werden gemäß der EULAR Response Criteria in Punktwerten und abhängig vom Ausgangswert angegeben (Kapitel 2.4) [Rintelen und Leeb 2009].

Die Beurteilung eines Therapieerfolges bei RA mit Hilfe dieser Response Kriterien ist für pharmakologische Therapien etabliert. Da es sich bei dem in dieser Studie getesteten Nährstoffsupplement um eine ernährungsphysiologische Maßnahme handelte, die nicht darauf abzielte, Medikamente zu ersetzen, sondern zu ergänzen, wäre auch eine minimale Reduktion des DAS-28-Punktwertes als positiv anzusehen. Durch die

Interventionsmaßnahmen - Einnahme des Nährstoffsupplements in Kombination mit Empfehlungen für eine fleischarme Ernährungsweise - wurde insgesamt eine geringe Reduktion des DAS-28-Punktwertes erreicht. Die Subgruppenanalyse von Probanden der Verumgruppe mit einem initialen DAS 28 $>3,2$ zeigte eine stärkere Abnahme des DAS 28 um -0,4 Punkte (-9%) im Vergleich zu den Probanden aus der Gesamtauswertung (-0,06 Punkte; -1,6%). Mit Blick auf die EULAR Response Kriterien wird jedoch eine Veränderung von $\leq 0,6$ DAS-28-Punkten als minimaler Unterschied, der erfasst werden kann, bewertet. Ein minimaler relevanter Unterschied bei Ansprechen auf die Behandlung liegt zwischen 0,6-1,2 DAS-28-Punkten. Unabhängig vom entsprechenden Ausgangswert wird außerdem eine Reduktion des DAS 28 um $\leq 0,6$ als ‚keine Verbesserung‘ bzw. ‚ungenügend‘ eingestuft [Andresen und Hülsemann 2006, S. 8]. Die in dieser Studie erzielten Veränderungen erreichten nur einen Bruchteil dieser Differenz und sind daher aus klinischer Sicht vernachlässigbar.

Auch wenn der DAS 28 als valides Standardinstrument zur Einschätzung und Dokumentation der Effekte pharmakologischer Therapien in der rheumatologischen Praxis anerkannt ist, so sind die Effekte einer additiven Therapie durch ein Nährstoffsupplement damit nicht vergleichbar. In einer aktuellen Übersichtsarbeit wurde darauf hingewiesen, dass die Effekte von Fischöl im Vergleich mit biologischen Anti-Zytokin-Therapien bei RA moderat ausfallen. Dennoch wurde der Einsatz einheitlicher Messparameter als sinnvoll eingeschätzt, um pharmakologische und ernährungsmedizinische Maßnahmen besser beurteilen und insbesondere vergleichen zu können [James et al. 2010].

Auch wenn keine statistische Signifikanz im Hinblick auf die Abnahme des DAS 28 innerhalb der Subgruppe mit höheren DAS-28-Ausgangswerten festgestellt werden konnte, so sind die Veränderungen von 0,4 DAS-28-Punkten als positiv zu bewerten. Nach klassischem Verständnis (EULAR Response Kriterien) erscheint diese Reduktion nicht relevant, allerdings ist zu berücksichtigen, dass von der hier durchgeführten ernährungsphysiologischen Maßnahme, anders als von herkömmlichen, antirheumatischen Pharmaka (u. a. NSAR, Glucocorticoide), keine Nebenwirkungen zu erwarten waren.

Intraindividuelle Messfehler des DAS 28 sind trotz des multizentrischen Studiendesigns als gering einzuschätzen, da die Probanden in den jeweiligen Studienzentren vornehmlich nur von einem Prüfarzt während der gesamten Interventionsdauer betreut und untersucht wurden. Bei den Prüfarzten handelte es sich zudem um erfahrene und geschulte Fachärzte im Bereich der Rheumatologie.

Alle weiteren Variablen, die im Rahmen klinischer Studien bei RA zur Vereinheitlichung der Krankheitsaktivitätsmessung immer evaluiert werden sollten [Aletaha et al. 2006], wurden in dieser Studie ebenfalls erfasst. Hierzu zählten folgende Parameter:

- Zahl der geschwollenen Gelenke
- Zahl der druckempfindlichen Gelenke
- Beurteilung des Schmerzes durch den Patienten
- Globale Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten
- Globale Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt
- Akut-Phase-Reaktion (z. B. CRP, BSG)
- Beurteilung der Funktionsfähigkeit (z. B. HAQ)

6.1.3 Einfluss der Intervention auf weitere Parameter der Krankheitsaktivität

Während in der gegenwärtigen Studie die Verbesserungen der krankheitsspezifischen Parameter (druckempfindliche und geschwollene Gelenke, BSG sowie Morgensteifigkeit) moderat, aber nicht signifikant waren, verzeichneten die Interventionsstudien der Metaanalyse von Goldberg und Katz [2007] insgesamt signifikante Verbesserungen dieser Größen durch die Supplementierung mit ω -3-Fettsäuren.

6.1.3.1 Morgensteifigkeit

Die Dauer der Morgensteifigkeit (>60 Minuten über mindestens sechs Wochen) ist eines von insgesamt sieben Kriterien, die das American College of Rheumatology (ACR) 1987 für die Diagnose der RA definiert hat [Arnett et al. 1988]. Dabei stellt die Dauer der Morgensteifigkeit auch ein klinisches Maß für die Krankheitsaktivität dar. So zeigte sich in einer prospektiven Kohortenstudie mit 916 RA-Patienten im frühen Krankheitsstadium (<24 Monate), dass die Morgensteifigkeit höchst signifikant ($p < 0,001$) mit krankheitsspezifischen Parametern wie Schmerz ($r = 0,659$), DAS 28 ($r = 0,471$) sowie druckempfindlichen ($r = 0,309$) und geschwollenen Gelenken ($r = 0,283$) korrelierte [Westhoff et al. 2008]. Insbesondere deshalb gehört die Morgensteifigkeit auch zu einem frühen Zeichen der RA, wobei Ausprägung und Dauer im Krankheitsverlauf durchaus schwanken können [Schneider et al. 2005].

In dem hier untersuchten Kollektiv betrug die mittlere Dauer der Morgensteifigkeit 20 ± 29 Minuten. Dabei zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelation mit bestimmten krankheitsspezifischen Parametern wie DAS 28 ($r = 0,586$, $p < 0,001$) und druckempfindlichen Gelenken ($r = 0,512$, $p < 0,001$). Im Studienverlauf nahm die Morgensteifigkeit sowohl in der

Verum- als auch in der Placebogruppe um 16,3% ($\Delta -3,6 \pm 13,5$ Minuten) bzw. 16,9% ($\Delta -3,1 \pm 18,3$ Minuten) ab. Die Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn sowie zwischen den Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant. Auffallend waren die hohen Standardabweichungen, die auf eine große der Streuung der Einzelwerte hindeuteten. Zudem war anhand der durchgeführten Kovarianzanalyse erkennbar, dass die unterschiedlichen Ausgangswerte der beiden Gruppen hinsichtlich der Morgensteifigkeit einen signifikanten Einfluss auf die absoluten Veränderungen hatten.

In anderen Studien, in denen die Effekte von ω -3-Fettsäuren auf die Morgensteifigkeit dargestellt wurden, kam es zu deutlich auffälligeren Ergebnissen. Besonders ausgeprägt waren die Veränderungen der Morgensteifigkeit in der zwölfwöchigen Studie von van der Tempel et al. [1990]. Hier nahm die Morgensteifigkeit im Mittel um 35 Minuten signifikant ab ($p < 0,05$). Im Vergleich zu unserer Studie wiesen die Probanden allerdings zu Studienbeginn eine nahezu doppelt so hohe Dauer der Morgensteifigkeit auf (46 ± 15 Minuten vs. 20 ± 29 Minuten). Das vergleichsweise kleine Studienkollektiv ($n=16$) schwächt die Aussagekraft der Studie jedoch ab. Auch in der Studie von Berbert et al. [2005] nahm die Dauer der Morgensteifigkeit nach zwölf und 24 Wochen Supplementierung signifikant ab ($p < 0,05$). Auch hier war die Dauer der Morgensteifigkeit ebenso zu Beginn zwischen 38 bis 60 Minuten zwei- bis dreimal so hoch wie in dem hier vorliegenden Kollektiv. In den beiden genannten Studien wurden zudem höhere Dosen an ω -3-Fettsäuren verabreicht. Bei van der Tempel et al. [1990] wurden ca. 3,4 g ω -3-Fettsäuren/Tag und bei Berbert et al. [2005] 3 g ω -3-Fettsäuren/Tag bzw. 3 g ω -3-Fettsäuren + 9,6 ml Olivenöl/Tag supplementiert.

In anderen Studien wurde ebenfalls eine signifikante Abnahme der Morgensteifigkeit erfasst [Kjeldsen-Kragh 1992; Nielsen et al. 1992; Kremer et al. 1990], allerdings konnte bei Kremer et al. [1990] kein Unterschied zwischen Verum und Placebo ausgemacht werden. Bei Geusens et al. [1994] wurden weder mit 1,3 g noch mit 2,6 g ω -3-Fettsäuren/Tag über zwölf Monate signifikante Veränderungen der Morgensteifigkeit beobachtet.

Ergänzend ist zu erwähnen, dass in der Studie von Remans et al. [2004], in der eine Multinährstoffsupplementierung über vier Monate getestet wurde, die Dauer der Morgensteifigkeit in der Verumgruppe sogar zunahm, während sie in der Placebogruppe abnahm. Diese Effekte waren allerdings nicht signifikant.

Trotz der fehlenden statistischen Signifikanz im Hinblick auf die Abnahme der Morgensteifigkeit in dieser Untersuchung sind die Veränderungen von -16% als positiv zu beurteilen. Möglicherweise stellte wiederum die insgesamt geringe Krankheitsaktivität den

limitierenden Faktor dar, so dass die Dauer der Morgensteifigkeit nicht mehr wesentlich gesenkt werden konnte.

6.1.3.2 Zahl druckempfindlicher und geschwollener Gelenke

Die Zahl der druckempfindlichen und geschwollenen Gelenke wurde in zahlreichen Studien als klinischer Messparameter verwendet. Dabei führten die in der Metaanalyse von Goldberg und Katz [2007] zusammengefassten, kontrollierten Studie insgesamt zu einer signifikanten Verbesserung der druckempfindlichen und geschwollenen Gelenke ($p=0,003$). In der vorliegenden Studie konnte durch die Intervention eine Verbesserung der beiden Parameter in der Verumgruppe festgestellt werden (-11,9% bzw. -21,2%), allerdings ohne statistische Signifikanz. In Kongruenz mit den Ergebnissen der Morgensteifigkeit hatten die Ausgangswerte (Zahl druckempfindlicher und geschwollener Gelenke zu t_0) einen signifikanten Einfluss auf die absoluten Veränderungen im Gruppenvergleich.

Ebenfalls keine Veränderungen hinsichtlich der Anzahl druckempfindlicher und geschwollener Gelenke, weder intra- noch interindividuell, wurden in der viermonatigen Interventionsstudie von Remans et al. [2004] gemessen.

Übereinstimmend mit den vorab genannten Parametern der Krankheitsaktivität (DAS 28, Morgensteifigkeit) ist die Zahl der druckempfindlichen und geschwollenen Gelenke in unserer Studie vergleichsweise gering. Auch der Vergleich mit den bisher veröffentlichten Interventionsstudien zeigte bei diesen klinischen Parametern deutliche Unterschiede zu der hier beschriebenen Untersuchung. Eine Übersicht der erfassten Ausgangswerte (Anzahl druckempfindlicher und geschwollener Gelenke) aus bisher veröffentlichten Studien im Vergleich zu unseren Ergebnissen soll Tabelle 44 veranschaulichen.

In den dargestellten Studien lag die Zahl geschwollener Gelenke in den Gruppen zu Studienbeginn zwei- bis dreifach und die Zahl druckempfindlicher Gelenke zwei- bis nahezu zehnfach höher als in unserer Studie. Lediglich die Studie von Dawczynski et al. [2009] zeigte eine mit den vorliegenden Daten vergleichbare Anzahl geschwollener Gelenke in der Verumgruppe.

Tabelle 44: Vergleich eigener Erhebungsdaten mit Literaturdaten hinsichtlich der Ausgangswerte geschwollener und druckempfindlicher Gelenke in den Verum- und Placebogruppen

	Anzahl (n) geschwollener Gelenke zu Studienbeginn		Anzahl (n) druckempfindlicher Gelenke zu Studienbeginn	
	Verum	Placebo	Verum	Placebo
eigene Untersuchung	4,2 ± 4,2	2,6 ± 2,7	3,3 ± 5,2	2,0 ± 2,6
Kremer et al. 1985	14,3 ± 1,4	k. A.	9,3 ± 1,8	k. A.
Kremer et al. 1990	V1: 14,4 V2: 13,0	16,3	V1: 6,0 V2: 5,4	5,8
Geusens et al. 1994	V1: 2 ± 1 V2: 4 ± 2	4 ± 1	V1: 18 ± 2 V2: 20 ± 4	24 ± 2
Remans et al. 2004	9,4 ± 3,4	8,8 ± 3,5	10,7 ± 4,9	8,7 ± 5,3
Sundrarjun et al. 2004	8,6 ± 1,0	10,1 ± 1,6	11,6 ± 2,0	10,4 ± 2,1
Galarraga et al. 2008	8,0 ± 0,7	7,0 ± 0,7	8,0 ± 0,9	9,0 ± 0,9
Dawczynski et al. 2009	4,1 ± 2,9	4,3 ± 3,0	7,1 ± 6,2	6,8 ± 7,3
Bahadori et al. 2010	10 (6-14)	14 (6-37)	18 (10-37)	17 (8-41)

k. A.: keine Angaben; V1: Verumgruppe 1; V2: Verumgruppe 2

Da einige dieser Studien bereits fünf bis 20 Jahre zurücklagen, ist eine Vergleichbarkeit der Ausgangswerte aufgrund der stetig wachsenden Fortschritte im Bereich der pharmakologischen Therapie vermutlich problematisch. Insgesamt bestätigen allerdings die hier gemessenen Ergebnisse die Befunde einer insgesamt niedrigen Krankheitsaktivität in dem vorliegenden Kollektiv. Diese Entwicklung wurde ebenso in einer deutschen Verlaufsanalyse über zehn Jahre beobachtet [Ziegler et al. 2010]. Dabei sank der Anteil der Patienten, die sechs oder mehr geschwollene bzw. druckempfindliche Gelenke hatten, von 43,1% bzw. 46,3% (1997) auf 8,1% bzw. 15,8% (2007). Es ist daher zu vermuten, dass die bereits zu Studienbeginn geringe Anzahl geschwollener und druckempfindlicher Gelenke durch die Intervention nicht mehr weiter gesenkt werden konnte.

6.1.3.3 C-reaktives Protein

CRP ist ein Akut-Phase-Protein, welches unter inflammatorischen Prozessen um ein Vielfaches ansteigt und als aussagekräftiger inflammatorischer Marker angesehen wird [Ridker 2003]. Allerdings handelt es sich beim CRP um einen sehr sensitiven Parameter, der unspezifisch auf entzündliche Prozesse im Körper reagiert. Aufgrund der gemeinsamen entzündlichen Genese beider Erkrankungen kann das CRP einerseits als Parameter zur Messung der Inflammation bei RA [Crowson et al. 2009] oder andererseits als prognostischer kardiovaskulärer Marker betrachtet werden [Bahadursingh et al. 2009]. Auf diese Weise ist allerdings keine eindeutige Beurteilung erhöhter CRP-Werte bei RA-Patienten möglich.

Werden die initialen CRP-Spiegel in dem von uns untersuchten Kollektiv betrachtet ($5,6 \pm 8,6$ mg/l), fällt auf, dass im Mittel das Kollektiv CRP-Normalwerte von <10 mg/l aufwies. Lediglich acht Probanden, gleichverteilt in Verum- und Placebogruppe, hatten CRP-Spiegel >10 mg/l. Somit konnte insgesamt auch anhand der CRP-Konzentration eine vergleichbar niedrige inflammatorische Aktivität in dieser Studie gemessen werden. Auch mit dem bisweilen verwendeten Cut-off-Wert von 5 mg/l war die durchschnittliche entzündliche Aktivität nur leicht erhöht.

Im Hinblick auf die Bedeutung von CRP als kardiovaskulärer Risikofaktor war in dem untersuchten Kollektiv allerdings ein erhöhtes Risiko festzustellen. So ist ab einem CRP-Plasmaspiegel von $>3,0$ mg/l von einem hohen Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse auszugehen [Eldrup et al. 2010; Myers et al. 2004; Ridker 2003].

Eine Senkung der CRP-Spiegel wäre somit sowohl im Bezug auf das inflammatorische Geschehen bei RA als auch auf das kardiovaskuläre Risiko als günstig anzusehen.

Die Daten einer japanischen Querschnittstudie veranschaulichten, dass die hohe Zufuhr von ω -3-Fettsäuren aus marinen Produkten mit einer niedrigen Prävalenz hoher CRP-Spiegel assoziiert war [Niu et al. 2006]. Infolgedessen wurde vermutet, dass eine vermehrte ω -3-Fettsäure-Aufnahme möglicherweise erhöhte Serum-CRP-Spiegel senken kann. Allerdings gibt es bisher nur wenige Studien mit RA-Patienten, die eine Nährstoffgabe in ihrer Wirkung auf das CRP untersucht haben.

Deutsch [2007] hat die antiinflammatorische Wirksamkeit einer täglichen Gabe von 300 mg Krillöl bei Patienten mit KHK, RA und Arthrose sowie CRP-Spiegeln <10 mg/l geprüft. Hier wurde der CRP-Spiegel nach 30 Tagen signifikant gesenkt ($p=0,001$).

In einer anderen Studie von Sundrarjun et al. [2004] wurde der CRP-Spiegel von RA-Patienten nach 24-wöchiger Supplementierung mit 3,4 g ω -3-Fettsäuren pro Tag um 11,1% ($51,12 \pm 9,13$ mg/l vs. $34,65 \pm 8,27$ mg/l) signifikant gesenkt ($p<0,05$). Auffallend ist, dass trotz der niedrigen Konzentration an ω -3-Fettsäuren im Krillöl (17% EPA, 10% DHA, entsprechen etwa 81 mg ω -3-Fettsäuren) in der Studie von Deutsch signifikante Effekte erzielt werden konnten. Gleichzeitig wiesen die Probanden im Gegensatz zu Sundrarjun et al. [2004] niedrigere Ausgangs-CRP-Werte auf. In der Verumgruppe von Deutsch [2007] lagen die Anfangs-CRP-Spiegel bei $24,9 \pm 18,5$ mg/l und in der Verumgruppe von Sundrarjun et al. [2004] nahezu doppelt so hoch bei $51,12 \pm 9,13$ mg/l.

Hierbei fallen besonders die erheblichen Unterschiede hinsichtlich der Ausgangs-CRP-Konzentration zu dem von uns untersuchten Kollektiv auf. So verbesserten sich die vergleichsweise niedrigen CRP-Spiegel durch die ω -3-Fettsäure-Gabe in der hier dargestellten Intervention nicht weiter. In beiden Gruppen kam es dagegen zu einem Anstieg des CRP nach zwölf Wochen um 12%, allerdings waren diese Veränderungen nicht

signifikant. Vergleichbare Ergebnisse im Sinne eines CRP-Anstiegs bei RA-Patienten nach ω -3-Fettsäure-Supplementierung wurden auch in den Untersuchungen von Dawczynski et al. [2009] und Remans et al. [2004] beobachtet.

Bei den in dieser Studie dargestellten Ergebnissen sind neben den auffallend hohen Standardabweichungen auch besonders die ungleichen CRP-Ausgangsspiegel zwischen Verum- und Placebogruppe zu berücksichtigen. Während sich zu t0 dieser Unterschied nur als Trend zur Signifikanz erwies ($p=0,076$), lagen die CRP-Spiegel der Verumgruppe zu t6 und zu t12 signifikant höher als in der Placebogruppe (t6: $p=0,010$; t12: $p=0,025$).

Die Senkung des CRP durch ω -3-Fettsäuren lässt sich pathophysiologisch dadurch erklären, dass durch Modulation der Produktion und Aktivierung von Zytokinen (insbesondere IL-6) die Synthese des Akut-Phase-Proteins in der Leber gehemmt wird. Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen dem Zytokin IL-6 und dem Akut-Phase-Protein CRP konnte in der vorliegenden Untersuchung anhand einer Korrelationsanalyse bestätigt werden. Zwischen IL-6 und CRP herrschte zu Studienbeginn eine signifikant positive Korrelation ($r=0,484$, $p<0,001$).

6.1.3.4 Blutsenkungsgeschwindigkeit

Die BSG reflektiert die Konzentration hochmolekularer Plasmaproteine wie Fibrinogen und Immunglobuline, die besonders im Rahmen von Entzündungsreaktion vermehrt freigesetzt werden. Sie fördern die Agglomerationsbereitschaft der Erythrozyten, wodurch die BSG gesteigert wird [Brezinschek und Brickmann 2006, S. 438].

Bei der RA dient die BSG im Wesentlichen zur Einschätzung der Krankheitsaktivität, wobei eine erhöhte BSG nicht zwangsläufig mit erhöhter Aktivität gleichzusetzen ist und zudem eine normale BSG eine erhöhte Krankheitsaktivität nicht ausschließt [Lessing und Delmenico 2007]. So wiesen in einer Querschnittanalyse von erstmals untersuchten RA-Patienten etwa 30% der Männer und 40% der Frauen normale BSG-Spiegel auf [Wolfe und Michaud 1994]. Auch Sokka und Pincus [2009] zeigten anhand von Ergebnissen aus Rheuma-Datenbanken in Finnland und den USA, dass etwa 43-45% der RA-Patienten normale BSG-Spiegel aufwiesen.

Darüber hinaus muss beachtet werden, dass die BSG zusätzlich durch zahlreiche andere Faktoren (Glucocorticoide, NSAR, hohe Östrogenspiegel, Menstruation, Anämie) beeinflusst werden kann, wodurch die Messung der BSG als diagnostisches Mittel vielfach in Frage gestellt wurde [Keenan et al. 2008]. Allerdings wurde auch in verschiedenen Studien ein Zusammenhang zwischen der Höhe der BSG und anderen Krankheitsaktivitätsparametern

gefunden [Crowson et al. 2009; Keenan et al. 2008]. In der Querschnittanalyse von Keenan et al. [2008] fielen diese Korrelationen jedoch insgesamt sehr schwach aus.

In der vorliegenden Studie waren ebenfalls statistisch signifikante Korrelationen sowohl zwischen der BSG und dem CRP ($r=0,426$; $p<0,001$) als auch zwischen der BSG und dem DAS 28 ($r=0,558$; $p<0,001$) erkennbar.

Im Verlauf der Intervention kam es sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe zu einem Anstieg der BSG um 23% bzw. 13%. Weder intra- noch interindividuell ergaben sich dabei statistische Signifikanzen. Unter Beachtung der geschlechtsspezifischen Normalwerte für die BSG (Männer: <20 mm/h, Frauen: <30 mm/h) [Brezinschek und Brickmann 2006, S. 437] lag das Kollektiv außerdem während der gesamten Interventionszeit im Mittel innerhalb dieser Referenzbereiche. Auch anhand der gemessenen BSG wird die insgesamt niedrige Krankheitsaktivität in diesem Studienkollektiv ersichtlich. Die im Normalbereich liegenden BSG-Werte deuten insgesamt auf eine effektive pharmakologische Therapiewirkung hin.

Die Interventionsstudien mit ω -3-Fettsäuren, in denen die BSG im Studienverlauf gemessen wurde, zeigten überwiegend keine eindeutigen Effekte. Während in den Studien von Bahadori et al. [2010], Dawczynski et al. [2009], Berbert et al. [2005], Remans et al. [2004], Adam et al. [2003a], Volker et al. [2000], Kjeldsen-Kragh et al. [1992], Nielsen et al. [1992] und Kremer et al. [1985] keine signifikanten Veränderungen oder ein Anstieg der BSG beschrieben wurden, nahm in einer Studie mit intravenöser Gabe von ω -3-Fettsäuren die BSG signifikant ab [Leeb et al. 2006].

In einer anderen Interventionsstudie, in der die Wirkung antioxidativer Nährstoffe bei RA untersucht wurde [Helmy et al. 2001], kam es zu einer signifikanten Abnahme der BSG, allerdings waren keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede auszumachen zwischen der Gruppe mit ausschließlicher Standardtherapie und den anderen beiden Gruppen unter Standardtherapie in Kombination mit Antioxidanzien.

6.1.3.5 Zytokine

Die Hemmung von Zytokinen gilt als ein möglicher Mechanismus, über den ω -3-Fettsäuren antiinflammatorisch wirksam sind. Den Nachweis einer verminderten Zytokin-Synthese durch ω -3-Fettsäuren lieferten bereits verschiedene Zellkultur- und Humanstudien [Kang und Weylandt 2008; Bhattacharya et al. 2006; Hudert et al. 2006; Sampath und Ntambi 2005; Zhao et al. 2004; Curtis et al. 2000]. Auch in Interventionsstudien mit RA-Patienten konnten durch die Gabe von ω -3-Fettsäuren die IL-1-Spiegel bereits signifikant gesenkt werden [Kremer et al. 1995; Espersen et al. 1992; Kremer et al. 1990].

In der hier vorliegenden Studie zeigten sich die Effekte der Intervention auf die Konzentration der Zytokine TNF- α und IL-6 uneinheitlich. Während die Konzentration an TNF- α in beiden Gruppen zunahm (+11% bzw. +10%), sank die Konzentration an IL-6 um 11% in der Verumgruppe. Beide Veränderungen erwiesen sich sowohl intra- als auch interindividuell als nicht signifikant. Demgegenüber nahm die Konzentration an IL-6 in der Placebogruppe signifikant ($p=0,016$) um 24% zu.

In der Literatur existieren verschiedene Studien, die überwiegend eine Abnahme der Zytokin-Konzentration durch die Gabe von ω -3-Fettsäuren feststellen konnten. In Zellkulturstudien wurde durch die Inkubation humaner Zellen mit EPA die Expression von IL-1 sowie TNF- α durch Inhibierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B unterdrückt [Sampath und Ntambi 2005; Zhao et al. 2004; Novak et al. 2003; Curtis et al. 2000]. In Tierstudien mit transgenen Mäusen, die hohe Gewebekonzentrationen an ω -3-Fettsäuren aufwiesen, konnte die Expression von TNF- α , IL-1 β und IL-6 reduziert werden [Kang und Weylandt 2008; Bhattacharya et al. 2006; Hudert et al. 2006]. Ebenso führte in verschiedenen humanen Interventionsstudie mit gesunden Probanden die Supplementierung mit Fischöl (>2 g EPA+DHA/Tag) zu einer Reduktion der TNF- α - und IL-1 β -Synthese [Trebble et al. 2003; Caughey et al. 1996; Meydani et al. 1991]. Auch die ausschließliche Gabe von 6 g DHA/Tag resultierte nach zwölf Wochen in einer verminderten Produktion von TNF- α um 20% und IL-1 β um 35% [Kelley et al. 1999].

Obwohl die Mehrzahl der Studien Fischöl verabreichten, scheint auch die isolierte Gabe von EPA oder DHA auf die Hemmung der Zytokin-Produktion wirksam zu sein. Dies wurde in einer Studie bestätigt, in der Typ-2-Diabetiker 4 g EPA oder DHA pro Tag über einen Zeitraum von sechs Wochen supplementierten [Mori et al. 2003]. Dabei führten beide Fettsäuren zu einer verminderten Plasma-TNF- α -Konzentration, wobei DHA gegenüber EPA wirksamer war (-35% vs. -20%).

Auch in verschiedenen Interventionsstudien mit RA-Patienten konnten durch die Gabe von ω -3-Fettsäuren die IL-1-Spiegel signifikant gesenkt werden [Kremer et al. 1995; Espersen et al. 1992; Kremer et al. 1990].

Darüber hinaus wurde in anderen Studien der Effekt von Antioxidanzien auf die Zytokin-Konzentration untersucht. In einer sechswöchigen Studie mit acht normolipidämischen und zwölf hypertriglyceridämischen Probanden reduzierte die Gabe von 600 IE α -Tocopherol/Tag die Produktion von TNF- α , IL-1 β und IL-8 [van Tits et al. 2000].

Insgesamt kann anhand der Studiendaten kein einheitlicher und abschließender Wirkzusammenhang zwischen ω -3-Fettsäuren, Antioxidanzien und der Zytokin-

Konzentration abgebildet werden. Die Untersuchungen wiesen zum Teil heterogene und kleine Studienkollektive zwischen 16 bis 28 Probanden auf [Trebble et al. 2003; Caughey et al. 1996; Meydani et al. 1991]. Gleichzeitig ließen sich Erklärungsansätze hinsichtlich der Effektivität unterschiedlich hoher Dosen an EPA und DHA bislang nicht bestätigen [Calder 2006]. Weitere Faktoren, durch die die Zytokin-Produktion möglicherweise beeinflusst werden kann, sind spezifische Polymorphismen von Genen. So demonstrierte eine zwölfwöchigen Interventionsstudie mit 111 gesunden Männern, dass der Effekt von ω -3-Fettsäuren (1,8 g/Tag) auf die Zytokin-Produktion abhängig war von den Polymorphismen -308 TNF- α und +252 TNF- β [Calder 2006; Grimble et al. 2002].

6.2 Nährstoffversorgung und Ernährungsstatus des untersuchten Kollektivs

Bislang existieren nur wenige Studien, die den Ernährungsstatus bzw. die Nährstoffaufnahme bei Patienten mit RA untersuchten. Die Studien unterschieden sich teilweise hinsichtlich des Designs und der Bestimmungsmethoden. Einerseits wurde die Nährstoffversorgung durch die Bestimmung der Serum- und Plasmakonzentrationen, sowie durch Urin- und Gelenkflüssigkeitsbestimmungen erfasst, auf der anderen Seite dienten Verzehrshäufigkeitsfragebögen (FFQs), Ernährungsprotokolle oder -interviews zur Erfassung des Nährstoffaufnahme der Patienten.

Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen [Bae et al. 2003; Karatas et al. 2003; Fairburn et al. 1992] war bei dem hier untersuchten Kollektiv festzustellen, dass die Versorgungssituation mit Nährstoffen im Blut (u. a. Vitamin E, Kupfer, Vitamin A) im Vergleich mit Referenz- und Normalwerten für gesunde Erwachsene insgesamt gut war. Eine Ausnahme stellte Selen dar; hier war die Versorgungslage innerhalb der ausgewiesenen Referenzwerte teilweise unzureichend.

Die ausschließliche Bewertung der Versorgungssituation anhand laborchemischer Referenzwerte für gesunde Erwachsene erschien bei dem vorliegenden Kollektiv schwierig. Obwohl nachgewiesen werden konnte, dass Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen verstärkten oxidativen Stress aufweisen [Vasanthi et al. 2009], kann der daraus resultierende krankheitsbedingte Mehrbedarf v. a. an antioxidativ wirksamen Nährstoffen (Vitamin, E, Kupfer, Selen) nicht eindeutig quantifiziert werden.

Darüber hinaus ist zu spekulieren, ob bei dem hier vorliegenden Studienkollektiv das Ausmaß der entzündlichen Prozesse und der daraus resultierende erhöhte oxidative Stress geringer ausgeprägt waren, als in vorherigen Studien beschrieben wurde [Ozkan et al. 2007; Walwadkar et al. 2006]. Es ist festzuhalten, dass die Probanden dieser Studie eine vergleichsweise niedrige Krankheitsaktivität – gemessen am DAS 28 – aufwiesen. Dieser lag im Mittel zu Studienbeginn bei $3,43 \pm 1,1$ im Bereich einer milden bis moderaten Krankheitsaktivität. Im Falle einer niedrigen Krankheitsaktivität wären demnach auch die Zeichen des entzündlichen Geschehens reduziert. Bestätigt wird dies durch die ebenfalls für RA-Patienten verhältnismäßig geringen CRP-Werte ($5,56 \pm 8,6$ mg/l). Im Gegensatz zu anderen Studien [Keenan et al. 2008] wies der CRP-Spiegel unseres Kollektivs außerdem keinen Zusammenhang zur Krankheitsaktivität auf.

