

Aus dem Zentrum für Allgemeinmedizin und Geriatrie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

Die Bedeutung von Lebensstilfaktoren für die
Sekundärprävention der Multiplen Sklerose

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von

Dirk Lemke, geb. Bischoff
aus Dortmund

Mainz, 2019

Wissenschaftlicher

Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 9.7.2019

Für Bekk

In Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Einflussfaktoren auf die Entstehung und Progression der Multiplen Sklerose.....	4
2.1	Genetik.....	4
2.2	Ernährung.....	4
2.2.1	Einführung Fette	5
2.2.2	Historische Betrachtung des Fettverzehr	10
2.2.3	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren	13
2.2.3.1	Omega-6-Fette.....	14
2.2.3.2	Interventionsstudien mit erhöhter PUFA Zufuhr	18
2.2.3.3	PUFA und Krebs und weitere Verdachtsmomente	20
2.2.3.4	Omega-3-Fettsäuren	24
2.2.3.5	Omega-3 und Multiple Sklerose	30
2.2.4	Gesättigte Fette	31
2.2.5	Kohlenhydrate.....	37
2.2.6	Zucker.....	46
2.2.7	Gluten.....	48
2.2.8	Paläoernährung.....	51
2.2.8.1	Einführung	52
2.2.8.2	Nahrungsmittel in der Paläoernährung.....	54
2.2.8.3	Klinische Studien.....	56
2.2.8.4	Klinische Studien mit MS-Patienten	59
2.2.9	Ketogene Diät	61

2.2.10	Mediterrane Diät.....	64
2.3	Körperliche Aktivität.....	65
2.3.1	Einführung.....	65
2.3.2	Entzündung.....	67
2.3.3	Neurodegeneration.....	68
2.3.4	Symptome.....	69
2.3.4.1	Spastik.....	69
2.3.4.2	Parese/Funktionsparameter.....	70
2.3.4.3	Fatigue.....	72
2.3.4.4	Depression.....	72
2.3.4.5	Kognitive Einschränkung.....	73
2.3.4.6	Lebensqualität.....	75
2.4	Stress.....	76
2.4.1	Allgemeiner Teil.....	76
2.4.2	Stress und Multiple Sklerose.....	80
2.4.2.1	Pathomechanismen.....	80
2.4.2.2	Epidemiologische und Interventionsstudien.....	81
2.5	Vitamin D.....	86
2.5.1	Einleitung.....	86
2.5.2	Physiologische Voraussetzungen einer Wirkung von Vitamin D im ZNS.....	87
2.5.3	Wirkmechanismen.....	87
2.5.3.1	Neurotrophine.....	88
2.5.3.2	GDNF.....	88
2.5.3.3	Schutz vor neurotoxischen Substanzen.....	89
2.5.3.4	Kalziumbindende Proteine.....	89
2.5.3.5	Neurogenese.....	90

2.5.3.6	Entzündung.....	90
2.5.4	Vitamin D und Multiple Sklerose.....	92
2.5.5	Sonnenexposition während der Kindheit.....	93
2.5.6	Saisonale Verteilung.....	94
2.5.7	Klinische Studien.....	95
2.5.8	Einfluss auf krankheitsassoziierte Symptome.....	99
2.6	Schlaf.....	102
2.7	Infektiöse Verursacher.....	104
2.8	Rauchen.....	105
3	Verlauf und Prognose der Multiplen Sklerose.....	107
4	Medikamentöse Therapie der Multiplen Sklerose.....	110
5	Empfehlungen zur Modifikation des Lebensstils zur Sekundärprävention gem. Kapitel 2.....	115
5.1	Ernährung.....	115
5.1.1	Allgemeine Empfehlungen.....	115
5.1.2	Fette.....	116
5.1.2.1	Omega-3-Fette.....	116
5.1.3	Protein.....	117
5.1.4	Kohlenhydrate.....	117
5.1.5	Zucker.....	117
5.1.6	Glutenhaltige Nahrungsmittel.....	118
5.1.7	Paläoernährung.....	118
5.1.8	Ketogene Diäten.....	118
5.2	Körperliche Aktivität.....	118
5.3	Stress.....	121

5.4	Vitamin D in Bezug auf Sonnenexposition	122
5.5	Schlaf.....	123
5.6	Rauchen.....	125
6	Das spezifische Konzept <i>Overcoming Multiple Sclerosis (OMS)</i> in Australien.....	126
7	Das spezifische multifaktorielle Life-SMS-Konzept in Deutschland.....	130
8	Diskussion	139
9	Zusammenfassung	152
10	Literaturverzeichnis	154

Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure
ACTH	Adrenocorticotrope Hormon
AGEs	Advanced Glycation Endproducts
ALA	Alpha-Linolensäure
BAI	Beck Anxiety Inventory
BDI	Beck Depression Inventory–II
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body Mass Index
KI	Konfidenzintervall
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
CRP	C-reaktives Protein
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DHA	Docosahexaensäure
DMF	Dimethylfumarat
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Encephalomyelitis disseminata
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EPA	Eicosapentaensäure
FS	Fettsäure
GDNF	Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor
HDL	High Density Lipoprotein
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HNE	4-Hydroxynonenal

HPA	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal
HRQoL	Health-Related Quality of Life
INF- γ	Interferon- γ
iNOS	Induzierbare NO-Synthase
IR	Insulinresistenz
IL	Interleukin
JCV	John Cunningham Virus
kA	Körperliche Aktivität
KKNMS	Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
LA	Linolsäure
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-P	Low Density Lipoprotein-Particle
LIF	Leukemia Inhibitory Factor
Life-SMS	Lebensstilstrategien bei MS
LPS	Lipopolysaccharide
MBI	Mindfulness-Based-Intervention
MBP	Basischen Myelinprotein-Molekül
MCE	Minnesota Coronary Experiment
MCT	Medium-chain Triglycerides
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSQOL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life
MUFA	Monounsaturated Fatty Acid
NAFL	Nicht-alkoholische Fettleber

NF- κ B	Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-Cells
NGF	Nerve Growth Factor
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NT	Neurotrophine
OR	Odds Ratio
PAMPs	Pathogen-Associated Molecular Patterns
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	Primär progrediente MS
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acid
RCT	Randomized Controlled Trial
RRMS	Relapsing-Remitting MS
ROS	Reactive Oxygen Species
SEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
SPMS	Sekundär progrediente MS
TG	Triglyceride
Th1/ Th2	T-Helferzellen 1/2
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation
TNF α	Tumornekrosefaktor α
UVB	Ultraviolette Strahlung B
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
ZNS	Zentrales Nervensystem
1,25(OH) ₂ D ₃	Calcitriol

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Anteil gesättigter Fettsäuren in pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln laut Wikipedia.....	8
Tab. 2: Prozentualer Anteil gesättigter Fette in der Ernährung unterschiedlicher Ethnizitäten (24).....	9

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anstieg der verzehrten Menge an Omega-6-Fetten in den USA in kcal/Person/Tag aus (45).....	14
Abb. 2: Fettsäuren Peroxidations Index-Abbildung aus (45) modifiziert nach [50]	16
Abb. 3: Omega 6/3 Ratios im Blut von 143 Patienten einer hausärztlich-internistischen Praxis in Deutschland aus (97) modifiziert durch Norsan.de.....	27
Abb. 4: KHK-Mortalität (1972-2005) in Europa in Abhängigkeit der Menge an verzehrten gesättigten Fetten (1998) (124).....	34
Abb. 5: Verteilung kardiovaskulärer Ereignisse pro Tertil aus (161).....	43
Abb. 6: Ein überzeichnetes Beispiel für das Mismatch-Prinzip der modernen Ernährung. Der Einfluss von Fastfood auf die Gesundheit der Steinzeitmenschen lässt sich mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausschließen (Zeichnung P. Ruge).	54
Abb. 7: Ein durch regelmäßige Stressoren hochreguliertes Immunsystem aus (297)	80
Abb. 8: Saisonale Verteilung der Infekthäufigkeit innerhalb der Placebogruppe (schwarz) und den Substitutionsgruppen 20µg (grau) und 50µg (weiß) (390).....	101
Abb. 9: Pyramidale Darstellung der empfohlenen wöchentlichen körperlichen Aktivität gemäß der australischen Gesundheitsleitlinien (262) modifiziert durch D. Lemke	120
Abb. 10: 4-plus-1-Säulen-Konzept der Life-SMS-Initiative aus (456)	132
Abb. 11: Gezielte Diagnostik und Analysen der Life-SMS-Initiative aus (456)	137
Abb. 12: Darstellung des Maßnahmenkatalogs der Life-SMS-Systematik durch eine Mindmap (1).....	138
Abb. 13: Schätzung Evidenzgrad der Life-SMS-Maßnahmen (469).....	142

1 Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS), auch als Encephalomyelitis disseminata (ED) bezeichnet, ist eine immunvermittelte chronisch-entzündliche und neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Weltweit sind bei steigender Prävalenz und Inzidenz bis zu 2,5 Mio. Menschen erkrankt. Frauen sind dabei häufiger betroffen und zudem steigt ihr Anteil schneller an (2). MS ist die häufigste neurologische Erkrankung bei jungen Erwachsenen, die in permanenter Behinderung mündet (3). Sie gilt als eine organspezifische Autoimmunerkrankung, deren Ätiologie weiterhin unklar ist. Epidemiologische Daten deuten auf eine genetische sowie eine umweltbedingte ursächliche Komponente hin.

Während aus pharmakologischer Sicht die Behandlung einer Multiplen Sklerose kontinuierlich effektiver wird, erleben Ärzte in der täglichen Praxis immer wieder Patienten, die davon nicht oder nicht ausreichend profitieren. Viele Betroffene sehen sich mit einem kontinuierlich schleichenden Funktionsverlust konfrontiert. Sie erleiden Behinderungen, die oft zu einem Verlust ihrer Arbeitsfähigkeit und Beeinträchtigung ihrer Autonomie führen und zuletzt in großem Leid münden können. Darüber hinaus werden Menschen mit MS von einer ständigen Angst vor dem nächsten Schub begleitet.

Viele dieser Patienten beginnen bei ausbleibendem Erfolg dem schulmedizinischen Ansatz zunehmend zu misstrauen und suchen verzweifelt nach Alternativen, um diesem Prozess der schleichenden Morbidität entgegenzuwirken oder zumindest ein Mindestmaß an Kontrolle zurückzugewinnen.

Dabei wird im klassisch schulmedizinischen Ansatz der Tatsache nicht Rechnung getragen, dass eine Erkrankung wie die Multiple Sklerose und mit ihr annähernd alle chronischen Erkrankungen multikausaler Natur ist. Komplexen Krankheiten pharmakotherapeutisch monokausal zu begegnen, erscheint unlogisch und lässt wichtige synergistische, therapeutische Effekte ungenutzt.

Dieser Gedanke wurde vom Notfallmediziner Professor Jelinek in Australien erkannt und aufgegriffen. 1999 selbst, wie bereits vor ihm seine Mutter, an MS erkrankt, wählte er für sich genau diesen Ansatz und entwickelte daraus ein Konzept. Sein Programm *Overcoming Multiple Sclerosis (OMS)* konzentriert sich neben einer modernen Pharmakotherapie auf Lebensstilfaktoren wie körperliche Aktivität, Stressmanagement,

Ernährung, Sonnenverhalten/ Vitamin D und Omega-3-Fette. Das Programm wird erfolgreich angewendet, wurde mehrfach evaluiert und die Ergebnisse in Peer-Review Journalen veröffentlicht.

Inspiziert durch den Erfolg des in Australien gelehrten und praktizierten sekundären Präventionsprogramms, wurde durch die Akademie für menschliche Medizin (AMM) das Life-SMS-Projekt (Lebensstilstrategien bei MS) für den deutschsprachigen Raum gegründet, welches der Multiplen Sklerose mit einem vergleichbaren Konzept multifaktoriell begegnet. Neben der Pharmakotherapie werden adjuvant möglichst zahlreiche, evidenzbasierte Maßnahmen des Lebensstils eingesetzt, um den Verlauf einer MS-Erkrankung positiv zu beeinflussen.

Inhalt dieser Dissertation „Bedeutung von Lebensstilfaktoren für die Sekundärprävention der Multiplen Sklerose“ ist es, auf Basis des australischen OMS-Konzeptes die aktuelle Literatur der Sekundärprävention bezüglich der wichtigsten Säulen einer Lifestyle-Modifikation darzustellen und zu analysieren. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Menge aller möglicher Lebensstilveränderungen bzw. Interventionen schier unüberschaubar ist und sich die Arbeit in Folge auf die Interventionen mit dem vermutlich höchsten Impact und höchsten Evidenzgrad beschränkt.

In Kapitel zwei wird diese Auswahl der wichtigsten Einflussfaktoren für die Entstehung oder Progression dieser Krankheit, für welche eine Evidenz vorhanden ist einleitend dargestellt und evaluiert. Aufgrund einer sehr kontroversen Datenlage nimmt dabei das Kapitel „Ernährung“ den mit Abstand größten Umfang ein.

Nach grundsätzlicher Darstellung von Verlauf und Prognose einer Multiplen Sklerose, werden die leitliniengerechten pharmakotherapeutischen Maßnahmen erläutert.

Kapitel fünf beinhaltet die zum jetzigen Zeitpunkt, nach aktueller Datenlage in Bezug auf Kapitel zwei, gültigen Empfehlungen hinsichtlich einer Sekundärprävention der Multiplen Sklerose durch Modifikation von Lebensstilfaktoren.

In den beiden folgenden Kapiteln werden die beiden bereits bestehenden Konzepte eines multimodalen Ansatzes skizziert und vorgestellt um dann in der Diskussion einen kritischen Vergleich beider Systeme zu erstellen. Dies geschieht unter Einbeziehung der

in Kapitel fünf getroffenen Empfehlung und unter Benennung der zu optimierenden bzw. zu ergänzenden Faktoren.

Die kritische Darstellung dieser Doktorarbeit bildet somit die evidenzbasierte Grundlage für die zukünftigen Empfehlungen – möglicherweise hinsichtlich einer gesteigerten Effizienz – des Life-SMS-Programms für den deutschsprachigen Raum.