Hinzu kam, dass sich bei den Studienteilnehmern - gemessen an der oxLDL-Konzentration - keine nennenswert erhöhte Lipidperoxidation zeigte. Im Vergleich mit den zugrunde

liegenden Referenzwerten (39-103 U/ml) lag die Konzentration an oxLDL ($73,09 \pm 19,97$ U/ml) im Normbereich, wenngleich festzustellen war, dass der Parameter oxLDL zur Abschätzung des oxidativen Stresses oder oxidativer Schäden allein nicht ausreichend war und ein umfassenderes Analysespektrum vermutlich erforderlich wäre.

Die nur leicht erhöhten CRP-Werte und die im Referenzbereich liegenden oxLDL-Konzentrationen deuteten dennoch an, dass die wesentlichen Entzündungsprozesse der hier untersuchten RA-Patienten gut kontrolliert waren.

Darüber hinaus spricht der hohe Anteil an Probanden, die antirheumatische Medikamente einnahmen, möglicherweise ebenso dafür, dass neben Krankheitsaktivität, entzündliches und auch oxidatives Geschehen reduziert waren. So konnte in anderen Untersuchungen gezeigt werden, dass sowohl Glucocorticoide als auch MTX, intravenös verabreicht, inhibitorische Effekte auf die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies bei gesunden Personen hatten [Dandona et al. 1998]. Zudem wies bereits eine Fall-Kontroll-Studie mit 22 Probanden darauf hin, dass die Aktivität antioxidativer Enzyme (SOD in Erythrozyten) nach sechswöchiger NSAR-Therapie bei RA signifikant ($p < 0,0001$) anstieg [Nivsarkar 2000].

Neben der Nährstoffversorgung anhand von Blutparametern erfolgte bei dem hier untersuchten Kollektiv einmalig zu Studienbeginn die Bewertung der Nährstoffzufuhr mithilfe eines semi-quantitativen Ernährungshäufigkeitsfragebogens.

Unter Beachtung der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr [DACH 2008] zeigte sich, dass die Probanden die Referenzwerte für die Nährstoffe Vitamin E, Vitamin C, β -Carotin, Kupfer, Zink und Vitamin A im Mittel erreichten und sogar überschritten. Diese Befunde stimmten zum Teil nicht mit anderen Ernährungserhebungen von Shaabani et al. [2009], Bae et al. [2003], Morgan et al. [1997], Stone et al. [1997] oder Kowsari et al. [1983] überein. In den Fall-Kontroll-Studien von Shaabani et al. [2009] und Bae et al. [2003] wiesen die RA-Patienten eine geringere Vitamin-A- und β -Carotin-Aufnahme auf als die Kontrollpersonen. Während in den Querschnittstudien von Morgan et al. [1997] und Stone et al. [1997] die Zufuhr an Vitamin A ausreichend war, wurden die empfohlenen Zufuhrmengen für Vitamin E, Zink, Selen, Calcium und Folsäure von den RA-Patienten nicht erreicht.

Mit Blick auf die krankheitsspezifischen oder osteoporoseassoziierten Nährstoffe (Folsäure, Calcium und Vitamin D) wiesen auch die von uns untersuchten Probanden im Mittel eine zu niedrige Nährstoffzufuhr auf. Diese Ergebnisse stimmten auch im Wesentlichen mit der durchschnittlichen Nährstoffzufuhr in Deutschland überein. In der 2008 vom Max Rubner-Institut (MRI) veröffentlichten Nationalen Verzehrsstudie II [NVS II 2008] lag der Median der Vitamin-D-Zufuhr bei Männern und Frauen in allen Altersgruppen unter der empfohlenen

Zufuhr. Insbesondere der altersangepasste (>65 Jahre) Referenzwert zur Prävention von Osteoporose (10 µg/Tag) wurde im Rahmen der NVS II nur zu etwa einem Viertel erreicht. Insgesamt 82% der Männer und 91% der Frauen erreichten die empfohlene tägliche Zufuhr von Vitamin D nicht. In der vorliegenden Analyse lag der Anteil der Probanden, die die Vitamin-D-Zufuhrempfehlungen nicht erreichten, insgesamt bei 70,5%, wobei der Anteil der >65-Jährigen auf 94,4% anstieg. Die empfohlene Zufuhr für Folsäure erreichten dagegen deutlich mehr Probanden aus der vorliegenden Studie (96,7%) nicht im Vergleich zum gesamtdeutschen NVS-II-Kollektiv (79% Männer, 86% Frauen).

Es ist allerdings zu erwähnen, dass im Rahmen der Auswertung der Nährstoffaufnahme mithilfe des FFQs der Verzehr und die quantitative Bedeutung von Nährstoffsupplementen nicht berücksichtigt wurden. Möglicherweise wurde dadurch die tatsächliche Nährstoffzufuhr unterschätzt. Insbesondere die Aufnahme an Folsäure könnte unter Berücksichtigung der supplementierten Menge deutlich höher ausfallen, da in dem hier untersuchten Kollektiv 50% der Probanden angaben, Folsäure-Supplemente begleitend zu einer MTX-Therapie einzunehmen.

Dessen ungeachtet, muss Folsäure in doppelter Hinsicht als kritischer Nährstoff bei RA angesehen werden. Während es zum einen unter einer MTX-Medikation zu einer zunehmenden intrazellulären Verarmung an Folsäure und damit vielfach einhergehenden Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Stomatitis, Makrozytose) kommt [Attar 2010; Harten 2005], steigt zum anderen der Homocysteinspiegel im Plasma an [van Ede et al. 2002] und erhöht damit das kardiovaskuläre Risiko [El Bouchti et al. 2008].

Aufgrund der pathophysiologischen Bedeutung der ω -3- und ω -6-Fettsäuren sowie der daraus entstehenden Eicosanoide spielt die nutritive Fettsäurezufuhr und insbesondere das Verhältnis der Fettsäuren bei RA eine entscheidende Rolle. Verschiedene Gesellschaften empfehlen ein Zufuhrverhältnis der ω -6-/ ω -3-Fettsäuren bei Gesunden von 5:1 [DACH 2008, S. 53f]. Das derzeitige Verhältnis der ω -6-/ ω -3-Fettsäuren hat sich in Deutschland sowie in Bevölkerungen weiterer westlicher Industrieländer zu Lasten der ω -3-Fettsäuren verschoben und wird auf 7:1 bis 15:1 geschätzt [DGE (Hrsg.) 2004; Linseisen et al. 2003; Sanders 2000]. In dem vorliegenden Kollektiv war dieses Verhältnis nur gering zugunsten der ω -6-Fettsäuren (ca. 6:1) verschoben.

Insgesamt wies das Studienkollektiv eine erhöhte Fettzufuhr (39% der Energie) sowie eine über der Empfehlung liegende Zufuhr an ALA und LA auf. Dies verhielt sich teilweise widersprüchlich zu einer früheren Beobachtungsstudie mit 41 RA-Patienten. Hier konnte mithilfe eines 3-Tage-Ernährungsprotokolls festgestellt werden, dass die befragten Probanden insgesamt eine zu geringe Aufnahme an mehrfach ungesättigten Fettsäuren

aufwiesen [Kremer und Bigaouette 1996]. Allerdings wurde dabei keine vollständige Charakterisierung vorgenommen, welche mehrfach ungesättigten Fettsäuren insgesamt berücksichtigt wurden. Zusätzlich muss beachtet werden, dass es sich bei den Empfehlungen für die Zufuhr von ALA und LA um experimentell gestützte Schätzwerte handelt. Der genaue Bedarf dieser beiden Fettsäuren sowie aller ω -3- bzw. ω -6-Fettsäuren konnte bisher noch nicht bestimmt werden [DACH 2008, S. 53f].

Im Vergleich mit der durchschnittlichen täglichen Zufuhr an ω -3-Fettsäuren (EPA+DHA) in Deutschland nahmen die Probanden in der vorliegenden Studie vergleichsweise mehr ω -3-Fettsäuren auf. Die mittlere ω -3-Fettsäure-Zufuhr (EPA+DHA) lag in dieser Studie bei etwa 400 mg pro Tag. Nach Angaben des Ernährungsberichtes 2004 lag die mittlere tägliche Zufuhr von Männern bei etwa 250 mg ω -3-Fettsäuren und von Frauen bei etwa 150 mg ω -3-Fettsäuren. Auch in weiteren Studien lag die durchschnittliche Zufuhr langkettiger ω -3-Fettsäuren (EPA+DPA+DHA) unter gesunden Erwachsenen nur zwischen 190 und 340 mg/Tag [Sioen et al. 2006; Howe et al. 2006; Linseisen et al. 2003; Meyer et al. 2003].

Es ist als wahrscheinlich anzunehmen, dass im Durchschnitt die hier untersuchten Probanden aufgrund ihrer besonderen Erkrankungssituation auch ein besonderes Interesse und eine gewisse Motivation aufwiesen, das Krankheitsgeschehen aktiv durch ernährungsmedizinische Maßnahmen zu unterstützen. Zusätzlich waren möglicherweise die in die Studie aufgenommenen Probanden durch die Rekrutierung mithilfe von rheumatologischen Praxen, die ebenfalls einen ernährungsmedizinischen oder auch alternativmedizinischen Schwerpunkt hatten, verhältnismäßig gut über ernährungstherapeutische Themen informiert. Eine Modifikation der Fettsäurezufuhr im Sinne einer erhöhten Aufnahme fettreicher Kaltwasserfische wurde unter Umständen bereits von einem hohen Anteil der Probanden praktiziert, wodurch auch die durchschnittliche Zufuhr der ω -3-Fettsäuren höher ausfiel.

Die Nutzung des validierten Verzehrshäufigkeitsfragebogens [Nöthlings et al. 2007] im Rahmen dieser Studie schien geeignet zu sein, die allgemeine Nährstoffzufuhr abbilden zu können. Aufgrund seiner übersichtlichen und selbstständigen Durchführbarkeit stellte der FFQ eine relativ geringe Belastung für die Probanden dar. Allerdings ist wie bei allen Methoden zur Erfassung der Nahrungszufuhr zu beachten, dass die erhobenen Daten von der Wirklichkeit abweichen können, weil die Probanden bei einer retrospektiven Analyse einzelne Lebensmittel vergessen oder die Angaben im Sinn sozialer Erwünschtheit verändern und bewusst unter- bzw. überschätzen (underreporting/overreporting) [Frisch et al. 2010; Müller et al. 2007, S. 7]. Dabei kommt es überwiegend zu einem Überschätzen von

als „gesund“ geltenden Lebensmitteln (Obst, Gemüse, Vollkornprodukte, Fisch), während als „ungesund“ angesehene Lebensmittel (fett- und zuckerreiche Lebensmittel) unterschätzt werden.

Einschränkend ist zudem darauf hinzuweisen, dass der verwendete validierte FFQ geeignet war, die allgemeine Nährstoffzufuhr des Kollektivs darzustellen, möglicherweise aber nicht die spezifische Zufuhr einzelner Nährstoffe (z. B. ω -3-Fettsäuren). So enthält der hier beschriebene FFQ lediglich zwei Fragen zum Fischverzehr, bei denen zwischen ω -3-Fettsäure-reicheren (Hering, Thunfisch, Matjeshering, Makrele, Lachs) und ω -3-Fettsäure-ärmeren sonstigen Fischen (z. B. Forelle, Fischfilet, Fischstäbchen) unterschieden wurde. Um hier die individuelle Zufuhr von ω -3-Fettsäuren spezifischer abbilden zu können, müsste in den Fragen zum Verzehr vermutlich eine präzisere Differenzierung vorgenommen werden. Auch Fragen zum Verzehr von mit ω -3-Fettsäuren-angereicherten Lebensmitteln sowie Nahrungsergänzungsmitteln müssten zusätzlich berücksichtigt werden. In diesem Zusammenhang wurden auch bereits einige Publikationen über die zielgerechte Konzipierung und Validierung von Erfassungsmethoden für die spezifische ω -3-Fettsäure-Zufuhr veröffentlicht [Sublette et al. 2011; Overby et al. 2009; Sullivan et al. 2008; Sullivan et al. 2006].

6.2.1 Eicosapentaensäure und Arachidonsäure

Die Konzentration der Fettsäuren (EPA, AA) wurde in der vorliegenden Studie aus gaschromatographischen Messungen im Plasma analysiert. Die Plasmakonzentration an Fettsäuren wird bestimmt durch deren Verteilung in Triacylglycerol, Cholesterolestern und Phospholipiden der Lipoproteine [Zuijdgeest-van Leeuwen et al. 1999]. Als Biomarker für die Aufnahme und den Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Körper eignen sich verschiedene Gewebearten (Plasmalipide, Erythrozyten, Leukozyten, Fett-, Herz- oder andere Gewebe). Allerdings unterscheiden sich die verschiedenen Biomarker darin, die langfristige oder kurzfristige Fettsäureaufnahme abzubilden [Katan et al. 1997]. Gegenüber Plasma-Lipoproteinen (Halbwertszeit: Stunden bis wenige Tage) ist die Halbwertszeit von Erythrozyten mit ca. 120 Tagen deutlich länger, so dass Erythrozyten vielfach als geeignetere Biomarker angesehen werden, um die Langzeit-Fettsäureaufnahme wiederzuspiegeln [Sun et al. 2007]. In einer 18-monatigen kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass Plasma-Cholesterolester stärker auf die derzeitige Fettsäurezufuhr reagierten als Erythrozyten. In den Plasma-Cholesterolestern betrug die Halbwertszeit der EPA-Aufnahme 4,8 Tage nach Beginn der Supplementierung, wobei eine maximale Konzentration an EPA erst nach vier bis acht Wochen erreicht wurde. Daneben lag die

Halbwertszeit der EPA-Aufnahme in die Erythrozyten bei vier Wochen und die Konzentration erreichte ihr Maximum nach sechs Monaten der Supplementierung [Katan et al. 1997]. Die Autoren folgerten daraus, dass MUFS-Gehalte in Cholesterolestern im Plasma die Fettsäurezufuhr der vergangenen ein bis zwei Wochen widerspiegeln, während die Gehalte in Erythrozyten die Aufnahme der letzten ein bis zwei Monate erfassen [Katan et al. 1997]. In weiteren Studien von Skeaff et al. [2006] und Harris et al. [2004] wurde wiederum festgestellt, dass die Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung in den Erythrozyten vergleichbar waren mit denen im Plasma und in den Thrombozyten. Die Ergebnisse unterstützten die Vermutung, dass durch den Austausch der Fettsäuren aus dem Plasma in die Erythrozyten oder Thrombozyten die Fettsäurezusammensetzung der Membranen in den jeweiligen Blutzellen abgebildet wurde.

Der in der vorliegenden Studie ausgeprägte Anstieg der EPA-Konzentration und die kompensatorische Abnahme der AA-Konzentration im Plasma in der Verumgruppe lassen insgesamt eine gute Compliance der Gruppe hinsichtlich der Kapseleinnahme vermuten. Mittels der supplementierten Menge an EPA konnte in der Verumgruppe der AA/EPA-Quotient von $0,17 \pm 0,1$ auf $0,53 \pm 0,27$ höchst signifikant ($p < 0,001$) gesenkt werden. Es kann angenommen werden, dass vermehrt EPA im Austausch gegen AA in den Plasmaphospholipiden durch die erhöhte Zufuhr an EPA eingelagert wurde. Dies konnte bereits in früheren Studien beobachtet werden [Harris et al. 2004; Zuidgeest-van Leeuwen et al. 1999; Blonk et al. 1990]. Hierbei wurde außerdem eine ausgeprägte Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet [Arterburn et al. 2006; Blonk et al. 1990]. Ein daraus resultierender Einbau in weitere Zell-, Gewebe- und Membranphospholipide (z. B. Erythrozytenmembranen) lässt sich im Rahmen dieser Studie nur theoretisch vermuten und wurde hier nicht weiter untersucht. Der signifikante Unterschied der EPA-Konzentration im Plasma zwischen Verum- und Placebogruppe konnte allerdings einen eindeutigen Interventionseffekt infolge der Supplementierung abbilden. In vergleichbaren Interventionsstudien mit RA-Patienten wurden ebenfalls nach Supplementierung mit ω -3-Fettsäuren die Plasmaspiegel der MUFS gemessen. In der viermonatigen Interventionsstudie von Remans et al. [2004] kam es infolge der Einnahme von ca. 1,6 g langkettigen ω -3-Fettsäuren zu einem signifikanten ($p < 0,01$) Anstieg der EPA-, DPA- und DHA-Konzentration bei einem gleichzeitig signifikanten ($p < 0,01$) Abfall der AA-Konzentration im Plasma.

Die Modifikation der Eicosanoidproduktion durch ω -3-Fettsäuren wurde im Rahmen der hier durchgeführten Untersuchung nicht überprüft. Allerdings erwies sich eine Steigerung der langkettigen ω -3-Fettsäuren bei RA-Patienten in verschiedenen Studien als sinnvoll im

Hinblick auf die Modifikation der Eicosanoidproduktion [Rees et al. 2006; Adam et al. 2003a; Kremer et al. 1995; van der Tempel et al. 1990]. So zeigte sich in der Studie von Adam et al. [2003a], dass die Einnahme von ω -3-Fettsäuren (ca. 24 mg/kg KG/Tag) in Kombination mit AA-armer Ernährung zu einer geringeren Produktion an 11-dehydro-Thromboxan₂ sowie LTB₄ führte als in der Kontrollgruppe. Ebenso kam es bei van der Tempel et al. [1990] In-vitro zu einer signifikanten Zunahme von LTB₅, welches etwa 10-30-fach weniger potent ist als LTB₄.

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Gehalte im Plasma und in den Geweben auf die nutritive Zufuhr der langkettigen ω -3-Fettsäuren in einer dosisabhängigen Art und Weise reagieren. Hierbei spielt die spezifische exogene Zufuhr über die Nahrung die wichtigste Rolle, da eine Interkonversion von ω -3-Fettsäuren endogen nur begrenzt erfolgt [Burdge und Calder 2005]. Während infolge einer Supplementierung die EPA-Gehalte in Plasma-Phospholipiden dosisabhängig ansteigen, können gleichzeitig die AA-Konzentrationen gesenkt werden [Arterburn et al. 2006; Blonk et al. 1990]. Das in der ersten Studienhälfte (t0-t6) beobachtete signifikante Absinken der AA-Konzentration im Plasma in der Placebogruppe kann demnach nicht auf die Einnahme von ω -3-Fettsäuren zurückgeführt werden. Vielmehr führte möglicherweise die Einhaltung der Empfehlungen zur fleischarmen Ernährung zu dem Absinken der AA-Konzentration.

6.2.2 Dosierung der ω -3-Fettsäuren im Prüfpräparat

In früheren Untersuchungen hat sich vielfach gezeigt, dass die Effekte der ω -3-Fettsäuren bei RA-Patienten offensichtlich dosisabhängig waren [Goldberg und Katz 2007; Geusens et al. 1994; Kremer et al. 1990]. Die verzehrten Mengen in den Studien lagen im Mittel zwischen 1,6-9,1 g langkettige ω -3-Fettsäuren pro Tag, das entspricht ca. 2-18 g Fischöl. In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie zeigte die Einnahme von 2,6 g ω -3-Fettsäuren pro Tag über einen Interventionszeitraum von zwölf Monaten signifikant günstigere Effekte auf die Symptomatik und klinischen Parameter im Vergleich zu der Einnahme von 1,3 g ω -3-Fettsäuren mit zusätzlich 3 g Olivenöl oder ausschließlich 6 g Olivenöl [Geusens et al. 1994].

In einer weiteren Untersuchung mit 49 RA-Probanden traten klinische Verbesserungen nach 24 Wochen primär in der Interventionsgruppe mit höherer ω -3-Fettsäure-Dosierung (ca. 6 g pro Tag) auf als mit einer niedrigen Dosierung von etwa 3 g pro Tag [Kremer et al. 1990]. Im Vergleich dazu resultierten aus der Steigerung des Verzehrs auf 130 mg langkettige ω -3-Fettsäuren pro kg KG und Tag (entsprechend 8-9 g pro Tag) keine nennenswerten Vorteile [Kremer et al. 1995]. Anhand dieser Daten wurde eine tägliche Zufuhr von mindestens 3 g

langkettiger ω -3-Fettsäuren als geeignet angesehen, um klinisch relevante Effekte bei RA zu erreichen [Stamp 2005].

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit dem Kombinationspräparat lassen vermuten, dass die enthaltene ω -3-Fettsäure-Dosierung von 1,35 g pro Tag möglicherweise zu niedrig war, um entsprechende Effekte zu erzielen. Dieses Argument wurde bereits zuvor von den Autoren einer im Hinblick auf Design und Methodik vergleichbaren Interventionsstudie diskutiert [Remans et al. 2004]. In dieser viermonatigen randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Studie konnten mit der Supplementierung eines Multinährstoffpräparates, welches u. a. etwa 1,6 g ω -3-Fettsäuren enthielt, ebenfalls keine klinisch relevanten Effekte erreicht werden.

6.2.3 Mikronährstoffe – Vitamin A, Vitamin E, Kupfer und Selen

Infolge der zwölfwöchigen Supplementierung mit den beschriebenen Nährstoffen verbesserte sich die Nährstoffversorgung der RA-Patienten im Hinblick auf Vitamin E signifikant ($p=0,002$). Die für atherosklerotische Erkrankungen als präventiv angesehene Plasma-Vitamin-E-Konzentration ($30 \mu\text{mol/l}$) erreichten am Ende der Intervention mehr Probanden der Verumgruppe (93%) im Vergleich zur Placebogruppe (74%). Obwohl infolge der Supplementierung keine signifikanten Veränderungen der Serumkonzentrationen an Kupfer und Selen beobachtet werden konnten, stiegen die Aktivitäten der antioxidativen kupfer- und selenabhängigen Enzyme SOD (+23%) und GPx (+63%) signifikant an ($p=0,014$ bzw. $p<0,001$), welches gleichbedeutend mit einer gestiegenen antioxidativen Abwehr gesehen werden kann. Eine Abnahme des oxidativen Geschehens - gemessen an der oxLDL-Konzentration - wurde demgegenüber nicht beobachtet.

Ähnliche Ergebnisse wurden zuvor bereits von Helmy et al. [2001] beschrieben. In dieser kontrollierten, dreiarmligen Studie mit 30 RA-Patienten über zwei Monate wurde in einer Gruppe neben der Standardtherapie einmal täglich ein Multinährstoffpräparat mit 50 μg Selen, 5,54 mg Vitamin-A-Acetat, 100 mg Ascorbinsäure und 30 mg Vitamin E verabreicht. Eine zweite Probandengruppe nahm neben der Standardtherapie hochdosiertes Vitamin E (400 mg/Tag) ein und die dritte Gruppe erhielt ausschließlich die Standardtherapie. In beiden Gruppen unter Supplementierung mit Mikronährstoffen kam es nach zwei Monaten zu einer signifikanten Zunahme der GPx-Aktivität und Vitamin-E-Konzentration ($p<0,05$). Dabei waren die Veränderungen mit dem Multinährstoffpräparat dem hochdosierten Vitamin E leicht überlegen. Gleichzeitig kam es durch die Nährstoffsupplementierung auch zu einer signifikanten Abnahme der Konzentration an Malondialdehyd, als Marker der Lipidoxidation, ($p<0,05$). Die Zunahme der GPx-Aktivität infolge der Nährstoffsupplementierungen lag in Bereichen zwischen 125-160%, wobei bereits die alleinige Behandlung unter

Standardtherapie einen GPx-Anstieg um 100% hervorrief, allerdings nicht signifikant. In der vorliegenden Studie fiel der Anstieg der GPx-Aktivität im Vergleich dazu schwächer aus (+63% in der Verum- und +51% in der Placebogruppe), wenngleich mit dem hier verabreichten Präparat eine höhere Konzentration an Selen aufgenommen wurde (75 µg/Tag vs. 50 µg/Tag), welches Bestandteil der GPx ist. Der Anstieg der GPx-Aktivität in der Gruppe mit ausschließlicher Standardtherapie bei Helmy et al. [2001] sowie in der hier untersuchten Placebogruppe verdeutlichen, dass neben einer Selensupplementierung auch andere Faktoren (pharmakologische und/oder nutritive) zu einer Aktivitätssteigerung von GPx führten. Einen Hinweis auf eine mögliche pharmakologische Beeinflussung der Enzymaktivität lieferten Honkanen et al. [1991]. In der Querschnittstudie hatten die mit Sulfasalazin behandelten RA-Patienten eine signifikant höhere GPx-Aktivität als die übrigen RA-Patienten ($342,4 \pm 48,2$ U/L vs. $299,6 \pm 32,9$ U/L, $p < 0,002$). Vergleichbare Ergebnisse im Sinne einer Zunahme der Enzymaktivität nach NSAR-Therapie demonstrierte Nivsarkar [2000].

In einer weiteren Studie mit lediglich acht RA-Patienten konnte durch den Verzehr einer mit Antioxidanzien (400 mg α -Tocopherol, 10 mg Lycopin, 5 mg Carotinoide, 10 mg Lutein) angereicherten Margarine und zusätzlich 200 mg Vitamin C nach zehn Wochen ein signifikanter Anstieg der Plasmakonzentrationen an Vitamin E, Lutein, Lycopin und α -Carotin gezeigt werden [van Vugt et al. 2008]. Die Konzentrationen an Vitamin A und C wurden durch die Intervention nicht verändert. Die als Marker der antioxidativen Kapazität und zur Einschätzung des oxidativen Stresses gemessenen Parameter FRAP (ferric reducing ability of plasma) und 8-epi F2-Isoprostane zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Veränderungen. Aufgrund der geringen Fallzahl und methodischen Schwächen (nicht placebokontrolliert, offenes Design) ist die Pilotstudie von van Vugt et al. [2008] nur eingeschränkt aussagekräftig.

In anderen Untersuchungen unter Anwendung von Monopräparaten mit Vitamin E oder Selen konnten ebenso Verbesserungen der Nährstoffparameter ermittelt werden [Peretz et al. 2001; Edmonds et al. 1997; Heinle et al. 1997; Peretz et al. 1992; Tarp et al. 1985].

Zum Teil wurden diese Konzentrationsanstiege der Plasmaspiegel als Nachweis der Compliance interpretiert [Edmonds et al. 1997]. Unter der Annahme eines krankheitsbedingten Mehrbedarfs bei RA könnten die Verbesserung der Nährstoffversorgung (Vitamin E, Selen) sowie der Anstieg von abhängigen Funktionsparametern (u. a. selen- und kupferabhängige antioxidative Enzyme) aber auch im Sinne einer Zunahme antioxidativer Kapazität verstanden werden.

Unter Berücksichtigung der Anforderungen an eine diätetische Behandlung bei RA wurde demnach ein Teilziel der Studie, nämlich der Ausgleich eines medizinisch bedingten Nährstoffbedarfs, Nährstoffdefizits oder krankheitsbedingten Mehrbedarfs (hier die Verbesserung der antioxidativen Versorgungssituation), in der beschriebenen Untersuchung erreicht.

Die antioxidative Kapazität bezogen auf die Aktivität von GPx und SOD bei RA-Patienten wurde bereits in verschiedenen Querschnitt- und Fall-Kontroll-Studien untersucht [Pasupathi et al. 2009; Ozkan et al. 2007; Sarban et al. 2005; Kamanli et al. 2004; Bae et al. 2003; Cimen et al. 2000; Gambhir et al. 1997] und zeigte dabei unterschiedliche Ausprägungen. So ließ sich in den Fall-Kontroll-Studien von Sarban et al. [2005] und Gambhir et al. [1997] kein Unterschied zwischen RA-Patienten und Kontrollpersonen hinsichtlich der SOD-Aktivität ausmachen. Demgegenüber berichteten Pasupathi et al. [2009], Bae et al. [2003] und Banford et al. [1982] über signifikant verringerte SOD-Aktivitäten bei RA-Patienten, während Cimen et al. [2000], Mazzetti et al. [1996] und Igari et al. [1982] erhöhte SOD-Aktivitäten bei RA-Patienten demonstrieren konnten. Ein ebenso uneinheitliches Bild war bei der GPx-Aktivität erkennbar [Kamanli et al. 2004; Bae et al. 2003; Taysi et al. 2002; Hassan et al. 2001; Cimen et al. 2000].

Aufgrund unterschiedlicher Bestimmungsmethoden der Enzymaktivitäten (z. B. im Plasma, Erythrozyten, Synovialflüssigkeit) konnten unsere Ergebnisse nur eingeschränkt mit anderen Untersuchungsergebnissen verglichen werden. So waren die in der dargestellten Interventionsstudie gemessenen SOD-Aktivitäten zu Studienbeginn (Verumgruppe: $5,65 \pm 1,77$ U/ml; Placebo: $5,96 \pm 1,58$ U/ml) lediglich vergleichbar mit den Ergebnissen von Ozkan et al. [2007]. In der Fall-Kontroll-Studie wiesen die RA-Patienten (n=22) eine entsprechende SOD-Aktivität von $6,3 \pm 2,6$ U/ml wie die Kontrollpersonen (n=18) auf ($4,3 \pm 3,6$ U/ml). Zwischen den beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied erkennbar. Eine Beurteilung der Enzymaktivität bei dem hier untersuchten RA-Kollektiv ist demzufolge auf Grundlage der Literaturdaten abschließend nicht möglich.

6.2.4 Dosierung der Mikronährstoffe im Prüfpräparat

Im Hinblick auf die im Supplement enthaltenen Mikronährstoffe sind bislang wenige Daten über wirksame Dosierungen bei RA verfügbar. Interventionen mit antioxidativen Monopräparaten, insbesondere Vitamin E und Selen, konnten bislang keine signifikanten und aussagekräftigen Effekte demonstrieren [Peretz et al. 2001; Wittenborg et al. 1998; Edmonds et al. 1997; Peretz et al. 1992]. Zwar kam es in der Studie mit 55 RA-Patienten von Peretz et al. [2001] nach täglicher Supplementierung mit 200 µg Selen über 90 Tage zu signifikanten Verbesserungen von Schmerz ($p < 0,03$) und der Zahl druckempfindlicher

($p < 0,001$) sowie geschwollener Gelenke ($p < 0,05$), allerdings war kein Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe erkennbar.

Die bislang veröffentlichten Studien mit Vitamin-E-Supplementierung zeigten mitunter signifikante Veränderungen der Morgensteifigkeit und des Schmerzempfindens [Wittenborg et al. 1998; Edmonds et al. 1992; Kolarz et al. 1990], allerdings waren die jeweils verabreichten Vitamin-E-Dosen mit 1200 mg/Tag um das 13-fache höher als die in der vorliegenden Untersuchung verabreichte Vitamin-E-Dosis von 90 mg/Tag.

Die hier untersuchten Nährstoffe mit Ausnahme von Vitamin A wurden in Dosen verabreicht, die jeweils über den empfohlenen Zufuhrmengen für gesunde Erwachsene [DACH 2008] lagen. Da verschiedene Studien geringe Nährstoffgehalte im Blut sowie in der Synovia von RA-Patienten gezeigt haben [Kamanli et al. 2004; Karatas et al. 2003; Fairburn et al. 1992], geht man im Allgemeinen von einem gegenüber Gesunden erhöhten Grundbedarf an (antioxidativen) Nährstoffen aus. In diesem Zusammenhang stellt sich allerdings die Frage, wie hoch der tatsächliche Nährstoffbedarf einzuschätzen ist, da für das untersuchte Patientenkollektiv bislang keine gesicherten Empfehlungen zur Nährstoffzufuhr existieren. Außerdem bleibt unklar, in welchem Umfang eine spezifische Nährstoffdosis in der Lage ist, ein Defizit auszugleichen oder zu vermeiden und darüber hinaus möglicherweise einen therapeutischen und/oder präventiven Effekt zu erzielen.

Wie bereits erwähnt, konnte anhand der derzeit verfügbaren Literatur gezeigt werden, dass die Versorgungslage mit den im Prüfpräparat enthaltenen Nährstoffe Vitamin E, Vitamin A und Selen bei RA-Patienten häufig unzureichend war [Kamanli et al. 2004; Karatas et al. 2003; Fairburn et al. 1992]. Eine marginale Kupfer-Versorgung konnte hingegen nicht bestätigt werden. Einige Studien berichteten über ähnlich hohe bzw. erhöhte Kupfer-Spiegel bei RA-Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen [Ala et al. 2009; Zoli et al. 1998; Youssef et al. 1983]. Darüber hinaus waren in Fall-Kontroll- und Querschnittstudien die Kupfer-Konzentrationen signifikant positiv mit Markern des Entzündungsgeschehens (CRP, BSG, IL-1 β , TNF- α) sowie der Krankheitsaktivität assoziiert [Youssef et al. 1983]. Obwohl Kupfer als Bestandteil der Cu-/Zn-SOD eine Rolle im antioxidativen Abwehrsystem spielt, bleibt die Bedeutung der Entzündung für den Bedarf an Kupfer bei RA weiterhin unklar.

Anhand der erhobenen FFQs in der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Zufuhrmenge an Kupfer im gesamten Kollektiv innerhalb der ausgewiesenen DACH-Referenzwerte von 1-1,5 mg/Tag lag. So ist möglicherweise der Kupfergehalt im Prüfpräparat kritisch zu hinterfragen.

Unter Beachtung eines gesteigerten Vitamin-E-Bedarfs bei RA und der Interaktion von Vitamin E und C (Regeneration des Tocopheryl-Radikals) wäre eine Anreicherung des getesteten Nährstoffsupplements mit Vitamin C zu diskutieren. Ein möglicher krankheitsbedingter Mehrbedarf an Vitamin C wäre ebenfalls zu vermuten, allerdings ist die Datenlage über erniedrigte Vitamin-C-Spiegel bei RA-Patienten ungenügend [Karatas et al. 2003].

Nach den Ergebnissen der hier dargestellten Ernährungserhebung hatte ein Anteil von 26% der Probanden eine Vitamin-C-Zufuhr unterhalb des DACH-Referenzwertes von 100 mg/Tag. Demgegenüber existieren bis dato wenige Interventionsstudien, die die klinische Wirksamkeit einer Vitamin-C-Gabe bei RA belegen können. In einer Interventionsstudie, die ein, verglichen mit dem hier getesteten Supplement, ähnliches Multinährstoffpräparat bei RA-Patienten unter Standardtherapie untersuchte, wurde neben 50 µg Selen, 5,54 mg Vitamin-A-Acetat und 30 mg Vitamin E auch 100 mg Ascorbinsäure gegeben. Im Vergleich mit der hochdosierten Vitamin-E-Gabe (400 mg) war das Multinährstoffpräparat inklusive Vitamin C hinsichtlich der beobachteten Effekte (u. a. Zunahme der GPx-Aktivität) überlegen [Helmy et al. 2001].

6.3 Kardiovaskuläres Risikoprofil

Patienten mit RA haben gegenüber dem Durchschnitt der Bevölkerung eine niedrigere Lebenserwartung [Gabriel et al. 2003]. Das ist zu einem großen Teil auf das erhöhte kardiovaskuläre Risiko und die um ein Vielfaches erhöhte kardiovaskuläre Mortalität zurückzuführen [Avina-Zubieta et al. 2008; Gabriel et al. 2003].

Die Probanden unserer Studie wiesen ebenfalls ein deutlich ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil auf. Insbesondere im Bezug auf das Lipidprofil, die Konzentration von CRP und Homocystein sowie die Prävalenz von Hypertonie (47%) und abdomineller Adipositas (38%) zeigten die Probanden in dieser Studie ein proatherogenes Risikoprofil.

Wie andere entzündliche Erkrankungen ist auch die RA mit einer Dyslipoproteinämie assoziiert, die sich durch eine Hypertriglyceridämie sowie durch erhöhte LDL-C- bei reduzierten HDL-C-Spiegeln auszeichnet [Khovidhunkit et al. 2004]. Ähnlich zu früheren Untersuchungen [Santos et al. 2010] demonstrierten unsere Ergebnisse, dass die untersuchten RA-Patienten ebenfalls ein proatherogenes Lipidprofil aufwiesen, welches geprägt war von erhöhten TC- und LDL-C-Spiegeln bei 85,9% bzw. 65,6% der Probanden. Allerdings konnten die in anderen Studien nachgewiesenen erniedrigten HDL-C-Spiegel [Dursunoglu et al. 2005] in unserem Kollektiv nicht bestätigt werden. Hier bestand möglicherweise ein Zusammenhang zu der insgesamt gut kontrollierten Krankheitsaktivität.

So deutete eine Untersuchung bei Patienten mit beginnender RA darauf hin, dass die HDL-C-Erniedrigung vorwiegend auf die entzündliche Grunderkrankung zurückging und eine effektive Kontrolle und Therapie der Krankheitsaktivität wieder zu einer Erhöhung des HDL-C sowie zu einer Normalisierung des atherogenen Index führen kann [Langer 2007; Georgiadis et al. 2006].

Es gab vermehrt Hinweise darauf, dass das Entzündungsgeschehen das kardiovaskuläre Risiko durch Verschlechterung des Lipidprofils erhöhen kann. Einige Untersucher vermuteten, dass die Veränderungen im Lipidprofil mit erhöhter entzündlicher Aktivität, gemessen durch erhöhte Serum-CRP-Spiegel, assoziiert waren [Dursunoglu et al. 2005]. In unserer Studie konnten wir keine Assoziation zwischen den Lipidparametern und der Serumkonzentration an CRP feststellen.

Allerdings ist anzumerken, dass die exakten Mechanismen einer Dyslipoproteinämie infolge einer RA nicht vollständig bekannt sind. Mögliche Mechanismen könnten darüber hinaus mit der gesteigerten Zytokinaktivität [Popa et al. 2005; Kofler et al. 2005], erhöhter Aktivität der HMG-CoA Reduktase [Khovidhunkit et al. 2004] oder pharmakologischen Nebenwirkungen [Atzeni et al. 2010] verbunden sein.

Einen vergleichsweise neuen und unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor stellt das Homocystein dar. In zahlreichen Untersuchungen war die Konzentration an Homocystein im Plasma signifikant assoziiert mit subklinischer Atherosklerose und wurde dahingehend als potenter Marker für die Risikostratifizierung identifiziert [Sarwar et al. 2007].

Da RA-Patienten zu erhöhten Konzentrationen an Homocystein – vielfach aufgrund des MTX-induzierten Folatantagonismus – neigen, wurde vermutet, dass eine Hyperhomocysteinämie zu einem gewissen Grad die erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Morbidität erklären könne [Hornung et al. 2004; Landewe et al. 2000].

In dieser Studie wiesen 67% der Studienpopulation erhöhte Hcy-Spiegel ($\geq 10 \mu\text{mol/l}$) auf. Ein vergleichbar hoher Anteil von 66% der Probanden wurde mit DMARDs (davon 2/3 mit MTX) behandelt. In diesem Zusammenhang gaben 51% der Probanden an, Folsäure-Präparate einzunehmen. Obwohl eine Folsäure-Supplementierung im Rahmen einer MTX-Behandlung gängige Praxis darstellt, wie sich auch in der vorliegenden Studie zeigte, spielt Hyperhomocysteinämie bei RA in der klinischen Praxis weiterhin eine bedeutende Rolle.

6.3.1 Berechnung des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos

Laut der kürzlich veröffentlichten EULAR Empfehlungen [Peters et al. 2010] sollte die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos unter Verwendung von Risiko-Score-Modellen und unter Beachtung einer Modifikation für RA-Patienten vorgenommen werden.

Die Bewertung des kardiovaskulären Risikos anhand eines Risiko-Score-Modelles wurde bislang noch nicht für ein deutsches RA-Kollektiv veröffentlicht. Mithilfe der für die allgemeine deutsche Bevölkerung entwickelten SCORE-Risikotabellen [Keil et al. 2005] wurde zu Studienbeginn ein vergleichsweise niedriges 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse in diesem Kollektiv berechnet ($2,5 \pm 2,3\%$). Dabei erreichten etwa 11% der Patienten ein hohes 10-Jahres-Risiko (SCORE $\geq 5\%$) und bedürften einer besonderen Beobachtung und Behandlung. Nach Modifikation des SCORE-Risikos mit dem Faktor 1,5 erhöhte sich das mittlere 10-Jahres-Risiko im vorliegenden Kollektiv auf $3,8 \pm 3,5\%$. Gleichzeitig stieg auch die Zahl der Hoch-Risiko-Patienten (SCORE*1,5 $\geq 5\%$) auf 30%. Verschiedene Studien wiesen darauf hin, dass ein bedeutender Prädiktor des kardiovaskulären Risikos sowie der kardiovaskulären Mortalität die RA-Krankheitsdauer darstellte [Naz und Symmons 2007]. In unserer Studie wurde allerdings kein Zusammenhang zwischen der RA-Krankheitsdauer und dem 10-Jahres-Risiko sowie den anderen erfassten kardiovaskulären Risikofaktoren gefunden.

Das häufigere Auftreten kardiovaskulärer Manifestationen bei RA lässt sich nicht allein auf die klassischen Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Hypertonie oder Dyslipidämie zurückführen [Del Rincon et al. 2001]. In einer kürzlich veröffentlichten prospektiven Kohortenstudie war das kardiovaskuläre Risiko sowohl mit traditionellen, kardiovaskulären Risikofaktoren (u. a. Diabetes, Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen) als auch mit krankheitsspezifischen Markern (u. a. RA-Dauer >5 Jahre, Gelenkerosionen, subkutanen Knötchen, HAQ >2) assoziiert [Solomon et al. 2010].

In der vorliegenden Studie waren Krankheitsaktivität und Schwere der Erkrankung, gemessen durch den DAS 28, vergleichsweise gering. Diese Tatsachen könnten für die fehlende Korrelation zwischen dem 10-Jahres-Risiko und dem DAS 28 bzw. der RA-Dauer verantwortlich sein.

Demgegenüber zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen CRP und 10-Jahres-Risiko ($r=0,265$, $p<0,05$). Wie bereits in Kapitel 6.1.2.3 erwähnt, konnte im Hinblick auf die Bedeutung von CRP als kardiovaskulärer Risikofaktor in dem untersuchten Kollektiv ein erhöhtes Risiko (CRP-Konzentration $>3,0$ mg/l) festgestellt werden. Auch Ergebnissen einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie zufolge wiesen Probanden, deren CRP-Konzentration im obersten Drittel der Verteilung ($>2,4$ mg/l) lag, ein mehr als doppelt so hohes Risiko (OR 2,13; 95% CI 1,38-3,28) für ein zukünftiges koronares Ereignis auf als diejenigen, deren CRP-Spiegel im untersten Drittel ($<0,9$ mg/l) lagen [Danesh et al. 2000]. Vor diesem Hintergrund ist zu spekulieren, ob die CRP-Konzentration im hier untersuchten RA-Kollektiv weniger als Parameter zur Messung der Krankheitsaktivität sondern vielmehr als prognostischer kardiovaskulärer Marker betrachtet werden kann.

OxLDL entsteht in Folge einer erhöhten oxidativen Belastung, welche bei chronischen Entzündungen wie RA sowie Atherosklerose gesehen werden kann [Huang et al. 2008; Peters et al. 2008; Mayr et al. 2006; Navab et al. 2002]. In einer aktuellen Untersuchung wiesen RA-Patienten mit atherosklerotischen Plaques signifikant höhere oxLDL-Konzentrationen auf verglichen mit Patienten ohne Plaques. Gleichzeitig wurden dabei oxLDL-Antikörper als unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren für RA identifiziert [Ahmed et al. 2010]. Im Rahmen unserer Untersuchung konnte eine signifikante Assoziation zwischen oxLDL und dem 10-Jahres-Risiko gefunden werden ($r=0,297$, $p=0,025$), wodurch eine mögliche prädiktive Bedeutung des oxLDL für das kardiovaskuläre Risiko bei RA vermutet werden kann.

6.3.2 Methodische Schwächen der SCORE-Deutschland-Risikotabellen

Die verwendeten SCORE-Deutschland-Risikotabellen wurden basierend auf dem europäischen HeartScore Projekt für die deutsche Bevölkerung entwickelt. Die SCORE-Risikotabellen sind dazu gedacht, das 10-Jahres-Risiko für fatale („harte“ Endpunkte), kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Schlaganfall, vorherzusagen [Conroy et al. 2003]. Ein Vergleich mit anderen Risikomodellen, die ebenfalls das 10-Jahres-Risiko berechnen (Framingham Score, PROCAM Score), zeigt, dass die klinischen Endpunkte der Risikoberechnung teilweise unterschiedlich ausfallen [Gohlke 2006]. So bestimmt der Framingham Score das 10-Jahres-Risiko für eine KHK einschließlich Angina pectoris, Myokardinfarkt und tödliche KHK. Das 10-Jahres-Risiko des PROCAM Scores gilt für ein akutes Koronarereignis (Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod). Die Beschränkung des SCORE-Risikos auf kardiovaskuläre Mortalität wurde damit begründet, dass standardisierte Mortalitätsdaten für die Endpunktmessung stets aktualisiert vorlagen und für die Risikoberechnung zur Verfügung standen. Dies ist mit Morbiditätsdaten nicht realisierbar [Keil et al. 2006].

Die ausschließliche Berücksichtigung tödlicher Endpunkte führte allerdings insgesamt zu einer geringeren Fallzahl und infolgedessen zu niedrigeren 10-Jahres-Risiken. Vermutlich könnte bei einer weiter gefassten Endpunktdefinition der Risiko-Score-Modelle die Zahl der potentiell vermeidbaren Endpunkte vergrößert und somit die Zahl der identifizierbaren Fälle erweitert werden.

Es muss daher kritisch erwähnt werden, dass das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko des hier untersuchten Kollektivs anhand der verwendeten SCORE-Deutschland-Risikotabellen möglicherweise unterschätzt wurde.

In den allgemeinen Richtlinien für die Anwendung der SCORE-Deutschland-Risikotabellen [Keil et al. 2005] wurde darauf verwiesen, dass unter bestimmten Bedingungen das allgemeine 10-Jahres-Risiko höher ausfallen kann, als zuvor errechnet. Eine Risikoerhöhung

ist dann anzunehmen, wenn eine familiäre Disposition im Hinblick auf KHK, niedrige HDL-C-Spiegel, erhöhte TG-Spiegel, eine gestörte Glukosetoleranz, erhöhte CRP-, Homocystein- und Lp(a)-Spiegel oder Übergewicht vorliegen [Keil et al. 2005]. Allerdings wurde von den Autoren keine Quantifizierung dieser Risikoerhöhung im Sinne einer Modifikation des berechneten Risiko-Wertes genannt, was ebenfalls zu einer Unterschätzung des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos beitragen kann.

RA-Patienten haben allgemein eine höhere Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen (u. a. Herzinsuffizienz), Frauen sind jedoch hierbei häufiger betroffen. Das relative Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, lag in einer retrospektiven Kohortenstudie bei Frauen mit RA im Vergleich zu Frauen ohne RA bei 1,9 (95% CI 1,4-2,5), bei männlichen RA-Patienten bei 1,3 (95% CI 0,9-2,0) [Nicola et al. 2005]. Wie in der prospektiven Kohortenstudie (Nurses' Health Study) mit 114.342 Frauen gezeigt wurde, betrug das relative Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden, für Frauen mit RA 2,0 (95% CI 1,23-3,29) im Vergleich zu nichterkrankten Frauen. Frauen mit einer Krankheitsdauer ≥ 10 Jahre erreichten dabei ein relatives Risiko von 3,1 (95% CI 1,64-5,87) [Solomon et al. 2003].

Daraus lässt sich folgern, dass das kardiovaskuläre Risiko von Frauen mit RA im Vergleich zu Frauen ohne RA unterschiedlich zu bewerten ist. Die individuelle Risikoeinschätzung für kardiovaskuläre Ereignisse anhand der existierenden Risiko-Score-Modelle unterschätzt dahingehend möglicherweise das kardiovaskuläre Risiko für Frauen mit RA [Peters et al. 2010]. Dies ist insofern von großer Relevanz, da Frauen auch deutlich häufiger von RA betroffen sind.

Insgesamt konnte anhand der in dieser Studie erfassten Parameter das kardiovaskuläre Risiko des Kollektivs beurteilt werden. Unter Beachtung der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, Dyslipidämie, Übergewicht) wies das Studienkollektiv ein proatherogenes Risikoprofil auf. Die Berechnung eines Risiko-Wertes mithilfe der SCORE-Deutschland-Risikotabellen führte möglicherweise insgesamt zu einer Unterschätzung des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos. Ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikomarkern und krankheitsspezifischen Parametern konnte insgesamt nicht festgestellt werden.

6.3.3 Auswirkungen der Intervention auf das kardiovaskuläre Risiko

Aus der Verbindung zwischen RA und kardiovaskulärer Morbidität ergibt sich ein gemeinsamer Ansatz für effiziente ernährungsmedizinische Maßnahmen, die für beide Krankheitsbilder ähnlich ausfallen können [Adam 2008]. Von Fischöl bzw. MUFS ist bekannt, dass diese sowohl kardiovaskuläre Risikofaktoren als auch Symptome der RA verbessern können.

Der positive Einfluss einer ω -3-Fettsäure-Supplementierung auf die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse wurde in verschiedenen Studien an nicht RA-Patienten untersucht und belegt. Männer, die täglich 35 g Fisch oder mehr konsumierten verglichen mit Männern, die keinen Fisch aßen, hatten ein relatives Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse von 0,62 (95% CI 0,40-0,94) und für tödliche Myokardinfarkte von 0,33 (95% CI 0,12-0,91) [Daviglus et al. 1997]. Die Höhe der ω -3-Fettsäuren im Blut korrelierte in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie invers mit dem Risiko für plötzlichen Herztod [Albert et al. 2002]. Im Bereich der Sekundärprävention von KHK konnte in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 2033 Männern, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten, durch eine erhöhte Fischzufuhr (200-400 g fettreicher Fisch/2x pro Woche) nach zwei Jahren die Gesamtmortalität um 29% gesenkt werden [Burr et al. 1989].

Als kardioprotektiv wurde von einigen Autoren dabei insbesondere der Einfluss der ω -3-Fettsäuren auf das Serum-Lipidprofil angesehen [Kris-Etherton et al. 2002]. Zahlreiche Studien zeigten, dass ω -3-Fettsäuren einen günstigen Einfluss auf die Blutlipidparameter hatten [Harris 1997]. In der überwiegenden Zahl der Studien wurde ein ausgeprägter, TG-senkender Effekt von ω -3-Fettsäuren festgestellt [Kelley et al. 2007; Laidlaw und Holub 2003; Calabresi et al. 2000]. Ebenfalls bewirkte die ω -3-Fettsäure-Supplementierung von Patienten mit Hyperlipidämien eine Senkung der TC-Spiegel [Wilkinson et al. 2005; Kelley et al. 2007].

Inzwischen hat sich die therapeutische Behandlung von Hypertriglyceridämie mit Fischöl etabliert, wobei effektive Dosen im Bereich von 3-5 g pro Tag liegen, die nur über Supplementierung zu gewährleisten sind [Kris-Etherton et al. 2002].

In der vorliegenden Studie wurde auch unter der Supplementierung einer deutlich geringeren Dosierung an ω -3-Fettsäuren (1,35 g/Tag) ebenfalls eine signifikante Senkung der TG erreicht, während sich in der Placebogruppe keine Veränderungen zeigten. Demnach konnte durch die Intervention ein Zusatznutzen im Sinne einer Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren bei den RA-Patienten erzielt werden.

Neben ω -3-Fettsäuren können gleichzeitig auch Antioxidanzien eine wichtige Bedeutung als kardioprotektive Substanzen bei RA haben. Kardiovaskuläre Manifestationen und RA überschneiden sich innerhalb der entzündungs- und erkrankungsassoziierten Pathomechanismen [Gonzalez-Gay et al. 2007]. Unter dem Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren folgt eine vorzeitige Schädigung und gesteigerte Permeabilität des Endothels (endotheliale Dysfunktion), so dass u. a. Lipoproteine in das Endothel gelangen [Moritz et al. 2005]. Wie bei der RA gehen auch atherosklerotische Erkrankungen mit gesteigertem oxidativen Stress und einem hohen Anteil an ROS einher. Dies führt zur radikalinduzierten

Oxidation dieser Lipoproteinen, insbesondere LDL-Cholesterol (oxLDL). OxLDL kommt nach der Response-to-Injury-Hypothese in der Atherosklerose-Entstehung eine Schlüsselrolle zu [Ross 1999]. Vor diesem Hintergrund können antioxidativ wirksame Nährstoffe (u. a. Vitamin E) dem Schutz der LDL-Partikel vor Oxidation dienen. Dies konnte bereits in Interventionsstudien dargestellt werden [Devaraj et al. 2007; Hodis et al. 2002].

Darüber hinaus wurde die kardioprotektive Wirkung von Antioxidanzien bereits in epidemiologischen und klinischen Studien untersucht. So konnte teilweise ein Zusammenhang zwischen einer vermehrten, alimentären Antioxidanzien-Zufuhr, insbesondere Vitamin E, und einer verminderten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität gezeigt werden [Blum et al. 2010; Stephens et al. 1996; Jha et al. 1995].

Trotz der insgesamt inkonsistenten klinischen Effekte durch die hier verabreichte Supplementierung mit ω -3-Fettsäuren in Kombination mit Antioxidanzien bestand ein besonderer Nutzen dieser diätetischen Maßnahme darin, dass insgesamt die Nährstoffversorgung der im Studienpräparat enthaltenen antioxidativen Nährstoffe verbessert werden konnte. Die im Rahmen der Studienergebnisse beschriebene Zunahme der Konzentration an Vitamin E sowie der Aktivität der antioxidativ wirksamen Enzyme SOD und GPx konnte einerseits zum Ausgleich eines krankheitsbedingten Mehrbedarfs bzw. Nährstoffmangels und andererseits präventiv zur Vorbeugung atherosklerotischer Folgeschäden beitragen.

6.4 Bewertung der Untersuchung unter weiteren methodischen Gesichtspunkten

Bei der Bewertung der vorliegenden Studienergebnisse sind methodische Gesichtspunkte zu berücksichtigen, die möglicherweise mit dafür verantwortlich waren, dass erwartete Interventionseffekte nicht erfasst werden konnten.

6.4.1 Untersuchtes Kollektiv

Die Rekrutierung des untersuchten Kollektivs über niedergelassene Ärzte erwies sich als äußerst schwierig. Obwohl bei den meisten RA-Patienten allgemein eine sehr regelmäßige (ca. dreimonatige) ärztliche Therapieüberwachung und -dokumentation besteht [Schneider et al. 2007], erfolgte die Rekrutierung der Probanden in den Facharztpraxen unerwartet langwierig. Die fehlende Teilnahmebereitschaft von Patienten oder eine fehlende Bereitschaft und Motivation der beteiligten Rekrutierungsärzte sei hier nur spekulativ als eine mögliche Ursache erwähnt.

Aufgrund der einheitlich beschriebenen und allgemein angewandten ACR-Diagnosekriterien kann mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass bei den hier untersuchten Probanden auch tatsächlich eine RA vorlag. Die seit 1987 anerkannten ACR-Kriterien wurden insbesondere zur Vereinheitlichung der Diagnose insbesondere im Forschungsbereich aufgestellt. Lediglich die Frühformen einer RA lassen sich mit den Kriterien nicht eindeutig nachweisen [Schneider et al. 2005].

Trotz der randomisierten Zuordnung des hier untersuchten Kollektivs wiesen die Verum- und Placebogruppe bereits zu Studienbeginn Unterschiede u. a. im Hinblick auf Medikation, AA-, CRP- sowie Blutlipid-Spiegel auf. Mit der Randomisierung wird üblicherweise angestrebt, bekannte und unbekannte Störgrößen (Confounder) in beiden Studiengruppen gleich zu verteilen, damit homogene Startbedingungen vorliegen [Schneider 1997, S. 233]. Voraussetzung für diese Gleichverteilung ist allerdings eine ausreichend große Stichprobe. In Studien mit weniger als 300 Teilnehmern kann es durch Zufall zur ungleichmäßigen Verteilung kommen (Zufallsvariabilität) [Mad et al. 2008]. Da zu Studienbeginn weder die Gesamtzahl noch die Zahl der männlichen oder weiblichen Studienteilnehmer feststand und zusätzlich die Probanden schubweise in die Studie eingeschlossen wurden, konnte jeweils keine geschlechts- und/oder krankheitsaktivitätsspezifische Stratifizierung des Kollektivs vorgenommen werden. Allerdings ist festzuhalten, dass im Falle einer Stratifizierung nur eine bestimmte Anzahl von Faktoren (z. B. Alter, Geschlecht, DAS 28, CRP) gleichzeitig hätte berücksichtigt werden können.

Es ist kritisch zu hinterfragen, ob der fehlende Einsatz eines DAS-28-Mindestwertes als Einschlusskriterium in der durchgeführten Intervention als Verzerrung (bias) angesehen werden muss. Ein bias beruht auf einem systematisch auftretenden Fehler, der zu einer Über- bzw. Unterschätzung der Eindeutigkeit einer Beziehung resultiert und den Wert und die Validität der Studie in Frage stellen kann [Trautwein und Hermann 2005, S. 46]. Damit in unserer Studie eine Verzerrung bzw. Unterschätzung der Ergebnisse durch die Probandenauswahl hätte ausgeschlossen werden können, hätte gegebenenfalls zu Studienbeginn jeweils eine vergleichbare Anzahl an Probanden mit niedriger, moderater und hoher Krankheitsaktivität ausgewählt und gleichmäßig auf die Interventionsgruppen verteilt werden müssen.

6.4.2 Dropout-Rate

Die Interventionsdauer der hier vorliegenden Studie betrug zwölf Wochen. Die in der aktuellsten Metaanalyse von Goldberg und Katz [2007] begutachteten Studien wiesen uneinheitliche Interventionszeiträume (ein bis 15 Monate) auf. Insgesamt erschien den

Autoren eine mindestens zwölfwöchige Interventionsphase als geeignet, um therapeutische Effekte durch ω -3-Fettsäuren auf klinische Entzündungszeichen erzielen zu können. Die Problematik einer länger andauernden Intervention bestand darin, dass möglicherweise die Teilnahmebereitschaft der Probanden sinken könne. Da es sich bei RA außerdem um eine chronische, intermittierende Erkrankung handelt, bestand besonders die Gefahr einer Veränderung des Krankheitsgeschehens und damit einhergehend der antirheumatischen Medikation bei einem längeren Interventionszeitraum. Die hohe Dropout-Rate von 36% in unserer Studie bestätigte den mitunter variablen Krankheitsverlauf. Mehr als die Hälfte der Studienabbrüche während der Intervention waren auf Medikationsänderungen oder einmalige intraartikuläre Injektionen zurückzuführen.

Werden Studien betrachtet, die über einen längeren Interventionszeitraum (≥ 6 Monate) andauerten, wiesen diese ebenfalls zum Teil hohe Dropout-Raten (zwischen 13-42%) auf [Dawczynski et al. 2009; Galarraga et al. 2008; Berbert et al. 2005; Lau et al. 1993a; Kremer et al. 1990; van der Tempel et al. 1990]. Gleichzeitig war die Zahl der in die Studien eingeschlossenen Personen verhältnismäßig gering. In die Untersuchung von Lau et al. [1993a] wurden 64 RA-Patienten eingeschlossen, von denen lediglich 37 die 15-monatige Studie beendeten (Dropout-Rate: 42%). Die neunmonatige Studie von Galarraga et al. [2008] beendeten 58 der ursprünglich 97 Probanden (Dropout-Rate: 40%). Demgegenüber wies die randomisierte, placebokontrollierte Crossover-Studie über acht Monate von Adam et al. [2003a] mit 9% von eingangs 68 Probanden eine relativ niedrige Dropout-Rate auf. Allerdings wurden hier die Probanden deutlich intensiver und häufiger (monatlich) betreut bzw. untersucht.

6.4.3 Fleischarme Ernährung

Durch die zu Beginn der Intervention ausgehändigten Informationen und allgemeine Empfehlungen zur Umsetzung einer fleischarmen und damit AA-armen Ernährung wurde beabsichtigt, synergistische Effekte mit dem Nährstoffsupplement zu erzielen.

In der hier untersuchten Placebogruppe kam es im Studienverlauf zwischen t6 und t12 auch zu einer Abnahme des DAS 28 (-0,278, $p=0,050$). Insgesamt lag allerdings der DAS 28 nach zwölf Wochen um 0,036 ($p=0,806$) höher als zu Studienbeginn. Da sich während der Studie alle Probanden, d. h. auch die Probanden der Placebogruppe, fleischarm ernähren sollten, könnte die geringfügige Abnahme in der Placebogruppe während der ersten Studienhälfte möglicherweise darauf zurückzuführen sein. Gegebenenfalls war gerade die Motivation der Probanden zur Einhaltung der Ernährungsempfehlungen in dieser ersten Studienhälfte stärker ausgeprägt.

Es ist zu hinterfragen, ob die Beibehaltung der gewohnten Ernährung – üblicherweise mit einem hohen Anteil an antagonistisch wirksamen ω -6-Fettsäuren – den positiven Effekt der Supplementierung mit ω -3-Fettsäuren abschwächen könnte. Nach Angaben der hier untersuchten Probanden wurde die fleischarme Ernährung während der Intervention von 22-25% der Studienteilnehmer immer (d. h. an 6-7 Tagen pro Woche) eingehalten. In der Placebogruppe waren sowohl zu t6 als auch zu t12 deutlich mehr Probanden, die die Ernährungsempfehlungen immer einhielten, als in der Verumgruppe. Andererseits gaben 35-40% der Probanden, etwa gleichverteilt in Verum- und Placebogruppe, während und am Ende der Intervention an, sich nur selten (1x pro Woche) oder manchmal (2-3x pro Woche) an die Empfehlungen zur fleischarmen Ernährung zu halten. Möglicherweise könnten dadurch klinische Effekte der ω -3-Fettsäuren verschleiert bzw. unterschätzt werden.

Die additive Wirkung einer reduzierten AA-Zufuhr in Ergänzung zu einer Supplementierung mit Fischöl wurde zuvor bereits in einer Studie untersucht [Adam et al. 2003a]. An dieser randomisierten, placebokontrollierten Crossover-Studie nahmen 68 Probanden teil, die in zwei Gruppen (western diet (WD) und anti-inflammatoric diet (AID)) eingeteilt wurden. Charakteristisch für die antiinflammatorische Kost war eine AA-Zufuhr <90 mg pro Tag mit der Nahrung. Zur Überprüfung des Essverhaltens füllten die Probanden monatlich ein 3-Tage-Ernährungsprotokoll aus und erhielten dahingehend gezielte, individuelle Ernährungsberatung. Beide Gruppen wurden zusätzlich in eine Verum- und Placebogruppe randomisiert. Fischöl- und Speiseölkapseln wurden dann im Crossover-Design jeweils drei Monate mit einer zweimonatigen Auswaschphase eingenommen. Die tägliche Dosis der Fischölkapseln lag bei 24,53 mg ω -3-Fettsäuren/kg KG (entspricht bei 70 kg etwa 1,7 g ω -3-Fettsäuren). In der AID-Gruppe führte die additive Fischöl-Supplementierung gegenüber Placebo zu einer signifikanten Reduktion druckempfindlicher und geschwollener Gelenke ($p < 0,01$) sowie zu einer geringeren Konzentration an Eicosanoid-Metaboliten ($p < 0,05$). In dieser Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass die verminderte AA-Zufuhr über die Nahrung mit einer ω -3-Fettsäure-Gabe additiv wirksam war. Zusätzlich konnte in einer Folgeuntersuchung mit einem kleinen Probandenkollektiv ($n=25$) nach zehn Jahren ein günstiger Langzeitverlauf der antiinflammatorischen Ernährung im Hinblick auf die laborchemische Entzündungsaktivität (CRP) festgestellt werden [Schnurr und Adam 2005].