2 Einflussfaktoren auf die Entstehung und Progression der Multiplen Sklerose

2.1 Genetik

Für die Entstehung der MS wird ein genetisches Risiko angenommen (4). Dies wird aus der Tatsache abgeleitet, dass in epidemiologischen Studien genetische Faktoren ursächlich für das beobachtete, erhöhte Erkrankungsrisiko naher Verwandter von MS-Erkrankten sind (5–8). Verwandte ersten Grades haben ein 10 bis 25fach erhöhtes Risiko an MS zu erkranken (9), wobei eineiige Zwillinge mit 25% bis 31% das höchste Risiko aufweisen (7). Insgesamt gilt, dass das Risiko mit abnehmenden Verwandtschaftsgrad sinkt (8). Das humane Leukozytenantigen-System (HLA) weist den stärksten genetischen Effekt bei der Multiplen Sklerose mit regional unterschiedlichen HLA-Typen auf. Mit einer Odds Ratio (OR) von 2,7 für heterozygote und 6,7 für homozygote Ausprägungen ist das HLA-DR2 Gen in Nordeuropa mit dem höchsten Risiko vergesellschaftet (9). In südlicheren Regionen hingegen, beispielsweise Sardinien, findet man vermehrt Assoziationen zu HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*10, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*14 und HLA-DRB1*08 (10). Interessanterweise wird die Expression von HLA- DRB1 *1501, ein weiteres eng mit einem erhöhtem Risiko für die Entstehung von MS assoziiertes Gen, durch Vitamin D moduliert (4,11). Mit Hilfe von international kooperierenden Genomprojekten konnten 59 weitere Genloki identifiziert werden. Unter den so beschriebenen genetischen Risikofaktoren sind die Gene des Immunsystems deutlich überrepräsentiert und implizieren eine mögliche Beteiligung der T-Zell-Differenzierung innerhalb der Pathogenese der Multiplen Sklerose (4,12).

2.2 Ernährung

Das Bedürfnis, sein Leben selbst zu verwalten und zu kontrollieren, liegt in der Natur des Menschen. Berücksichtigt man die Tatsache, dass konventionelle MS-Therapien nur teilweise erfolgreich sind und die Erkrankung nach wie vor als unheilbar gilt, liegt es nahe, als Betroffener auch alternative Ansätze in Erwägung zu ziehen. Bis zu 75 % der Erkrankten verfolgen von daher parallel zur leitliniengerechten Therapie einen alternativen Ansatz, bei dem Nahrungsergänzungsmittel und spezielle Diäten traditionell eine große Rolle spielen (13).

Seit Swank im Jahre 1950 seine Hypothese über eine mögliche Korrelation zwischen Nahrungsfetten und der MS-Inzidenz veröffentlicht hat (14), haben sich etliche Arbeiten mit dem möglichen Zusammenhang unterschiedlicher Nahrungsbestandteile und einer MS-Erkrankung beschäftigt. In zahlreichen Reviews der letzten Jahre wurde die Datenlage regelmäßig zusammengefasst (13,15–18). Die Autoren kommen dabei fast ausnahmslos zu dem Schluss, dass ein kausaler Zusammenhang für keinen Nahrungsbestandteil, inklusive gesättigter Fette, als gesichert gilt und folglich keine Empfehlungen, insbesondere einer häufig propagierten Niedrigfettdiät, ausgesprochen werden können.

Die von Swank beschriebene Korrelation zwischen dem erhöhten Verzehr gesättigter Fette und einer vermehrten Inzidenz an MS-Erkrankungen wurde dabei lediglich in Beobachtungsstudien reproduziert, konnte aber in den meisten Fall-Kontroll-Studien nicht bestätigt werden (16–18). Lauer weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass in den meisten epidemiologischen Arbeiten für Confounder wie Alter, Geschlecht, Ethnizität, Rauchen, geräuchertes Fleisch und Zucker nicht kontrolliert wurde (18).

Um in der Frage einer kausalen Beteiligung der gesättigten Fette Gewissheit zu erlangen, wurden in den letzten Jahrzehnten folglich zahlreiche Interventionsstudien durchgeführt. Farinotti et al. haben sich in ihrem letzten Cochrane Review der Analyse dieser randomisiert kontrollierten Studien gewidmet und ausschließlich RCT (randomized controlled trial) mit höchster Evidenzklasse gewählt (13). Die Autoren schlussfolgern, dass es bis heute nicht gelungen ist, den wissenschaftlichen Nachweis für die von Swank aufgestellte Hypothese zu erbringen. Dennoch erfreut sich die Swank-Diät, eine Niedrigfettdiät, insbesondere mit stark reduziertem Anteil an gesättigten Fetten und hohem Anteil an Omega-3-Fetten, hoher Beliebtheit und ist regelmäßig Bestandteil aktueller, alternativer Behandlungskonzepte (19,20). Zur weiteren Klärung dieser Frage werden auf den folgenden Seiten die wesentlichen biochemischen Eigenschaften von Fetten erläutert und die wichtigsten Fettsäuren vorgestellt.

2.2.1 Einführung Fette

Als einer von drei Makronährstoffen dienen Fette hauptsächlich der Energieaufnahme. Weiterhin fungieren sie als wichtiges Zellstrukturelement, sind Bestandteil bedeutsamer Signalkaskaden innerhalb des Immunsystems und erleichtern die Aufnahme zahlreicher

Mikronährstoffe inklusive der fettlöslichen Vitamine. In der Darstellung dieses Makronährstoffes in der Öffentlichkeit wird allgemein von Fetten und Ölen gesprochen wobei nicht berücksichtigt wird, dass Fette aus einer Vielzahl von Fettsäuren bestehen, die wiederum nach Länge und Sättigungsgrad kategorisiert werden und zum Teil diametrale Funktionen aufweisen.

Eine Fettsäure besteht aus einer Carboxylgruppe (-CCOH) verbunden mit einer Kette aus Kohlenstoffatomen, deren Bindungsstellen mit Wasserstoff versorgt sind. Das am Ende stehende C-Atom, das sogenannte Omega-Kohlenstoffatom, ist dabei mit drei Wasserstoffatomen (H) verbunden. Die restlichen Kohlenstoffe sind entweder mit zwei H-Atomen gesättigt oder binden nur ein H-Atom und kompensieren die fehlende Bindung mit einer Doppelbindung zum benachbarten Kohlenstoff. Sie gelten dann als ungesättigt. Doppelbindungen können eine Cis- oder eine Transkonfiguration je nach räumlicher Ausrichtung aufweisen.

Mit dem Sättigungsgrad wird die Anzahl der Doppelbindungen einer Fettsäure angegeben. Demnach sind innerhalb einer gesättigten Fettsäure alle C-Atome mit Wasserstoff versorgt. Eine einfach ungesättigte Fettsäure, eine sog. MUFA (monounsaturated fatty acid), verfügt über eine Doppelbindung. Von mehrfach ungesättigten Fettsäuren, den sog. PUFA (polyunsaturated fatty acid), spricht man bei mehr als einer Doppelbindung. Doppelbindungen sind in der Regel durch drei C-Atome voneinander getrennt, wobei mit dem Term Omega-n-Fettsäure, der Abstand der ersten Doppelbindung zum letzten Kohlenstoffatom der Kette, dem Omega-Kohlenstoff, angegeben wird. Neben Omega-6- und Omega-9-Fettsäuren sind vor allem die Omega-3-Fettsäuren der Öffentlichkeit bekannt.

Länge und Zahl der Doppelbindungen sowie deren Konfiguration entscheiden über die Eigenschaften der Fettsäure. Fette, die überwiegend aus kurzen Fettsäuren bestehen, neigen unabhängig von ihrem Sättigungsgrad zu einer flüssigeren Konsistenz. Gesättigte Fettsäuren ab einer Länge von 12 C-Atomen sind in der Regel bei Raumtemperatur fest.

Darüber hinaus entscheidet die Anzahl der Doppelbindungen über den Schmelzpunkt: je ungesättigter desto flüssiger. Beispielsweise bleibt die Alpha-Linolensäure, 18:3 (ω -3) (dreifach ungesättigt bei einer Länge von insgesamt 18 C-Atomen), eine der bekanntesten Omega-3-Fettsäuren, bis zu einer Temperatur von -17°C flüssig. Ölsäure,

18:1 (ω -9), der bekannteste Vertreter der Omega-9-Fettsäuren und gemeinhin dem Olivenöl zugeordnet, schmilzt jenseits der 13°C, wohingegen Stearinsäure, 18:0, eine gesättigte Fettsäure, erst bei über 70°C flüssig wird bzw. schmilzt.

Die den Schmelzpunkt erhöhende Rigidität einer gesättigten Fettsäure ergibt sich unter anderem aus ihrer räumlichen Gestalt. Gesättigte Fettsäuren sind gerade und parallel zueinander ausgerichtet und können folgerichtig sehr eng aneinander gelagert werden und sind somit rigider. Mit einer Doppelbindung und dem Verlust der vollständigen Sättigung knicken die Fettsäuren ab und verlieren an Verbund mit der Folge vermehrter Zwischenräume und werden folglich flüssiger. Bei einer künstlichen Härtung von ungesättigten Fettsäuren wird das Fett von einer Cis- in eine Transkonfiguration überführt, ist damit wieder parallel ausgerichtet und somit dichter angeordnet und in der Folge rigider. Margarinehersteller haben sich diesen Prozess zunutze gemacht, um aus ursprünglich flüssigen Pflanzenölen feste Streichfette zu gewinnen.

Die Hauptspeicherform von Fetten sind die sogenannten Triglyceride mit jeweils drei Fettsäuren, die mit einem Molekül Glycerin verbunden sind. Die Zusammensetzung eines Triglycerids variiert dabei sehr stark. Beispielsweise findet man in Pflanzenfetten, aber auch in Fetten tierischen Ursprungs, an der 2. Position häufig eine PUFA, während gesättigte Fettsäuren (FS) eher die 1. und 3. Position besetzen. Einfach ungesättigte Fettsäuren sind gleichmäßig über alle drei Stellen verteilt. In Kuhmilch ist die 3. Position überwiegend mit Buttersäure bekleidet, während sich die langkettigen gesättigten Fettsäuren (C14:0, C16:0, C18:0) gleichmäßig auf die 1. und 2. Position verteilen, wohingegen in Muttermilch an der zweiten Position fast ausschließlich Palmitinsäure (C16:0) und an der ersten Stelle Stearinsäure (C18:0) gebunden ist.

Fette bzw. Fettsäuren je nach Sättigungsgrad oder nach pflanzlicher und tierischer Herkunft in Gut und Schlecht einzuteilen und darauf basierend Empfehlungen zur Vermeidung des Einen und zugunsten des Anderen auszusprechen, ist aufgrund der Komplexität und Diversität der Fette bzw. Fettsäuren in Lebensmitteln problematisch.

In der Öffentlichkeit gelten tierische Fette als schädlich und Pflanzenfette als der Gesundheit förderlich. Tierische Fette beinhalten aber mitunter hohe Anteile ungesättigter Fettsäuren wohingegen Pflanzen in ihren Samenanlagen auch große Mengen gesättigter Fette speichern (s. Tab. 1). Dabei variiert innerhalb der Pflanzenfamilien der Anteil der gesättigten und ungesättigten Fettsäuren zum Teil

erheblich. Findet man beispielsweise in den Kokospflanzen bzw. ihren Nüssen einen Anteil an gesättigten Fettsäuren von bis zu 95 %, speichern Leinsamen nicht mehr als 12 % gesättigte Fettsäuren. Angesichts dessen ist der Anteil an gesättigten Fettsäuren in tierischen Lebensmitteln als ausgewogen zu bezeichnen.

Fett	Anteil gesättigter Fettsäuren in %
Kokosfett	91
Palmkernöl	82
Kakaobutter	60
Butter	51
Ringertalg	50
Schmalz	39
Hühnerfett	30
Lachsöl	22
Erdnussöl	17
Sojaöl	16
Olivenöl	14
Avocadofett	12
Sonnenblumenöl	10

Tab. 1: Anteil gesättigter Fettsäuren in pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln laut Wikipedia

Eine plausible Erklärung für das pflanzliche Verteilungsmuster ist der Sättigungsgrad in Abhängigkeit zur geografischen Verteilung der Pflanze (nach Grooves (21)). Da gesättigte Fette als hitzestabil gelten, erklärt sich ihr hoher Anteil innerhalb der in Äquatornähe bzw. hitzereichen Regionen angesiedelten Pflanzenfamilien. Die Pflanze bzw. ihr Keimling benötigt das Fett als Energiequelle beim Keimvorgang. Somit muss das Fett stabil, bzw. vor durch Hitze vermittelter Oxidation geschützt sein.

In gemäßigten Breiten hingegen ist der Anteil an einfach ungesättigten Anteilen dominant und gewährleistet eine flexiblere Verbreitung der Pflanze. In unseren Breiten wiederum ist die Hitzestabilität des Samenfettes im noch kühlen Frühjahr, der Keimzeit, von untergeordneter Wichtigkeit. Die während dieser Monate vornehmlich tiefen Bodentemperaturen erfordern vielmehr einen niedrigen Schmelzpunkt des Speicherfettes um die Flüssigkeit und Weichheit des Fettes zu garantieren, da starres, rigides Fett für den Keimling unbrauchbar ist. Folglich sind die Fette unserer hiesigen Nutzpflanzen durch einen hohen Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren charakterisiert. Im Gegenzug aber anfällig für Oxidation durch hohe Temperaturen, die aber wiederum nicht vor Abschluss der Keimphase zu erwarten sind.

Interessant ist hinsichtlich diesen Modells die Tatsache, dass Säugetiere inklusive des Menschen, mit 37°C ein eher tropisches inneres Milieu aufrechterhalten und ihr Anteil an gesättigten Fettsäuren im Schnitt bei 40 % liegt. Allein aus diesem Grund profitieren wir von eher hitzestabilen Fetten.

Folgt man Swank, wären Kokospalmen bzw. deren Nüsse, die vielen Inselvölkern und den meisten Asiaten seit Generationen als wichtige Nahrungsquelle dienen, nur allein aufgrund des hohen Anteils an gesättigten Fettsäuren schädlich. Professor Mark Wahlqvist, Direktor des Asia Pacific Health and Nutrition Centre der Monash University in Australien, der für viele Jahre die Nahrungsgewohnheiten und Krankheiten der Bevölkerung West Sumatras studiert hat, konnte das genaue Gegenteil beobachten. Dort ist ein sich ständig vermindernder Verzehr dieses Fettes zu verzeichnen. Doch der über Jahre zunehmend eingeschränkte Verzehr von Kokosfett innerhalb der Bevölkerung West Sumatras war nicht mit einem Abfall, sondern einem Anstieg der Herzerkrankungen korreliert (22,23).

Ähnliche Beobachtungen wurden auch von anderen Autoren veröffentlicht (s. Tab.2). Pior et al. haben 1981 zwei polynesischen Inselvölker, die Einwohner Pukapukas und Tokelau auf ihre Nahrungs- und Lebensgewohnheiten hin untersucht (24). Die Einwohner Pukapukas verzehrten pro Tag 83 g Fett (63 g davon gesättigt), entsprechend 30 % ihrer aufgenommenen Gesamtenergie und die Bewohner Tokelau 156 g Fett (137 g gesättigte Fettsäuren) entsprechend 49 % der Gesamtenergie. Beiden diente die Kokosnuss als überwiegende Fettquelle. Der Gesundheitsstatus wurde im Gegensatz der prognostizierten Lehrmeinung im Vergleich zur Festlandbevölkerung als gehoben beschrieben, Gefäß- oder Herzkrankheiten galten dort bei niedriger Inzidenz als nicht üblich.

Nation	Prozentanteil
USA	11 %
Inuit	10-12 %
Kitava	17 %
Pukapuka	30 %
Tokelau	49 %

Tab. 2: Prozentualer Anteil gesättigter Fette in der Ernährung unterschiedlicher Ethnizitäten (25)

Betrachtet man weiterhin die Diversität der unterschiedlichen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren innerhalb eines Lebensmittels, wird deutlich, dass es unter Umständen zu stark verallgemeinernd ist, von dem einen „gesättigten Fett“ zu sprechen. Das „gesättigte Fett“ der Kokosnuss beispielsweise besteht aus sieben verschiedenen gesättigten Fettsäuren mit zum Teil sehr unterschiedlichen Eigenschaften. Beispielsweise beeinflusst eine dieser Fettsäuren, die Laurinsäure (C12:0), die mengenmäßig dominanteste gesättigte Fettsäure der Kokosnuss, die auch natürlicherweise in der Muttermilch vorkommt, den HDL-Spiegel (high density lipoprotein) als einen der wichtigsten Risikoparameter unseres Lipidprofils mehr als jede andere Fettsäure positiv und gilt damit als kardioprotektiv (26).

Darüber hinaus mangelt es den tierischen Fettquellen nicht an Komplexität bezüglich des Sättigungsgrades ihrer Fettsäuren. Bis zu 50 % kann der Anteil der Ölsäure (18:1 (ω -9)) innerhalb des Rinderfettes betragen. Eine Fettsäure, die wiederum der Bevölkerung als Hauptbestandteil des Olivenöls bekannt ist. Diese als kardioprotektiv geltende Omega-9-Säure bildet das Fundament einer mediterranen Diät. Ihr schreibt man die blutdrucksenkende und HDL-hebende Wirkung zu (27).

Weiter gilt, dass die Fütterung und Haltung der Rinder mit über die Zusammensetzung der Fettsäuren entscheidet, die somit beträchtlich differieren kann. Werden die Tiere überwiegend frei gehalten und mit Gras anstelle von Getreide gefüttert, kann der Omega-3-Anteil bis zu 3 % des Fettes betragen (28).

Anhand dieser Beispiele wird deutlich, dass die grobe Einteilung in gesättigt und ungesättigt bzw. tierisch oder pflanzliche Fettsäuren der Komplexität natürlicher Lebensmittel nicht gerecht wird und unzulässig verallgemeinert.

In den nachfolgenden Kapiteln wird der Versuch unternommen, die Fettsäuren differenzierter darzustellen und deren positive und negative Eigenschaften gegeneinander abzuwägen und somit etwaige, auf ein vermutetes protektives Verhältnis der Fettsäuren zu einander abzielende offizielle Verzehrempfehlungen diskutieren zu können.

2.2.2 Historische Betrachtung des Fettverzehrs

Eine historische Betrachtung unseres Fettkonsumverhaltens kann zur besseren Beurteilung von gesundheitsfördernden oder schädigenden Effekten sehr hilfreich sein.

Swank hat in seinen ersten Veröffentlichungen einen steten Anstieg der Gesamtfettmenge und der Menge an gesättigten Fetten der letzten Jahrhunderte beschrieben und daraus einen möglichen kausalen Zusammenhang zur Entstehung einer Multiplen Sklerose abgeleitet (19,29). Er beziffert den steigenden Fettverzehr in den USA und Kanada vor 250 Jahren (ca. 1750) von ursprünglich 60 g pro Tag auf bis zu 140 g während des 2. Weltkrieges. Auch Lauer listet in seinem 1997 verfassten Review *Diet and multiple sclerosis* etliche Autoren auf, die in ihren deskriptiven Arbeiten vor allem den gestiegenen Konsum von tierischen Fetten mit der Krankheit korrelieren (18).

Dabei wird historisch betrachtet die Multiple Sklerose mit genau den Nahrungsmittelbestandteilen korreliert, die für bis zu zwei Millionen Jahre – bis zum Beginn der Agrarrevolution – Hauptbestandteil unserer Ernährung waren. Isotopenuntersuchungen der zahlreichen Exkrement- und Knochenfunde belegen die Dominanz von tierischen Produkten über die gesamte Menschheitsentwicklung (30). Dabei herrscht heutzutage weitestgehend Einigkeit, dass beginnend vor 2,5 Mio. Jahren eben genau jener Verzehr von tierischen Produkten (in Verbindung mit Feuer) und die damit verbundene Erhöhung der Nährstoffdichte für das Wachstum unserer Gehirne und der damit eingeleiteten Entwicklung der Hominiden bis hin zum Homo sapiens mitverantwortlich waren (31).

Aktuellere Untersuchungen bei Naturvölkern des letzten Jahrhunderts spiegeln ebenso dieses Nahrungsverhalten wieder. Cordain et al. haben mit ihrer im Jahr 2000 erschienenen Reanalyse von 229 im letzten Jahrhundert diätisch beschriebenen Naturstämmen zeigen können, dass tierische Nahrungsquellen weiterhin einen dominanten Anteil von bis zu 65 % der Gesamtenergiemenge ausmachten (32). Keines dieser Völker ernährte sich vegetarisch.

Dieses Nahrungsverhalten ist auch heute noch bei den wenigen noch traditionell lebenden Naturvölkern zu beobachten. Untersuchungen an Eskimos (Grönland), Aborigines (Australien), Onge (Andamanen Inseln), Ache (Paraguay) und weiteren Stämmen haben auch dort einen Anteil der tierischen Nahrungsmittel von bis zu 99 % (Alaska) – im Schnitt 68 % – mit einem Fettanteil von bis zu 58 % (entsprechend ca. 200 g Fett bei 3500 kcal. Anm. d. Autors) der Gesamtenergie ausgemacht (33).

Der berühmte Forschungsreisende, Ernährungswissenschaftler und Zahnarzt Dr. Weston Price beschreibt in seinen wissenschaftlichen Reiseberichten bis 1939, mit über 15.000

Fotografien dokumentierte Naturvölker der ganzen Welt. Dabei korreliert er akribisch den Zahnstatus einer Untersuchungsperson mit der Diät (minutiös beschrieben) des jeweiligen Volkes. Seinen Aufzeichnungen ist zu entnehmen, dass ein global zu beobachtendes Muster existiert: Mit einer ausgesprochenen Vorliebe für Fett wurden, wann immer vorhanden, Innereien und fettes Fleisch bevorzugt. Mageres Fleisch, wichtiger Bestandteil einer modernen Ernährung westlicher Zivilisationen, wurde wiederum niemals isoliert verspeist. Mageres Muskelfleisch wurde in Fett eingelegt und somit – aus Sicht der Naturvölker – erst verzehrbar gemacht und ausschließlich in dieser Kombination verzehrt (34).

Seiner Meinung nach waren sich alle die von ihm dokumentierten Stämme den sonst drohenden Nebenwirkungen durchaus bewusst. Nach längerem Verzehr von magerem Fleisch – beispielsweise von Kaninchen – und der damit verbundenen, relativ zu gesamt Kalorienmenge gesehenen erhöhten Proteinzufuhr, wird die sogenannte *rabbit starvation* (unbändiges Verlangen nach Fett) beobachtet. Die Symptome in Form von unablässigem Hunger in Kombination mit Übelkeit und Durchfall sind mehrfach im Labor reproduziert worden (30). Als ursächlich gilt u.a. hier die maximale Kapazität der hepatischen Ammoniakentgiftung mittels Harnstoffzyklus, die auf 230-250 g Protein pro Tag geschätzt wird (35).

Ein weiterer möglicher Pathomechanismus des unbändigen Hungers könnte die nach großen Proteinmengen erhöhte Insulinausschüttung sein, die wiederum den Fettsäurestoffwechsel hemmt und in Hunger resultieren kann (36).

Laut aktuelleren Beobachtungen bezüglich der Gesundheit der sich noch ursprünglich ernährenden Völker berichten viele Autoren von außergewöhnlicher Physis und niedrigen Inzidenzen von kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes oder Krebs (24,33,34,37–40).

Eine der beeindruckendsten Arbeiten über die Gesundheit von sich traditionell ernährenden Völkern wurde von Lee et al. im Jahre 1964 veröffentlicht. Die Autoren verglichen ca. 4.500 Autopsie-Statistiken aus Uganda und Nigeria mit den Daten über Kaukasier und Afroamerikaner aus New Orleans in Bezug auf fatale Herzinfarkte (41). Dabei konnten in über 4.500 autopsierten Herzen kein einziger tödlicher Herzinfarkt festgestellt werden, während die in den USA lebenden Afrikaner und Kaukasier in bis zu 1/3 der Fälle Myokardinfarkte aufwiesen. Die Skepsis gegenüber diesen Daten war

so groß, dass die Autoren hunderte Herzen in die USA importierten und dort erneut von einem amerikanischen Pathologen untersuchen ließen, der ebenfalls keinen einzigen fatalen Herzinfarkt – trotz einer vor allem aus gesättigten Fetten bestehenden fettreichen Diät – feststellen konnte.

Interessant in diesem Zusammenhang ist auch die Tatsache, dass Muttermilch einen durchschnittlichen Fettanteil von bis zu 55 % besitzt, wobei die gesättigten Fettsäuren mit 44,6 % den mit Abstand größten Anteil ausmachen (42).

Die Gegenwart betrachtend sank der Gesamtfettverzehr im Laufe der letzten Jahrzehnte sowohl in Amerika als auch in Deutschland. In Amerika ist zwischen 1971 und 2000 der Anteil der verzehrten Fette von ursprünglich 42 % auf 33 % gefallen (43).

Analysiert man die Daten der beiden großen Erhebungen zur Ernährungssituation in Deutschland, die Nationale Verzehrstudie I (1985-1988) und die Nationale Verzehrstudie II (2005-2007), so wird auch hier der Rückgang des Fettverzehrs von ursprünglich 104 g auf aktuelle 80 g (Männer 92 g/Frauen 68 g) beobachtet (44).

Somit korreliert aktuell vor allem bei Frauen eine signifikante Reduktion des Fettverzehrs mit kontinuierlich steigenden Inzidenzen der Multiplen Sklerose. Eine Tatsache, die im genauen Gegensatz zu der von Swank aufgestellten Hypothese steht.

2.2.3 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Zu den wichtigsten mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) zählen die Omega-6-Säuren Linolsäure (LA) 18:2, Arachidonsäure (AA) 20:4 und die Omega-3-Säure Alpha-Linolensäure (ALA) 18:3. Weiterhin die bekannteren langkettigen Omega-3-Säuren Eicosapentaensäure (EPA) 20:5 und Docosahexaensäure (DHA) 22:6, die überwiegend in Fisch und Meeresfrüchten vorkommen und gemeinhin unter dem Namen Fischöl subsumiert werden.

LA und ALA gelten als sogenannte essentielle Fettsäuren. Diese Fettsäuren werden überwiegend aus pflanzlichen Quellen aufgenommen und können von den meisten Säugetieren nicht isoliert synthetisiert werden. Sie dienen als Grundlage für die Herstellung der längerkettigen PUFA, falls diese nicht in ausreichender Menge verzehrt werden (45). Der Term „essentiell“ ist eine streng wissenschaftliche Bezeichnung, der nicht notwendigerweise mit „bedeutend“ gleichzusetzen ist. LA ist in den meisten Samen und ALA in den meisten grünen Blättern ubiquitär vorhanden und steht uns

somit ausreichend zu Verfügung. Ein Mangel ist so gut wie ausgeschlossen und wurde nur experimentell beobachtet (46) (S.112) . Darüberhinaus waren deren Folgeprodukte, Arachidonsäure und die langkettigen Omega-3-Fette, aus evolutionärer Sicht in ausreichender Menge schon immer Bestandteil unserer Nahrung, so dass vermutlich die Notwendigkeit der Eigensynthese von LA und ALA evolutionär nicht bestand (46).

2.2.3.1 Omega-6-Fette

Die Linolsäure gilt als die maternale Fettsäure der N-6-Familie. Sie ist Bestandteil annähernd jeden Nahrungsmittelfettes und stellt den proportional höchsten Anteil herkömmlicher moderner Pflanzenfette wie beispielsweise Sonnenblumenöl, Distelöl, Mais-, Weizenkeim- oder Sojaöl dar (45).

Aufgrund dieser allgegenwärtigen Verfügbarkeit in Verbindung mit den modernen diätischen Empfehlungen hat sich der Verbrauch an Omega-6-Pflanzenfetten und somit der LA in den letzten hundert Jahren, am Beispiel Nordamerika verdeutlicht, bei gleichzeitiger Reduktion der Omega-3-Fette, vervielfacht (47) (s. Abb.1). Demnach stieg der Anteil an Energieprozent in unserer Nahrung für die Linolsäure von anfänglich 2,79 % im Jahr 1909 auf 7,21 % im Jahr 1999 um das 2,5fache. Die größte Konsumsteigerung bzw. Produktionssteigerung erfuhr dabei das Sojaöl. Die Autoren errechnen eine 1000fache Steigerung des Pro-Kopf-Verbrauchs von Sojaöl.

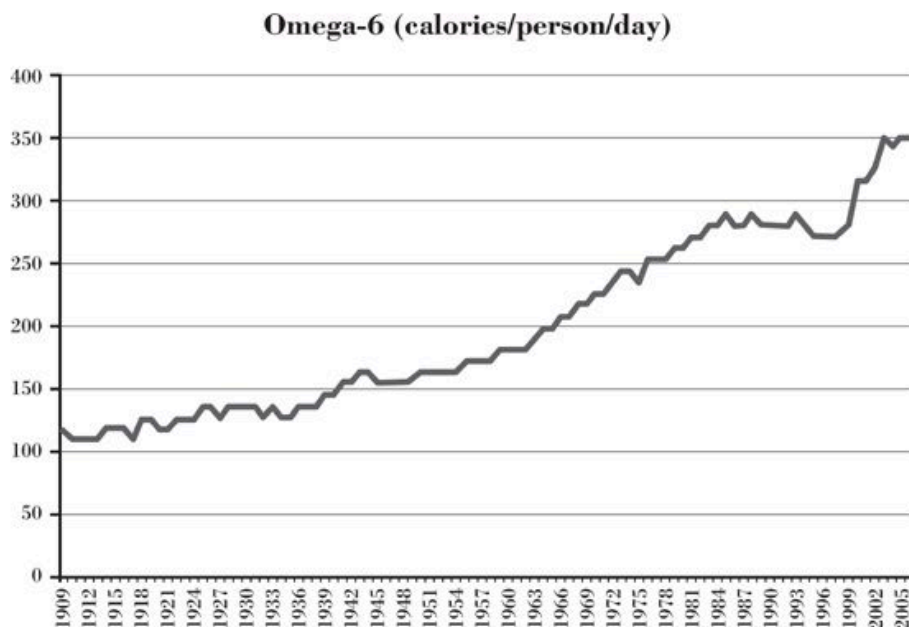


Abb. 1: Anstieg der verzehrten Menge an Omega-6-Fetten in den USA in kcal/Person/Tag (aus (46)).