Die Empfehlungen zur fleischarmen Ernährung wurden den Probanden in unserer Studie in mündlicher und schriftlicher Form einmalig zu Studienbeginn ausgehändigt. Eine umfassende und individuelle Ernährungsberatung vergleichbar mit der Studie von Adam et al. [2003a] hat nicht stattgefunden. Es ist anzunehmen, dass sich die Compliance sowie die tatsächliche und langfristige Umsetzung der Ernährungsempfehlungen durch einen intensiveren Betreuungsaufwand und eine individuelle Beratung erhöhen lassen.

6.5 Fazit

Nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Literatur ist die adjuvante Ernährungstherapie der RA als etabliert anzusehen. Die Gabe von ω -3-Fettsäuren gilt auf Grundlage zahlreicher randomisierter, kontrollierter Interventionsstudien im Hinblick auf eine Verbesserung klinischer Parameter als wirksam.

Hinsichtlich der Bedeutung antioxidativ wirksamer Nährstoffe steht zwar die biochemische und pathophysiologische Relevanz bei RA außer Frage, allerdings fehlen hier weiterhin aussagekräftige Interventionsstudien sowie insbesondere (klinisch) relevante Bewertungsmaßstäbe.

In der hier vorgestellten Studie führte die Gabe von ω -3-Fettsäuren, Vitamin A, Vitamin E, Kupfer und Selen bei Patienten mit RA nicht zu einer Verbesserung der klinischen Parameter der Krankheitsaktivität, beurteilt anhand des DAS 28. Auch die einzelnen Aktivitätsparameter (u. a. Zahl der geschwollenen und druckempfindlichen Gelenke, Morgensteifigkeit) konnten im Interventionsverlauf leicht, aber nicht signifikant gesenkt werden. Das Ausbleiben eines solchen Effektes kann einerseits auf methodische Schwächen der Studie zurückgeführt werden, andererseits dürfte dies aber im Wesentlichen dadurch begründet sein, dass die pharmakotherapeutischen Maßnahmen bei RA inzwischen hocheffizient sind und die Probanden bereits zu Beginn der Studie mit den üblichen antirheumatischen Medikamenten gut eingestellt waren. Die dadurch insgesamt niedrige Krankheitsaktivität konnte daher im Studienverlauf nicht weiter gesenkt werden.

Im Rahmen der Intervention zeigte sich allerdings, dass die klinische Beeinflussbarkeit bei den Studienteilnehmern mit einer stärker ausgeprägten Krankheitsaktivität (DAS 28 >3,2) höher war als bei Patienten mit niedriger Aktivität. Demzufolge würden möglicherweise überwiegend RA-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität einen effektiven Nutzen von einer gezielten add-on Supplementierung haben.

Festzustellen ist außerdem, dass die hier untersuchten Probanden von der Supplementierung in der Form profitierten, dass die Nährstoffversorgung der im Präparat enthaltenen Nährstoffe verbessert werden konnte. Die Erhöhung der langkettigen ω -3-Fettsäure EPA und die Senkung von AA lassen Rückschlüsse zu, dass sich die Zusammensetzung der Membranphospholipide möglicherweise zugunsten der ω -3-Fettsäuren veränderte. Ein günstiger Einfluss auf die Eicosanoid-Synthese wurde allerdings nicht untersucht und kann hier nur vermutet werden.

Durch die Nährstoffgabe erhöhten sich daneben die Konzentration an Vitamin E sowie die Aktivität der selen- und kupferabhängigen antioxidativ wirksamen Enzyme GPx und SOD signifikant, gleichbedeutend mit einer Verbesserung der antioxidativen Abwehr.

Zusätzlich und unabhängig von der früheren, rein klinisch orientierten Sichtweise sollte der Nutzen der hier getesteten Nährstoffsupplementierung daher nicht nur auf Basis der Veränderungen klinischer Parameter beurteilt, sondern umfassender betrachtet werden. So dürfte die erhöhte Nährstoffzufuhr durch die im Studienpräparat enthaltenen antioxidativ wirksamen Nährstoffe dazu beitragen, einen möglichen und individuell schwankenden krankheitsassoziierten Mehrbedarf bzw. ein durch die Erkrankung hervorgerufenen Nährstoffdefizit bei den RA-Patienten auszugleichen. Darüber hinaus ist die verbesserte antioxidative Versorgung mit Blick auf die Prävention kardiovaskulärer Folgeerkrankungen zu beleuchten. Hierzu wären weitergehende Studien wünschenswert.

7 Literaturverzeichnis

- Abramson SB, Amin A (2002) Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatology*. (Oxford) 41, 9, 972-980
- Adam O, Fasse S, Ditrich O (2009) Ernährung bei rheumatischen Erkrankungen. *Z. Rheumatol.* 68, 549-559
- Adam O (2008) Ernährung bei rheumatischen Erkrankungen. *Ernährungs-Umschau.* 55, 12, 734-740
- Adam O, Beringer C, Kless T, Lemmen C, Adam A, Wiseman M, Adam P, Klimmek R, Forth W (2003a) Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 23, 1, 27-36
- Adam O, Wolfram G, Zollner N (2003b) Influence of dietary linoleic acid intake with different fat intakes on arachidonic acid concentrations in plasma and platelet lipids and eicosanoid biosynthesis in female volunteers. *Ann. Nutr. Metab.* 47, 1, 31-36
- Adam O (1997) Vitamin E bei rheumatischen Erkrankungen, immunologische und klinische Wirkungen. *Fett/Lipid.* 99, 3, 70-73
- Adam O (1995) Rheuma und Ernährung. *Akt. Ernähr.-Med.* 20, 180-184
- Adam O (1991) Zufuhr, Stoffwechsel, Wirkung und Nebenwirkungen der n-3-Fettsäuren. *Fat Sci. Technol.* 93, 3, 97-103
- af Klint E, Grundtman C, Engstrom M, Catrina AI, Makrygiannakis D, Klareskog L, Andersson U, Ulfgren AK (2005) Intraarticular glucocorticoid treatment reduces inflammation in synovial cell infiltrations more efficiently than in synovial blood vessels. *Arthritis Rheum.* 52, 12, 3880-3889
- Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P und Lomri A (2007) Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Joint Bone Spine.* 74, 4, 324-329
- Afonso V, Santos G, Collin P, Khatib AM, Mitrovic DR, Lomri N, Leitman DC, Lomri A (2006) Tumor necrosis factor-alpha down-regulates human Cu/Zn superoxide dismutase 1 promoter via JNK/AP-1 signaling pathway. *Free Radic. Biol. Med.* 41, 5, 709-721
- Ahmed HM, Youssef M, Mosaad YM (2010) Antibodies against oxidized low-density lipoprotein are associated with subclinical atherosclerosis in recent-onset rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 29, 1237-1243
- Aho K, Kaipiainen-Seppanen O, Heliovaara M, Klaukka T (1998) Epidemiology of rheumatoid arthritis in Finland. *Semin. Arthritis Rheum.* 27, 5, 325-334
- Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J (1986) Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J. Rheumatol.* 13, 5, 899-902
- Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M, Tirpan K, Demir T, Meral M, Akkoc N (2004) The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin. Exp. Rheumatol.* 22, 4, 416-420
- Ala S, Shokrzadeh M, Pur Shoja AM, Saeedi Saravi SS (2009) Zinc and copper plasma concentrations in rheumatoid arthritis patients from a selected population in Iran. *Pak J Biol Sci.* 12, 14, 1041-1044

- Alamanos Y, Drosos AA (2005) Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.* 4, 3, 130-136
- Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, Ma J (2002) Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med.* 11; 346, 15, 1113-1118
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G (2010) 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 62, 9, 2569-2581
- Aletaha D, Smolen J (2009) Rheumatoide Arthritis Zielkriterien der Behandlung. *Z. Rheumatol.* 68, 1, 10-15
- Aletaha D, Stamm T, Smolen J (2006) Krankheitsaktivitätsmessung bei rheumatoider Arthritis. *Z. Rheumatol.* 65, 93-102
- Anderson HD, Rahmutula D, Gardner DG (2004) Tumor necrosis factor-alpha inhibits endothelial nitric-oxide synthase gene promoter activity in bovine aortic endothelial cells. *J. Biol Chem.* 279, 2, 963-969
- Andresen J, Hülsemann JL (2006) Rheumatoide Arthritis (RA). In: Kuipers JG, Zeidler H, Köhler L (Hrsg.) *Medial Rheumatologie. Kriterien für die Klassifikation, Diagnose, Aktivität und Prognose rheumatologischer Erkrankungen.* Wiskom, Friedrichshafen, 1-24
- Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, Kaskani E, Nikolia Z, Tavaniotou E, Georgountzos A, Krachtis P (2006) Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece--the ESORDIG study. *Rheumatology. (Oxford)* 45, 12, 1549-1554
- Ansorge S (2007) Immunsystem. In: Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. *Biochemie und Pathobiochemie.* 8. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 1103-1140
- Apel K, Hirt H (2004) Reactive Oxygen Species: Metabolism, Oxidative Stress, and Signal Transduction. *Annu. Rev. Plant Biol.* 55, 373-399
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS et al. (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31, 3, 315-324
- Arterburn LM, Hall EB, Oken H (2006) Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 83, Suppl, 1467-1476
- Asanuma Y, Kawai S, Aoshima H, Kaburaki J, Mizushima Y (1999) Serum lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 42, 3, 443-447
- Astorg P, Arnault N, Czernichow S, Noiset N, Galan P, Hercberg S (2004) Dietary intakes and food sources of n-6 and n-3 PUFA in French adult men and women. *Lipids.* 39, 6, 527-535

- Attar SM (2010) Adverse effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. A hospital-based study. *Saudi Med J.* 30, 8, 909-915
- Atzeni F, Turiel M, Caporali R, Cavagna L, Tomasoni L, Sitia S, Sarzi-Puttini P (2010) The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 9, 835-839
- Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D (2008) Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 59, 12, 1690-1697
- Azzi A, Stocker A (2000) Vitamin E: non-antioxidant roles. *Prog. Lipid Res.* 39, 3, 231-255
- Bae SC, Jung WJ, Lee EJ, Yu R, Sung MK (2009) Effects of antioxidant supplements intervention on the level of plasma inflammatory molecules and disease severity of rheumatoid arthritis patients. *J. Am. Coll. Nutr.* 28, 1, 56-62
- Bae SC, Kim SJ, Sung MK (2003) Inadequate antioxidant nutrient intake and altered plasma antioxidant status of rheumatoid arthritis patients. *J. Am. Coll. Nutr.* 22, 4, 311-315
- Bahadori B, Uitz E, Thonhofer R, Trummer M, Pestemer-Lach I, McCarty M, Krejs GJ (2010) ω -3 Fatty acids infusions as adjuvant therapy in rheumatoid arthritis. *J Parenter Enteral Nutr.* 34, 2, 151-155
- Bahadursingh S, Beharry K, Maharaj K, Mootoo C, Sharma P, Singh J, Teelucksingh K, Tilluckdharry R (2009) C-reactive protein: adjunct to cardiovascular risk assessment. *West Indian Med J.* 58, 6, 551-555
- Bajocchi G, La Corte R, Locaputo A, Govoni M, Trotta F (2000) Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical aspects. *Clin. Exp. Rheumatol.* 18, Suppl 20, 49-50
- Baker N, O'Meara SJ, Scannell M, Maderna P, Godson C (2009) Lipoxin A4: anti-inflammatory and anti-angiogenic impact on endothelial cells. *J. Immunol.* 182, 6, 3819-3826
- Banford JC, Brown DH, Hazelton RA, McNeil CJ, Sturrock RD, Smith WE (1982) Serum copper and erythrocyte superoxide dismutase in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 41, 5, 458-462
- Bannenberg G, Moussignac RL, Gronert K, Devchand PR, Schmidt BA, Guilford WJ, Bauman JG, Subramanyam B, Perez HD, Parkinson JF, Serhan CN (2004) Lipoxins and novel 15-epi-lipoxin analogs display potent anti-inflammatory actions after oral administration. *Br. J. Pharmacol.* 143, 1, 43-52
- Barcelli U, Glas-Greenwalt P, Pollak VE (1985) Enhancing effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on plasma fibrinolysis in normal subjects. *Thromb. Res.* 39, 3, 307-312
- Beharka AA, Wu D, Serafini M, Meydani SN (2002) Mechanism of vitamin E inhibition of cyclooxygenase activity in macrophages from old mice: role of peroxynitrite. *Free Radic. Biol. Med.* 32, 6, 503-511
- Benatti P, Peluso G, Nicolai R, Calvani M (2004) Polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties. *J. Am. Coll. Nutr.* 23, 4, 281-302

- Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu FB, Mandl LA, Karlson EW (2007) Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 9, 1, R16
- Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I (2005) Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition.* 21, 2, 131-136
- Berek C (2005) B-Lymphozyten – sind sie wichtig für die Pathogenese der Rheumatoiden Arthritis? *Z. Rheumatol.* 64, 383-388
- Bernhard J, Villiger PM (2001) Rheumatoide Arthritis: Pathogenese und Pathologie. *Schweiz Med Forum.* 8, 179-183
- Beuck M (1999) Nichtsteroidale Antirheumatika: Generationswechsel bei den Cyclooxygenase-Inhibitoren. *Angew. Chem.* 111, 5, 663-666
- Bhattacharya A, Chandrasekar B, Rahman MM, Banu J, Kang JX, Fernandes G (2006) Inhibition of inflammatory response in transgenic fat-1 mice on a calorie-restricted diet. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 349, 3, 925-930
- Blake D, Winyard P (1991) Vitamin E in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 123, 354-357
- Blonk MC, Bilo HJ, Nauta JJ, Popp-Snijders C, Mulder C, Donker AJ (1990) Dose-response effects of fish-oil supplementation in healthy volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.* 52, 1, 120-127
- Blum S, Vardi M, Brown JB, Russell A, Milman U, Shapira C, Levy NS, Miller-Lotan R, Asleh R, Levy AP (2010) Vitamin E reduces cardiovascular disease in individuals with diabetes mellitus and the haptoglobin 2-2 genotype. *Pharmacogenomics.* 11, 5, 675-684
- Boehme MWJ, Gao IK (1999) Gegenwärtige Bedeutung der direkten immunologischen Interventionstherapie durch Antizytokine bei der Rheumatoiden Arthritis. *Z. Rheumatol.* 58, 5, 251-266
- Book C, Saxne T, Jacobsson L (2005) Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *J. Rheumatol.* 32, 430-434
- Bourre JM, Piciotti M (1992) Delta-6 desaturation of alpha-linolenic acid in brain and liver during development and aging in the mouse. *Neurosci. Lett.* 141, 1, 65-68
- Brenna JT (2002) Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab Care.* 5, 2, 127-132
- Brennan FM, Gibbons DL, Mitchell T, Cope AP, Maini RN, Feldmann M (1992) Enhanced expression of tumor necrosis factor receptor mRNA and protein in mononuclear cells isolated from rheumatoid arthritis synovial joints. *Eur. J. Immunol.* 22, 7, 1907-1912
- Brenner RR (2003) Hormonal modulation of delta6 and delta5 desaturases: case of diabetes. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 68, 2, 151-162
- Brezinschek HP, Brickmann K (2006) Labordiagnostik bei immunologischen Erkrankungen aus dem rheumatologischen Bereich. In: Halwachs-Baumann G. *Labormedizin*, Springer Wien, New York, 435-455
- Brigelius-Flohe R, Traber MG (1999) Vitamin E: function and metabolism. *FASEB J.* 13, 10, 1145-1155

- Burdge GC, Calder PC (2005) Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod. Nutr. Dev.* 45, 5, 581-597
- Burkhardt H, Möller B (2003) Pathogenese der Rheumatoiden Arthritis. *Pharm. Unserer Zeit.* 32, 5, 368-374
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM (1989) Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet.* 2, 8666, 757-761
- Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ (2005) Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet.* 365, 9461, 801-803
- Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR (2004) Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 50, 11, 3408-3417
- Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, de Pablo P, Buckley CD, Karim R (2011) Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 70, 6, 949-955
- Calabresi L, Donati D, Pazzucconi F, Sirtori CR, Franceschini G (2000) Omacor in familial combined hyperlipidemia: effects on lipids and low density lipoprotein subclasses. *Atherosclerosis.* 148, 2, 387-396
- Calder PC, Yaqoob P (2009) Omega-3 polyunsaturated fatty acids and human health outcomes. *BioFactors.* 35, 3, 266-272
- Calder PC (2008) Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. *Mol. Nutr. Food Res.* 52, 885-897
- Calder PC (2006) n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am. J. Clin. Nutr.* 83, Suppl 6, 1505-1519
- Calder PC (2002) Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc. Nutr. Soc.* 61, 3, 345-358
- Canter PH, Wider B, Ernst E (2007) The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology. (Oxford)* 46, 8, 1223-1233
- Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ (1996) The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am. J. Clin. Nutr.* 63, 1, 116-122
- Centanni S, Santus P, Di MF, Fumagalli F, Zarini S, Sala A (2001) The potential role of tocopherol in asthma and allergies: modification of the leukotriene pathway. *BioDrugs.* 15, 2, 81-86
- Cerhan JR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Mikuls TR (2002) Blood transfusion, alcohol use, and anthropometric risk factors for rheumatoid arthritis in older women. *J. Rheumatol.* 29, 2, 246-254
- Chan AC, Tran K, Pyke DD, Powell WS (1989) Effects of dietary vitamin E on the biosynthesis of 5-lipoxygenase products by rat polymorphonuclear leukocytes (PMNL). *Biochim. Biophys. Acta.* 1005, 3, 265-269

- Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A (2006) A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2006, 10, 42, 1-229
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ (2003) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 289, 2560-2572
- Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F (2002) Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 359, 1173-1177
- Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN (1991) Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 34, 9, 1125-1132
- Cimen MY, Cimen OB, Kaçmaz M, Oztürk HS, Yorgancıoğlu R, Durak I (2000) Oxidant/antioxidant status of the erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 19, 4, 275-277
- Claria J, Romano M (2005) Pharmacological intervention of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase pathways. Impact on inflammation and cancer. *Curr. Pharm. Des.* 11, 26, 3431-3447
- Cleland LG, James MJ, Proudman SM (2003) The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 63, 9, 845-853
- Cleland LG, French JK, Betts WH, Murphy GA, Elliott MJ (1988) Clinical and biochemical effects of dietary fish oil supplements in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 15, 10, 1471-1475
- Clyne B, Olshaker JS (1999) The C-reactive Protein. *J Emergency Medicine.* 17, 6, 1019-1025
- Cohn W (1997) Bioavailability of vitamin E. *Eur. J. Clin. Nutr.* 51, Suppl.1, 80-85
- Combs GF (2005) Current evidence and research needs to support a health claim for selenium and cancer prevention. *J. Nutr.* 135, 2, 343-347
- Comstock GW, Burke AE, Hoffman SC, Helzlsouer KJ, Bendich A, Masi AT, Norkus EP, Malamet RL, Gershwin ME (1997) Serum concentrations of alpha tocopherol, beta carotene, and retinol preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 56, 5, 323-325
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De BG, De BD, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 24: 987-1003
- Cordain L, Toohey L, Smith MJ, Hickey MS (2000) Modulation of immune function by dietary lectins in rheumatoid arthritis. *Br. J. Nutr.* 83, 3, 207-217
- Costenbader KH und Karlson EW (2006) Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus.* 15, 11, 737-745

- Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, Mikuls TR, Mudano AS, Burma M, Folsom AR, Saag KG (2002) Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Am. J. Med.* 112, 6, 465-471
- Cronstein BN (2007) Interleukin-6--a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull. NYU. Hosp. Jt. Dis.* 65, Suppl 1, 11-15
- Crowson CS, Rahman MU, Matteson EL (2009) Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements from randomized clinical trials of golimumab in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 36, 8, 1606-1610
- Cunnane G, Grehan S, Geoghegan S, McCormack C, Shields D, Whitehead AS, Bresnihan B, Fitzgerald O (2000) Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. *J. Rheumatol.* 27, 1, 58-63
- Curtis CL, Hughes CE, Flannery CR, Little CB, Harwood JL, Caterson B (2000) n-3 fatty acids specifically modulate catabolic factors involved in articular cartilage degradation. *J. Biol. Chem.* 275, 2, 721-724
- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Seriola B, Straub RH (2001) Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 60, 8, 729-735
- Cylwik B, Chrostek L, Gindzienska-Sieskiewicz E, Sierakowski S, Szmitkowski M (2010) Relationship between serum acute-phase proteins and high disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Adv Med Sci.* 55, 1, 80-85
- DACH (Hrsg.) (2008) DGE, ÖGE, SGE, SVE. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt an der Weinstraße
- Da Silva JA, Bijlsma JW (2000) Optimizing glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 26, 4, 859-880
- Dandona P, Thusu K, Hafeez R, Abdel-Rahman E, Chaudhuri A (1998) Effect of hydrocortisone on oxygen free radical generation by mononuclear cells. *Metabolism.* 47, 7, 788-791
- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB (2000) Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ.* 321, 7255, 199-204
- Darlington LG, Stone TW (2001) Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders. *Br. J. Nutr.* 85, 3, 251-269
- Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, Walsh MK, Morris D, Shekelle RB (1997) Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med.* 10; 336, 15, 1046-1053
- Davignon J, Ganz P (2004) Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 109, 23 Suppl 1, III27-III32
- Dawczynski C, Schubert R, Hein G, Muller A, Eidner T, Vogelsang H, Basu S, Jahreis G (2009) Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Nutr.* 101, 10, 1517-1526

- De Bandt M, Grossin M, Driss F, Pincemail J, Babin-Chevaye C, Pasquier C (2002) Vitamin E uncouples joint destruction and clinical inflammation in a transgenic mouse model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 46, 2, 522-532
- De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, Kluijtmans LA, Blom HJ (2002) Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev.* 54, 4, 599-618
- De Caterina R, Liao JK, Libby P (2000) Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am. J. Clin. Nutr.* 71, Suppl 1, 213-223
- Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH (1989) High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am. J. Epidemiol.* 129, 6, 1170-1178
- Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A (2001) High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 44, 12, 2737-2745
- Deleuran BW, Chu CQ, Field M, Brennan FM, Mitchell T, Feldmann M, Maini RN (1992) Localization of tumor necrosis factor receptors in the synovial tissue and cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. Implications for local actions of tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 35, 10, 1170-1178
- Denzlinger C, Kless T, Sagebiel-Kohler S, Lemmen C, Jacob K, Wilmanns W, Adam O (1995) Modulation of the endogenous leukotriene production by fish oil and vitamin E. *J. Lipid Mediat. Cell Signal.* 11, 2, 119-132
- Dessein PH, Joffe BI, Singh S (2005) Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 7, 3, R634-R643
- Desvergne B, Wahli W (1999) Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr. Rev.* 20, 5, 649-688
- Deutsch L (2007) Evaluation of the effect of neptune krill oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. *Am. J. Clin. Nutr.* 26, 1, 39-48
- Devaraj S, Tang R, Adams-Huet B, Harris A, Seenivasan T, de Lemos JA, Jialal I (2007) Effect of high-dose alpha-tocopherol supplementation on biomarkers of oxidative stress and inflammation and carotid atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 86, 5, 1392-1398
- Devaraj S, Jialal I (2005) Alpha-tocopherol decreases tumor necrosis factor-alpha mRNA and protein from activated human monocytes by inhibition of 5-lipoxygenase. *Free Radic. Biol. Med.* 38, 9, 1212-1220
- Devaraj S, Jialal I (1999) Alpha-tocopherol decreases interleukin-1 beta release from activated human monocytes by inhibition of 5-lipoxygenase. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19, 4, 1125-1133
- DGE (Hrsg.) (2004) Ernährungsbericht. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. Bonn
- Doerrler W, Feingold KR, Grunfeld C (1994) Cytokines induce catabolic effects in cultured adipocytes by multiple mechanisms. *Cytokine.* 6, 5, 478-484

- Doncheva N, Penkov A, Velcheva A, Boev M, Popov B, Niagolov Y (2007) Study of homocysteine concentration in coronary heart disease patients and comparison of two determination methods. *Ann Nutr Metab.* 51, 1, 82-87
- Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE (2002) Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum.* 46, 3, 625-631
- Dröge W (2002) Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol Rev.* 82, 47-95
- Drynda S, Kekow J (2009) Möglichkeiten und Grenzen genomischer Analysen bei rheumatoider Arthritis. *Z. Rheumatol.* 68, 1, 65-68
- Durai M, Gupta RS, Moudgil KD (2004) The T cells specific for the carboxyl-terminal determinants of self (rat) heat-shock protein 65 escape tolerance induction and are involved in regulation of autoimmune arthritis. *J Immunol.* 172, 5, 2795-2802
- Dursunoglu D, Evrengul H, Polat B, Tanriverdi H, Cobankara V, Kaftan A, Kilic M (2005) Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. *Rheumatol. Int.* 25, 4, 241-245
- Edmonds SE, Winyard PG, Guo R, Kidd B, Merry P, Langrish-Smith A, Hansen C, Ramm S, Blake DR (1997) Putative analgesic activity of repeated oral doses of vitamin E in the treatment of rheumatoid arthritis. Results of a prospective placebo controlled double blind trial. *Ann. Rheum. Dis.* 56, 11, 649-655
- Ekmekcioglu C (2000) Spurenelemente auf dem Weg ins 21. Jahrhundert - zunehmende Bedeutung von Eisen, Kupfer, Selen und Zink. *J. Ernährungsmed.* 2, 2, 18-23
- El Bouchti I, Sordet C, Kuntz JL, Sibilia J (2008) Severe atherosclerosis in rheumatoid arthritis and hyperhomocysteinemia: is there a link? *Joint Bone Spine.* 75, 4, 499-501
- Eldrup N, Kragelund C, Steffensen R, Nordestgaard BG (2010) Prognosis by C-reactive protein and matrix metalloproteinase-9 levels in stable coronary heart disease during 15 years of follow-up. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* DOI:10.1016/j.numecd.2010.11.003
- Endres S, Eisenhut T, Sinha B (1995) n-3 polyunsaturated fatty acids in the regulation of human cytokine synthesis. *Biochem Soc Trans.* 23, 277-281
- Escalante A, Haas RW, Del R, I (2005) Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch. Intern. Med.* 165, 14, 1624-1629
- Espersen GT, Grønnet N, Lervang HH, Nielsen GL, Thomsen BS, Faarvang KL, Dyerberg J, Ernst E (1992) Decreased interleukin-1 beta levels in plasma from rheumatoid arthritis patients after dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Clin. Rheumatol.* 11, 3, 393-395
- EULAR (2010) Alcohol consumption lowers risk of developing several arthritic conditions. EULAR Congress 2010, Rome, Abstract AB0179
- Fabian E, Elmadfa I (2010) Oxidativer Stress und ausgewählte kardiovaskuläre Risikofaktoren bei älteren Menschen. *Ernährungs Umschau.* 57, 651-655

- Fairburn K, Grootveld M, Ward RJ, Abiuka C, Kus M, Williams RB, Winyard PG, Blake DR (1992) Alpha-tocopherol, lipids and lipoproteins in knee-joint synovial fluid and serum from patients with inflammatory joint disease. *Clin. Sci. (Lond)* 83, 6, 657-664
- Fan PT, Leong KH (2007) The use of biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 36, 2, 128-134
- Feingold KR, Soued M, Adi S, Staprans I, Neese R, Shigenaga J, Doerrler W, Moser A, Dinarello CA, Grunfeld C (1991) Effect of interleukin-1 on lipid metabolism in the rat. Similarities to and differences from tumor necrosis factor. *Arterioscler Thromb.* 11, 3, 495-500
- Feldmann M, Maini RN (2003) Lasker Clinical Medical Research Award. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat. Med.* 9, 10, 1245-1250
- Feuchtenberger M, Kneitz C, Tony H-P (2007) Zytokine. *Z. Rheumatol.* 66, 4, 297-303
- Filippin LI, Vercelino R, Marroni NP, Xavier RM (2008) Redox signalling and the inflammatory response in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 152, 3, 415-422
- Fortin PR, Lew RA, Liang MH, Wright EA, Beckett LA, Chalmers TC, Sperling RI (1995) Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Epidemiol.* 48, 11, 1379-1390
- Foster W, Carruthers D, Lip GY, Blann AD (2010) Inflammatory cytokines, endothelial markers and adhesion molecules in rheumatoid arthritis: effect of intensive anti-inflammatory treatment. *J. Thromb Thrombolysis.* 29, 4, 437-442
- Fransen J, Creemers MC, van Riel PL (2004) Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology. (Oxford)* 43, 10, 1252-1255
- Frisch A, Toeller M, Müller-Wieland D (2010) Ernährungserhebungsmethoden in der Ernährungsepidemiologie. *Diabetologie.* 5, 301-308
- Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Tureson C, O'Fallon WM, Matteson EL (2003) Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 48, 1, 54-58
- Gabriel HHW, Müller HJ, Kindermann W (2000) Die Akute-Phase-Reaktion. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin.* 51, 1, 31
- Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM (1999) The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum.* 42, 3, 415-420
- Galarraga B, Ho M, Youssef HM, Hill A, McMahon H, Hall C, Ogston S, Nuki G, Belch JJ (2008) Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology. (Oxford)* 47, 5, 665-669
- Gambhir JK, Lali P, Jain AK (1997) Correlation between blood antioxidant levels and lipid peroxidation in rheumatoid arthritis. *Clin Biochem.* 30, 4, 351-355
- Geiler T, Lorenz H-M, Kalden JR, Manger B (1997) Pathogenese der rheumatoiden Arthritis. *Med. Klin. (Munich)* 92, 6, 347-353

- Gelderman KA, Hultqvist M, Olsson LM, Bauer K, Pizzolla A, Olofsson P, Holmdahl R (2007) Rheumatoid arthritis: the role of reactive oxygen species in disease development and therapeutic strategies. *Antioxid. Redox. Signal.* 9, 10, 1541-1567
- Genth E (2002) Rheumatoide Arthritis. *J Lab Med.* 26, 3-4, 130-136
- Geusens P, Wouters C, Nijs J, Jiang Y, Dequeker J (1994) Long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A 12-month, double-blind, controlled study. *Arthritis Rheum.* 37, 6, 824-829
- Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, Alamanos Y, Kostara C, Tselepis AD, Drosos AA (2006) Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment--a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther.* 8, 3, R82
- Gheorghe KR, Korotkova M, Catrina AI, Backman L, af KE, Claesson HE, Radmark O, Jakobsson PJ (2009) Expression of 5-lipoxygenase and 15-lipoxygenase in rheumatoid arthritis synovium and effects of intraarticular glucocorticoids. *Arthritis Res. Ther.* 11, 3, R83
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Peeters AJ, de Jonge-Bok JM, Mallee C, de Beus WM, de Sonnaville PB, Ewals JA, Breedveld FC, Dijkmans BA (2007) Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 146, 6, 406-415
- Gohlke H (2006) Risikostratifizierung mit unterschiedlichen Score-Systemen. ESC-SCORE, Framingham-Risk-Score, PROCAM und CARRISMA. *Clin Res Cardiol. Suppl* 1, 139-148
- Goldberg RJ, Katz J (2007) A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain.* 129, 1-2, 210-223
- Gonzalez-Gay MA, Gonzales-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Filloy JA, Ollier WE, Martin J, Liorca J (2007) HLA-DRB 1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 57, 125-132
- Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D (2005) Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann. Rheum. Dis.* 64, 11, 1595-1601
- Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP (2002) Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum.* 46, 8, 2010-2019
- Goodwin BL, Pendleton LC, Levy MM, Solomonson LP, Eichler DC (2007) Tumor necrosis factor-alpha reduces argininosuccinate synthase expression and nitric oxide production in aortic endothelial cells. *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol.* 293, 2, 1115-1121
- Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA (2005) Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 3, 1, 55-59
- Greenwald RA (1991) Oxygen radicals, inflammation, and arthritis: pathophysiological considerations and implications for treatment. *Semin. Arthritis Rheum.* 20, 4, 219-240