Paul und Shou-Ching Jaminet postulieren, dass dieser hohe Verbrauch an Omega-6-Fetten die vielleicht folgenreichste Veränderung unserer Ernährungsgewohnheiten der letzten 50 Jahre darstellt (46).

Eine erste Reaktion des Körpers auf die Zufuhr großer PUFA-Mengen ist die (in Abwesenheit von Insulin) im Vergleich zu gesättigten Fetten bevorzugte „Verbrennung“ zu Energie (Verhältnis 3/1). Allerdings können PUFA bei diesem Verbrauch nicht vollständig oxidiert werden. Die Zwischenprodukte müssen vielmehr weiter umgewandelt werden, um letztlich als gesättigte Fette gespeichert zu werden (46) (S.114). Die enzymatischen Kapazitäten für eine solche Pufferung sind jenseits einer Menge von 6 % der täglichen Kalorienmenge erschöpft. Ab dieser Konzentration finden sich vermehrt Omega-6-Fette im Fettgewebe. Aktuell liegt der Anteil an Omega-6-Fetten im Fettgewebe von Amerikanern bei durchschnittlich 24 %. Zu Beginn der Messungen in den 60er Jahren belief sich der Anteil noch auf 8 %. In Studien mit sehr hohen Omega-6-Mengen von bis zu 15 % der Gesamtkalorienmenge, wie beispielsweise der *Los Angeles Veterans Administration Study* wurden nach fünf Jahren Studiendauer auch Fettgewebekonzentrationen von bis zu 34 % gemessen (46).

Einer der renommiertesten Wissenschaftler auf dem Gebiet des Fettstoffwechsels, William E.M. Lands, schrieb 2005 in seiner Arbeit für die *Annals of the New York Academy of Sciences*, dass die meisten Amerikaner mit einem Anteil der Omega-6-Säuren von über 10 Energieprozent 20mal mehr als die biologische Notwendigkeit zu sich nehmen (48). Lands über die Folgen: „However, uncontrolled excessive production of omega-6 eicosanoids over prolonged periods of time is associated with heart attacks, thrombotic stroke, arrhythmia, arthritis, asthma, headaches, dysmenorrhea (menstrual cramps), inflammation, tumor metastases and osteoporosis.“

Mit Hilfe eines Schweinmodells untersuchten chinesische Wissenschaftler an 96 Schweinen das vermeintlich günstigste Omega-6- zu Omega-3-PUFA-Verhältnis bzw. dessen Einfluss auf etliche Entzündungsparameter, pro inflammatorische Zytokine oder Fettstoffwechselproteine. Dabei stellte sich heraus, dass ein Verhältnis 1:1 bzw. 5:1 die günstigsten Auswirkungen auf die Expression von entzündungsfördernden Botenstoffen hatte. Ein solcher Effekt konnte für das Verhältnis 10:1 nicht mehr nachgewiesen werden (49). Darüber hinaus finden sich keine experimentellen Daten, welche die von Lands formulierte Hypothese (s.o.) eines pro inflammatorischen Zytokinprofils stützen.

Ein wahrscheinlicherer Wirkmechanismus, der die von Lands gelisteten beobachteten Korrelationen erklären könnte, ist die sogenannte Lipid-Peroxidation. PUFA sind aufgrund ihrer Doppelbindungen sehr anfällig für Oxidationsprozesse (s. Abb. 2), ausgelöst durch sog. freie Radikale, beispielsweise die weiter unten erläuterten Aldehyde. Gesättigte Fettsäuren gelten wiederum als vollkommen resistent und einfach gesättigte Fettsäuren als nahezu resistent gegenüber Oxidationen (50) (S.65).

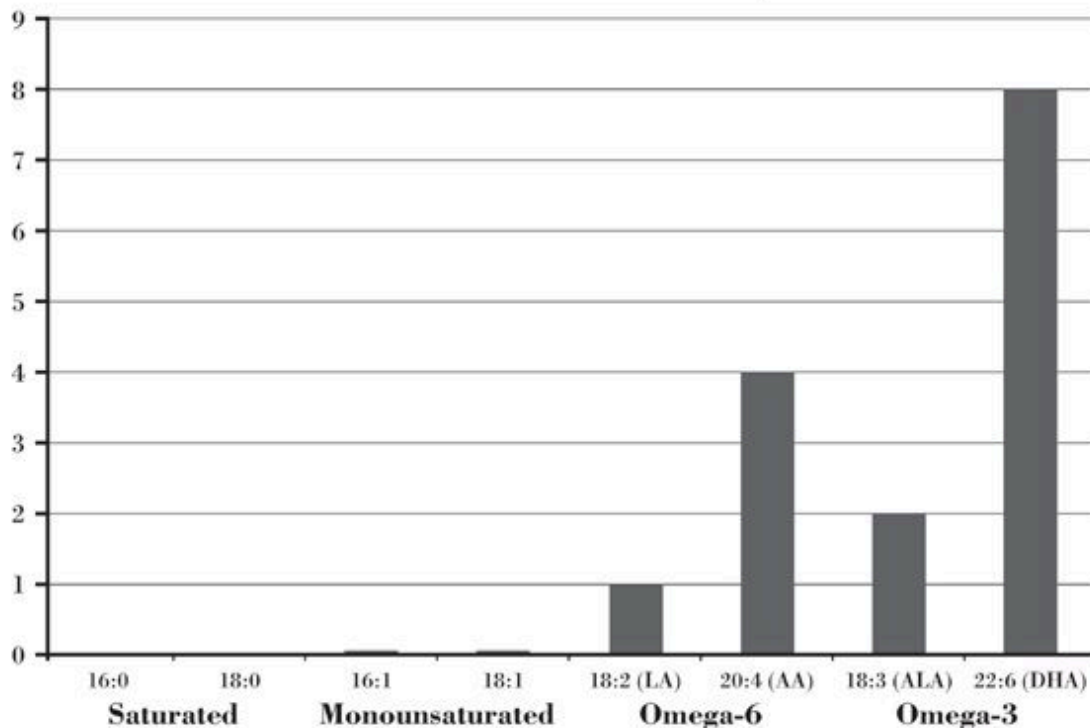


Abb. 2: Fettsäuren Peroxidations Index-Abbildung aus (46) modifiziert nach (51)

Anfällig sind bevorzugt die Phospholipide von Zellmembranen und Lipoproteinen. Sie sind es, die vor allem gegenüber Sauerstoff exponiert sind. Dabei wird zunächst ein Wasserstoff aus einer PUFA gelöst, die dann selbst in ein freies Radikal überführt wird. Eine Kettenreaktion resultiert schließlich in Fettsäuren-Peroxid, einer Substanz, die als ähnlich hoch reagibel gilt wie Wasserstoff-Peroxid, und die wiederum weitere instabile/ ungesättigte Fettsäuren oxidiert (50)(S.65). Die Folgen einer vermehrten Oxidation durch Fettsäuren-Peroxid sind eine höhere Konzentration an oxidierten LDL-Partikeln – einhergehend mit einer erhöhten Arteriosklerose-Rate. Oxidierte LDL-Partikel gelten als Hauptverursacher von atherogenen Gefäßwandveränderungen (52). Weitere Nebenprodukte sind oxidierte Proteine, die sogenannten *advanced lipoxidation end products (ALEs)* oder hochgiftige Komponenten wie Aldehyde, die als Mutagen gelten

(46) (S.107). Darüber hinaus werden die durch Peroxidation verursachten Schäden an den in der Skelettmuskulatur lokalisierten Mitochondrien als mitverursachend für eine Fettleibigkeitsstörung angesehen (53).

Im Rahmen der sog. Finnlandstudie wurde 2004 mit Hilfe einer Intervention genau diese Hypothese untersucht. Es wurde die Auswirkung eines erhöhten Verzehrs von PUFA (von 11 g auf max. 19 g) bei gleichzeitig gesenkter Menge an gesättigten FS (28 g auf max. 19 g) auf die Plasma-Konzentrationen von oxidierten LDL-Partikeln untersucht. Eingeschlossen in die Studie waren 37 Frauen, die wiederum in zwei Studienarme eingeteilt wurden. Neben der geänderten Fettzusammensetzung wurde die Gesamtfettmenge von 70 g auf 56 g gesenkt. Darüber hinaus wurde der Einfluss von antioxidativen Obst und Gemüsesorten auf Oxidationsprozesse untersucht. Innerhalb des einen Arms wurde zusätzlich zur Niedrigfett-diät nur eine geringe Menge an Obst und Gemüse verzehrt. Die andere Gruppe nahm eine Niedrigfett-diät wiederum mit reichlich Obst und Gemüse zu sich. Interessanterweise resultierten beide Interventionen in einer signifikanten Erhöhung der Konzentration an oxidierten LDL-Partikeln (27 % versus 19 %) (54).

Wichtige antioxidative Substanzen zur Kompensation sind in diesem Zusammenhang Vitamin E, das als fettlösliches Vitamin einen Oxidationsschutz innerhalb der Membran darstellt, und Vitamin C, das im wässrigen Medium des Zytosols agiert, und die Glutathion-Peroxidase, die bereits peroxidierte Fettsäuren neutralisiert (50) (S.67). Sind die Schäden innerhalb einer Membran nicht mehr zu kompensieren, kommt es zu einem Elektronen-Leck. Dabei wird über die Natrium-Kalium-ATPase, unter Verbrauch jeglicher ATP-Reserven der Versuch unternommen, ein Elektronengleichgewicht aufrechtzuerhalten.

Spector und Yorek haben schon 1985 postuliert, dass erhöhte PUFA-Konzentrationen in Konkurrenz zu Omega-3-Säuren treten, was möglicherweise eine veränderte Membranzusammensetzung hinsichtlich des Omega-3-Anteils zur Folge haben könnte (55)

Ein weiteres Verdachtsmoment gegen eine hohe LA-Aufnahme lässt sich aus ihrer inhibierenden Wirkung auf die Synthese von Apolipoprotein A-I ableiten, was wiederum in geringeren HDL-Konzentrationen resultieren kann. Ein verminderter HDL-Wert gilt als kardiovaskulärer Risikofaktor (56).

2.2.3.2 Interventionsstudien mit erhöhter PUFA Zufuhr

Im Rahmen einer der zahlreichen Interventionsstudien, welche die Cholesterin-Herzinfarkt-Hypothese stützen sollten, dem *Los Angeles Veterans Administration controlled clinical trial* (1973), war die Gallensteinrate innerhalb der Interventionsgruppe, sprich der Gruppe mit dem höchsten Omega-6-Verzehr, um über das Doppelte erhöht (57). Die Autoren spekulierten, dass bei einem hohen Verhältnis mehrfach ungesättigter Fettsäuren im Verhältnis zu gesättigten Fetten die Bildung von Gallensteinen begünstigt wird.

Die 1989 veröffentlichte DART-Studie zur Senkung myokardialer Ereignisse konnte im Rahmen einer randomisiert kontrollierten Intervention in Form einer Fettreduktion keine signifikanten Ergebnisse hervorbringen. Nach der Schulung von 2.033 Herzinfarktpatienten hinsichtlich einer Gesamtfettreduktion und einer vermehrten Omega-6-Aufnahme bei gleichzeitiger Reduktion von gesättigten Fetten konnte die Reinfarktrate nach 2 Jahren nicht gesenkt werden (58). Lediglich eine Subgruppe, der man den regelmäßigen Verzehr von fettigen Fischen empfohlen hatte, konnte ihre Gesamtmortalität um 29 % reduzieren.

Mithilfe der Lyon Heart Study wurden 1994 wiederum die Auswirkungen einer zugunsten mit Omega-3 angereicherten Nahrung bei gleichzeitiger Reduktion von gesättigten und Omega-6-Fetten untersucht. Prospektiv, randomisiert und einfach verblindet wurden 302 Patienten nach ihrem ersten Myokardinfarkt für 5 Jahre in die Studie eingeschlossen. Verblindet wurde mit einem Alpha-Linolen-haltigen, synthetisch hergestellten Lebensmittel. Aufgrund des günstigen Omega-3- zu Omega-6-Verhältnisses sprachen die Autoren von einer mediterranen Diät. Durch die Intervention konnte das Gesamtmortalitätsrisiko auf ein OR von 0,30 gesenkt werden. In der Interventionsgruppe wurden lediglich 5 Herzinfarkte registriert im Gegensatz zu 17 in der Kontrollgruppe (59,60).

Neben der weiter oben bereits zitierten *Los Angeles Veterans Administration controlled clinical trial* gab es im Zeitalter der großen Cholesterinhysterie mindestens sieben weitere große randomisierte Interventionsstudien mit der Intention, die herzscheidende Wirkung von Cholesterin bzw. tierischen Fetten nachzuweisen (46) (S.61ff). Dabei handelt es sich um die teuersten und umfangreichsten Interventionen der Ernährungswissenschaft, die jemals durchgeführt wurden. Diesen in den 1970er, 1980er

und 1990er Jahre angesiedelten, sehr aufwendigen Interventionen kann man genügend Hinweise für eine schädliche Wirkung eines zu hohen Omega-6-Anteils entnehmen.

Beispielsweise betrug die relative Mortalitätssteigerung in der Interventionsgruppe der *Rose Corn Oil Trial* eine 364%ige Steigerung. Zwei Jahre lang wurden Herzpatienten wissenschaftlich beobachtet und verglichen, während die eine Gruppe traditionell Eier, Butter, Sahne und andere Quellen gesättigten Fettes zu sich nahm und die Interventionsgruppe bis zu 80 g Linolsäure in Form von maiskeimöhlhaltigen Lebensmitteln verzehrte. Nach nur zwei Jahren konnte bereits eine auffällig hohe Differenz der Neuinzidenzen an Herzinfarkten und Todesfällen dokumentiert werden. 5 von 28 Männern starben im Verhältnis zu 1 von 26 in der Kontrollgruppe und annähernd die Hälfte aller Versuchsteilnehmer erlitt einen neuen Herzinfarkt im Verhältnis zu einem Viertel in der Kontrollgruppe. Die Autoren schlussfolgerten damals, dass für Herzpatienten Maiskeimöl nicht empfohlen werden könnte, da es höchst unwahrscheinlich Nutzen bringt und möglicherweise sogar schädlich ist (61).

Eine Zusammenfassung der Verdachtsmomente, veröffentlicht von Jaminet, ergibt eine signifikante Steigerung der Gesamtmortalität in 3 Studien und eine nicht signifikante Steigerung in zwei weiteren. Von allen acht Studien konnte nur in einer ein Vorteil beobachtet werden. In der besagten *Oslo Diet-Heart Study* wurde allerdings im PUFA-Arm auch Fischöl verabreicht. Ohne diese Ergänzung konnte mit keiner Intervention, die eigentlich einen kardioprotektiven Effekt von Pflanzenfetten unter Beweis stellen sollte, eine Senkung der Sterblichkeit erreicht werden. Das Gegenteil war der Fall (46) (S.65).