- Grimble RF, Howell WM, O'Reilly G, Turner SJ, Markovic O, Hirrell S, East JM, Calder PC (2002) The ability of fish oil to suppress tumor necrosis factor alpha production by peripheral blood mononuclear cells in healthy men is associated with polymorphisms in genes that influence tumor necrosis factor alpha production. *Am. J. Clin. Nutr.* 76, 2, 454-459
- Gromnica-Ihle E, Ganser G, Genth E (2001) Neue Erkenntnisse zum klinischen Verlauf ("outcome") rheumatischer Erkrankungen. *Internist.* 42, 2, 237-239
- Guesnet P, Alessandri JM, Vancassel S, Zamaria N (2004) Analysis of the 2nd symposium "Anomalies of fatty acids, ageing and degenerating pathologies". *Reprod. Nutr. Dev.* 44, 3, 263-271
- Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le BE, Cantagrel A, Chary-Valckenaere I, Euler-Ziegler L, Flipo RM, Juvin R, Behier JM, Fautrel B, Masson C, Coste J (2005) Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann. Rheum. Dis.* 64, 10, 1427-1430
- Habermehl G, Hammann P, Krebs H, Ternes W (2008) Eicosanoide (Prostaglandine, Prostacycline, Thromboxane und Leukotriene) In: Habermehl G, Hammann P, Krebs H, Ternes W. *Naturstoffchemie*. 3. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 579-600
- Hahn A, Schuchardt JP (2009) Selen. *DLR.* 105, 386-394
- Hahn A, Ströhle A (2007) Nahrungsergänzungsmittel und diätetische Lebensmittel - Teil 2: Ernährungswissenschaftliche Aspekte. *DAZ.* 18, 64-75
- Hahn A, Ströhle A (2004) Omega-3-Fettsäuren - Prävention degenerativer Erkrankungen. *Chem. Unserer Zeit.* 38, 310-318
- Han C, Zhao N, Rahman MU, Doyle MK, Bala MV (2008) A case-control study of anaemia in patients with rheumatoid arthritis treated with disease-modifying antirheumatic drugs in an adult population in the US: prevalence and impact on healthcare utilisation. *J Med. Econ.* 11, 2, 255-264
- Hansen GV, Nielsen L, Kluger E, Thyssen M, Emmertsen H, Stengaard-Pedersen K, Hansen EL, Unger B, Andersen PW (1996) Nutritional status of Danish rheumatoid arthritis patients and effects of a diet adjusted in energy intake, fish-meal, and antioxidants. *Scand. J. Rheumatol.* 25, 5, 325-330
- Harris WS, Sands SA, Windsor SL, Ali HA, Stevens TL, Magalski A, Porter CB, Borkon AM (2004) Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation.* 21; 110, 12, 1645-1649
- Harris WS (1997) n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 65, Suppl 5, 1645-1654
- Harten P (2005) Folsäure zur Reduktion der Methotrexat-Toxizität. *Z. Rheumatol.* 64, 5, 353-358
- Hartl PW (1992) Rheumatoide Arthritis. In: Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller HD. *Lehrbuch der inneren Medizin*. 3. Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 599-618

- Harvey J, Lotze M, Stevens MB, Lambert G, Jacobson D (1981) Rheumatoid arthritis in a Chippewa Band. I. Pilot screening study of disease prevalence. *Arthritis Rheum.* 24, 5, 717-721
- Hassan MQ, Hadi RA, Al-Rawi ZS, Padron VA, Stohs SJ (2001) The glutathione defense system in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Appl Toxicol.* 21, 1, 69-73
- Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, Bray T, Dickinson A, Frei B, Jialal I, Johnston CS, Kelly FJ, Kraemer K, Packer L, Parthasarathy S, Sies H, Traber MG (2005) Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes. *Am. J. Clin. Nutr.* 81, 4, 736-745
- Hawkins CL, Davies MJ (1998) Degradation of hyaluronic acid, poly- and monosaccharides, and model compounds by hypochlorite: evidence for radical intermediates and fragmentation. *Free Radic. Biol. Med.* 24, 9, 1396-1410
- He W, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Laufer S, Di Battista JA (2002) Synthesis of interleukin 1beta, tumor necrosis factor-alpha, and interstitial collagenase (MMP-1) is eicosanoid dependent in human osteoarthritis synovial membrane explants: interactions with antiinflammatory cytokines. *J. Rheumatol.* 29, 3, 546-553
- Heinle K, Adam A, Gradl M, Wiseman M, Adam O (1997) Selenkonzentration in den Erythrozyten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Med. Klin.* 92, Suppl 3, 29-31
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T (1990) Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem. J.* 265, 621-636
- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 58, 1, 15-25
- Helmy M, Shohayeb M, Helmy MH, el-Bassiouni EA (2001) Antioxidants as adjuvant therapy in rheumatoid disease. A preliminary study. *Arzneimittelforschung.* 51, 4, 293-298
- Hennigan S, Kavanaugh A (2008) Interleukin-6 inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 4, 4, 767-775
- Hernandez AM, Liang MH, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Roberts WN, Hennekens CH, Speizer FE (1990) Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* 1, 4, 285-291
- Herold M, Böser V, Schirmer M (2004) Biologika in der Rheumatologie. *J. Mineral. Stoffwechs.* 11, 3, 35-37
- Heseker H, Stahl A (2010) Vitamin A: Physiologie, Funktionen, Vorkommen, Referenzwerte und Versorgung in Deutschland. *Ernährungs Umschau.* 9, 481-489
- Heseker H, Kohlmeier M, Schneider R (1993) Lipid-Adjustierung von α -Tocopherolkonzentrationen im Plasma. *Z. Ernährungswiss.* 32, 219-228
- Hitchon CA, El-Gabalawy HS (2004) Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 6, 6, 265-278
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Mahrer PR, Sevanian A, Liu CR, Liu CH, Hwang J, Selzer RH, Azen SP; VEAPS Research Group (2002) Alpha-tocopherol supplementation in healthy individuals reduces low-density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis: the Vitamin E Atherosclerosis Prevention Study (VEAPS). *Circulation.* 106, 12, 1453-1459

- Homaidan FR, Chakroun I, Haidar HA, El-Sabban ME (2002) Protein regulators of eicosanoid synthesis: role in inflammation. *Curr. Protein Pept. Sci.* 3, 4, 467-484
- Homocysteine Studies Collaboration (2002) Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 288, 16, 2015-2022
- Honkanen V, Konttinen YT, Sorsa T, Hukkanen M, Kempainen P, Santavirta S, Saari H, Westermarck T (1991) Serum zinc, copper and selenium in rheumatoid arthritis. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* 5, 4, 261-263
- Honkanen V, Konttinen YT, Mussalo-Rauhamaa H (1989) Vitamins A and E, retinol binding protein and zinc in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 7, 5, 465-469
- Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD (2000) Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes : 5-year follow-up of the Hoorn Study. *Circulation.* 101, 13, 1506-1511
- Hornung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH (2004) Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *J. Rheumatol.* 31, 12, 2374-2381
- Horrobin DF (1987) Low prevalences of coronary heart disease (CHD), psoriasis, asthma and rheumatoid arthritis in Eskimos: are they caused by high dietary intake of eicosapentaenoic acid (EPA), a genetic variation of essential fatty acid (EFA) metabolism or a combination of both? *Med. Hypotheses.* 22, 4, 421-428
- Horwitt MK, Harvey CC, Dahm CH, Searcy MT (1972) Relationship between tocopherol and serum lipid levels for determination of nutritional adequacy. *Ann NY Acad Sci.* 203, 223-236
- Howe P, Meyer B, Record S, Baghurst K (2006) Dietary intake of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids: contribution of meat sources. *Nutrition.* 22, 1, 47-53
- Huang H, Mai W, Liu D, Hao Y, Tao J, Dong Y (2008) The oxidation ratio of LDL: a predictor for coronary artery disease. *Dis Markers.* 24, 6, 341-349
- Hudert CA, Weylandt KH, Lu Y, Wang J, Hong S, Dignass A, Serhan CN, Kang JX (2006) Transgenic mice rich in endogenous omega-3 fatty acids are protected from colitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 30, 11276-11281
- Hutadilok N, Smith MM, Ghosh P (1991) Effects of hydrogen peroxide on the metabolism of human rheumatoid and osteoarthritic synovial fibroblasts in vitro. *Ann. Rheum. Dis.* 50, 4, 219-226
- Igari T, Kaneda H, Horiuchi S, Ono S (1982) A remarkable increase of superoxide dismutase activity in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 162, 282-287
- Innis SM (2008) Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain research.* 1237, 35-43
- International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease (1998) Coronary heart disease. Reducing the risk. The scientific background for primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 8, 205-271

- Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP (1999) Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 99, 24, 3092-3095
- Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA, Petersson I, Lindqvist E, Saxne T, Geborek P (2007) Treatment with TNF-blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 66, 670-675
- James M, Proudman S, Cleland L (2010) 3rd International Immunonutrition Workshop. Session 3: Fatty acids and the immune system, Fish oil and rheumatoid arthritis: past, present and future. *Proc Nutr Soc.* 69, 316-323
- James M, Cleland L (1997) Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 27, 2, 85-97
- Jana B, Kozłowska A, Andronowska A, Jedlińska-Krakowska M (2008) The effect of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin (IL)-1 beta and IL-6 on chorioamnion secretion of prostaglandins (PG)F2 alpha and E2 in pigs. *Reprod. Biol.* 8, 1, 57-68
- Jääntti J, Vapaatalo H, Seppälä E, Ruutsalo H-M, Isomäki H (1991) Treatment of rheumatoid arthritis with fish oil, selenium, vitamins A and E, and placebo. *Scand. J. Rheumatol.* 20, 225
- Jaswal S, Mehta HC, Sood AK, Kaur J (2003) Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant therapy. *Clin. Chim. Acta.* 338, 1-2, 123-129
- Jha P, Flather M, Lonn E, Farkouh M, Yusuf S (1995) The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. A critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Ann Intern Med.* 123, 11, 860-872
- Jiang Q, Yin X, Lill MA, Danielson ML, Freiser H, Huang J (2008) Long-chain carboxychromanols, metabolites of vitamin E, are potent inhibitors of cyclooxygenases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 51, 20464-20469
- Jump DB (2002) The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J. Biol. Chem.* 277, 11, 8755-8758
- Kallberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, Pedersen M, Padyukov L, Garred P, Frisch M, Karlsson EW, Klareskog L, Alfredsson L (2009) Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis; Results from two Scandinavian case-control studies. *Ann. Rheum. Dis.* 68, 2, 222-227
- Kalra R, Singh SP, Savage SM, Finch GL, Sopori ML (2000) Effects of cigarette smoke on immune response: chronic exposure to cigarette smoke impairs antigen-mediated signaling in T cells and depletes IP3-sensitive Ca(2+) stores. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293, 1, 166-171
- Kaltwasser JP (2009) Therapie der chronischen Entzündungsanämie - Eisen, Bluttransfusionen oder Erythropoetin? *Akt. Rheumatol.* 34, 109-115
- Kamanli A, Naziroglu M, Aydılek N, Hacıevliyagil C (2004) Plasma lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Biochem. Funct.* 22, 53-57
- Kang JX, Weylandt KH (2008) Modulation of inflammatory cytokines by omega-3 fatty acids. *Subcell. Biochem.* 49, 133-143

- Kaplan MJ (2006) Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 18, 3, 289-297
- Karatas F, Ozates I, Canatan H, Halifeoglu I, Karatepe M, Colakt R (2003) Antioxidant status & lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. *Indian J. Med. Res.* 118, 178-181
- Karlson EW, Shadick NA, Cook NR, Buring JE, Lee IM (2008) Vitamin E in the primary prevention of rheumatoid arthritis: the Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 59, 11, 1589-1595
- Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F (2004) Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum.* 50, 11, 3458-3467
- Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Grodstein F (2003) Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 48, 11, 3055-3060
- Kary S, Burmester G-R (2002) Therapie der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen mit Biologika. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 45, 9, 671-676
- Katan MB, Deslypere JP, van Birgelen APJM, Penders M, Zegwaard M (1997) Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study. *J. Lipid Res.* 38, 2012-2022
- Kaufmann J, Kielstein V, Kilian S, Stein G, Hein G (2003) Relation between body mass index and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 30, 11, 2350-2355
- Kavanaugh A (1994) Dyslipoproteinaemia in a subset of patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 53, 8, 551-552
- Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y (2008) Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 26, 5, 814-819
- Keffer J, Probert L, Cazlaris H, Georgopoulos S, Kaslaris E, Kioussis D, Kollias G (1991) Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J.* 10, 13, 4025-4031
- Keil U, Fitzgerald A, Gohlke H, Wellmann J, Hense H (2005) Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. *Deutsches Ärzteblatt.* 102, 25, 1808-1812
- Kelley DS, Siegel D, Vemuri M, Mackey BE (2007) Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men. *Am. J. Clin. Nutr.* 86, 2, 324-333
- Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ, Schmidt PC, Ferretti A, Erickson KL, Yu R, Chandra RK, Mackey BE (1999) Docosahexaenoic acid ingestion inhibits natural killer cell activity and production of inflammatory mediators in young healthy men. *Lipids.* 34, 4, 317-324
- Keyßer G (2001) Gibt es sinnvolle Diätvorschläge für Patienten mit rheumatoider Arthritis? *Z. Rheumatol.* 60, 17-27

- Khanapure SP, Garvey DS, Janero DR, Letts LG (2007) Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Curr. Top. Med. Chem.* 7, 3, 311-340
- Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, Grunfeld C (2004) Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J. Lipid Res.* 45, 7, 1169-1196
- Kiefer I, Rieder A (2001) Homocystein und Hyperhomocysteinämie. *J. Kardiol.* 8, 3, 58-63
- Kim WU, Cho ML, Jung YO, Min SY, Park SW, Min DJ, Yoon JH, Kim HY (2004) Type II collagen autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Am. J Med Sci.* 327, 4, 202-211
- Kjeldsen-Kragh J, Lund JA, Riise T, Finnanger B, Haaland K, Finstad R, Mikkelsen K, Forre O (1992) Dietary omega-3 fatty acid supplementation and naproxen treatment in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 19, 10, 1531-1536
- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, Ronnelid J, Harris HE, Ulfgren AK, Rantapaa-Dahlqvist S, Eklund A, Padyukov L, Alfredsson L (2006) A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 54, 1, 38-46
- Kleist P (2009) Das Intention-to-Treat-Prinzip. *Schweiz Med Forum.* 9, 25, 450-453
- Knapp HR (1997) Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am. J. Clin. Nutr.* 65, Suppl 5, 1687-1698
- Knekt P, Heliovaara M, Aho K, Alfthan G, Marniemi J, Aromaa A (2000) Serum selenium, serum alpha-tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* 11, 4, 402-405
- Kofler S, Nickel T, Weis M (2005) Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clin Sci (Lond).* 108, 205-213
- Kolarz G, Scherak O, El Shohoumi M, Blankenhorn B (1990) Hochdosiertes Vitamin E bei chronischer Polyarthrit. *Akt. Rheumatol.* 15, 233-237
- Koletzko B, Demmelmair H, Winkler C, Larqué E (2007) Empfehlenswerte Aufnahme langkettiger Omega-3-Fettsäuren in Schwangerschaft und Stillzeit. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin.* 3, 9-12
- Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R (2000) Response to methotrexate treatment in association with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 43, 14-21
- Kremer JM (2000) n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am. J. Clin. Nutr.* 71, Suppl 1, 349-351
- Kremer JM, Bigaouette J (1996) Nutrient intake of patients with rheumatoid arthritis is deficient in pyridoxine, zinc, copper, and magnesium. *J. Rheumatol.* 23, 6, 990-994
- Kremer JM, Lawrence DA, Petrillo GF, Litts LL, Mullaly PM, Rynes RI, Stocker RP, Parhami N, Greenstein NS, Fuchs BR et al. (1995) Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates. *Arthritis Rheum.* 38, 8, 1107-1114

- Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, DiGiacomo R, Rynes R, Bartholomew LE, Sherman M (1990) Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum.* 33, 6, 810-820
- Kremer JM, Jubiz W, Michalek A, Rynes RI, Bartholomew LE, Bigaouette J, Timchalk M, Beeler D, Lininger L (1987) Fish-oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A double-blinded, controlled, crossover study. *Ann. Intern. Med.* 106, 4, 497-503
- Kremer JM, Bigaouette J, Michalek AV, Timchalk MA, Lininger L, Rynes RI, Huyck C, Ziernski J, Bartholomew LE (1985) Effects of manipulation of dietary fatty acids on clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1, 8422, 184-187
- Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE (2004) Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 50, 11, 3450-3457
- Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. Nutrition Committee (2002) Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation.* 106, 21, 2747-2757
- Krjukov AA, Semenkova GN, Cherenkevich SN, Gerein V (2006) Activation of redox-systems of monocytes by hydrogen peroxide. *Biofactors.* 26, 4, 283-292
- Kromann N, Green A (1980) Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med. Scand.* 208, 5, 401-406
- Krüger K, Gromnica-Ihle E (2008) Systemische medikamentöse Therapie. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg.) *Interdisziplinäre klinische Rheumatologie.* 2. Aufl. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 201-224
- Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, Itonaga I, Fujikawa Y, Athanasou NA (2003) Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone.* 32, 1, 1-7
- Kuipers JG, Zeidler H (2008) Seropositive chronische Polyarthrit. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg.) *Interdisziplinäre klinische Rheumatologie.* 2. Aufl. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 497-536
- Laidlaw M, Holub BJ (2003) Effects of supplementation with fish oil-derived n-3 fatty acids and gamma-linolenic acid on circulating plasma lipids and fatty acid profiles in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 77, 1, 37-42
- Landewé RB, van den Borne BE, Breedveld FC, Dijkmans BA (2000) Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet.* 6, 355, 9215, 1616-1617
- Landino LM, Crews BC, Timmons MD, Morrow JD, Marnett LJ (1996) Peroxynitrite, the coupling product of nitric oxide and superoxide, activates prostaglandin biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93, 26, 15069-15074
- Langer HE (2007) Entzündlich-rheumatische Erkrankungen und kardiovaskuläres Risiko: ernährungsmedizinische Aspekte. *Akt Rheumatol.* 32, 202-207
- Lau CS, Morley KD, Belch JJ (1993a) Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis -a double-blind placebo controlled study. *Br. J. Rheumatol.* 32, 11, 982-989

- Lau E, Symmons D, Bankhead C, MacGregor A, Donnan S, Silman A (1993b) Low prevalence of rheumatoid arthritis in the urbanized Chinese of Hong Kong. *J. Rheumatol.* 20, 7, 1133-1137
- Laufer S (2002) Biochemie und Mediatoren der Entzündung. In: Laufer S, Gay S, Brune K (Hrsg.). *Rheumatische Erkrankungen und Entzündung: Von den molekularen Grundlagen zur medikamentösen Therapie.* Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 17-57
- Lawrence JS (1970) Heberden Oration, 1969. Rheumatoid arthritis--nature or nurture? *Ann. Rheum. Dis.* 29, 4, 357-379
- Lee DM, Weinblatt ME (2001) Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 358, 9285, 903-911
- Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Seo HS, Song GG (2000) Lipoprotein(a) and lipids in relation to inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 19, 4, 324-325
- Leeb BF, Sautner J, Andel I, Rintelen B (2006) Intravenous application of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis. The ORA-1 trial. An open pilot study. *Lipids.* 41, 1, 29-34
- Leeb BF, Machold KP, Smolen JS (1996) Diagnose und Therapie der chronischen Polyarthritiden. *Radiologe.* 36, 8, 657-662
- Lessing PH, Delmenico S (2007) Die erhöhte Blutsenkungsreaktion. *Schweiz Med Forum.* 7, 765-769
- Li P, Schwarz EM (2003) The TNF-alpha transgenic mouse model of inflammatory arthritis. *Springer Semin. Immunopathol.* 25, 1, 19-33
- Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E, Koumantaki Y, Giziaki E, Papazoglou S, Mantzoros CS (1999) Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am. J. Clin. Nutr.* 70, 6, 1077-1082
- Linos A, Kaklamani E, Kontomerkos A, Koumantaki Y, Gazi S, Vaiopoulos G, Tsokos GC, Kaklamani P (1991) The effect of olive oil and fish consumption on rheumatoid arthritis--a case control study. *Scand J Rheumatol.* 20, 6, 419-426
- Linseisen J, Schulze MB, Saadatian-Elahi M, Kroke A, Miller AB, Boeing H (2003) Quantity and quality of dietary fat, carbohydrate, and fiber intake in the German EPIC cohorts. *Ann. Nutr. Metab.* 47, 1, 37-46
- Lipsky PE (2006) Interleukin-6 and rheumatic diseases. *Arthritis Res. Ther.* 8, Suppl 2, S4
- Listing J, Strangfeld, Kary S, Rau R, von Hinüber U, Stoyanova-Scholz M, Gromnica-Ihle E, Antoni C, Herzer P, Kekow J, Schneider M, Zink A (2005) Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 52, 11, 3403-3412
- Liu YW, Medeiros LC, Revesz E, O'Dorisio TM (2000) Desaturation function does not decline after menopause in human females. *Horm. Metab Res.* 32, 1, 26-32
- Lopez Jimenez JA, Bordoni A, Hrelia S, Rossi CA, Turchetto E, Zamora NS, Biagi PL (1993) Evidence for a detectable delta-6-desaturase activity in rat heart microsomes: aging influence on enzyme activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 192, 3, 1037-1041
- Loppnow H (2001) Zytokine: Klassifikation, Rezeptoren, Wirkungsmechanismen. *Internist.* 42, 13-27

- Lu Y, Wahl LM (2005) Oxidative stress augments the production of matrix metalloproteinase-1, cyclooxygenase-2, and prostaglandin E2 through enhancement of NF-kappa B activity in lipopolysaccharide-activated human primary monocytes. *J. Immunol.* 175, 8, 5423-5429
- Lunn J, Theobald HE (2006) The health effects of dietary unsaturated fatty acids. *Nutrition Bulletin.* 31, 178-224
- Ma MHY, Scott IC, Kingsley GH, Scott DL (2010) Remission in early rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 37, 7, 1444-1453
- MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ (2000) Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 43, 1, 30-37
- MacLean CH, Mojica WA, Morton SC, Pencharz J, Hasenfeld GR, Tu W, Newberry SJ, Jungvig LK, Grossman J, Khanna P, Rhodes S, Shekelle P (2004) Effects of omega-3 fatty acids on lipids and glycemic control in type II diabetes and the metabolic syndrome and on inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, renal disease, systemic lupus erythematosus, and osteoporosis. *Evid. Rep. Technol. Assess.* 89, 1-4
- Mad P, Felder-Puig R, Gartlehner G (2008) Randomisiert kontrollierte Studien. *Wien Med Wochenschr.* 158/7-8, 234-239
- Magaro M, Zoli A, Altomonte L, Mirone L, De SP, Di MG, De LE (1992) Effect of fish oil on neutrophil chemiluminescence induced by different stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 51, 7, 877-880
- Mahajan A, Tandon VR (2004) Antioxidants and rheumatoid arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc.* 12, 139-142
- Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, Bjarnason II, Scott D, Birgisson S, Bjarnason I (2007) Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 5, 9, 1040-1045
- Maini RN, Taylor PC (2000) Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. *Annu. Rev. Med.* 51, 207-229
- Mantzioris E, Cleland LG, Gibson RA, Neumann MA, Demasi M, James MJ (2000) Biochemical effects of a diet containing foods enriched with n-3 fatty acids. *Am. J. Clin. Nutr.* 72, 1, 42-48
- Marra CA, de Alaniz MJ (1989) Influence of testosterone administration on the biosynthesis of unsaturated fatty acids in male and female rats. *Lipids.* 24, 12, 1014-1019
- Mayr M, Kiechl S, Tsimikas S, Miller E, Sheldon J, Willeit J, Witztum JL, Xu Q (2006) Oxidized low-density lipoprotein autoantibodies, chronic infections, and carotid atherosclerosis in a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 47, 2436-2443
- Mazzetti I, Grigolo B, Borzi RM, Meliconi R, Facchini A (1996) Serum copper/zinc superoxide dismutase levels in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Lab Res.* 26, 4, 245-249
- McCarty MF (1996) Fish oil and other nutritional adjuvants for treatment of congestive heart failure. *Med Hypotheses.* 46, 400-406

- Means RT (1995) Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem Cells*. 13, 1, 32-37
- Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, Leka LS, Pedrosa M, Diamond R, Schaefer EJ (1998) Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in healthy older adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 68, 2, 311-318
- Meydani SN, Endres S, Woods MM, Goldin BR, Soo C, Morrill-Labrode A, Dinarello CA, Gorbach SL (1991) Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. *J Nutr.* 121, 4, 547-555
- Meyer BJ, Mann NJ, Lewis JL, Milligan GC, Sinclair AJ, Howe PR (2003) Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids*. 38, 4, 391-398
- Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Merlino L, Mudano AS, Burma M, Folsom AR, Saag KG (2002) Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 46, 1, 83-91
- Mohammed BS, Sankarappa S, Geiger M, Sprecher H (1995) Reevaluation of the pathway for the metabolism of 7,10,13, 16-docosatetraenoic acid to 4,7,10,13,16-docosapentaenoic acid in rat liver. *Arch. Biochem. Biophys.* 317, 1, 179-184
- Morgan SL, Anderson AM, Hood SM, Matthews PA, Lee JY, Alarcon GS (1997) Nutrient intake patterns, body mass index, and vitamin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 10, 1, 9-17
- Mori TA, Woodman RJ, Burke V, Puddey IB, Croft KD, Beilin LJ (2003) Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Radic Biol Med.* 35, 772-781
- Moritz F, Wagner U, Distler O, Seidel W, Gay S, Häntzschel H (2005) Kardiovaskuläre Manifestationen bei Rheumatoider Arthritis. *Z. Rheumatol.* 64, 222-228
- Müller MJ, Westenhöfer J, Bosy-Westphal A, Löser C, Selberg O (2007) Ernährungsmedizinische Untersuchungen. In: Müller MJ. *Ernährungsmedizinische Praxis*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 1-195
- Munteanu A, Zingg JM, Azzi A (2004) Anti-atherosclerotic effects of vitamin E--myth or reality? *J. Cell Mol. Med.* 8, 1, 59-76
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting (2008) Mutschler Arzneimittelwirkungen. *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 9. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 236-253
- Myers GL, Rifai N, Tracy RP, Roberts WL, Alexander RW, Biasucci LM, Catravas JD, Cole TG, Cooper GR, Khan BV, Kimberly MM, Stein EA, Taubert KA, Warnick GR, Waymack PP (2004) CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation*. 110, 25, 545-549
- Narayanan K, Rajendran CP, Porkodi R, Madhavan R (2001) Late onset rheumatoid arthritis--a clinical and laboratory study. *J Assoc Physicians India.* 49, 311-313
- Navab M, Hama SY, Reddy ST, Ng CJ, Van Lenten BJ, Laks H, Fogelman AM (2002) Oxidized lipids as mediators of coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol.* 13, 4, 363-372

- Naz SM, Symmons DP (2007) Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 21, 871-883
- Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE (2005) The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.* 52, 2, 412-420
- Nielsen GL, Faarvang KL, Thomsen BS, Teglbjaerg KL, Jensen LT, Hansen TM, Lervang HH, Schmidt EB, Dyerberg J, Ernst E (1992) The effects of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind trial. *Eur. J. Clin. Invest.* 22, 10, 687-691
- Niu K, Hozawa A, Kuriyama S, Ohmori-Matsuda K, Shimazu T, Nakaya N, Fujita K, Tsuji I, Nagatomi R (2006) Dietary long-chain n-3 fatty acids of marine origin and serum C-reactive protein concentrations are associated in a population with a diet rich in marine products. *Am. J. Clin. Nutr.* 84, 1, 223-229
- Nivsarkar M (2000) Improvement in circulating superoxide dismutase levels: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* 270, 714-716
- Nöthlings U, Hoffmann K, Bergmann M, Boeing H (2007) Fitting Portion Sizes in a Self-Administered Food Frequency Questionnaire. *J. Nutr.* 137, 2781-2786
- Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Staprans I, Grunfeld C, Feingold KR (1995) Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology.* 136, 5, 2143-2149
- Nordstrom DC, Honkanen VE, Nasu Y, Antila E, Friman C, Kontinen YT (1995) Alpha-linolenic acid in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled and randomized study: flaxseed vs. safflower seed. *Rheumatol. Int.* 14, 6, 231-234
- Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, Espat NJ (2003) NF- κ B inhibition by ω -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF- α transcription. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 284, L84 –89
- Nozaki Y, Yamagata T, Sugiyama M, Ikoma S, Kinoshita K, Funauchi M (2006) Anti-inflammatory effect of all-trans-retinoic acid in inflammatory arthritis. *Clin. Immunol.* 119, 3, 272-279
- NVS II (2008) Nationale Verzehrstudie II. Max Rubner Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, Karlsruhe (Hrsg.). Teil 1: http://www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVS_II_Abschlussbericht_Teil_1.pdf Teil 2: http://www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf (elektronische Publikation, URL am 25.08.2010)
- Oliver JE, Silman AJ (2006) Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand.J.Rheumatol.* 35, 3, 169-174
- Onder B, Kurtaran A, Kimyon S, Selcuk B, Akyuz M (2009) Association of anti-CCP positivity with serum ferritin and DAS-28. *Rheumatol. Int.* 30, 223-227
- Otterness IG (1994) The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 24, 2, 91-104
- Overby NC, Serra-Majem L, Andersen LF (2009) Dietary assessment methods on n-3 fatty acid intake: a systematic review. *Br J Nutr.* 102, 56-63

- Ozkan Y, Yardým-Akaydýn S, Sepici A, Keskin E, Sepici V, Simsek B (2007) Oxidative status in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 26, 1, 64-68
- Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L (2004) A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 50, 10, 3085-3092
- Paimela L, Kurki P, Leirisalo-Repo M, Piirainen H (1995) Gliadin immune reactivity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 13, 5, 603-607
- Paredes S, Girona J, Hurt-Camejo E, Vallve JC, Olive S, Heras M, Benito P, Masana L (2002) Antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis: association with inflammatory markers. *J. Rheumatol.* 29, 11, 2271-2277
- Park JY, Pillinger MH (2007) Interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Bull. NYU. Hosp. Jt. Dis.* 65, Suppl 1, 4-10
- Pasupathi P, Deepa M, Rani P, Sankar RR (2009) Circulating lipid peroxidation, plasma and erythrocyte antioxidant status in patients with rheumatoid arthritis. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 35, 2, 57-62
- Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, Welch A, Bingham SA, Day NE, Silman AJ (2005) Dietary beta-cryptoxanthin and inflammatory polyarthritis: results from a population-based prospective study. *Am. J. Clin. Nutr.* 82, 2, 451-455
- Pattison DJ, Silman AJ, Goodson NJ, Lunt M, Bunn D, Luben R, Welch A, Bingham S, Khaw KT, Day N, Symmons DP (2004a) Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis: prospective nested case-control study. *Ann. Rheum. Dis.* 63, 7, 843-847
- Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA, Khaw KT, Day NE, Silman AJ (2004b) Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum.* 50, 12, 3804-3812
- Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, Olsen SF, Tjonneland AM, Frisch M (2005) Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J. Rheumatol.* 32, 7, 1249-1252
- Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Raja AN, Ramdin HS, Vreugdenhil G, Breedveld FC, Swaak AJ (1996) Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann. Rheum. Dis.* 55, 3, 162-168
- Peretz A, Siderova V, Neve J (2001) Selenium supplementation in rheumatoid arthritis investigated in a double blind, placebo-controlled trial. *Scand. J. Rheumatol.* 30, 4, 208-212
- Peretz A, Neve J, Duchateau J, Famaey JP (1992) Adjuvant treatment of recent onset rheumatoid arthritis by selenium supplementation: preliminary observations. *Br. J. Rheumatol.* 31, 4, 281-282
- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitis G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT (2010) EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 69, 325-331