Erste Reanalysen dieser großen Interventionsstudien kommen im Vergleich zu den Erstveröffentlichungen zu stark abweichenden Ergebnissen, welche noch belastender und alarmierender als die oben gelisteten Auffälligkeiten sind. Vor diesem Hintergrund fallen die Verdachtsmomente gegen einen zu hohen Omega-6-Anteil in der Nahrung deutlich schwerer aus.

2013 hat die Arbeitsgruppe um Christopher Ramsden unerwartet Zugriff auf unveröffentlichte Daten aus der *Sydney Diet Heart Study* (1966 bis 1973) von B. Leelarthapin, einem der damaligen Koautoren, erhalten. In der *Sydney Diet Heart Study* wurden 458 Männer nach Herzinfarkt für fast fünf Jahre beobachtet und an ihnen die Wirkung eines Austauschs von gesättigten Fetten gegen linolsäurehaltiges Distelöl

(75 % LA-Anteil) getestet. Nach 5 Jahren war nicht nur die Gesamtmortalität in der Pflanzenölgruppe signifikant auf eine Hazard Ratio von 1,62 gesteigert (18 % Todesfälle versus 12 % in der Kontrollgruppe), sondern auch die CVD-Inzidenz mit 17 % zu 11 % deutlich höher (HR 1,7) (62).

2016 erhielt dieselbe Arbeitsgruppe erneut Zugriff auf unveröffentlichte Rohdaten der von 1968-73 durchgeführten Studie *Minnesota Coronary Experiment* (MCE). Dabei handelt es sich mit 9.570 Studienteilnehmern um die größte und umfangreichste Intervention mit dem Zweck, die Überlegenheit von pflanzlichen Fetten gegenüber gesättigten Fetten tierischen Ursprungs unter Beweis zu stellen.

Beispielsweise erhielten Ramsden et al. nun Zugriff auf 149 von 195 bislang nicht veröffentlichten Autopsiedaten. Deren Analyse ergab, dass auch die MCE-Studie ein signifikant erhöhtes Risiko hervorbrachte, einen Herzinfarkt durch den Austausch von gesättigten zugunsten von ungesättigten, speziell Linolsäure, zu erleiden (41 % (31/76) versus 22 % (16/73) in der Kontrollgruppe ($p=0,035$)) (63). Bezüglich der Gesamtmortalität korrelierte eine Senkung des Gesamtcholesterins (Folge des Fettaustausches) von 30 mg/dl in einem um 22 % erhöhtem Risiko zu versterben. Interessanterweise postulieren auch diese Autoren innerhalb ihrer Diskussion den bereits oben erläuterten Mechanismus der vermehrten Oxidation von LDL-Partikeln in Verbindung mit einem evolutionär gesehenen Rekordverbrauch an Omega-6-Fetten als den wahrscheinlichsten Pathomechanismus der dargestellten Ergebnisse.

2.2.3.3 PUFA und Krebs und weitere Verdachtsmomente

Neben der kardioprotektiven Wirkung von stabilen Fetten im Gegensatz zu PUFA suggerieren die Ergebnisse auch einen kanzeroprotektiven Effekt. In einer Subanalyse konnte dieselbe Autorengruppe 1998 einen solchen möglichen Effekt veröffentlichen (64). 12 Krebsneuerkrankungen wurden in der Kontrollgruppe versus 2 in der Interventionsgruppe registriert. Nach Korrektur etlicher Variablen wurde die Reduktion auf 56 % bemessen.

Dass im Umkehrschluss die hohe oxidative Anfälligkeit von PUFA mitursächlich für das Entarten von Zellen sein könnte, ergab sich bereits aus den frühen, aufwendigen, bereits oben erwähnten Interventionsstudien aus dem Zeitalter der Cholesterinhysterie. Laut Nina Teicholz, eine Journalistin, die dieses Zeitalter akribisch aufgearbeitet hat, gab es allein bis 1981 zwölf Arbeiten mit deutlichen Hinweisen auf vermehrte

Krebsinzidenzen. In ihrem überaus gründlich recherchierten Buch ist nachzulesen, dass man innerhalb des amerikanischen *National Heart, Lung and Blood Institute* aufgrund der Daten sehr beunruhigt war und 1981, 1982 und 1983 drei Treffen zu diesem Thema mit den damaligen ranghöchsten Wissenschaftlern abhielt. Teicholz zitierte einen damaligen Mitarbeiter des Instituts sinngemäß, dass eine mögliche Erhöhung der Krebserkrankungen, für deren erhöhte Inzidenzen man keine Erklärung fand, dem Ziel, die landesweiten Herzinfarkttraten zu senken, untergeordnet wurde (65) (S.94).

Einen weiteren interessanten Aspekt liefert die Arbeitsgruppe um Malde et al. Sie konnte zeigen, dass die Linolensäure in Mäusen die übermäßige Kalorienaufnahme triggert. Offensichtlich stimuliert die LA die Ausschüttung von Endocannabinoiden, was wiederum, vermittelt über das Dopamin-Belohnungssystem, zu einer übermäßigen Kalorienaufnahme und letztlich zu Fettleibigkeit führt (66).

Die Omega-6-Anfälligkeit für oxidative Prozesse wurde mit Hilfe von Tiermodellen oftmals eindrucksvoll unter Beweis gestellt. Gesättigte Fette gelten wiederum als schwer oxidierbar. Im Folgenden werden exemplarisch ein paar Studien erläutert, in denen diese Fetttypen gegeneinander getestet wurden:

Mit Hilfe eines Rattenmodells wurden Versuchstiere zunächst einer hepatotoxischen Diät, bestehend aus Alkohol und instabilen PUFA (in diesem Fall Maiskeimöl), ausgesetzt. Die Folgen waren schwere Leberschäden in Form von Verfettung und Inflammation und schwerer Schädigung der intestinalen Integrität. Daraufhin wurde als einziger Parameter das Nahrungsfett zugunsten von gesättigten Fetten ausgetauscht. Der Alkoholgehalt blieb unverändert. In Folge normalisierten sich die Makrophagenaktivität, die Cytokinexpression und die Infiltration von neutrophilen Granulozyten, mit dem Resultat einer reduzierten Konzentration an Endotoxinen in der Leber. Nebenbefundlich konnten die Ratten durch eine Konzentrationserhöhung der Tight-Junction-Proteine, die zuvor durch die Entzündungsreaktion inhibiert wurden, ihre intestinale Barriere wieder sicherstellen (67).

Auch an Mäusen wurden ähnliche Folgen beobachtet, wenn PUFA statt gesättigter FS verabreicht wurden. So wurden in einer Studie von Rivera et al. die Versuchstiere mit einer nährstoffarmen Diät (Methionin- und Cholin-reduziert) ernährt. Die Studienarme wurden dahingehend differenziert, dass neben der Kontrollgruppe ein Teil der Tiere mit einer PUFA-reichen und der andere Teil mit Kokosfett für 8 Wochen ernährt wurden.

Histologisch aufgearbeitet wiesen die mit PUFA ernährten Tiere verheerende Leberschäden auf. Die Mäuse, denen Kokosfett verabreicht wurden, boten wiederum stark verminderte Zeichen einer Steatosis, Nekrose bzw. Zirrhose. Die Wissenschaftler subsumierten die Ergebnisse, indem sie den gesättigten Fettsäuren eine protektive Wirkung bei durch Nährstoffmangel induzierte Leberschädigung bescheinigten (68).

Beeindruckt von ihren eigenen Ergebnissen, spricht eine weitere Gruppe im Zusammenhang mit Alkohol induzierter Leberzirrhose sogar von einer neuartigen Behandlungsmethode. Nach nur 2 Wochen Fütterung wies eine Gruppe der Versuchsratten eine fast vollständige Erholung der zuvor durch Alkohol verursachten Leberschädigung auf. Der einzige Unterschied in der Nahrung im Vergleich zu den anderen Tieren war der hohe Gehalt an gesättigten Fettsäuren. Die Autoren mutmaßten, dass dieser Ergebnisse auf einer Down-Regulation der Lipidoxidation und des oxidativen Stresses zurückzuführen waren (69).

Die Arbeitsgruppe um Badger widmete sich der Fragestellung des Pathomechanismus des hier beschriebenen protektiven Einflusses von gesättigten Fetten auf Leberzellen und konnte nachweisen, dass sich als Folge einer vermehrten Aufnahme von gesättigten Fetten die Konzentration an Triglyceriden, PUFA und FFA innerhalb der Leber senken ließ. Darüber hinaus änderte sich die Membranzusammensetzung der Hepatozyten mit der Folge einer erhöhten Resistenz gegenüber oxidativem Stress (70).

Nanji listet in seinem 2004 erschienenen Review zum Thema experimentelle alkoholinduzierte Lebererkrankung etliche weitere Arbeiten, die zu ähnlichen Ergebnissen kamen und schlussfolgerte, dass Leberschäden ausschließlich bei den mit PUFA gefütterten Tieren beobachtet wurden (71).

Ähnliches scheint auch für medikamenteninduzierte Leberschäden zu gelten. Hwang et al. gelang 2009 und 2011 der Nachweis eines vermehrten Schadens durch Maiskeimöl und der eines protektiven Nutzens von gesättigten Fetten und einfach ungesättigten Fetten bei paracetamolinduzierten Leberschäden (72,73).

Auch andere entzündliche Prozesse scheinen unter einer LA-reichen Nahrung zu exazerbieren. Mit Hilfe eines Maus-Arthritis-Modells zeigten die mit Maiskeimöl gefütterten Ratten einen schwereren Arthritisverlauf im Vergleich zur Rinderfett-Diät (74).

Ein weiteres Beispiel für die toxische Wirkung zu hoher Linolsäurekonzentrationen ergibt sich aus der historischen Betrachtung der Entwicklung der parenteralen Ernährung innerhalb der Pädiatrie. 1961 wurde eine sojaölbasierte parenterale Sondenkost für Babys mit Kurzdarm-Syndrom eingeführt und verwendet, die wiederum eine hohe Linolsäurekonzentration aufwies. Über vier Jahrzehnte fielen die Kinder mit einer 30prozentigen, exorbitanten Mortalitätsrate bis zum 4. Lebensjahr mit schweren Leber und Hirnschädigungen auf. Erst eine andere Zusammenstellung der Sondenkost mit Reduktion des Omega-6-Fettes erbrachte erst vier Jahrzehnte später einen dramatischen Rückgang der Sterblichkeit (75).

Innerhalb einer weiteren klinischen Studie testete man die Auswirkung einer solchen Reduktion an Kindern, die zum einen an dem Kurzdarm-Syndrom litten und zum anderen Leberschäden durch die sojabasierte Sondenkost aufwiesen (die Autoren gebrauchen den Term: parenteral nutrition-associated liver disease). Nachdem die Kinder, ernährt mit der traditionellen Sojakost, Zeichen einer Cholestase aufwiesen (direktes Bilirubin > 2 mg/dl), wurde ihnen eine Omega-6-reduzierte und Omega-3-reiche Form der parenteralen Ernährung verabreicht. Im Ergebnis wurden in der Sojagruppe 12 Todesfälle und 6 Lebertransplantationen registriert im Vergleich zu drei Todesfällen und einer Transplantation in der Fischölgruppe (76).

Abschließend wird ein weiteres Verdachtsmoment gegen den vermehrten Einsatz von instabilen Pflanzenfetten erläutert. Beim Erhitzen von Pflanzenfetten werden Aldehyde freigesetzt. Aldehyde gelten als Mutagen, sind hoch reaktiv bzw. oxidierend – vor allem für LDL-Partikel (46) (S.107). Hwan und Saari konnten nachweisen, dass eine solche Aldehydformation ausschließlich beim Erhitzen von PUFA nachgewiesen werden kann, nicht aber bei gesättigten bzw. einfach ungesättigten Fettsäuren (77).

4-Hydroxynonenal (HNE) ist eines der besorgniserregendsten Aldehyde bei der Peroxidation von Omega-6-Fetten bzw. deren Linolsäure. HNE ist höchst instabil und gilt als zelltoxisch und wird insbesondere als möglicher Mitverursacher von neurodegenerativen Krankheiten diskutiert (78). Darüber hinaus akkumuliert HNE in Plaques und destabilisiert diese durch vermehrtes Freisetzen von Matrix-Metalloproteasen-9 durch Makrophagen und gilt von daher als sehr atherogen (79). Die Bildung von HNE konnte bereits bei niedrigen Brattemperaturen beobachtet werden

und konnte in hohen Konzentrationen in Pommes frites von diversen Fast-Food-Niederlassungen nachgewiesen werden (80).

Joseph Hibbeln vom National Institute of Health, der sich sehr intensiv mit den Folgen der geschichtlich einmaligen hohen Menge an verzehrten Omega-6-Fetten auseinandergesetzt hat, kann wie folgt zitiert werden (81):

„The increases in world LA consumption over the past century may be considered a very large uncontrolled experiment that may have contributed to increased societal burdens of aggression, depression and cardiovascular mortality.“

2.2.3.4 Omega-3-Fettsäuren

Wie bereits erläutert, sind die wichtigsten Vertreter der Omega-3-Fette die Alpha-Linolensäure (ALA) 18:3, meist pflanzlichen Ursprungs, und die langkettigen Omega-3-Fette Eicosapentaensäure (EPA) 20:5 und Docosahexaensäure (DHA) 22:6, die gemeinhin der breiten Öffentlichkeit als Fischöle bekannt sind. Alternativ stellt Krillöl eine weitere wichtige Quelle für langkettige Omega-3-Fette dar.

Eine weitere, unter ökologischen Aspekten zukunftsweisende Alternative ist die Herstellung der Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA aus Algen (82).

Neben den marinen Quellen können auch andere tierische Nahrungsmittel zur Deckung des täglichen Bedarfs an langkettigen Omega-3-Fetten herangezogen werden.

Insbesondere vor dem Hintergrund einer weltweiten Überfischung der Meere und Schwermetallbelastung von Fischen und der wachsenden Anzahl an Aquakulturen, die eine neue Form der Massentierhaltung darstellen, erfreuen sich alternative langkettige Omega-3-Quellen einer hohen Nachfrage. Beispielsweise kann in Wildfleisch eine DHA-Konzentration von durchschnittlich 1 % des Gesamtfetts nachgewiesen werden. Im Fasan kann dieser Anteil sogar bis zu 8 % betragen. Interessanterweise erwiesen sich die Fettsäuren als hitzestabil. Ihr Gehalt verringerte sich nach einer Hitzebehandlung um nicht mehr als 10 % (83).

Weiderinder profitieren auch hinsichtlich ihrer Fettzusammensetzung von einer natürlichen Weidehaltung und stellen in Folge eine relevante Omega-3-Nahrungsquelle dar. Ihr N-6:N-3-Verhältnis verhält sich linear in Abhängigkeit der Menge an zugefüttertem Omega-6-haltigem Futterkonzentrat. Je mehr Gras verfüttert wird, desto höher der Omega-3-Gehalt des Fleisches (84).