- Peters MJ, van H, V, Nurmohamed MT, Damoiseaux J, Tervaert JW, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE (2008) Relations between autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein, inflammation, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 35, 1495-1499
- Petersson I, Majberger E, Palm S, Larsen A (1991) Treatment of rheumatoid arthritis with selenium and vitamin E. *Scand. J. Rheumatol.* 20, 218
- Petrides PE (2007) Spurenelemente. In: Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. *Biochemie und Pathobiochemie*. 8. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 656-678
- Pichler B, Widhalm K (2004) Die Bedeutung von Omega-3-Fettsäuren bei rheumatoider Arthritis. *J. Ernährungsmed.* 6, 1, 26-29
- Plant MJ, Williams AL, O'Sullivan MM, Lewis PA, Coles EC, Jessop JD (2000) Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 43, 7, 1473-1477
- Popa C, Netea MG, Radstake T, Van der Meer JW, Stalenhoef AF, van Riel PL, Barerra P (2005) Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 64, 303-305
- Power D, Codd M, Ivers L, Sant S, Barry M (1999) Prevalence of rheumatoid arthritis in Dublin, Ireland: a population based survey. *Ir. J. Med. Sci.* 168, 3, 197-200
- Prevoo M, van't Hof M, Kuper H, Leeuwen M, van de Putte L, van Riel P (1995) Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthr Rheum.* 38, 44-48
- Priem S, Hiepe F, Appel H, Sieper J, Krause A, Rudwaleit M, Keyßer G, Volk HD, Reinke P (2008) Labor. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg.). *Interdisziplinäre klinische Rheumatologie*. 2. Aufl. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 45-77
- Rayman MP (2005) Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proc. Nutr. Soc.* 64, 4, 527-542
- Rees D, Miles EA, Banerjee T, Wells SJ, Roynette CE, Wahle KW, Calder PC (2006) Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men. *Am. J. Clin. Nutr.* 83, 2, 331-342
- Remans PH, Sont JK, Wagenaar LW, Wouters-Wesseling W, Zuijderduin WM, Jongma A, Breedveld FC, van Laar JM (2004) Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects. *Eur. J. Clin. Nutr.* 58, 6, 839-845
- Reveille JD (1998) The genetic contribution to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 10, 3, 187-200
- Rho YH, Chung CP, Oeser A, Solus J, Asanuma Y, Sokka T, Pincus T, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani A, Stein CM (2009) Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 61, 11, 1580-1585
- Ridker PM (2003) C-Reactive Protein. A simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation.* 108, 81-85
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N (2000) C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 342, 12, 836-843

- Riise T, Jacobsen BK, Gran JT (2000) Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J. Rheumatol.* 27, 6, 1386-1389
- Rintelen B, Leeb BF (2009) Krankheitsaktivitätsindizes für die rheumatoide Arthritis in der täglichen Praxis. *J Miner Stoffwechs.* 16, 1, 20-23
- Rooney T, Scherzer R, Shigenaga JK, Graf J, Imboden JB, Grunfeld C (2011) Levels of plasma fibrinogen are elevated in well-controlled rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. DOI:10.1093/rheumatology/ker011
- Ropes MW, Bennett GA, COBB S, JACOX R, Jessar RA (1957) Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis; report of a study conducted by a committee of the American Rheumatism Association. *Ann. Rheum. Dis.* 16, 118-125
- Rosell M, Wesley AM, Rydin K, Klareskog L, Alfredsson L; EIRA study group (2009) Dietary fish and fish oil and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* 20, 6, 896-901
- Ross R (1999) Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 340, 2, 115-126
- Rubbo H, O'Donnell V (2005) Nitric oxide, peroxynitrite and lipoxygenase in atherogenesis: mechanistic insights. *Toxicology.* 208, 2, 305-317
- Rühl R (2009) Retinoide, Vitamin A und Pro-Vitamin-A-Carotinoide - Regulation von Immunsystem und Allergien. *Pharm. Unserer Zeit.* 38, 2, 126-131
- Saal JG, Krimmel M, Steidle M, Gerneth F, Wagner S, Fritz P, Koch S, Zacher J, Sell S, Einsele H, Muller CA (1999) Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope. *Arthritis Rheum.* 42, 7, 1485-1496
- Sakamoto W, Fujie K, Nishihira J, Mino M, Morita I, Murota S (1991) Inhibition of PGE2 production in macrophages from vitamin E-treated rats. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 44, 2, 89-92
- Sampath H, Ntambi JM (2005) Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 25, 317-340
- Sanders TA (2000) Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am. J. Clin. Nutr.* 71, Suppl 1, 176-178
- Santos MJ, Vinagre F, Silva JJ, Gil V, Fonseca JE (2010) Cardiovascular risk profile in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of female patients. *Acta Reumatol Port.* 35, 325-332
- Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, Guillemin F, Youinou P, Le GP (1999) Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Brittany, France. *Societe de Rhumatologie de l'Ouest. J. Rheumatol.* 26, 12, 2622-2627
- Sarban S, Kocyigit A, Yazar M, Isikan UE (2005) Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation, and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Biochem.* 38, 11, 981-986
- Sarwar AB, Sarwar A, Rosen BD, Nasir K (2007) Measuring subclinical atherosclerosis: is homocysteine relevant? *Clin Chem Lab Med.* 45, 1667-1677

- Schaeffer L, Gohlke H, Muller M, Heid IM, Palmer LJ, Kompauer I, Demmelmair H, Illig T, Koletzko B, Heinrich J (2006) Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids. *Hum. Mol. Genet.* 15, 11, 1745-1756
- Schett G (2003) Die Rolle von Osteoklasten bei der arthritischen Knochenerosion. *J Mineralstoffwechsel.* 10, 3, 6-9
- Schmidt H, Walter U, Kochsiek K (1997) Bildung und Wirkungen von Stickstoffmonoxid (NO) im vaskulären System. *Internist.* 38, 5, 406-410
- Schmitz G, Ecker J (2008) The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res.* 47, 2, 147-155
- Schneider M, Lelgemann M, Abholz H, Caratti R, Flügge C, Jäniche H, Kunz R, Krüger K, Rehart S, Specker C (2007) DGRh Interdisziplinäre Leitlinie – Management der frühen rheumatoiden Arthritis
- Schneider M, Ostendorf B, Specker C (2005) Frühdiagnose einer rheumatoiden Arthritis. *Z. Rheumatol.* 64, 516-523
- Schneider R (1997) Vom Umgang mit Zahlen und Daten. Eine praxisnahe Einführung in die Statistik und Ernährungsepidemiologie. Frankfurt am Main. Umschau Zeitschriftenverlag
- Schnurr C, Adam O (2005) Langzeitergebnisse einer Ernährungsintervention bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Z. Rheumatol.* 64, Suppl 1, 64-65
- Schrauzer GN (2000) Anticarcinogenic effects of selenium. *Cell Mol. Life Sci.* 57, 13-14, 1864-1873
- Schuchardt JP, Hahn A (2008) Essenzielle Fettsäuren und Hirnfunktion bei Kindern. *DAZ.* 148, 10, 972-980
- Schulgen G, Schumacher M (2007) Intention-to-Treat-Analyse. In: Schumacher M, Schulgen. *Methodik klinischer Studien.* 2. Aufl. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 161-169
- Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW (2010) Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 376, 9746, 1094-1108
- Seeds MC, Bass DA (1999) Regulation and metabolism of arachidonic acid. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 17, 1-2, 5-26
- Serhan CN, Yacoubian S, Yang R (2008) Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. *Annu. Rev. Pathol.* 3, 279-312
- Shaabani Y, Foroughi M, Rastmanesh R, Jamshidi A, Tajik N, Assadi O (2009) Assessment of antioxidant nutrient intake and malondialdehyde plasma level in rheumatoid arthritis. *ARYA Atherosclerosis Journal.* 5, 1, 1-5
- Shapiro JA, Koepsell TD, Voigt LF, Dugowson CE, Kestin M, Nelson JL (1996) Diet and rheumatoid arthritis in women: a possible protective effect of fish consumption. *Epidemiology.* 7, 3, 256-263
- Shealy DJ, Wooley PH, Emmell E, Volk A, Rosenberg A, Treacy G, Wagner CL, Mayton L, Griswold DE, Song XY (2002) Anti-TNF-alpha antibody allows healing of joint damage in polyarthritic transgenic mice. *Arthritis Res.* 4, 5, 1-7

- Shichikawa K, Inoue K, Hirota S, Maeda A, Ota H, Kimura M, Ushiyama T, Tsujimoto M (1999) Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Kamitonda, Wakayama, Japan, 1965-1996. *Ann. Rheum. Dis.* 58, 12, 751-756
- Shovman O, Gilburd B, Zandman-Goddard G, Sherer Y, Orbach H, Gerli R, Shoenfeld Y (2005) The diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, matrix metalloproteinase-3, rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in patients with erosive and non-erosive rheumatoid arthritis. *Clin. Dev. Immunol.* 12, 3, 197-202
- Siekmeier R, Grammer T, Marz W (2008) Roles of oxidants, nitric oxide, and asymmetric dimethylarginine in endothelial function. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 13, 4, 279-297
- Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, Ollier WE (1993a) Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br. J. Rheumatol.* 32, 10, 903-907
- Silman AJ, Ollier W, Holligan S, Birrell F, Adebajo A, Asuzu MC, Thomson W, Pepper L (1993b) Absence of rheumatoid arthritis in a rural Nigerian population. *J. Rheumatol.* 20, 4, 618-622
- Silveira IG, Burlingame RW, von Muhlen CA, Bender AL, Staub HL (2007) Anti-CCP antibodies have more diagnostic impact than rheumatoid factor (RF) in a population tested for RF. *Clin. Rheumatol.* 26, 11, 1883-1889
- Simmons DL, Botting RM, Hla T (2004) Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev.* 56, 3, 387-437
- Simopoulos AP (2008) The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 233, 6, 674-688
- Simopoulos AP (2002a) Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J. Am. Coll. Nutr.* 21, 6, 495-505
- Simopoulos AP (2002b) The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed. Pharmacother.* 56, 8, 365-379
- Sioen IA, Pynaert I, Matthys C, De Backer G, Van Camp J, De Henauw S (2006) Dietary intakes and food sources of fatty acids for Belgian women, focused on n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids.* 41, 5, 415-422
- Skapenko A, Leipe J, Lipsky PE, Schulze-Koops H (2005) The role of the T cell in autoimmune inflammation. *Arthritis Res. Ther.* 7, Suppl 2, 4-14
- Skeaff CM, Hodson L, McKenzie JE (2006) Dietary-Induced Changes in Fatty Acid Composition of Human Plasma, Platelet, and Erythrocyte Lipids Follow a Similar Time Course. *J. Nutr.* 136, 565-569
- Skoldstam L, Borjesson O, Kjallman A, Seiving B, Akesson B (1992) Effect of six months of fish oil supplementation in stable rheumatoid arthritis. A double-blind, controlled study. *Scand. J. Rheumatol.* 21, 4, 178-185
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T et al. (2010) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 6, 964-975

- Sokka T, Pincus T (2009) Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J. Rheumatol.* 36, 7, 1387-1390
- Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, Farkouh ME, Setoguchi S, Greenberg JD (2010) Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 1920-1925
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, Stampfer MJ, Curhan GC (2003) Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 107, 1303-1307
- Sperling RI, Weinblatt M, Robin JL, Ravalese J, III, Hoover RL, House F, Coblyn JS, Fraser PA, Spur BW, Robinson DR (1987) Effects of dietary supplementation with marine fish oil on leukocyte lipid mediator generation and function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 30, 9, 988-997
- Sprecher H, Chen Q, Yin FQ (1999) Regulation of the biosynthesis of 22:5n-6 and 22:6n-3: a complex intracellular process. *Lipids.* 34, Suppl, 153-156
- Sprecher H, Luthria DL, Mohammed BS, Baykousheva SP (1995) Reevaluation of the pathways for the biosynthesis of polyunsaturated fatty acids. *J. Lipid Res.* 36, 12, 2471-2477
- Stamp LK, James MJ, Cleland LG (2005) Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum.* 35, 2, 77-94
- Stanger O, Dierkes J, Fowler B, Geisel J, Herrmann W, Pietrzik K, Weger M (2003) Konsensuspapier der D.A.CH.-Liga Homocystein über den rationellen klinischen Umgang mit Homocystein, Folsäure und B-Vitaminen bei kardiovaskulären und thrombotischen Erkrankungen - Richtlinien und Empfehlungen. *J. Kardiol.* 10, 5, 190-199
- Steiner G, Urowitz MB (2009) Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin. Arthritis Rheum.* 38, 5, 372-381
- Steinilber D (2002) Cyclooxygenasen - Angriffsorte nichtsteroidaler Antirheumatika. *Pharmazie in unserer Zeit.* 31, 2, 140-144
- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ (1996) Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) *Lancet.* 347, 9004, 781-786
- Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, Alfredsson L (2003) Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann. Rheum. Dis.* 62, 9, 835-841
- Stone J, Doube A, Dudson D, Wallace J (1997) Inadequate Calcium, Folic Acid, Vitamin E, Zinc and Selenium Intake in Rheumatoid Arthritis Patients: Results of a Dietary Survey. *Semin. Arthritis Rheum.* 27, 3, 180-185
- Stralin P, Marklund SL (2000) Multiple cytokines regulate the expression of extracellular superoxide dismutase in human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 151, 2, 433-441

- Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, Zink A (2009) Risk of Herpes Zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNFalpha agents. *JAMA*. 301, 7, 737-744
- Ströhle A, Wolters M, Hahn A (2005) Rheumatoide Arthritis – diätetisch beeinflussbar. *DAZ*. 21, 57-64
- Sublette ME, Segal-Isaacson CJ, Cooper TB, Fekri S, Vanegas N, Galfalvy HC, Oquendo MA, Mann JJ (2011) Validation of a food frequency questionnaire to assess intake of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with and without major depressive disorder. *J Am Diet Assoc*. 111, 1, 117-123
- Sugano M, Hirahara F (2000) Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Japan. *Am. J. Clin. Nutr.* 71, Suppl 1, 189-196
- Sullivan BL, Brown J, Williams PG, Meyer BJ (2008) Dietary validation of a new Australian food-frequency questionnaire that estimates long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids. *Br J Nutr*. 99, 3, 660-666
- Sullivan BL, Williams PG, Meyer BJ (2006) Biomarker validation of a long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid food frequency questionnaire. *Lipids*. 41, 9, 845-850
- Sun Q, Ma J, Campos H, Hankinson SE, Hu FB (2007) Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women. *Am. J. Clin. Nutr.* 86, 74-81
- Sundrarjun T, Komindr S, Archararit N, Dahlan W, Puchaiwatananon O, Angtharak S, Udomsuppayakul U, Chuncharunee S (2004) Effects of n-3 fatty acids on serum interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and soluble tumour necrosis factor receptor p55 in active rheumatoid arthritis. *J. Int. Med. Res.* 32, 5, 443-454
- Surapneni KM, Gopan C (2008) Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with rheumatoid arthritis. *Indian J Clin Biochem*. 23, 1, 41-44
- Swierkot J, Szechinski J (2006) Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol. Rep.* 58, 4, 473-492
- Symmons D (2002) Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 16, 5, 707-722
- Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, Scott D, Silman A (2002) The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology*. (Oxford) 41, 7, 793-800
- Symmons D, Harrison B (2000) Early inflammatory polyarthritis: results from the norfolk arthritis register with a review of the literature. I. Risk factors for the development of inflammatory polyarthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. (Oxford) 39, 8, 835-843
- Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DG, Silman AJ (1997) Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum.* 40, 11, 1955-1961
- Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ (1994) The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br. J. Rheumatol.* 33, 8, 735-739

- Tarp U, Overvad K, Thorling EB, Graudal H, Hansen JC (1985) Selenium treatment in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 14, 4, 364-368
- Taysi S, Polat F, Gul M, Sari RA, Bakan E (2002) Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 21, 5, 200-204
- Thomson CD (2004) Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr.* 58, 391-402
- Thurnham DI, Davies JA, Crump BJ, Situnayake RD, Davis M (1986) The use of different lipids to express serum tocopherol: lipid ratios for the measurement of vitamin E status. *Ann Clin Biochem.* 23, 514-520
- Tian H, Cronstein BN (2007) Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull. NYU. Hosp. Jt. Dis.* 65, 3, 168-173
- Trautwein EA, Hermann S (2005) Grundlagen der Ernährungsepidemiologie. In: Müller MJ, Trautwein EA. *Gesundheit und Ernährung – Public Health Nutrition.* Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart, 40-123
- Treble TM, Wootton SA, Miles EA, Mullee M, Arden NK, Ballinger AB, Stroud MA, Burdge GC, Calder PC (2003) Prostaglandin E2 production and T cell function after fish-oil supplementation: response to antioxidant cosupplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* 78, 3, 376-382
- Tulleken JE, Limburg PC, Muskiet FA, van Rijswijk MH (1990) Vitamin E status during dietary fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 33, 9, 1416-1419
- Valenzuela A, Gonzalez-Escribano MF, Rodriguez R, Moreno I, Garcia A, Nunez-Roldan A (1999) Association of HLA shared epitope with joint damage progression in rheumatoid arthritis. *Hum. Immunol.* 60, 3, 250-254
- Valesini G, Di Franco M, Spinelli FR, Scivo R (2008) Induction of remission in rheumatoid arthritis: criteria and opportunities. *Rheumatol. Int.* 29, 131-139
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J (2007) Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 39, 1, 44-84
- van der Helm-van Mil A, van der Kooij SM, Allaart CF, Toes RE, Huizinga TW (2008) A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 67, 6, 769-774
- van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH (2011) Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum.* 63, 1, 37-42
- van der Tempel H, Tulleken JE, Limburg PC, Muskiet FA, van Rijswijk MH (1990) Effects of fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 49, 2, 76-80
- van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Boers GH, Haagsma CJ, Thomas CM, De Boo TM, van de Putte LB (2002) Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology. (Oxford)* 41, 6, 658-665

- van Gaalen FA, van AJ, Huizinga TW, Schreuder GM, Breedveld FC, Zanelli E, van Venrooij WJ, Verweij CL, Toes RE, de Vries RR (2004) Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 50, 7, 2113-2121
- van Leuven SI, Franssen R, Kastelein JJ, Levi M, Stroes ES, Tak PP (2008) Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology. (Oxford)* 47, 1, 3-7
- van Tits LJ, Demacker PN, de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Stalenhoef AF (2000) alpha-tocopherol supplementation decreases production of superoxide and cytokines by leukocytes ex vivo in both normolipidemic and hypertriglyceridemic individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* 71, 2, 458-464
- van Vugt RM, Rijken PJ, Rietveld AG, van Vugt AC, Dijkmans BA (2008) Antioxidant intervention in rheumatoid arthritis: results of an open pilot study. *Clin. Rheumatol.* 27, 6, 771-775
- Vasanthi P, Nalini G, Rajasekhar G (2009) Status of oxidative stress in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 12, 1, 29-33
- Villaverde V, Balsa A, Cantalejo M, Fernández-Prada M, Madero M, Muñoz-Fernández S, Gijón-Baños J, Martín-Mola E (2000) Activity indices in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 27, 11, 2576-2581
- Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, Dugowson CE, Daling JR (1994) Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* 5, 5, 525-532
- Volker D, Fitzgerald P, Major G, Garg M (2000) Efficacy of fish oil concentrate in the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 27, 10, 2343-2346
- Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, Katsaraki A, Seferiadis K, Drosos AA (1999) Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin. Immunol.* 92, 2, 153-160
- Vuilleumier N, Bratt J, Alizadeh R, Jogestrand T, Hafstrom I, Frostegard J (2010) Anti-apoA-1 IgG and oxidized LDL are raised in rheumatoid arthritis (RA): potential associations with cardiovascular disease and RA disease activity. *Scand. J. Rheumatol.* 39, 6, 447-453
- Wagner U, Schulze-Koops H (2005) T-Lymphozyten - kontrollieren sie rheumatische Immunreaktionen? *Z. Rheumatol.* 64, 6, 377-382
- Wahle M (2009) Rheumatoide Arthritis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 134, 1745-1754
- Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C (2010) Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr. Rev.* 68, 5, 280-289
- Walwadkar SD, Suryakar AN, Katkam RV, Kumbar KM, Ankush RD (2006) Oxidative stress and calcium-phosphorus levels in rheumatoid arthritis. *Indian J Clin. Biochem.* 21, 2, 134-137
- Wanivenhaus A (2004) Operative Methoden in der orthopädischen Therapie der rheumatoiden Arthritis. *J Miner Stoffwechs.* 11, 1, 27-30
- Wang MT, Honn KV, Nie D (2007) Cyclooxygenases, prostanoids, and tumor progression. *Cancer Metastasis Rev.* 26, 3-4, 525-534

- Weber P, Raederstorff D (2000) Triglyceride-lowering effect of omega-3 LC-polyunsaturated fatty acids – A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 10, 28-37
- Welsing PM, Fransen J, van Riel PL (2005) Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 52, 2616-2624
- Westhoff G, Buttgereit F, Gromnica-Ihle E, Zink A (2008) Morning stiffness and its influence on early retirement in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 47, 7, 980-984
- Weyand CM (2000) New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology. (Oxford)* 39, Suppl 1, 3-8
- White D, Fayed S, Doube A (2006) Atherogenic lipid profiles in rheumatoid arthritis. *N. Z. Med. J.* 119, 1240, U2125
- WHO (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. WHO Technical Report Series 894. Geneva
- Wilkinson P, Leach C, Ah-Sing EE, Hussain N, Miller GJ, Millward DJ, Griffin BA (2005) Influence of alpha-linolenic acid and fish-oil on markers of cardiovascular risk in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Atherosclerosis.* 181, 1, 115-124
- Wittenborg A, Petersen G, Lorkowski G, Brabant T (1998) Wirksamkeit von Vitamin E im Vergleich zu Diclofenac-Natrium in der Behandlung von Patienten mit chronischer Polyarthrit. *Z. Rheumatol.* 57, 4, 215-221
- Wolf D (2001) Zahlen und Fakten zu Rheuma - Merkblätter Rheuma - Nr. 6.7. Deutsche Rheuma-Liga
- Wolfe F, Michaud K (2006) Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 33, 8, 1516-1522
- Wolfe F, Michaud K (1994) The clinical and research significance of the erythrocyte sedimentation rate. *J. Rheumatol.* 21, 7, 1227-1237
- Wollenhaupt J, Alten R, Backhaus M, Baerwald C, Braun J, Burkhardt H, Gaubitz M, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Kuipers J, Lorenz H-M, Manger B, Müller-Ladner U, Nüßlein HG, Pott H-G, Rubbert-Roth A, Schneider M, Specker C, Tony H-P, Krüger K (2009) Aktualisiertes Therapieschema der Rheumatoiden Arthritis. Ergebnisse eines Konsensusprozesses deutscher Rheumatologen 2009. *Akt. Rheumatol.* 34, 234-239
- Wu SJ, Liu PL, Ng LT (2008) Tocotrienol-rich fraction of palm oil exhibits anti-inflammatory property by suppressing the expression of inflammatory mediators in human monocytic cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 52, 8, 921-929
- Wu D, Hayek MG, Meydani S (2001) Vitamin E and macrophage cyclooxygenase regulation in the aged. *J. Nutr.* 131, 2, 382-388
- Wu D, Mura C, Beharka AA, Han SN, Paulson KE, Hwang D, Meydani SN (1998) Age-associated increase in PGE2 synthesis and COX activity in murine macrophages is reversed by vitamin E. *Am. J. Physiol.* 275, 3 Pt 1, 661-668
- Yazar M, Sarban S, Kocyigit A, Isikan UE (2005) Synovial fluid and plasma selenium, copper, zinc, and iron concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Biol. Trace Elem. Res.* 106, 2, 123-132

- Yildirim K, Karatay S, Melikoglu MA, Gureser G, Ugur M, Senel K (2004) Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Clin Lab Sci.* 34, 4, 423-426
- Yoo SA, Kwok SK, Kim WU (2008) Proinflammatory role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: prospects for therapeutic intervention. *Mediators. Inflamm.* 2008, 129873
- Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, Dixey J (2007) Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology. (Oxford)* 46, 2, 350-357
- Youssef AA, Wood B, Baron DN (1983) Serum copper: a marker of disease activity in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Pathol.* 36, 1, 14-17
- Zamamiri-Davis F, Lu Y, Thompson JT, Prabhu KS, Reddy PV, Sordillo LM, Reddy CC (2002) Nuclear factor-kappaB mediates over-expression of cyclooxygenase-2 during activation of RAW 264.7 macrophages in selenium deficiency. *Free Radic. Biol Med.* 32, 9, 890-897
- Zeidler H (2008) Terminologie und Klassifikation. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg.). *Interdisziplinäre klinische Rheumatologie.* 2. Aufl. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 407-416
- Zhang H, Park Y, Wu J, Chen X, Lee S, Yang J, Dellsperger KC, Zhang C (2009) Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin. Sci. (Lond)* 116, 3, 219-230
- Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH (2004) Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation. *J. Am. Coll. Nutr.* 23, 1, 71-78
- Ziegler S, Huscher D, Karberg K, Krause A, Wassenberg S, Zink A (2010) Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997-2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Ann Rheum Dis.* 69, 10, 1803-1808
- Zoli A, Altomonte L, Caricchio R, Galossi A, Mirone L, Ruffini MP, Magaro M (1998) Serum zinc and copper in active rheumatoid arthritis: correlation with interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha. *Clin. Rheumatol.* 17, 5, 378-382
- Zuijdgeest-van Leeuwen SD, Dagnelie PC, Rietveld T, van den Berg JW, Wilson JH (1999) Incorporation and washout of orally administered n-3 fatty acid ethyl esters in different plasma lipid fractions. *Br J Nutr.* 82, 6, 481-488
- Zwerina J, Redlich K, Schett G, Smolen JS (2005) Pathogenesis of rheumatoid arthritis: targeting cytokines. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1051, 716-729

8 Anhang

Inhaltsverzeichnis

A1	Zeitungsartikel in der Hannoverschen Allgemeinen Zeitung vom 03.05.2008.....	194
A2	Probandeninformation, Datenschutz- und Einwilligungserklärung.....	195
A3	CRF Screening.....	203
A4	CRF t0.....	213
A5	HAQ.....	220
A6	RADAI.....	223
A7	Allgemeine Empfehlungen zur Umsetzung der fleischarmen Ernährung.....	225
A8	SCORE-Deutschland-Risikotabellen.....	230
A9	Parameter.....	231
A9.1	Blutdruck und Herzfrequenz.....	231
A9.2	Homocystein.....	232
A9.3	PAI-1.....	232
A9.4	oxLDL.....	232
A9.5	Parameter zur subjektiven Beurteilung der Krankheitsaktivität.....	233

A1 Zeitungartikel in der Hannoverschen Allgemeinen Zeitung vom 03.05.2008

Studie zu Omega-3 und Arthritis

Der häufige Verzehr von rotem Fleisch kann das Risiko erhöhen, an einer Gelenkentzündung (rheumatoide Arthritis) zu erkranken. Eine fleischarme Diät kann sich dagegen positiv auswirken. Mit einer Studie will das Institut für Lebensmittelwissenschaft und Ökotrophologie der Leibniz Universität Hannover jetzt untersuchen, ob sich der Verzehr von Omega-3-Fettsäuren, Vitaminen und Spurenelementen im Rahmen einer solchen fleischarmen Diät bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder chronischer Polyarthritis positiv auf die Dauer der morgendlichen Steifigkeit und der Gelenkschmerzen auswirkt.

Gesucht werden Teilnehmer mit einer bereits diagnostizierten Arthritis, die zwischen 20 und 75 Jahren alt sind. Während der zwölf Wochen dauernden Studie erhalten die Probanden täglich drei Kapseln mit mit Omega-3-Fettsäuren, Vitamin A, Vitamin E, Kupfer und Selen oder ein Placebo. Die Studie beginnt zu zwei Zeitpunkten: Ende Mai und Anfang Juni. Interessenten können sich ab sofort von 9 bis 16 Uhr telefonisch unter (05 11) 7 62 57 55 oder per E-Mail an janina.postler@lw.uni-hannover.de melden. ze

A2 Probandeninformation, Einwilligungs- und Datenschutzerklärung

Information für Studienteilnehmer / innen

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

wir freuen uns, dass Sie sich für eine Teilnahme an unserer Ernährungsstudie interessieren. Dies ist wichtig, da durch die Bereitschaft von Freiwilligen neue Erkenntnisse über die Wirkung von Nahrungsinhaltsstoffen auf die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis gewonnen werden können. In der geplanten Studie mit dem Titel:

„Einfluss einer Nährstoffsupplementierung auf die Krankheitsaktivität von Patienten mit rheumatoider Arthritis“

soll untersucht werden, inwieweit sich der Verzehr von Omega-3-Fettsäuren und Antioxidanzien (Vitamin E, Kupfer, Selen) im Rahmen einer fleischarmen Ernährung bei Personen mit rheumatoider Arthritis u.a. auf die Gelenke, Dauer der Morgensteifigkeit oder Schmerzen auswirkt.

Diese Untersuchung wird unter Berücksichtigung aller ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Anforderungen an Studien in der Europäischen Gemeinschaft durchgeführt. Der Leiter dieser Studie, Prof. Dr. A. Hahn, übernimmt die Verantwortung für die ordnungsgemäße Durchführung der Untersuchung.

Die vorliegende Probandeninformation unterrichtet Sie über das Ziel und den Ablauf dieser Untersuchung. Ihr Prüfarzt und Studienbetreuer beantwortet Ihnen gerne alle Fragen, die Sie zu den nachfolgenden Informationen möglicherweise haben.

Wissenschaftlicher Hintergrund zur Durchführung der Studie

Die rheumatoide Arthritis ist mit Abstand die häufigste Form der entzündlichen Gelenkerkrankungen, wobei Frauen im Schnitt 2- bis 3-mal häufiger betroffen sind als Männer. Die dauerhafte Einnahme der gängigen Medikamente zur Linderung der Symptome bei rheumatoider Arthritis ist mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Aus diesem Grund gewinnen ergänzende, nebenwirkungsfreie Maßnahmen auf Nährstoffbasis immer mehr an Bedeutung. Ein modifiziertes Ernährungsverhalten und die gezielte Einnahme einzelner Nährstoffe können dazu beitragen, die rheumatoide Arthritis positiv zu beeinflussen.

Eine günstige Ernährungsweise wäre in diesem Zusammenhang eine fleischarme Ernährung (insb. mit einem Verzicht auf Fleisch, Wurstwaren und Eier). Die Besonderheit bei dieser Kostform besteht darin, dass die Zufuhr der so genannten Arachidonsäure gering ist. Die Arachidonsäure ist eine Vorstufe von Entzündungsstoffen (Eicosanoide), die unmittelbar das Entzündungsgeschehen und damit die Ausprägung der Krankheitssymptome beeinflussen.

Im Falle einer geringen Zufuhr an Arachidonsäure können die entzündlichen Prozesse gemildert werden.

Auch der gezielte Verzehr einzelner Nährstoffe kann eine Verbesserung der rheumatoiden Arthritis bewirken. So haben verschiedene Studien gezeigt, dass beispielsweise die Gabe von Omega-3-Fettsäuren zu günstigen Effekten führt. Omega-3-Fettsäuren kommen natürlicherweise in fettreichen Fischen wie z.B. Hering, Makrele und Lachs vor. Mit der Einnahme dieser Fettsäuren konnten eine bessere Beweglichkeit befallener Gelenke, ein Rückgang der Morgensteifigkeit sowie eine Abnahme von Schmerzen und Entzündungsstoffen im Blut erreicht werden.

Gleichzeitig kann durch die Omega-3-Fettsäuren in dem Nährstoffpräparat ein zusätzlicher Nutzen im Bezug auf das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen angenommen werden.

Ähnlich wie die Omega-3-Fettsäuren haben auch Antioxidanzien einen hemmenden Einfluss auf die Entstehung von entzündungsfördernden Substanzen im Körper. Zu den Antioxidanzien gehören verschiedene Vitamine und Spurenelemente wie beispielsweise Vitamin E, Kupfer und Selen. Die Körpergewebe werden durch Antioxidanzien vor freien Radikalen und Entzündungsprozessen geschützt.

In diesem Zusammenhang steht auch die von uns geplante Studie: Hier soll untersucht werden, wie sich die Gabe von Omega-3-Fettsäuren und Antioxidanzien kombiniert mit einer fleischarmen Ernährung auf die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis auswirkt. Im Vordergrund steht hierbei die Untersuchung der geschwollenen und druckempfindlichen Gelenke, die Morgensteifigkeit und Schmerzen sowie verschiedene Blutparameter.

Was wird gemacht?

Um die Wirkung der Omega-3-Fettsäuren und Antioxidanzien auf die Krankheitsaktivität zu überprüfen, bekommen etwa 100 freiwillige Frauen und Männer mit einer diagnostizierten rheumatoiden Arthritis für **3 Monate** ein Nahrungsergänzungsmittel bzw. ein entsprechendes Placebopräparat (Produkt ohne Nährstoffe). Zusätzlich sollen sich alle Probanden während der gesamten Interventionsphase an allgemeine Ernährungsempfehlungen hinsichtlich einer fleischarmen Ernährung halten. Die Probanden werden im Wesentlichen darauf hingewiesen, einen übermäßigen Verzehr von fettreichem Fleisch, Fleischprodukten, Wurstwaren, Innereien sowie fettreichem Käse und insbesondere Eiern zu vermeiden. Ein hoher Verzehr von Gemüse, Obst, Fisch, fettarmen Milchprodukten und Vollkornprodukten gilt hingegen als sehr empfehlenswert. Nähere Information zur Umsetzung der Ernährungsempfehlungen erhalten die Probanden dann am ersten Untersuchungstag.

Zu Beginn, nach 6 und nach 12 Wochen wird dann jeweils die Krankheitsaktivität und Beweglichkeit der Gelenke durch ärztliche Untersuchungen und Fragebögen erfasst.

Die Studienteilnehmer werden in zwei Gruppen von je 50 Personen eingeteilt. Während eine Gruppe in der Studie das Testprodukt (Verum) erhält, nimmt die andere zum Vergleich ein unwirksames Scheinprodukt (Placebo) zu sich. Die Zuordnung der einzelnen

Studienteilnehmer zu den unterschiedlichen Interventionsgruppen wird nach dem Zufallsprinzip per Losverfahren bestimmt. Die Anforderungen an wissenschaftliche Studien erfordern, dass weder die Studienteilnehmer noch die Durchführenden wissen, welcher Teilnehmer welches Präparat erhält.

Ausführlicher Studienablauf und -durchführung

Bei bestehendem Interesse an der Teilnahme dieser Untersuchung, wird Sie die Studienbetreuerin, Janina Postler, oder Ihr behandelnder Rheumatologe über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Untersuchung eingehend informieren. Wenn Sie mit den Teilnahmebedingungen einverstanden sind, erfolgt die **Voruntersuchung** (Screeninguntersuchung). In dieser wird Ihr Rheumatologe überprüfen, ob Sie die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien (siehe unten) bezüglich der rheumatoiden Arthritis erfüllen. Zusätzlich erhalten Sie von uns einen Fragebogen mit weiteren Ein- und Ausschlusskriterien. Im Anschluss daran erfolgt die **Basisuntersuchung (t₀)** voraussichtlich ab Januar 2008. Sie sollten mindestens 6 Wochen vor der Basisuntersuchung alle eingenommenen Supplemente mit Omega-3-Fettsäuren, Vitamin A, Vitamin E, Kupfer, Selen und/oder anderen Antioxidanzien absetzen.

Die Studie wird an der Leibniz Universität Hannover im Institut für Lebensmittelwissenschaft und Ökotrophologie durchgeführt. Es wird insgesamt **drei Untersuchungstermine** geben, die jeweils eine ärztliche Untersuchung Ihrer Gelenke sowie die Abnahme von ca. 40 ml Blut umfassen. Im Vergleich zu den etwa 500 ml, die üblicherweise bei einer Blutspende abgenommen werden, handelt es sich also um eine vergleichsweise geringe Menge. **Dennoch sollten Sie vier Wochen vor und vier Wochen nach den Untersuchungstagen kein Blut spenden.**

Nach der Blutuntersuchung bitten wir Sie dann, drei Fragebögen auszufüllen. Sie erhalten anschließend die Präparate, die Sie bitte 3 Monate lang einnehmen. Die Kapseln werden **dreimal täglich (3 x 1 Kapsel) zu den Mahlzeiten (z.B. Frühstück, Mittag und Abendessen) unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit - mindestens 1 Glas Wasser - zusätzlich zu ihrer sonstigen Therapie eingenommen.** Zum Abschluss des Untersuchungstages möchten wir Sie zu einem reichhaltigen Frühstück einladen.

Sechs Wochen später folgt die **zweite Untersuchung (t₆)**, die dem Ablauf der Basisuntersuchung entspricht. Die übrig gebliebenen Kapseln sind zum zweiten Untersuchungstermin mitzubringen und werden dem Prüfarzt zurückgegeben. Für die nächsten sechs Wochen bis zur **Abschlussuntersuchung (t₁₂)** werden Ihnen dann erneut Kapseln ausgehändigt.

Zu den Untersuchungstagen müssen Sie bitte **nüchtern** im Institut erscheinen, d.h. dass Sie morgens lediglich Wasser trinken dürfen und abends zuvor nach 21 Uhr nichts mehr essen und keine kalorienhaltigen Getränke mehr zu sich nehmen sollten. Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit ihrer Werte zu erzielen, möchten wir sie zudem bitten, sich an den letzten drei Tagen vor den jeweiligen Blutuntersuchungen normal zu ernähren (d.h. keine

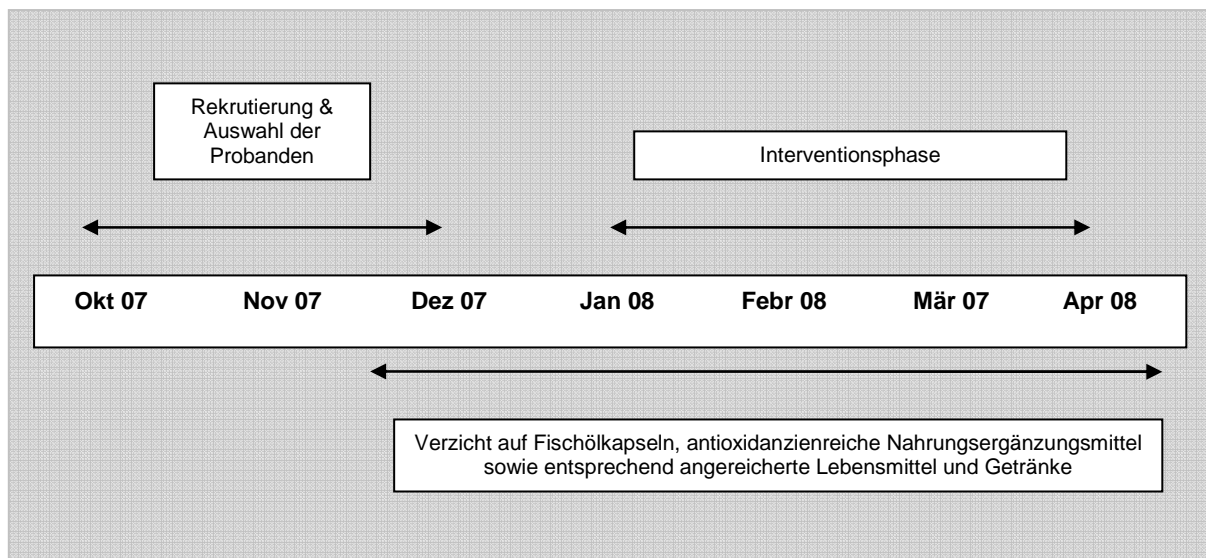
übermäßigen Mahlzeiten und gemäßigter Alkoholgenuss) sowie keinen übermäßigen körperlichen Aktivitäten nachzugehen.

Die Untersuchungen an den drei Terminen werden voraussichtlich jeweils ca. zwei Stunden in Anspruch nehmen.

Ihr Blut und Ihre Daten werden pseudonymisiert und vertraulich behandelt. Die Untersuchungen des Blutes beziehen sich u.a. auf entzündliche Parameter der rheumatoiden Arthritis sowie auf Ihren Nährstoffstatus von z.B. Omega-3-Fettsäuren, Vitamin A, Vitamin E, Kupfer und Selen.

Während des gesamten Untersuchungszeitraumes wird die Therapie mit den Arzneimitteln, die Sie normalerweise einnehmen, fortgeführt.

Grafische Darstellung des Studienablaufs



Der Zeitplan ist als vorläufig anzusehen und kann sich aus organisatorischen Gründen geringfügig verschieben.

Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien und Vorsichtsmaßnahmen

An dieser Untersuchung können erwachsene Frauen und Männer (Alter: 20-65 Jahre) teilnehmen, bei denen vom Arzt eine rheumatoide Arthritis diagnostiziert wurde. Die rheumatoide Arthritis muss seit mindestens 3 Monaten bestehen. Darüber hinaus muss die Einnahme Ihrer antirheumatischen Arzneimittel gleich bleibend sein.

Wenn Sie die folgenden **Ausschlusskriterien** aufweisen, können Sie **nicht** an dieser Studie teilnehmen:

- glucocorticoidabhängige Erkrankungen (auch Glucocorticoid-Inhalation)
- parenterale / intraartikuläre Glucocorticoid-Therapie innerhalb der letzten 6 Wochen vor Interventionsbeginn oder während der Intervention
- Diabetes mellitus Typ 1, Niereninsuffizienz, Lebererkrankung, Tumorerkrankung sowie weitere schwere chronische Erkrankungen

- chronische Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, Pankreasinsuffizienz)
- Zustand nach operativen Eingriffen am Gastrointestinaltrakt (ausgenommen Cholezystektomie)
- bekannte Allergie oder Unverträglichkeit gegenüber Fisch/Fischöl oder einen anderen Bestandteil der Prüfprodukte
- Veränderung der antirheumatischen Medikation (NSAR, DMARD, Glucocorticoide, Analgetika) während der Intervention
- Veränderung der Dosierung von TNF- α -Blockern über den Interventionszeitraum
- Einnahme von Supplementen mit Omega-3-Fettsäuren, Vitamin A, Vitamin E, Kupfer oder Selen sowie weiteren Antioxidanzien innerhalb der letzten 6 Wochen vor Interventionsbeginn
- diagnostizierte Gerinnungsstörungen sowie Einnahme gerinnungshemmender Medikamente z.B. Marcumar (ausgenommen ASS)
- regelmäßige Einnahme von Laxanzien (Abführmittel)
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Alkohol-, Drogen- und / oder Medikamentenabhängigkeit
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie bzw. Teilnahme innerhalb der vergangenen 30 Tage

Risiken und Nebenwirkungen

Von dem hier getesteten Nährstoffpräparat **sind keine Risiken und Nebenwirkungen zu erwarten**, da es sich um natürlicherweise in Lebensmitteln vorkommende Inhaltsstoffe handelt.

Die Blutentnahme erfolgt durch einen approbierten Arzt. Hierbei können die üblichen, mit dem Einstich verbundenen Risiken (z. B. blaue Flecken) auftreten.

Wichtig ist, dass Sie während der Studie alle Medikamente, die Ihnen vom Arzt verordnet wurden, weiterhin einnehmen. Das hier zu testende Nährstoffpräparat stellt **keinen Ersatz** für Ihre herkömmlichen antirheumatischen Medikamente dar. Auch Ihren Lebensstil insbesondere physio- und ergotherapeutische Maßnahmen oder Sport sollten Sie wie gewohnt beibehalten.

Sollten Sie sich während des Studienzeitraumes einer Operation unterziehen oder sollten Änderungen Ihres Befindens oder sonstige gesundheitliche Probleme auftreten – unabhängig davon, ob sie im Zusammenhang mit der Durchführung dieser Untersuchung stehen – bitten wir Sie, den Prüfarzt oder die Studienbetreuerin darüber in Kenntnis zu setzen.

Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit Ihrer Werte erreichen zu können, ist es wichtig, dass Sie uns informieren, wenn sich im Verlauf der Studie die Art und / oder Dosierung Ihrer Medikamente ändert oder Sie neue Medikamente einnehmen bzw. bisher eingenommene Medikamente absetzen. Wir bitten Sie, Änderungen bezüglich Ihrer Medikamenteneinnahme dem Prüfarzt oder der Studienbetreuung beim nächsten Besuch mitzuteilen.

Hinweis auf Versicherung

Für jeden Studienteilnehmer wird eine Probandenversicherung abgeschlossen.

Die Teilnahme an dieser Studie erfolgt freiwillig. Der Studienteilnehmer kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne weitere Verpflichtungen die Einwilligung widerrufen und die Untersuchung abbrechen.

Studienbeendigung durch den Studienleiter

Die Studie kann auch vom Leiter der Untersuchung jederzeit unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unterbrochen oder beendet werden. Ein Anspruch auf Teilnahme an der Studie besteht nicht.

Bestimmungen zum Datenschutz

Der ordnungsgemäße Ablauf einer Studie schließt den Schutz persönlicher Daten ein. Dementsprechend werden Unterlagen mit persönlichen Daten verschlossen aufbewahrt und sämtliche im Zusammenhang mit der Studie gewonnenen Untersuchungsdaten durch die Vergabe von Teilnehmernummern vollständig pseudonymisiert (der Teilnehmername erscheint dann nicht mehr). Die Unterlagen können nur von Mitarbeitern der Studie eingesehen werden, die diese vertraulich behandeln müssen. Der abschließende Studienbericht enthält nur die pseudonymisierten Studiendaten. Alle personenbezogenen Daten werden nach Abschluss der Studie gelöscht.

Falls Sie noch Fragen haben, können Sie diese während der Untersuchungstermine persönlich mit uns abklären oder uns gerne anrufen!

Ansprechpartner:

M.Sc. Janina Postler

Institut für Lebensmittelwissenschaft und Ökotrophologie

Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

Wunstorfer Str. 14

30453 Hannover

Tel.: 0511 - 762 5755

Fax: 0511 - 762 5729

Email: janina.postler@lw.uni-hannover.de

Einwilligungserklärung der Probandin / des Probanden

zur Teilnahme an der Studie:

„Einfluss einer Nährstoffsupplementierung auf die Krankheitsaktivität von Patienten mit rheumatoider Arthritis“

Name/ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Adresse: _____

Ich habe die Probandeninformation erhalten. Ich bin über die Art und Durchführung sowie die Risiken der ernährungsphysiologischen Studie eingehend aufgeklärt worden und bin mit den Teilnahmebedingungen einverstanden. Alle Fragen zu der vorgesehenen Studie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich versichere hiermit, dass ich sämtliche Fragen nach bestem Wissen beantwortet habe und dass ich mich an die Anweisungen im Rahmen dieser Studie halten werde. Mir ist bewusst, dass bei unvollständigen oder unrichtigen Angaben für mich ein gesundheitliches Risiko entstehen könnte.

Ich erkläre mein freiwilliges Einverständnis zu dieser ernährungs-physiologischen Studie. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit mein Einverständnis widerrufen kann und mir hieraus keine Nachteile entstehen.

Ich erkläre mich bereit, im Rahmen der Studie dreimal eine Untersuchung meiner Gelenke durch einen Rheumatologen sowie jeweils eine Blutentnahme durchführen zu lassen und dieses Blut für ernährungswissenschaftliche und medizinische Untersuchungen zur Verfügung zu stellen.

Mir ist bewusst, dass mit Rücksendung des ausgefüllten Aufnahmebogens und der Einwilligungserklärung kein verbindliches Recht auf Teilnahme an der Studie verbunden ist. Die Prüfer werden die einzelnen Studienteilnehmer ausschließlich anhand der für die Studie maßgebenden Ein- und Ausschlusskriterien auswählen. Ein Anspruch auf Teilnahme an der Studie besteht nicht.

.....
Ort, Datum (vom Probanden persönlich eingetragen)

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der Probandin / des Probanden

.....
Stempel, Unterschrift des Leiters der Studie

Eine Kopie dieser Einwilligungserklärung wird Ihnen mit der Teilnahmebestätigung oder Absage zugesendet.

Datenschutzerklärung der Probandin / des Probanden

zur Teilnahme an der Studie:

„Einfluss einer Nährstoffsupplementierung auf die Krankheitsaktivität von Patienten mit rheumatoider Arthritis“

Name/ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Adresse: _____

Im Rahmen der ernährungsphysiologischen Studie werden Ihre Daten einschließlich der Daten über Geschlecht und Alter pseudonymisiert (d.h. ohne Nennung ihres Namens) aufgezeichnet. Die pseudonymisierten Daten werden dem Auftraggeber der Studie zu wissenschaftlichen Zwecken zur Verfügung gestellt.

Die ordnungsgemäße Durchführung der Studie, insbesondere die ordnungsgemäße Erhebung der Daten sowie deren Zuordnung zu bestimmten Studienteilnehmern, wird von durch den Leiter der Studie autorisierten Mitarbeitern auch durch direkte Einsicht in Ihre personenbezogenen (d.h. in Verbindung mit Ihrem Namen genannten) Daten überprüft. Diese autorisierten Mitarbeiter werden für diese Aufgabe speziell ausgebildet und haben sich in einer schriftlichen Erklärung zum Stillschweigen verpflichtet. Sie unterliegen auch der Verschwiegenheitsverpflichtung gemäß § 40 Bundesdatenschutzgesetz. Die Mitarbeiter dürfen Ihre Daten nur in pseudonymisierter Form weitergeben und keine Kopien oder Abschriften von Ihren persönlichen Unterlagen herstellen. Einsicht in Ihre beim Leiter der Studie vorliegenden persönlichen Daten nehmen unter Umständen auch die zuständige Überwachungsbehörde oder die Ethikkommission. Ihre persönlichen Daten werden dabei in Übereinstimmung mit dem geltenden Datenschutzgesetz vertraulich behandelt.

Eine Weitergabe Ihrer Daten erfolgt ausschließlich pseudonymisiert. Der abschließende Studienbericht enthält nur die pseudonymisierten Studiendaten. Im Falle der Veröffentlichung von Studienergebnissen bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet. Alle personenbezogenen Daten werden nach Abschluss der Studie gelöscht. Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfang sichergestellt.

Ich stimme der oben beschriebenen Erfassung und Behandlung meiner personenbezogenen Daten und Einsichtnahme in diese Daten zu.

.....
Ort, Datum (vom Probanden persönlich eingetragen)

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der Probandin / des Probanden

.....
Stempel, Unterschrift des Leiters der Studie

Eine Kopie dieser Datenschutzerklärung wird Ihnen mit der Teilnahmebestätigung oder Absage zugesendet

A3 CRF Screening**CRF Screening – Probandenfragebogen**

zur Interventionsstudie

Einfluss einer Nährstoffsupplementierung auf die Krankheitsaktivität von Patienten mit rheumatoider Arthritis

Sehr geehrte Interessentin, sehr geehrter Interessent der Studie, um zu beurteilen, ob Sie an unserer Studie teilnehmen können, benötigen wir einige Angaben zu Ihrer Person. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt nur zu wissenschaftlichen Zwecken. Persönliche Daten werden vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben. Versuchen Sie bitte, alle Fragen so genau wie möglich zu beantworten. Sollten Sie Fragen haben, stehe ich – Janina Postler - Ihnen gern telefonisch unter 0511 - 762 5755 zur Verfügung.

Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen mit dem beigefügten frankierten Rückumschlag bis spätestens XX.XX.XXXX an uns zurück!

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass die in diesem Fragebogen ermittelten Daten im Rahmen dieses Studienvorhabens vom Institut für Lebensmittelwissenschaft und Ökotrophologie, Leibniz Universität Hannover, für wissenschaftlich Zwecke verwendet werden dürfen. Ihre persönlichen Daten werden dabei in Übereinstimmung mit dem geltenden Datenschutzgesetz vertraulich behandelt. *

Name, Vorname _____

Straße Hausnummer _____

PLZ Wohnort _____

Telefonnummer _____

E-Mail-Adresse _____

Ort, Datum_____
Unterschrift (**Patient**)*** Noch ein Hinweis:**

Diese Seite mit Ihren persönlichen Angaben wird vertraulich behandelt, vom Fragebogen abgetrennt und in einem verschlossenen Schrank aufbewahrt.

Persönliche DatenGeschlecht: männlich weiblich

Geburtsdatum: |_|_|_|_|_| 19|_|_|_|

Begleiterkrankungen**Leiden Sie an einer der im Folgenden aufgeführten Krankheiten bzw. sind Sie deswegen derzeit in ärztlicher Behandlung?**

- Bluthochdruck
- Erkrankung der Herzkranzgefäße (koronare Herzerkrankung)
- eingeschränkte Herzleistung (Herzinsuffizienz)
- Herzrhythmusstörungen

- Durchblutungsstörung der Beinarterien (periphere arterielle Verschlusskrankheit)
- Thrombose (Venen Thrombose)

- Diabetes mellitus Typ 1
- Diabetes mellitus Typ 2
- Osteoporose
- erhöhte Cholesterinwerte oder erhöhte Blutfettwerte
- sonstige Erkrankungen: _____

Hatten Sie bereits einen Herzinfarkt und / oder Schlaganfall?

- nein
- ja, und zwar Herzinfarkt Schlaganfall

Wurde eine der folgenden Untersuchungen oder Eingriffe bei Ihnen durchgeführt?

- Herzkatheter-Untersuchung
- Ballondilatation (Aufdehnung verengter Gefäße)
- STENT-Einsatz (Gefäßstütze)
- Herz-Bypass-Operation
- Herzschrittmacher

Sind in Ihrer Familie (direkte „Blutsverwandte“) schon einmal Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheiten („Raucherbein“, diabetischer Fuß) vorgekommen?

weiß ich nicht

nein

ja, und zwar _____

Welches Verwandtschaftsmitglied (Vater, Bruder, Tante...)?

Wie alt war die betroffene Person zu diesem Zeitpunkt?

Waren Sie innerhalb der letzten 5 Jahre an Krebs erkrankt oder aufgrund eines Tumors in ärztlicher Behandlung?

nein

ja

Sind bei Ihnen Operationen vorgenommen worden, bei denen Teile des Verdauungstraktes entfernt wurden?

nein

ja, und zwar _____

Haben Sie eine Allergie oder Unverträglichkeit gegenüber Fisch / Fischöl?

nein

ja

Sonstige Arzneimittel

Bitte geben Sie in der nachstehenden Tabelle alle Medikamente an, die Sie derzeit einnehmen. Hinweis für Frauen: Bitte denken Sie auch an die Einnahme oraler Kontrazeptiva („Pille“) bzw. an die Einnahme von Hormonersatzpräparaten.

Name des Medikamentes	Grund der Einnahme	Einnahme seit	Dosierung
<i>z.B. OMEP 20 mg</i>	<i>Entzündung der Speiseröhre</i>	<i>Anfang August 2007</i>	<i>morgens 1 Tablette</i>

Verwenden Sie regelmäßig Abführmittel (z.B. Dulcolax®, Agiolax®)?

- nein
- ja, und zwar
 - täglich
 - 2 bis 3-mal wöchentlich
 - 1-mal wöchentlich
 - 1-mal pro Monat oder seltener

Fragen zur Ernährung und Lebensstil**Wie ernähren Sie sich üblicherweise?**

- Mischkost (inkl. Fleisch)
- lakto-ovo-vegetarisch + Fisch (inkl. Milch, Eier; ohne Fleisch, Wurst Geflügel)
- lakto-ovo-vegetarisch (inkl. Milch, Eier; ohne Fleisch, Wurst, Geflügel, Fisch)
- vegan (rein pflanzliche Kost)
- Sonstiges: _____

Seit wann ernähren Sie sich so?

- schon immer
- seit _____ Jahr(en)

Nehmen Sie derzeit regelmäßig Nahrungsergänzungsmittel z.B. mit Omega-3-Fettsäuren, Fischöl, Vitaminen o.ä. ein?

- nein
- ja, und zwar *(Mehrfachnennungen möglich)*
 - Fischöl bzw. Omega-3-Fettsäuren
 - Lebertran
 - (Multi)-Vitaminpräparat
 - B-Komplex
 - ACE-Präparat
 - Folsäure
 - sonstiges _____

Verzehren Sie regelmäßig Multivitaminsäfte, ACE-Säfte oder andere angereicherte Getränke bzw. Lebensmittel?

- nein
- ja, und zwar _____

Rauchen Sie (Zigaretten, Zigarren, Zigarillos, Pfeife)?

- nein, ich habe noch nie geraucht
- nein, ich habe mit dem Rauchen aufgehört und zwar seit _____ Jahr(en)
- ja, und zwar
 - 1 bis weniger als 10 Stück täglich
 - 10 bis weniger als 20 Stück täglich
 - mehr als 20 Stück pro Tag

Sind Sie regelmäßig dem Passivrauchen ausgesetzt (z.B. durch den/die Ehe-/Lebenspartner/in, am Arbeitsplatz)?

- nein
- ja

Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie**Bestehen bei Ihnen aktuell unerwünschte Nebenwirkungen, die Sie auf Ihre Medikamente zurückführen? (Mehrfachnennungen möglich)**

- nein
- ja, und zwar
 - Kopfschmerzen
 - Übelkeit
 - Magen-, Darmbeschwerden
 - andere _____
 - Verstopfung
 - Hautauschlag
 - Müdigkeit

Diese Fragen richten sich nur an Frauen**Sind Sie derzeit schwanger?**

- nein
- ja

Befinden Sie sich derzeit in der Stillzeit?

- nein
- ja

Fragen zur Studie

Die Studiendauer beträgt 3 Monate.

Sind Sie bereit, während dieses Zeitraums dreimal täglich ein (3 x 1) Nährstoff-supplement bzw. einen Placebo* einzunehmen?

nein

ja

* die Zuteilung des Nährstoffsupplementes bzw. des Placebos erfolgt zufällig.

Sind Sie bereit, sich während der Studie fleisch- und eiarm zu ernähren?

nein

ja

Sind Sie bereit, während dieser 3 Monate zu Beginn, nach 6 und nach 12 Wochen je eine Blutabnahme und ärztliche Untersuchung im Institut für Lebensmittelwissenschaft und Ökotrophologie an der Universität Hannover durchführen zu lassen?

nein

ja

Sind Sie bereit, während dieses Studienzeitraums auf die Einnahme von (Multi-) Vitaminpräparaten, angereicherten Säften und Lebensmittel zu verzichten?

nein

ja

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Bitte schicken Sie diesen Fragebogen in dem frankierten Rückumschlag an das Institut für Lebensmittelwissenschaft und Ökotrophologie der Universität Hannover. Die Studienbetreuer werden sich schnellst möglich bei Ihnen melden. Sie erfahren dann, ob Sie an der Studie teilnehmen können oder nicht.

Wird oder wurde die Patientin / der Patient **bis Ende November** mit einer parenteralen / intraartikulären Corticosteroid-Therapie behandelt?

nein

ja, und zwar am: _____

Bitte führen Sie im Folgenden **alle** Medikamente auf, die die Patientin / der Patient zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis sowie weiterer Begleiterkrankungen (falls bekannt) einnimmt?

Medikament	Indikation	Dosierung mg/Tag	Einnahme seit:	T/B

T: täglich; B: nach Bedarf

Nimmt die Patientin / der Patient **derzeit** an einer weiteren klinischen Studie teil?

nein

ja, voraussichtliches Ende: _____

Der Patient wurde von mir mündlich und schriftlich über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie sowie Vorteile, mögliche Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt sowie über seine Rechte und Pflichten während der Studie umfassend informiert.

Ort, Datum

Unterschrift (**Arzt**)

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass die in diesem Fragebogen ermittelten Daten an das Institut für Lebensmittelwissenschaft und Ökotrophologie, Leibniz Universität Hannover, für das Studienvorhaben weitergeleitet werden. Ihre persönlichen Daten werden dabei in Übereinstimmung mit dem geltenden Datenschutzgesetz vertraulich behandelt.

Ort, Datum

Unterschrift (**Patient**)

geschätzte Dauer der Morgensteifigkeit am heutigen Morgen: |__|__| Minuten

Im Screening-Fragebogen haben Sie angegeben, welche Medikamente Sie derzeit zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis sowie weiterer Erkrankungen einnehmen. Entsprechen die von Ihnen gemachten Angaben Ihrer aktuellen Medikamenteneinnahme zum heutigen Untersuchungstag?

- ja, die Angaben entsprechen meiner derzeitigen Medikamenteneinnahme
- nein, ich habe folgende, im Fragebogen angegebene Medikamente inzwischen wieder abgesetzt

Name des Medikaments / der Medikamente:

- nein, ich nehme inzwischen zusätzliche zu den von mir im Fragebogen angegebenen Medikamente ein

Name des Medikaments / der Medikamente / Dosierung / seit wann:

- ich weiß nicht

Haben Sie heute Morgen bereits antirheumatische Medikamente und/oder Schmerzmittel eingenommen?

- nein
 - ja, folgende _____
-

Haben Sie innerhalb der letzten 6 Wochen eine intraartikuläre Cortisoninjektion (Cortisonspritze) erhalten?

- nein
- ja **Wann?** _____

Falls Sie Raucher sind: Haben Sie heute Morgen bereits geraucht?

- nein
- ja **Wie viele?** _____

Haben Sie seit Anfang Dezember 2007 Supplemente (z.B. Vitamin- Mineralstoff-, Fischölpräparate), Multivitaminsäfte mit Vitaminen angereicherte Getränke regelmäßig eingenommen bzw. getrunken?

- nein → *weiter mit Frage 8*
- ja

Welche Präparate / Getränke haben Sie zu sich genommen und wie oft?

Präparat(e) / Getränk(e): _____

Häufigkeit:

- täglich
- 2- bis 3-mal wöchentlich
- 1-mal wöchentlich
- weniger als 1-mal pro Monat oder seltener

Aktueller Gesundheitszustand

Fühlen Sie sich heute gesund?

- nein, weil _____
- ja
- ich weiß nicht

Leiden Sie derzeit an Durchfällen?

- nein
- ja

Hatten Sie innerhalb der letzten 14 Tage Halsschmerzen, Schnupfen oder eine Erkältung oder leiden Sie derzeit darunter?

- nein
- ja, und zwar _____

Welche anderen Beschwerden (z.B. Gelenkschmerzen, Zahnschmerzen) oder Erkrankungen (z.B. Allergien, Asthma, Bronchitis) haben Sie zurzeit? Seit wann bestehen diese? Nehmen Sie deshalb Medikamente ein?

Beschwerden, Krankheiten	seit	Behandlung

Nicht-medikamentöse Rheuma-Therapie

Nehmen Sie derzeit Krankengymnastik, Massagen, Bewegungs-, Kälte- oder Ergotherapie in Anspruch?

- nein → weiter mit Frage 13
- ja, welche und wie häufig? (Bitte mit X markieren, Mehrfachnennungen möglich)

	2-3x/ Woche	1x/ Woche	2-3x/ Monat	<1x/ Monat
Physiotherapie				
Krankengymnastik				
Kältetherapie				
Hydro-Therapie				
Ergotherapie				
Sonstiges:				

Treiben Sie Sport?

- nein
- ja

welche Sportart _____

Häufigkeit _____

Ernährungsverhalten

Wie ernähren Sie sich üblicherweise?

- Mischkost (inkl. Fleisch)
- lakto-ovo-vegetarisch + Fisch (inkl. Milch, Eier; ohne Fleisch, Wurst Geflügel)
- lakto-ovo-vegetarisch (inkl. Milch, Eier; ohne Fleisch, Wurst, Geflügel, Fisch)
- vegan (rein pflanzliche Kost)
- Sonstiges: _____

Seit wann ernähren Sie sich so?

- schon immer
- seit _____ Jahr(en)

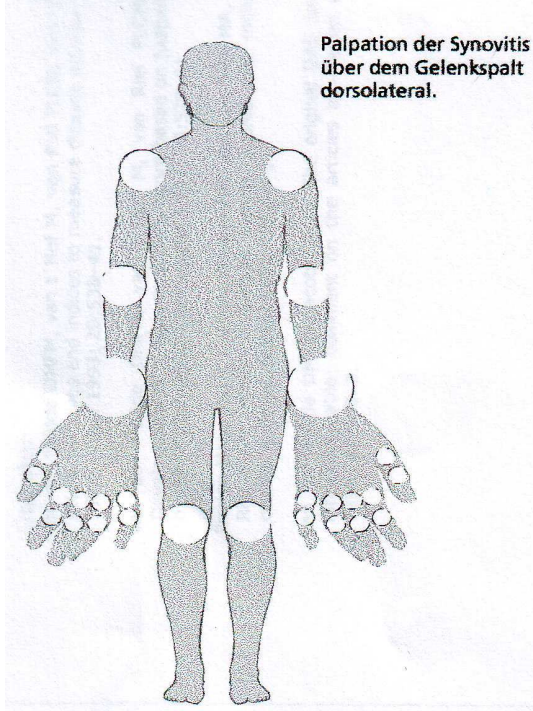
Wie häufig verzehren Sie Obst und Gemüse (1 Portion entspricht einer Handvoll Obst und Gemüse bzw. einem Glas Obst- oder Gemüsesaft)?