Ernährungsmedizinisch werden den langkettigen Omega-3-Säuren EPA und DHA diametrale Eigenschaften im Vergleich zu den Omega-6-Fetten zugeschrieben. Sie gelten als kardioprotektiv, was vor allem ihrer antiinflammatorischen und antioxidativen Wirkung zu geschrieben wird, und sind fester Bestandteil sekundärprophylaktischer Empfehlungen bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen (81). Darüber hinaus weisen etliche Studien auf einen positiven Effekt hinsichtlich unterschiedlicher Entitäten, wie beispielsweise Schlaganfall, Depression oder bipolare Störungen, Arthritis, Krebs oder dem Themenkreis der metabolischen Erkrankungen, hin (85).

Bezüglich der molekularen Mechanismen gilt eine antiinflammatorische Eicosanoidsynthese als Folge des zugunsten der langkettigen Omega-3-Säuren veränderten Membranlipid-Stoffwechsels als etabliert (86). Darüber hinaus konnte 2009 zusätzlich zur Eicosanoidsynthese ein weiterer Mechanismus entschlüsselt werden. Verabreicht man Versuchspersonen eine definierte Menge an EPA/DHA für beispielsweise 4 Wochen, ist auch die proinflammatorische Zytokinproduktion von Immunzellen deutlich gedrosselt. Dieser Effekt basiert auf einer verringerten Expression immunmodulatorischer Proteine innerhalb der neutrophilen Zellen. Die so modulierte Immunantwort mündet in einem ausgewogeneren TH1/TH2-Verhältnis (86).

Aufgrund grundsätzlicher immunmodulatorischer Wirkungen ist es nicht verwunderlich, innerhalb unterschiedlicher Krankheitsentitäten Effekte einer Omega-3-Substitution messen zu können. Verabreicht man beispielsweise parenteral ernährten Patienten im Rahmen ihres Intensivaufenthaltes Omega-3-basierte Emulsionen, kann in Folge dessen eine reduzierte Menge an Antibiotika verabreicht werden. Darüber hinaus verringert sich der Gesamtaufenthalt und sinkt die Gesamtmortalität für diese Betroffenen, so beobachtet an insgesamt 661 Patienten nach beispielsweise großen bauchchirurgischen Eingriffen [255 Patienten], Sepsis mit Peritonitis [276 Patienten], allgemeiner Sepsis [16 Patienten], nach multiplen Traumata [59 Patienten], schwerem Schädelhirntrauma [18 Patienten] und 37 weiteren nicht näher beschriebene Erkrankungen (87).

Hinsichtlich des zentralen Nervensystems mit seinen einzigartigen Anforderungen an die Energiebereitstellung wird der DHA eine besondere Bedeutung beigemessen. Die Docosahexaensäure ist, zumindest innerhalb der grauen Substanz, die dominante PUFA unseres Gehirns (sonst AA). Hirngewebe besteht zu 60 % aus Fett. Dabei haben

detaillierte Messungen einzelner Hirnregionen an Pavianen ergeben, dass der DHA-Anteil bis zu 14 % dieser Fettmasse ausmacht (88). Ihr werden unzählige neuroprotektive Eigenschaften und Wirkungen insbesondere auf die Kognition zugerechnet (89).

Im gesunden, alternden Hirn nimmt die relative Konzentration von DHA im Verhältnis zu AA stetig zu (88). Bei Alzheimerpatienten wiederum konnte im Bereich des frontalen Kortex eine verminderte Konzentration dieser Fettsäure im Vergleich zum gesunden Gewebe nachgewiesen werden (90).

Die Umwandlung der Alpha-Linolensäure, beispielsweise aus Leinsamenöl, in die vermutlich wichtigste Omega-3-Säure DHA, ist sehr limitiert und hochvariabel. Während erste Arbeiten eine Elongation von durchschnittlich 4 % zeigten, konnte mit weiteren Isotopenarbeiten veranschaulicht werden, dass Männer mit 0,1 % Umwandlungsrate der zuvor aufgenommenen Menge an ALA, nicht von einer erhöhten oralen Zufuhr der pflanzlichen Omega-3-Fette profitieren (91,92). Budge und Calder kommen zu dem Schluss, dass der Bedarf an DHA allein durch Umwandlung der Pflanzenfette für Männer nicht und für Frauen nur zum Teil zu decken ist. Bei gesteigerten Bedürfnissen, beispielsweise während einer Schwangerschaft, können auch Frauen, die unter diesen Umständen immerhin Raten bis 9 % aufweisen, die benötigte Menge an DHA sicher nicht bereitstellen (93,94).

Evolutionär betrachtet, wurden die benötigten Mengen an Omega-3-Säuren mit der Nahrung aufgenommen. Dabei waren Fisch und Meeresfrüchte sowie Wildfleisch innerhalb der letzten 4 bis 5 Millionen Jahre der Entwicklung der Hominiden ubiquitär vorhandene, reichhaltige Omega-3-Quellen. Omega-6-haltige Öle aus Samen spielten eine eher untergeordnete Rolle (95). Anthropologische Daten weisen auf ein Omega-6- zu Omega-3-Verhältnis von 3:1 bis 1:1 hin (96). Innerhalb der letzten 100 Jahre konnte allerdings eine dramatische Veränderung dieses Verhältnisses bis hin zu 25:1 beobachtet werden (97).

Als mögliche Folge lassen sich mittels Analyse - dem Erstellen des sog. HS-Omega-3 Index (s.Abb.3) - dramatisch zu Ungunsten der Omega-3 Säuren verschobene Omega 6/3 Quotienten im Blut von 143 Patienten einer hausärztlich-internistischen Praxis in Deutschland darstellen (98). Die höchsten Werte wiesen dabei junge Menschen bis zum 25. Lebensjahr mit Verhältnissen von durchschnittlich 25 zu 1 auf.

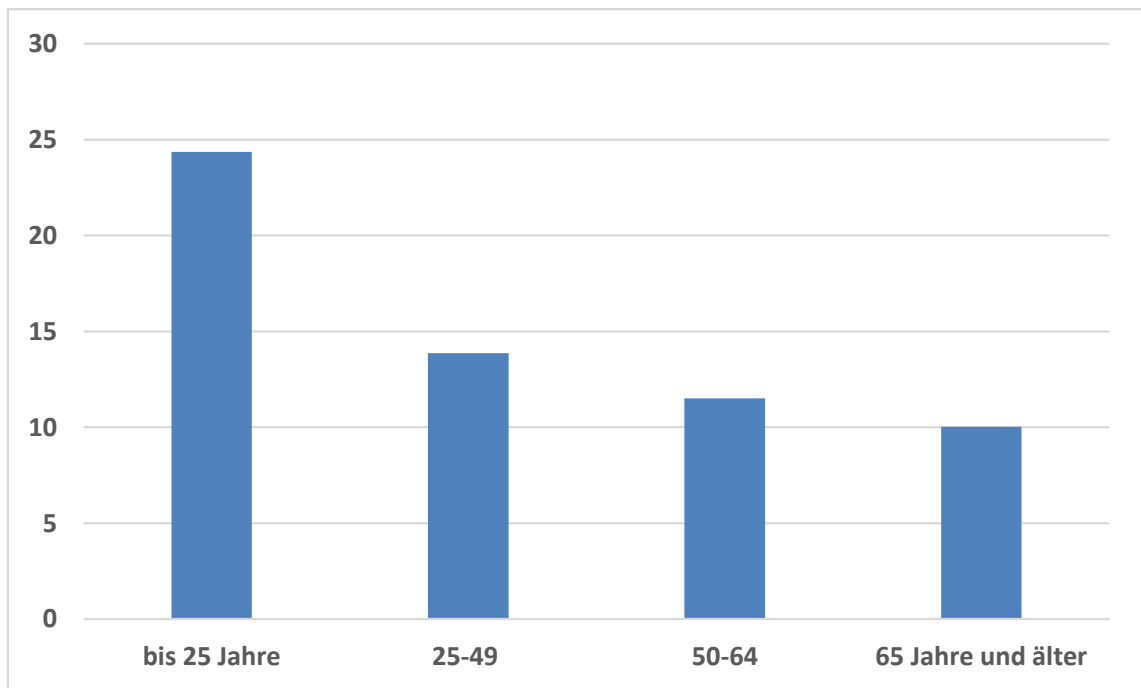


Abb. 3: Omega 6/3 Ratios im Blut von 143 Patienten einer hausärztlich-internistischen Praxis in Deutschland aus (98) modifiziert durch Norsan.de

Diese Tatsachen sind in vielerlei Hinsicht problematisch. Zum einen, wie bereits ausführlich dargelegt, ist eine hohe Menge an Omega-6-Fetten an sich bereits pathogen. Ein anderer Aspekt ergibt sich aber aus der Interaktion dieser Fettsäuren. Beispielsweise konkurrieren beide PUFA-Klassen um ein und dieselben Enzyme, die sie in die langkettigen PUFA – AA versus EPA bzw. DHA – umwandeln. Mit Hilfe von radioisotopisch markierter ALA konnte gezeigt werden, dass eine Omega-6-reichhaltige Ernährung die Umwandlung der Alpha-Linolensäure in die langkettigen Omega-3-Säuren um bis zu 50 % reduziert (99). Goyens et al. stellten zweifelsfrei fest, dass die Umwandlung der ALA in die langkettigen Fettsäuren einzig von der absoluten Menge an Omega-6-Fetten und nicht von ihrem Verhältnis zu den Omega-3-Fetten abhängig ist (100).

Als Folge konnten in zahlreichen Arbeiten die Gewebskonzentrationen der langkettigen Omega-3-Säuren invers mit der über die Nahrung aufgenommenen Menge an Linolsäure korreliert werden (81). Das trifft auch für das zentrale Nervensystem zu. In einer Arbeit an Ferkeln wurde nachgewiesen, dass hohe Mengen an Linolsäure eine verminderte DHA-Konzentration im Gehirn zur Folge hatten. Die Autoren unterstreichen in ihrer Arbeit den wichtigen Aspekt, dass nur DHA das Aussprossen von Neuriten fördert (101).

Eine Untersuchung wiederum an schwangeren Frauen zeigte, dass unter einer hohen diätischen Linolsäurelast, der DHA-Anteil innerhalb der Erythrozytenmembranen vermindert war (102). Die Membranfettkomposition von Erythrozyten korreliert sehr eng mit der des zentralen Nervensystem (88).

Die epidemiologischen Beobachtungen, die eine enge Korrelation zwischen der Menge an verzehrten Omega-3-Fetten und den weltweit registrierten niedrigen Mortalitätsraten zeigen, sowie die unzähligen in vitro Ergebnisse, führten zu einer Vielzahl von Interventionsstudien, um den Nutzen einer zusätzlichen Omega-3-Substitution unter Beweis zu stellen. Vielfach gelang dies nicht. Testet man beispielsweise eine fischreiche Ernährung gegen eine auf Fischölkapseln basierende Therapie, erweist sich die Substitution als nicht gleichwertig (103).

Auch mit Hilfe der jüngst veröffentlichten *ASCEND-Studie*, einer Untersuchung an über 15tsd. Patienten mit Diabetes mellitus, ist es nicht gelungen, die potentielle Wirkung einer Omega 3 Substitution, in Form von täglicher Einnahme von 840mg Omega-3 Säuren, auf das kardiovaskuläre Risiko nachzuweisen (104). So ist es nicht verwunderlich, dass eine 2018 publizierte Metaanalyse zum Thema der Sekundärprävention durch Fischölkapseln, welche zehn randomisierte Interventionsstudien an insgesamt 78.000 Patienten berücksichtigt, keinerlei Nutzen einer solchen Intervention darstellen konnte (105).

Für EPA als Monotherapie innerhalb der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse scheint dies nicht zu gelten. Die 2007 in *Lancet* publizierte *JELIS-Studie* beinhaltet eine solche isolierte EPA Gabe von täglich 1,8g (106). Bei einer Studienpopulation von über 18tsd. Patienten, die bereits mit einem Statin behandelt wurden, konnte eine relative Risikoreduktion von 19% dargestellt werden.

Mit einer ähnlich hohen relativen Reduktion konnte auf dem Kongress der *American Heart Association* 2018 die *REDUCE IT-Studie* auf sich aufmerksam machen (107). Veröffentlicht im *New England Journal of Medicine*, berichten die Forscher in ihrer Publikation von einer Intervention mittels Vascepa®, einem Eicosapentaensäure Monopräparat in reiner Form, als Icosapent Ethyl, an 8179 Hochrisikopatienten. Die mittlere Therapiedauer betrug 4,9 Jahre, die Dosis 2 mal 2g, kombinierte Endpunkte waren: Kardiovaskulär verursachter Tod, nichttödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina oder koronare Revaskularisation. Durch die

EPA-Gabe konnte eine relative Risikoreduktion von 25% bewirkt werden (17,2 % Ereignisse versus 22% bezüglich der kombinierten Endpunkte).

Im Gegensatz zur kombinierten Gabe der Omega 3 Säuren, scheint eine Monotherapie mittels EPA zumindest bezüglich kardiovaskulärer Gesundheit überlegen zu sein. Darüber hinaus ist mutmaßlich eine höhere Dosis mitursächlich für die beeindruckenden Ergebnisse beider Studien.

Auch innerhalb des Themenkreises der psychiatrischen Krankheitsbilder konnten einzelne Positivergebnisse veröffentlicht werden:

Der Frage eines möglichen Vorteils einer Omega-3-Substitution bei schwerer Depression ging die Arbeitsgruppe um Belmaker nach. Nach bereits drei wöchigem Behandlungszeitraum mit einem EPA-Ester oder einem Placebo in Verbindung mit leitliniengerechter Pharmakotherapie im Rahmen einer RCT-Studie konnten die Autoren hoch signifikante Verbesserungen in der Omega-3-Patientengruppe feststellen (108). Auch in zwei weiteren Studien konnte die Arbeitsgruppe einen deutlichen Effekt gegenüber Placebo messen (109). Eine weitere Bestätigung der Ergebnisse gelang einer weiteren Arbeitsgruppe mit einer RCT-Studie über 8 Wochen (110) sowie einem doppelt verblindeten Versuch mit Schwangeren und perinataler Depression (111).

Auch eine zweite Entität innerhalb des psychiatrischen Themenkreises scheint mit Omega-3-Präparaten behandelbar zu sein: Angst und Aggression. Bereits 1996 konnte mit Hilfe von 41 Studenten ein solcher Wirksamkeitshinweis für den Einsatz von Fischölkapseln gewonnen werden. Die Studenten nahmen die Kapseln (ca. 1,5g DHA), innerhalb eines doppelt verblindeten, randomisierten Settings in den drei Monaten vor ihrem Examen ein. In der Interventionsgruppe waren der mentale Stress und die Fremdaggressionsparameter signifikant niedriger (112). Allerdings muss eingeräumt werden, dass die Kontrollgruppe stattdessen Omega-6-haltige Placebopräparate erhielt, die für sich genommen auf Grund ihrer Pathogenität zum messbaren Unterschied beigetragen haben könnten.

2003 profitierten 20 Patientinnen mit moderater Borderlinestörung hinsichtlich ihrer Aggression und Depression durch die Gabe von 1 g EPA (doppelt verblindet). Die Autoren sprechen von einer effektiven Monotherapie (113).

Ebenfalls doppelt verblindet und randomisiert wurde 2007 die Wirkung von EPA und

DHA bei Selbstaggression und suizidalem Verhalten nachgewiesen (114), sowie 2008, mittels dreimonatigem Setting im Rahmen einer RCT-Studie, derselbe Rückgang inklusive einer Verbesserung der bestehenden Angststörung bei Patienten mit Substanzmissbrauch (115).

2.2.3.5 Omega-3 und Multiple Sklerose

Ein möglicher Nutzen einer Omega-3-Substitution bei MS-Patienten wurde erstmalig, soweit dem Autor bekannt, 1989 untersucht (116). Über zwei Jahre wurden 312 Patienten doppelt verblindet entweder mit einem Fischölpräparat (1,7g EPA/1,1g DHA) oder einer Placebokapsel (Olivenöl) behandelt. Beide Gruppen haben darüber hinaus Ernährungsberatungen hinsichtlich einer vor allem mit gesättigten Fetten fettreduzierten und Omega-6-reichen Diät erhalten. Nach zwei und fünf Jahren konnte für alle getesteten Endpunkte (Schubdauer, -häufigkeit, -intensität) ein positiver Trend gemessen werden, von denen allerdings keiner statistische Relevanz erreichte.

Weinstock et al. widmeten sich 2005 mit ihrer Arbeit ebenfalls dieser Fragestellung (117). Für ein Jahr wurden 31 Patienten pharmakotherapeutisch behandelt und in ein doppelt verblindetes Studiensetting eingeschlossen, mit dem eine Niedrigfett-diät mit 15 % Fettanteil und einem Fischöl-Substitut gegen eine Diät mit 30prozentigem Fettanteil plus Olivenölpräparaten getestet wurden. Hinsichtlich der Schubrate profitierten beide Gruppen, wobei ein leichter Vorteil in der Niedrigfett- bzw. Fischöl-Gruppe zu verzeichnen war. Bezüglich zweier, die Lebensqualität betreffender Scores konnte nach 6 Monaten ebenfalls ein Vorteil für diese Gruppe gemessen werden. Eine reduzierte Fatigue konnte allerdings nur in der Olivenölgruppe beobachtet werden. Zusammenfassend glauben die Autoren, dass ihre Studie Hinweise für einen kleinen Vorteil hinsichtlich einer Niedrigfett-diät in Verbindung mit einer Fischölsubstitution liefern könnte.

Ein solcher Vorteil konnte mit Hilfe der methodisch nicht zu bemängelnden *OFAM-Studie* (*ω3 fatty acid treatment in multiple sclerosis*) für die Kombination der Omega-3-Fettsäuren mit Beta-Interferon nicht bestätigt werden (118). 92 Studienteilnehmer wurden für 2 Jahre und an 13 Studienorten in ein randomisiert, doppelt verblindetes, placebokontrolliertes Setting eingeschlossen. Die Teilnehmer erhielten entweder 1,3 g EPA und 0,8 g DHA oder ein Placebopräparat für 6 Monate als Monotherapie und anschließend für die restliche Studiendauer in Verbindung mit einer Beta-Interferon-

Behandlung. Der Krankheitsverlauf wurde bezüglich der üblichen Parameter klinisch beurteilt. Darüber hinaus wurden etwaige Läsionen mittels MRT objektiviert. Nach zwei Jahren zeigte sich kein statistisch relevanter Zusammenhang. Während die Serumanalysen der beiden Gruppen einen Konzentrationsanstieg der Omega-3-Fette für die Fischölgruppe objektivieren konnten, resultierte dieser Anstieg weder in einer verminderten Läsionsrate noch in irgendwelchen klinischen Verbesserungen.

So kommt die letzte, bereits weiter oben zitierte Cochrane-Metaanalyse von 2012 zu dem Schluss, dass vor dem Hintergrund der verfügbaren klinischen Interventionsstudien zu diesem Zeitpunkt, abgesehen von positiven Tendenzen, kein klinisch relevanter Einfluss einer Omega-3-Intervention bei der Behandlung von MS-Patienten nachgewiesen werden kann (13).

2.2.4 Gesättigte Fette

Wie bereits weiter oben erwähnt, stellen gesättigte Fettsäuren eine unbedenkliche Energiequelle dar. Abgesehen davon übernehmen sie essentielle Aufgaben als Strukturelement unserer Zellmembranen, haben spezifische Funktionen innerhalb unseres Immunsystems, Energiesystems und innerhalb der Aufrechterhaltung der Integrität der körpereigenen Darmflora (25).

Gesättigte Fettsäuren bilden ein Gleichgewicht mit den für die Fluidität unserer Zellmembran so wichtigen Omega-3- und Omega-9-Säuren. Sie garantieren durch ihre Rigidität die benötigte Stabilität der Membranen. So stellen gesättigte Fettsäuren in etwa die Hälfte aller membranständigen Fette (25).

Myristinsäure (14 C-Atome), Palmitinsäure (16 C-Atome) und die 18 C-Atom lange Stearinsäure bilden dabei die Membrananker für membranständige Proteine und Rezeptoren. Ein Prozess, der nach der jeweiligen Fettsäure benannt ist: Myristoylierung, Palmitoylierung und Stearoylierung. Durch die Stabilität der gesättigten Fettsäuren ist die Ortsständigkeit und Funktionsfähigkeit dieser Proteine innerhalb der Lipidschichten gewährleistet. Beispielsweise ankert Stearinsäure den *human transferrin receptor 1*, der wiederum als mitochondrialer Regulator u.a. eine wichtige Rolle bei der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen spielt. Innerhalb eines Parkinson-Modells konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe einer Nahrungssubstitution mit Stearinsäure eine normale Mitochondrienfunktion aufrechterhalten werden konnte (119).

Eine weitere Bedeutung wird den mittelkettigen Triglyceriden, auch MCT genannt (medium-chain triglycerides), eingeräumt. MCT-Fette bestehen aus mittelkettigen gesättigten Fetten mit einer Länge von 6 C- bis 12 C-Atomen und sind überwiegend im Kokos und Palmfett, aber auch in den Milchfetten (ca. 7 %) von Säugetieren enthalten. Dabei nehmen die FS bis 10 C-Atomen innerhalb des Fettsäurestoffwechsels eine Sonderstellung ein. In Anwesenheit von Insulin werden nach Mahlzeiten bevorzugt Kohlenhydrate zur Energiegewinnung oxidiert und die Nahrungsfette in Form von TG im Adipozyt gespeichert. Triglyceride, bestehend aus mittelkettigen FS (ausgenommen die 12 C-Atom lange Laurinsäure), gelangen dabei allerdings aufgrund ihrer Wasserlöslichkeit nicht ins Lymphsystem, sondern stehen via Portalvene direkt der Leber zur Energiegewinnung zur Verfügung. Da sie ebenso unabhängig vom mitochondrialen Carnitin-Shuttle, der ebenfalls durch Insulin inhibiert wird, vom Mitochondrium aufgenommen werden können, führt ihr Stoffwechsel unmittelbar zur Produktion von Ketonkörpern, die wenige Minuten nach der Nahrungsaufnahme dem Gehirn als Energiesubstrat zur Verfügung stehen (25).

Diese unmittelbare zerebrale Verfügbarkeit dieses Substrates ist möglicherweise der Grund eines hohen postprandialen Sättigungsgefühls bei gleichzeitig gesteigertem Gesamtkalorienverbrauch. Werden MCT Fette zum Frühstück verzehrt, verringert sich die Kalorienaufnahme bei den übrigen Mahlzeiten (120). Bei langfristigem Gebrauch werden Gewichtsreduktionen beobachtet, was wiederum zur Entwicklung von diätischen MCT-haltigen Lebensmitteln geführt hat (121). Mit Hilfe von MCT-Ölen ist es dem Körper somit möglich, auch jenseits einer ketogenen Diät (s.u.) in Anwesenheit von Kohlenhydraten von einer Ketonkörpersynthese mit ihren weiter unten aufgelisteten Vorteilen zu profitieren.

Die kurzkettige Buttersäure (4 C-Atome) ist neben den MCT-Fetten eine weitere gesättigte Fettsäure mit gesundheitsfördernden Eigenschaften. Ihr Anteil innerhalb der Milchfette bzw. der Speisebutter, die als Namensgeber diente, beträgt ca. 4 %.

Buttersäure entsteht zu großen Mengen im Darm bei der mikrobiellen Umwandlung von Ballaststoffen. Sie dient als primäre Energiequelle einer physiologischen Darmflora und wirkt gleichzeitig toxisch auf pathogene Keime bzw. Parasiten (122). Die englischsprachige Wikipedia Seite listet für Buttersäure lokale und systemisch wirkende therapeutische antiinflammatorische und antikanzerogene Effekte auf (123). In einer

kleinen unkontrollierten Studie mit 13 Morbus-Crohn-Patienten profitierten neun mit einer deutlichen Krankheitsreduktion bis hin zur Remission. Die Verbesserungen waren ausschließlich im Dünndarm zu finden. Ob die in der Butter enthaltene Buttersäure auch im Dickdarm dem dortigen Mikrobiom als Nahrungsquelle dient, wird allerdings von den Autoren bezweifelt (25).

Gesättigte Fette können via De-novo-Lipogenese innerhalb der Leber aus Kohlenhydraten neu synthetisiert werden. Dabei entsteht zunächst Palmitinsäure, die wiederum in andere gesättigte Fette oder auch in einfach gesättigte Fette umgewandelt werden kann. Jedoch ist der Stoffwechselweg der De-novo-Lipogenese von untergeordneter Bedeutung. Männer synthetisieren nicht mehr als 1-2 g an Palmitinsäure pro Tag. Frauen 3-6 g in Abhängigkeit ihres Menstruationszyklusses (25). Unter pathologischen Bedingungen allerdings, beispielsweise im Rahmen von Studien mit massiv überhöhter Kalorienzufuhr, wurden Mengen von bis zu 150 g/Tag gemessen (124). Somit steht außer Frage, dass eine tägliche Mindestmenge an gesättigten Fettsäuren über die Nahrung aufgenommen werden muss.

Zur Frage einer potentiellen gesundheitsschädlichen Wirkung gesättigter Fette erscheinen zunehmend Publikationen, die in diametralem Gegensatz zur bisher vorherrschenden Lehrmeinung stehen, sich aber seit der Jahrtausendwende zunehmend in der Literatur wiederfinden.

Beispielsweise wurde 2016 mit Hilfe von Daten aus der niederländischen EPIC-Kohorte eine weitere Analyse mit der Fragestellung des Einflusses von gesättigten Fetten auf eine KHK-Inzidenz veröffentlicht. Demnach sank das Risiko für tödliche und nicht-tödliche koronare Erkrankungen, je höher der Verzehr an gesättigten Fettsäuren war (125). Insbesondere die kurz- und mittelkettigen FS, die Milchfette, waren mit einer Risikominderung zu korrelieren. Demnach ist Butter kardioprotektiv.

Eine 2013 verfasste Metaanalyse, die sich ausschließlich dem Thema Milchfette widmet, kommt zu der Auffassung, dass die vor allem aus Beobachtungen gewonnenen Daten keine Hinweise beinhalten, dass Milchfette ein Risiko für Herzerkrankungen oder Fettleibigkeit darstellen (126). Vielmehr sind auch ihrer Meinung nach die überwiegend gesättigten Milchfette invers mit diesen Risiken verknüpft und somit konsistent mit den Daten der niederländischen EPIC-Kohorte.

2010 publizierten japanische Forscher die Ergebnisse ihrer 14-jährigen Kohortenuntersuchung an 58.453 Personen über eine mögliche Assoziation zwischen der Menge an verzehrten gesättigten Fetten und kardiovaskulären Erkrankungen wie Schlaganfall und koronarer Herzerkrankung. Die Autoren konnten eine inverse Beziehung zwischen den gesättigten Fetten und der Inzidenz an Schlaganfällen beobachten. Für eine KHK und gesättigte Fette wurde keine Korrelation beobachtet. Zusammenfassend erlitten die Japaner umso mehr Schlaganfälle, je weniger gesättigte Fette sie zu sich nahmen (127).

In den 2015 veröffentlichten japanischen Cholesterin-Richtlinien postulieren die Autoren wie folgt: „Je niedriger der Gesamtcholesteringehalt, desto höher die Gesamtmortalität.“ (128).

In den 2008 aktualisierten *European cardiovascular disease statistics* wurde die 1998 verzehrte Menge an gesättigten Fetten mit der jährlichen KHK-Mortalität korreliert (s. Abb.4). Basierend auf diesen Daten galt für 41 Länder eine inverse Assoziation zwischen diesen beiden Parametern. Die Länder mit dem höchsten Verzehr an gesättigten Fetten wiesen die niedrigsten tödlich endenden Herzinfarkttraten (Daten ähnlich für Schlaganfall) auf (129).

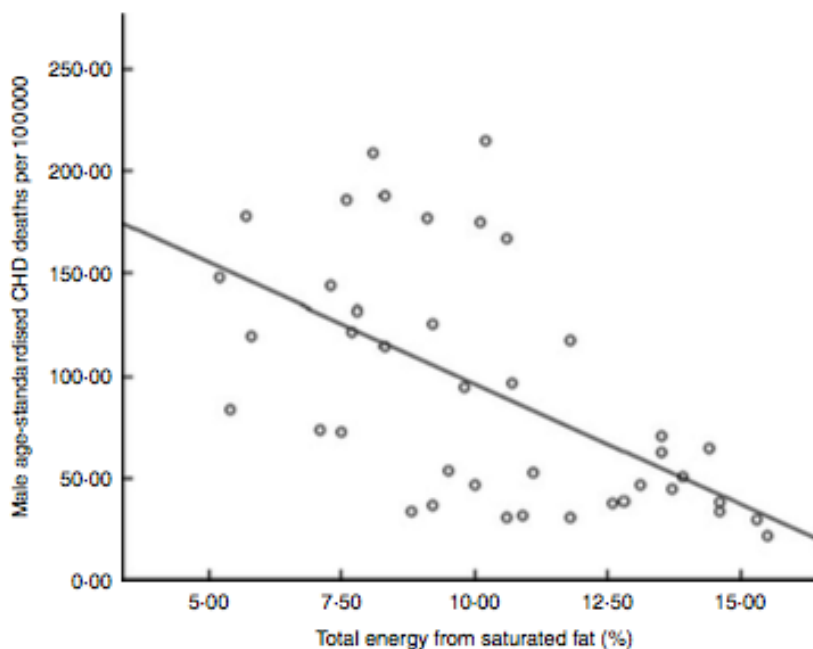


Abb. 4: KHK-Mortalität (1972-2005) in Europa in Abhängigkeit der Menge an verzehrten gesättigten Fetten (1998) (129)

Eine norwegische Arbeit widmete sich 2015 dem Thema der Sekundärprophylaxe nach bereits durchlebtem kardiovaskulären Ereignis (130). Dabei handelt es sich um eine Subanalyse einer Interventionsstudie mit 2.412 Patienten. Auch diese Autoren sehen keine Korrelation zwischen der Menge an aufgenommenen gesättigten Fetten und einem erneuten kardialen Ereignis.