- mehr als 5 Portionen pro Tag
- 3-5 Portionen pro Tag
- 1-2 Portionen pro Tag
- weniger als 1 Portion pro Tag

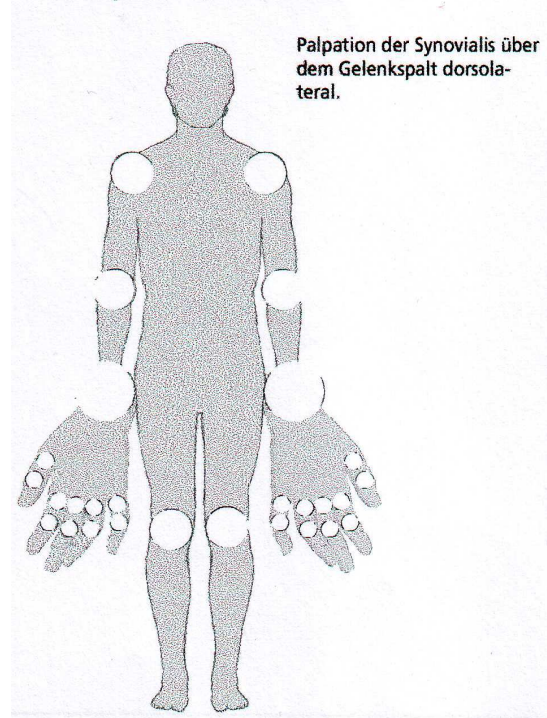
Untersuchungsbogen - Prüfarzt -

DAS 28 Krankheitsaktivitätsindex

Geschwollene Gelenke:



Druckempfindliche Gelenke:



Anzahl geschwollene Gelenke: |__|__|

Anzahl druckempfindliche Gelenke: |__|__|

Blutsenkungsgeschwindigkeit: |__|__| mm/h (wird nachgetragen)

Allgemeinurteil der Patientin / des Patienten über ihren / seinen Gesundheitszustand:

Wie bewerten Sie Ihren Gesundheitszustand in den letzten 7 Tagen?

sehr gut

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 schlecht

DAS 28 = |__,__| (wird nachgetragen)

Globalurteil Arzt über Gesundheitszustand der Patientin / des Patienten**Allgemeinurteil des Arztes über den Gesundheitszustand der Patientin / des Patienten:**

Wie bewerten Sie den derzeitigen Gesundheitszustand der Patientin / des Patienten?

sehr gut 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 schlecht

Datum und Unterschrift

Bitte den Patienten darauf hinweisen, die übrig gebliebenen Kapseln und das Probandentagebuch zur nächsten Untersuchung mitzubringen!

Ort, Datum

Unterschrift (Prüfarzt)

A5 HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Bitte kreuzen Sie die Antwort an, die am besten Ihre Fähigkeiten während der letzten Woche beschreibt.

	OHNE jede Schwie- rigkeit	Mit EINIGEN Schwie- rigkeiten	Mit GROSSEN Schwie- rigkeiten	Nicht dazu in der Lage
1 Ankleiden und Körperpflege				
Können Sie sich ankleiden, inkl. Binden von Schnürsenkeln und Schließen von Knöpfen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Können Sie sich die Haare waschen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
2 Aufstehen				
Können Sie von einem Stuhl ohne Armlehnen aufstehen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Können Sie sich ins Bett legen und wieder aufstehen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3 Essen und Trinken				
Können Sie Fleisch schneiden?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Können Sie eine volle Tasse oder ein volles Glas zum Mund führen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Können Sie eine neue Milchtüte öffnen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
4 Gehen				
Können Sie im Freien auf ebenem Gelände gehen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Können Sie fünf Treppenstufen hinaufsteigen?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Bitte kreuzen Sie alle HILFSMITTEL an, die Sie üblicherweise benutzen:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Hilfsmittel zum Anziehen (Knopfhaken, Reißverschlusshilfe, verlängerter Schuhhölffel) | <input type="checkbox"/> Gehwagen |
| <input type="checkbox"/> Spezialstuhl oder erhöhter Stuhl | <input type="checkbox"/> Krücken |
| <input type="checkbox"/> besondere Hilfsmittel beim Essen und Trinken | <input type="checkbox"/> Rollstuhl |
| <input type="checkbox"/> Stock | <input type="checkbox"/> andere, bitte angeben: |

Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Sie gewöhnlich HILFE VON EINEM ANDEREN MENSCHEN benötigen:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Ankleiden und Körperpflege | <input type="checkbox"/> Essen und Trinken |
| <input type="checkbox"/> Aufstehen | <input type="checkbox"/> Gehen |

	OHNE jede Schwie- rigkeit	Mit EINIGEN Schwie- rigkeiten	Mit GROSSEN Schwie- rigkeiten	Nicht dazu in der Lage
5 Hygiene				
Können Sie Ihren Körper von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>
Können Sie in der Badewanne baden?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>
Können Sie sich auf die Toilette setzen und wieder aufstehen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>
6 Erreichen von Gegenständen				
Können Sie sich strecken und einen etwa 2 kg schweren Gegenstand (z. B. einen Beutel Kartoffeln) von einem knapp über Ihrem Kopf befindlichen Regal herunterholen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>
Können Sie sich bücken, um Kleidungsstücke vom Boden aufzuheben?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>
7 Greifen				
Können Sie Autotüren öffnen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>
Können Sie Gläser mit Schraubverschluss öffnen, die vorher schon einmal geöffnet waren?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>
Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>

	OHNE jede Schwie- rigkeit	Mit EINIGEN Schwie- rigkeiten	Mit GROSSEN Schwie- rigkeiten	Nicht dazu in der Lage
8 Andere Tätigkeiten				
Können Sie Besorgungen machen und einkaufen?	0	1	2	3
Können Sie in ein Auto ein- und aussteigen?	0	1	2	3
Können Sie Hausarbeiten verrichten, z. B. Staub- saugen und Gartenarbeit?	0	1	2	3

Bitte kreuzen Sie alle HILFSMITTEL an, die Sie üblicherweise für diese Tätigkeit benutzen:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> erhöhter Toilettensitz | <input type="checkbox"/> Geräte mit langen Stielen im Badezimmer |
| <input type="checkbox"/> Badewannensitz | <input type="checkbox"/> Schraubverschluss-Öffner für Gläser (die vorher schon geöffnet waren) |
| <input type="checkbox"/> Geräte mit langen Stielen zum Erreichen von Gegenständen | <input type="checkbox"/> Badewannenstange bzw. -griff |
| <input type="checkbox"/> andere, bitte angeben: | |

Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Sie gewöhnlich HILFE VON EINEM ANDEREN MENSCHEN benötigen:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hygiene | <input type="checkbox"/> Greifen |
| <input type="checkbox"/> Erreichen von Gegenständen | <input type="checkbox"/> andere Tätigkeiten |

A6 RADAI (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

dieser Bogen dient dazu, das Ausmaß Ihrer rheumatischen Erkrankung genau zu erfassen.

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen zu Ihren rheumatischen Beschwerden.

Lassen Sie bitte keine Frage aus.

Bitte kreuzen Sie auf den nachfolgenden 4 Skalen jeweils eine Zahl zwischen 0 und 10 an.

- 1** *Wie aktiv war Ihre Arthritis (entzündliche Gelenkerkrankung) im Allgemeinen während der letzten sechs Monate?*

überhaupt nicht aktiv 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extrem aktiv

- 2** *Wie aktiv ist Ihre Arthritis heute bezüglich Druckempfindlichkeit und Schwellung der Gelenke?*

überhaupt nicht aktiv 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 extrem aktiv

- 3** *Wie stark ist Ihr Arthritis-Schmerz heute?*

keine Schmerzen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unerträgliche Schmerzen

- 4** *Wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?*

sehr gut 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr schlecht

- 5** *Waren Ihre Gelenke (Hände) steif, als Sie heute morgen aufwachten?*

nein

ja Wenn ja, wie lange dauerte diese Steifigkeit heute morgen?

weniger als 30 Minuten

2–4 Stunden

30 Minuten bis 1 Stunde

mehr als 4 Stunden

1–2 Stunden

den ganzen Tag

- 6 Bitte kreuzen Sie in der folgenden Tabelle die **Stärke der Schmerzen** an, die Sie **heute** verspüren.

Linke Seite	kein	leicht	mittel- stark	stark
Schulter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ellenbogen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Handgelenk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fingergelenke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hüfte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Knie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fußgelenk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zehngelenke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rechte Seite	kein	leicht	mittel- stark	stark
Schulter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ellenbogen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Handgelenk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fingergelenke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hüfte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Knie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fußgelenk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zehngelenke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A7 Allgemeine Empfehlungen zur Umsetzung der fleischarmen Ernährung

Ernährungsempfehlungen

**Leiter der klinischen Prüfung**

Prof. Dr. Andreas Hahn
Institut für Lebensmittelwissenschaft und
Ökotrophologie
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität
Hannover
Wunstorfer Straße 14
30453 Hannover
Tel.: 0511 – 762 5093
Fax: 0511 – 762 5729
Email: andreas.hahn@lw.uni-
hannover.de

Durchführung

M.Sc. Janina Postler
Institut für Lebensmittelwissenschaft und
Ökotrophologie
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität
Hannover
Wunstorfer Straße 14
30453 Hannover
Tel.: 0511 – 762 5755
Fax: 0511 – 762 5729
Email: janina.postler@lw.uni-
hannover.de

Allgemeine Empfehlungen für die Ernährung bei rheumatoider Arthritis

Bei dem Krankheitsbild „rheumatoide Arthritis“ handelt es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung, welche überwiegend die Gelenke aber auch den gesamten Bewegungsapparat betrifft.

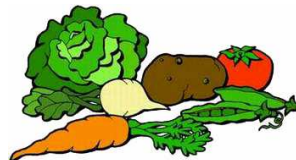
Neben der medikamentösen Therapie übt die Ernährung einen wichtigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der rheumatoiden Arthritis aus. Mit einer Ernährungsweise, die durch einen hohen Verzehr an Gemüse, Obst, Fisch und Getreideprodukte gekennzeichnet ist, können Sie aktiv Ihre Erkrankung beeinflussen.



Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren haben eine **entzündungshemmende** Wirkung auf die rheumatoide Arthritis. Lachs, Hering, Makrele und Thunfisch und andere fettreiche Seefische gehören zu den Hauptquellen langkettiger Omega-3-Fettsäuren wie Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure. Aber auch pflanzliche Öle wie Raps- und Leinöl oder Nüsse tragen zur Versorgung mit der Omega-3-Fettsäuren Alpha-Linolensäure bei.

Lebensmittel tierischen Ursprungs, z.B. Fleisch, Wurst, Käse und Eier hingegen sind Quellen der **Arachidonsäure**, die im Körper **entzündungsfördernd** wirkt. Daher sollte der übermäßige Verzehr tierischer Lebensmittel - vor allem **fettreiches Fleisch, Fleischprodukte, Wurstwaren, Innereien** sowie **fettreicher Käse** und insbesondere **Eier** - vermieden werden.



Antioxidanzien

Bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen spielen die so genannten „freien Radikale“ ebenfalls eine wichtige Rolle. Sie werden im Laufe eines Entzündungsprozesses gebildet und greifen z.B. den Gelenkknorpel an.

Eine natürliche Abwehr gegen freie Radikale bilden **Antioxidanzien**, die diese aggressiven Stoffe unschädlich machen. Dazu zählen u.a. Vitamin E, Vitamin C sowie die Spurenelemente Kupfer und Selen.

Obst, Gemüse, Nüsse und **Vollkornprodukte** sind besonders reich an Antioxidanzien und sollten daher täglich auf ihrem Speiseplan stehen.

Im Folgenden ist für Sie eine Übersicht über **empfehlenswerte** bzw. **nicht empfehlenswerte** Lebensmittel zusammengestellt worden. **Wichtig ist, dass Sie sich während Ihrer Studienteilnahme an diese Ernährungshinweise halten.**

EMPFEHLENSWERTE LEBENSMITTEL

Lebensmittel	Ernährungsempfehlungen
Fisch	<p>Planen Sie 2- bis 3-mal in der Woche eine Fischmahlzeit als Ersatz für eine Fleischmahlzeit ein. Die wertvollen Omega-3-Fettsäuren sind besonders in fettreichen Seefischen wie Lachs, Makrele und Hering enthalten.</p> <p>Tipp: Verwenden Sie gelegentlich Fisch als Brotbelag anstelle von Wurst und Käse!</p>
Gemüse, Obst und Hülsenfrüchte	<p>Essen Sie täglich viel frisches Gemüse, Obst, Salat oder Hülsenfrüchte (Erbsen, Bohnen, Linsen). Diese enthalten viele sekundäre Pflanzenstoffe und Antioxidanzien. Erlaubt ist alles, was Ihnen schmeckt. Orientieren Sie sich an der Mengenvorgabe: 5 am Tag! Das heißt 3 handflächengroße Portionen Gemüse und 2 Portionen Obst am Tag! Gemüse, Obst und Hülsenfrüchte sind sehr gut geeignet, da sie kaum Arachidonsäure enthalten.</p>
Milch und Milchprodukte	<p>Greifen Sie auf fettarme Milch (0,3-1,5%) und Milchprodukte bis <u>max.</u> 45% Fett i.Tr. zurück. Damit Sie ausreichend mit Calcium versorgt sind und einer Osteoporose vorbeugen, sollten Sie keinesfalls auf den Verzehr von Milch und Milchprodukten wie Käse oder Quark verzichten.</p>
Pflanzenöle und Nüsse	<p>Verwenden Sie hochwertige Pflanzenöle z.B. Rapsöl, Olivenöl, Sojaöl, Leinöl oder Walnussöl und essen Sie gelegentlich eine kleine Portion Nüsse, da diese auch die wertvollen Omega-3-Fettsäuren enthalten.</p>
Vollkornprodukte	<p>Essen Sie täglich Vollkornprodukte z.B. Vollkornbrot, -nudeln, Müsli oder Naturreis. Diese Lebensmittel haben gegenüber Weißmehlprodukten eine höhere Nährstoffdichte. Die darin enthaltenen Ballaststoffe machen satt und sorgen für eine gute Verdauung.</p>

NICHT EMPFEHLENSWERTE LEBENSMITTEL

Lebensmittel	Ernährungsempfehlungen
fettreiche Fleisch, Wurstwaren und Käse	<p>Schränken Sie den Verzehr von Fleisch, fetten Wurstwaren und fettreichem Käse ein. Diese Lebensmittel enthalten hohe Mengen der entzündungsfördernden Arachidonsäure. Essen Sie daher max. 1- bis 2-mal pro Woche eine fettarme Fleischmahlzeit sowie max. 1- bis 2-mal pro Woche fettarme Wurstwaren (z.B. gekochter Schinken, Lachsschinken).</p> <p>Tipp: Entfernen Sie vor dem Verzehr sichtbare Fettränder!</p>
Eier	<p>Verzichten Sie auf Eier und eihaltige Lebensmittel wie Eiernudeln, Kuchen. Eier haben ebenfalls einen hohen Arachidonsäuregehalt. Beschränken Sie Ihren Eikonsum auf max. 1-2 Eier pro Woche. Beachten Sie, dass viele verarbeitete Lebensmittel bereits Eier enthalten (z.B. Mayonnaise, Sauce Hollandaise oder Sauce Bernaise).</p>
Fette	<p>Verzichten Sie auf tierische Fette wie Butter, Speck und Schweineschmalz und verwenden Sie anstatt dessen Margarine oder pflanzliche Brotaufstriche. Beachten Sie, dass zahlreiche Produkte wie z.B. Mascarpone, Crème fraîche und Schlagsahne ebenfalls viele tierische Fette enthalten.</p>

EMPFEHLENSWERT	NICHT EMPFEHLENSWERT
fetteiche Seefische <ul style="list-style-type: none"> Lachs, Makrele, Hering, Sardinen, Forelle, Fischkonserven 	zubereitete Fische, Fertiggerichte <ul style="list-style-type: none"> in Butter gebraten, mit Speck oder Panade, Fischstäbchen
fettarmes Fleisch <ul style="list-style-type: none"> Geflügel (ohne Haut), Putenbrust, Kalb-, Rind- und Wildfleisch fettarme Wurstwaren <ul style="list-style-type: none"> gekochter oder geräucherter Schinken (ohne Fettrand), Lachsschinken, Corned Beef 	fetteiche Fleischwaren <ul style="list-style-type: none"> alle Fleischsorten mit sichtbarem Fett, Ente, Gans, Bratwurst, Innereien, Salami, Mettwurst, Fleischsalate, Speck, Leberwurst, Teewurst
Gemüse, Obst und Salat <ul style="list-style-type: none"> alle frischen oder tiefgefrorenen Gemüse, Hülsenfrüchte und Kartoffeln 	zubereitete Gemüse, Fertiggerichte <ul style="list-style-type: none"> Buttergemüse, Speckbohnen, Rahmgemüse
fettarme Milch und Milchprodukte <ul style="list-style-type: none"> Milch (1,5%), Magerquark, Käse bis max. 45% Fett i.Tr., Joghurt, saure Sahne, Frischkäse, Harzer, Hüttenkäse, 	fetteiche Milch und Milchprodukte <ul style="list-style-type: none"> Vollmilch (3,5%), Sahne, Käse (>45% Fett i.Tr.), Mascarpone, Sahnejoghurt, Sahnequark
pflanzliche Öle und Nüsse <ul style="list-style-type: none"> Rapsöl, Leinöl, Olivenöl, Sojaöl, Walnussöl, Halbfettmargarine 	tierische Fette <ul style="list-style-type: none"> Butter, Schmalz, Bratfett, Kokosfett, Palmfett
Eiweiß, Ei-Ersatz	Eier, eihaltige Produkte <ul style="list-style-type: none"> Nudeln, Kuchen, Mayonnaise, Dressing, Sauce Hollandaise, Sauce Bernaise, Remoulade
Vollkornprodukte <ul style="list-style-type: none"> Vollkornbrot, -nudeln, -reis, Müsli, eierfreie Teigwaren 	Auszugsmehlprodukte <ul style="list-style-type: none"> Weißbrot, Kuchen, Kekse, Croissant, Eierteigware

A8 SCORE-Deutschland-Risikotabellen

Systolischer Blutdruck (mm Hg)						b	Systolischer Blutdruck (mm Hg)											
Frauen							Alter	Männer										
Nichtraucher			Raucher					Nichtraucher			Raucher							
180	6	7	9	10	12			10	13	15	18	20	19	23	28	32	35	180
160	4	5	6	7	8			7	9	11	13	15	13	17	20	24	26	160
140	3	4	4	5	6		65	5	7	8	9	11	10	12	15	17	20	140
120	2	3	3	4	4			4	5	6	7	8	7	9	11	13	14	120
180	3	4	5	6	6			6	8	9	11	12	11	14	17	20	23	180
160	2	3	3	4	5		60	4	6	7	8	9	8	10	13	15	17	160
140	2	2	2	3	3			3	4	5	6	6	6	8	9	11	12	140
120	1	1	2	2	2			2	3	3	4	5	4	5	7	8	9	120
180	2	2	2	3	3			3	4	5	6	7	7	8	10	12	13	180
160	1	1	2	2	2		55	2	3	4	5	5	5	6	7	9	10	160
140	1	1	1	1	2			2	2	3	3	4	3	4	5	6	7	140
120	1	1	1	1	1			1	2	2	2	3	2	3	4	4	5	120
180	1	1	1	2	2			2	3	3	4	4	4	5	6	7	8	180
160	1	1	1	1	1		50	1	2	2	3	3	3	3	4	5	6	160
140	0	1	1	1	1			1	1	2	2	2	2	2	3	4	4	140
120	0	0	0	1	1			1	1	1	1	2	1	2	2	3	3	120
180	0	0	1	1	1			1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	180
160	0	0	0	0	1		40	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	160
140	0	0	0	0	0			0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	140
120	0	0	0	0	0			0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	120
	3	4	5	6	7			3	4	5	6	7	3	4	5	6	7	
	Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin Ratio																	

Abbildung A1: 10-Jahres-Risiko für tödliche Herz-Kreislauf-Erkrankung in der deutschen Bevölkerung gemäß der SCORE-Deutschland-Risikotabellen nach Geschlecht, Alter, systolischem Blutdruck, Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient und Raucherstatus [Keil et al. 2005]

A9 Parameter

A9.1 Blutdruck und Herzfrequenz

Tabelle A9.1: Blutdruck und Herzfrequenz der Verum- und Placebogruppe im Studienverlauf

	Verumgruppe	Placebogruppe	p*
Blutdruck systolisch [mmHg]	[n=28]	[n=32]	
t0	125 ± 17,4	124 ± 16,3	0,770
t6	123 ± 18,6	123 ± 15,1	0,934
t12	122 ± 17,0	123 ± 17,4	0,757
p**	0,080	0,580	
Δ t6-t0	-2,8 ± 12,2	-1,2 ± 10,8	0,585
Δ t12-t0	-3,8 ± 11,0	-1,1 ± 11,4	0,363
Blutdruck diastolisch [mmHg]	[n=28]	[n=32]	
t0	81 ± 13,1	82 ± 11,5	0,671
t6	81 ± 12,4	80 ± 9,5	0,761
t12	79 ± 11,2	78 ± 9,9	0,610
p**	0,389	0,011	
Δ t6-t0	0,3 ± 7,2	-2,0 ± 9,0	0,302
Δ t12-t0	-1,5 ± 8,9	-4,2 ± 8,8	0,232
Puls [Schläge/min]	[n=27]	[n=32]	
t0	69 ± 12,9	67 ± 9,3	0,453
t6	69 ± 10,6	67 ± 8,4	0,472
t12	69 ± 10,4	67 ± 9,5	0,506
p**	0,931	0,816	
Δ t6-t0	-0,6 ± 10,0	-0,2 ± 9,2	0,873
Δ t12-t0	-0,2 ± 10,0	0,3 ± 7,2	0,836

*t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**t-Test für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t12-t0)

A9.2 Homocystein

Tabelle A9.2: Konzentrationen von Homocystein [$\mu\text{mol/l}$] im Studienverlauf

Homocystein [$\mu\text{mol/l}$]			
	Verum (n=30)	Placebo (n=34)	p*
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
t0	13,02 \pm 4,69	12,01 \pm 4,00	0,356
t12	12,85 \pm 4,79	11,54 \pm 4,34	0,258
p**	0,801	0,259	
Δ t12-t0	-0,17 \pm 3,74	-0,46 \pm 2,36	0,715

*t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**t-Test für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t12-t0)

A9.3 PAI-1

Tabelle A9.3: Konzentrationen des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor [ng/ml] im Studienverlauf

PAI-1 [ng/ml]			
	Verum (n=30)	Placebo (n=34)	p*
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
t0	33,3 \pm 23,2	38,1 \pm 28,8	0,581
t12	34,8 \pm 26,5	35,0 \pm 26,0	0,962
p**	0,750	0,815	
Δ t12-t0	1,5 \pm 28,3	-3,1 \pm 19,7	0,676

*Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t12-t0)

A9.4 oxLDL

Tabelle A9.4: Konzentrationen von oxidiertem LDL [U/ml] im Studienverlauf

oxLDL [U/ml]			
	Verum (n=30)	Placebo (n=33)	p*
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
t0	80,7 \pm 19,7	66,4 \pm 18,0	0,004
t12	78,1 \pm 17,8	66,0 \pm 22,9	0,023
p**	0,436	0,921	
Δ t12-t0	-2,6 \pm 18,0	-0,4 \pm 22,2	0,665

*t-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**t-Test für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t12-t0)

A9.5 Parameter zur subjektiven Beurteilung der Krankheitsaktivität

Tabelle A9.5: Subjektive Beurteilung der Krankheitsaktivität durch numerische Einschätzungsskala (NRS 0-10) und Health Assessment Questionnaire (HAQ) im Studienverlauf

NRS Proband	Verumgruppe [n=29]	Placebogruppe [n=32]	p*
t0	3,66 ± 1,90	3,47 ± 1,72	0,687
t6	3,86 ± 1,90	3,89 ± 2,23	0,930
t12	3,67 ± 2,02	3,41 ± 1,98	0,548
p**	0,987	0,761	
Δ t6-t0	0,21 ± 1,76	0,42 ± 1,55	0,620
Δ t12-t0	0,02 ± 2,05	-0,06 ± 1,24	0,917
NRS Arzt	Verumgruppe [n=29]	Placebogruppe [n=32]	p*
t0	3,03 ± 1,24	3,09 ± 1,44	0,888
t6	2,90 ± 1,80	3,59 ± 2,21	0,235
t12	3,00 ± 1,83	2,66 ± 1,98	0,473
p**	0,902	0,124	
Δ t6-t0	-0,14 ± 1,79	0,50 ± 1,67	0,129
Δ t12-t0	-0,03 ± 1,70	-0,44 ± 1,41	0,443
HAQ	Verumgruppe [n=30]	Placebogruppe [n=32]	p*
t0	0,61 ± 0,47	0,59 ± 0,59	0,580
t6	0,58 ± 0,48	0,56 ± 0,65	0,445
t12	0,59 ± 0,49	0,55 ± 0,63	0,403
p**	0,610	0,491	
Δ t6-t0	-0,03 ± 0,27	-0,03 ± 0,34	0,780
Δ t12-t0	-0,02 ± 0,22	-0,04 ± 0,32	0,864

*Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben (Verum- vs. Placebogruppe)

**Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben (intraindividuelle Unterschiede zwischen t12-t0)

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Janina Willers, geb. Postler

Geburtsdatum/-ort 27.01.1982 in Hildesheim

Nationalität deutsch

Familienstand verheiratet

Schule/Ausbildung

Schule 1998 – 2001 Gymnasium Marienschule Hildesheim

Hochschulbildung

Studium 10/2002 – 09/2005 Ökotrophologie an der Christian-Albrechts-Universität Kiel

09/2005 Abschluss als Bachelor of Science

10/2005 – 04/2007 Ökotrophologie an der Christian-Albrechts-Universität Kiel

04/2007 Abschluss als Master of Science

Berufserfahrung/Promotion

seit 06/2007 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung, Abteilung Ernährungsphysiologie und Humanernährung der Leibniz Universität Hannover

seit 10/2007 Promotionsstudentin an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Leibniz Universität Hannover

Publikationsverzeichnis

Hahn A, Postler J (2011) Multifactorial intervention for weight loss. obesity reviews. 12, Suppl 1, 278

Plötz S, Postler J, Hahn A (2011) Effectiveness of a multilateral weight reduction conception on cardiovascular risk factors. obesity reviews. 12, Suppl 1, 205

Plötz S, Postler J, Hahn A (2010) Effekte eines Gewichtsreduktionsprogrammes auf das Metabolische Syndrom. Adipositas Spektrum. 6, 5, 21

Postler J, Fasse S, Putschky N, Zeidler H, Bernateck M, Demary W, Hein R, Stange R, Uehleke B, Meier L, Pham V, Hoese G, Weidemann HF, Hahn A (2010) Effekt einer Nährstoffsupplementierung auf den Nährstoffstatus bei rheumatoider Arthritis. Z. Rheumatol. 69, Suppl 1, 47-48

Postler J, Hahn A (2010) Laktose in Pille & Co. - Was tun bei Patientinnen mit Intoleranz? gynäkologie + geburtshilfe. 1, 27-31

Hahn A, Postler J, Fasse S, Putschky N, Zeidler H, Bernateck M, Weidemann F, Demary W, Pham V, Hein R, Stange R, Uehleke B, Hoese G (2009) Oxidiertes LDL (oxLDL) und antioxidativ wirksame Nährstoffe bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA). Z Rheumatol. 68, 65

Postler J, Fasse S, Putschky N, Zeidler H, Bernateck M, Weidemann F, Demary W, Pham V, Hein R, Stange R, Uehleke B, Hoese G, Hahn A (2009) Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA). Z Rheumatol. 68, 63-64

Postler J, Bony-Westphal A, Hitze B, Pfeuffer M, Müller MJ (2007) Vergleich dreier kardiovaskulärer Risiko-scores (Framingham-score, PROCAM-score, SCORE-Deutschland) und des metabolischen Syndroms bei Erwachsenen der Kieler Adipositas-Präventionsstudie (KOPS). Aktuel Ernaehr Med. 32, 307-314

Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Andreas Hahn für die Bereitstellung des Themas, sein mir entgegen gebrachtes Vertrauen sowie die wertvolle Unterstützung und Motivation bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Henning Zeidler danke ich herzlich für die Übernahme des Korreferates.

Bei Dr. Birgit Trunz und Dr. Gaby Kressel bedanke ich mich für die hilfreichen Fachinformationen, die mir den Einstieg in das Thema und insbesondere die Planung der Studie erleichtert haben.

Allen Mitarbeiterinnen, Mitarbeitern sowie studentischen Hilfskräften des Instituts für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung gilt großer Dank, da durch ihre Hilfe bei der Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Studie diese Arbeit möglich war: Imke, Verena, Steffi, Matthias, Reikya, Katrin, Robert, Manja, Gunda, Katharina, Miriam, Laura, Andrea, Inga, Till, Tamar, Anja, Antje, Jan, Alex, Dominik.

Ein großer Dank geht an die technischen Mitarbeiterinnen Heike Kohrs und Grudrun Gläser für Ihre Unterstützung bei der Aufbereitung der Blutproben.

Dr. Vu Vi Pham danke ich für Ihre Unterstützung in medizinischen Fragen und die Durchführung der Blutentnahmen und Gelenkuntersuchungen während der Studie.

Mein Dank gilt des Weiteren allen weiteren an der Studie beteiligten Kooperationspartnern:

- Herrn Dr. Demary, Frau Heuermann und Frau Reichard; Gemeinschaftspraxis Dr. von Hinüber / Dr. Demary in Hildesheim
- Herrn Dr. Hein und Frau Dr. Frank; Fachpraxis Prof. Wagener / Dr. Hein in Nienburg/Weser
- Herrn Dr. Stange, Herrn Dr. Dr. Uehleke, Frau Saalfeld und Frau Dr. Meier; Abteilung für Naturheilkunde der Charité Universitätsmedizin Berlin, Immanuel-Krankenhaus
- Herrn Dr. Bernateck; Abteilung für Anästhesiologie I - Schmerzambulanz – MHH
- Rheumatologikum® Hannover
- Gemeinschaftspraxis Dr. Weidemann / Dr. Köhler, Hannover
- Praxis Dr. Hoese, Stadthagen
- Herrn Prof. Dr. Lichtinghagen; Abteilung für klinische Chemie der MHH
- Medizinischen Versorgungszentrum Dr. Kramer und Kollegen, Labor Geesthacht

Vielen Dank an alle Studienteilnehmer! Ohne die Bereitschaft zur Teilnahme und die große Motivation der Probanden wäre die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen.

Danke Jens für Deine Liebe und Unterstützung.

Erklärung zur Dissertation

Gemäß § 6(1) der Promotionsordnung der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

für die Promotion zum Dr. rer. nat.

Hiermit erkläre ich, dass ich meine Dissertation mit dem Titel

„Einfluss einer Nährstoffsupplementierung auf Krankheitsaktivität und Nährstoffstatus von Patienten mit rheumatoider Arthritis“

selbstständig verfasst und die benutzten Hilfsmittel und Quellen sowie gegebenenfalls die zur Hilfeleistungen herangezogenen Institutionen vollständig angegeben habe.

Die Dissertation wurde nicht schon als Masterarbeit, Diplomarbeit oder andere Prüfungsarbeit verwendet.

Janina Willers (geb. Postler)