2017 wurden die Ergebnisse einer weiteren norwegischen Interventionsstudie zur Gewichtsreduktion im *American Journal of Clinical Nutrition* veröffentlicht (131). Eingeschlossen wurden 46 übergewichtige Männer. Besonderes Augenmerk galt der intraabdominellen Fettverteilung und dem Lipidprofil sowie seiner Rolle als kardiovaskulärer Risikoparameter. Getestet wurde eine Niedrigfett-diät gegen eine Hochfett-diät. Beachtliche 51 % der verzehrten Fette in der Hochfett-diät-Gruppe waren gesättigter Natur, was in etwa einer täglichen Menge von 84 g entspricht. Die Autoren betonen in ihrer Veröffentlichung, dass es sich ausschließlich um Nahrungsmittel mit einer hohen Lebensmittelqualität handelt. Die verzehrten Kohlenhydrate wiesen einen niedrigen glykämischen Index auf und die Fette hatten einen niedrigen industriellen Fertigungsgrad (Butter, Sahne und kaltgepresste Öle). Auch in dieser Studie konnten keine gesundheitsgefährdenden Aspekte eines hohen Anteils an Gesamtfett bzw. gesättigtem Fett identifiziert werden. Beide Gruppen profitierten außerordentlich in Form von Gewichtsreduktion und intraabdomineller viszeraler Fettreduktion inkl. Leberfett sowie in allen gemessenen kardiovaskulären Risikoparametern der Intervention. Eine LDL-Konzentrationssteigerung durch gesättigte Fette war nicht der Fall. Eine kardioprotektive Erhöhung der HDL-Werte wurde allerdings nur in der Hochfettgruppe beobachtet. Somit fand sich auch in dieser Studie kein Hinweis darauf, dass hohe Mengen an gesättigten Fetten, vergleichbar mit dem Nahrungsprofil der Einwohner Tokelaus, eine schädigende Wirkung im Kontext einer Kalorienreduktion auf den menschlichen Organismus haben.

Dieser sich abzeichnende Paradigmenwechsel wird unter anderem durch erste modifizierte Ernährungsrichtlinien deutlich. So fallen die Fettverzehrsempfehlungen der *Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE)* zur Primärprävention in der aktuellen Version deutlich moderater aus. Die DGE spricht beispielsweise von einem fehlenden Zusammenhang zwischen der Gesamtfettzufuhr und dem Risiko an einer KHK oder einem Schlaganfall zu erkranken (132). Bezüglich der gesättigten Fette und KHK gehen

die Autoren von einer wahrscheinlich fehlenden Assoziation und somit fehlenden kausalen Wirkung zwischen einer ersatzlosen Reduktion oder einem Austausch zugunsten einfach ungesättigter FS aus.

Die Evidenz einer kardioprotektiven Wirkung einer SF-Reduktion zugunsten mehrfach ungesättigter FS wird allerdings immer noch als wahrscheinlich erachtet. Betrachtet man allerdings die zur Stützung der Empfehlung gelisteten Studien, in denen SF gegen PUFA ausgetauscht wurden, so handelt es sich fast ausschließlich um die weiter oben bereits erwähnten aufwändigen Interventionsstudien des letzten Jahrhunderts, die nach Meinung neuester Metaanalysen einen solchen Zusammenhang nicht belegen (129).

Beispielsweise kommen Harcombe et al. mit Hilfe ihrer 2015 publizierten Metaanalyse zu dem Schluss, dass die 1977 und 1983 verfassten Ernährungsrichtlinien durch die bis dahin generierten Daten (die weiter oben gelisteten Interventionsstudien) nicht gestützt waren und so nicht hätten formuliert werden dürfen (133).

Weitere Evidenz für einen Paradigmenwechsel lässt sich aus der Tatsache ableiten, dass die wichtigsten Metaanalysen und Reviews jüngerer Datums zum Thema einer Gesundheitsgefährdung durch gesättigte Fette, eine solche Gefährdung verneinen.

2009 von Mente et al. in *Archives of Internal Medicine* publiziert, wurde erstmalig in einem etablierten Journal ausgesprochen, was viele Kritiker der *Diet Heart Hypothesis* schon länger behaupteten: Auf Basis der bis dato zur Verfügung stehenden Literatur kommen die Autoren in ihrem Review zu dem Schluss, dass sich keine Aussage über das Gefährdungspotential von gesättigten Fetten ableiten lässt (134). Dies ist beachtlich, wenn man bedenkt, dass seit den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts Milliarden an Geldern (inklusive der größten jemals durchgeführten Interventionsstudien) für den Versuch dieser Beweiserbringung ausgegeben wurden.

Während es sich bei dem Review der Arbeitsgruppe um Mente et al. um eine systemische Untersuchung vieler wichtiger Ernährungsfaktoren handelt, widmet sich die ein Jahr später veröffentlichte Arbeit im *American Journal of Clinical Nutrition* ausschließlich dem Austausch von gesättigten Fetten gegen Kohlenhydrate in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko (135). Die Autoren kommen zu demselben Schluss, dass gesättigte Fette keinen unabhängigen Risikofaktor darstellen. Eine Reduktion zugunsten

von einfachen Kohlenhydraten schätzt die Arbeitsgruppe als problematisch ein, weil darunter ein Lipidprofil durchaus in Richtung Atherogenität exazerbieren kann.

Auch die jüngsten systemischen Analysen kommen zu ähnlichen Ergebnissen:

- 2012: Eine Metaanalyse aller Interventionsstudien zur Wirkung von Hochfettdiäten auf das kardiovaskuläre Risikoprofil attestiert diesen einen positiven, gesundheitsfördernden Einfluss (136).
- 2013: Der vielbeachtete Lipidforscher Glen D. Lawrence subsumiert in seinem Review bezüglich aktueller Ernährungsempfehlungen, dass in der Literatur keine schädliche Wirkung von gesättigten Fetten auf das kardiovaskuläre Risiko etabliert werden konnte (137).
- 2014: Auch dieses Review widmet sich den noch geltenden Empfehlungen, die Verzehrmenge an gesättigten Fetten einzuschränken (138). Erstmals wird die Empfehlung einer hohen Zufuhr an mehrfach ungesättigten Pflanzenfetten zu Ungunsten der gesättigten Fette in Frage gestellt. Nach Meinung der Autoren findet sich in der zur Verfügung stehenden Literatur für eine solche Empfehlung keine ausreichende Evidenz.
- 2016: Die Gruppe um O’Keefe analysiert ebenfalls die bis dato publizierte Literatur zur Evidenz einer kausalen Verknüpfung von gesättigten Fetten und Zucker in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen (139). Ihrer Meinung nach sollten Ernährungsrichtlinien sich weniger auf die Reduktion von gesättigten Fetten konzentrieren sondern mehr auf einfache Zucker insbesondere die in hoch industriell verarbeitenden Lebensmitteln und Softdrinks.

2.2.5 Kohlenhydrate

2013 publizierten Wens et al. die erhöhte Prävalenz einer gestörten Glukosetoleranz unter MS-Patienten (140). Eine gestörte Glukosetoleranz, Bluthochdruck, Dyslipidämie und Adipositas sind eine Gruppe von kardiovaskulären Risikofaktoren, die gemeinhin unter dem Begriff „Metabolisches Syndrom“ oder auch nach seinem Erstbeschreiber Gerald M. Reaven als „Reaven-Syndrom“ zusammengefasst werden (141).

Metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Erkrankungen sind sog. sekundäre Gesundheitsprobleme, für die Wens et al in ihrem Review erstmals eine erhöhte Inzidenz für Menschen mit MS darstellen konnten (140).

Nach Reaven – 1966 und 1967 erstmals beschrieben – ist die Insulinresistenz (IR) der Vorläufer und unabdingbare Voraussetzung sowohl für die Manifestation eines Metabolischen Syndroms als auch eines Diabetes mellitus Typ 2 (142,143).

2014 konnte Oliveira erstmals eine doppelt so hohe IR-Prävalenz von 40 % innerhalb der Gruppe von Menschen mit MS im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv darstellen (144). Die Patienten mit IR und Multipler Sklerose wiesen signifikant erhöhte Entzündungsparameter, erhöhten oxidativen Stress und einen schlechteren EDS-Score als MS-Patienten ohne Resistenz auf.

Aufgrund der grundsätzlichen Bedeutung einer IR für das Auftreten eines erhöhten Behinderungsgrades sowie dem erhöhten Risiko für sekundäre Gesundheitsfolgen, insbesondere einem kardiovaskulären Ereignis, wird an dieser Stelle der mögliche Pathomechanismus für das Entstehen einer IR aufgezeigt:

Nach Reaven bezieht sich der Term Insulinsensitivität gemeinhin auf die Fähigkeit eines Organismus, auf die von Insulin vermittelte Umverteilung einer Glukoseinfusion zu reagieren. Dabei gilt: je effektiver dieser Prozess, desto insulinsensitiver ist das Individuum. Innerhalb gesunder Individuen kann diese insulinvermittelte Reaktion erheblich divergieren. Eine normale oder annähernd normale Glukosetoleranz wird aufrechterhalten, weil innerhalb eines Organismus die für die Blutzuckerregulation benötigte Insulinmenge fein abgestimmt bereitgestellt wird. Dabei gilt: je insulinresistenter, desto höher ist die benötigte Menge an Insulin für eine definierte Glukosemenge. Somit ist eine Insulinresistenz durch eine Hyperinsulinämie gekennzeichnet (145).

Stellt sich die Frage, welcher Mechanismus dem verminderten Ansprechen eines Organismus auf Insulin zu Grunde liegt. Einer einfachen Beobachtung zur Folge, steigt die Insulinresistenz proportional zur ausgeschütteten Menge seiner selbst. Pontiroli et al. ermittelten die Insulinresistenz von Patienten, die an einem insulinproduzierendem Tumor litten, einem Insulinom, und konnten diese fast linear mit der Menge des sezernierten Insulins korrelieren (146). Möglicherweise stellt dies einen Schutzmechanismus vor lebensbedrohlicher Hypoglykämie dar. Nach operativer Resektion des Tumors und dem unmittelbaren Abfallen des Insulinspiegels stellte sich wieder eine physiologische Insulinsensitivität ein (147).

1994 konnten Del Prato et al. an 15 jungen, gesunden Probanden nachweisen, dass eine IR durch erhöhte Insulinkonzentrationen induzierbar ist (148). Die Versuchsteilnehmer erhielten über vier Tage Insulininfusionen in physiologischer Höhe bei euglykämischem Milieu. Nach diesem geringen Zeitraum war die Fähigkeit, eine definierte Menge an Glukose im Serum zu bereinigen, bereits um bis zu 40 % verringert. Die Inhibition der hepatischen Gluconeogenese war nicht beeinträchtigt. Demnach war es das Insulin selbst, das kausal eine IR induzierte.

Ein weiterer Hinweis auf Kausalität lässt sich aus dem Versuch einer intensivierten Insulintherapie für Menschen mit Typ-2 Diabetes ableiten (149). Dabei wurde 1993 eine Beobachtung objektiviert, die in der Praxis schon lange bekannt war. Je intensiver die Insulindosis bei euglykämischen Werten gesteigert wurde, desto stärker sank die Ansprechbarkeit des Organismus auf Insulin, beispielsweise durch Reduktion der muskulären Insulinrezeptoren. Die Folge war eine fast 80%ige Steigerung des Insulinbedarfs in 6 Monaten und eine durchschnittlichen Gewichtszunahme von 8,7 kg. Ein klassischer Circulus vitiosus, bei dem die Hyperinsulinämie eine Insulinresistenz induziert oder steigert und vice versa.

Die sich bei dauerhaft erhöhten Wirkstoff-Konzentrationen einstellende Resistenz ist ein in der Medizin bzw. in der Pharmakotherapie weitverbreitetes Problem und gemeinhin unter dem Namen „Toleranz“ bekannt. Einer Toleranz vorbeugend, werden Hormone auf physiologische Weise pulsatil und nicht dauerhaft sezerniert. Auch Insulin wird im gesunden Organismus auf diese Weise ausgeschüttet. In der sogenannten ersten Phase wird das in Vesikeln der β -Zellen gespeicherte Hormon 5 bis 10 Minuten nach Anstieg der Serumglukose für bis zu 30 Min in Wellen oszillierend sezerniert (150). Die erste Reaktionsphase ist in der Regel zur Wiederherstellung einer Euglykämie ausreichend. Bei unzureichender Füllung der Vesikel, beispielsweise im prädiabetischen Stadium einer insuffizienten β -Zell-Synthese, setzt die dauerhafte Insulinsekretion in der 2. Reaktionsphase bis zum wiederhergestellten Glukosegleichgewicht ein. Darüber hinaus wird eine unzureichende Vesikelfüllung als Folge eines erhöhten Insulinbedarfs bei Vorliegen einer IR beobachtet sowie im Zusammenhang mit einer hochfrequenten Mahlzeitenfolge (Vesikel-Leerung) und damit einhergehender verminderter Füllungszeit (150). Dies erklärt den niedrigen Prädiktionswert einer Nüchternblutzuckermessung für das Vorliegen eines Prädiabetes alias Insulinresistenz

mit einer hohen Falsch-Negativ-Rate bzw. niedrigen Sensitivität. Da eine nächtliche Nahrungskarenz mit dauerhafter 2. Phase Insulinsekretion in der Regel ausreicht, einen physiologischen Blutzuckerspiegel bis zum nächsten Morgen zu gewährleisten, ist folglich die postprandiale Messung geeigneter, eine suffiziente oder insuffiziente Vesikelfüllung abzubilden und der deutlich sensitivere Screening-Parameter (151).

1994 haben Le Stunff und Bougnères die postprandiale Insulinsekretion von Kindern mit und ohne Übergewicht untersucht (152). Die Kinder wurden in normalgewichtig und adipös für einen Zeitraum von bis zu 4,5 Jahren und bis zu 8,5 Jahren unterschieden. Die Autoren beobachteten zum einen eine zunächst verzögerte und dann um bis zu 80 % erhöhte und verlängerte Insulinausschüttung auf eine definierte Glukosemenge für die Adipösen. Und zum anderen die Exazerbation in Abhängigkeit zur Dauer der Adipositas bzw. der IR. Dabei konnte eine um bis zu 5fach erhöhte Nüchterninsulinmenge sowie eine annähernd halbierte maximale Glukoseaufnahme nach 8,5 Jahren Fettleibigkeit festgestellt werden. Auch diese Daten weisen auf einen sich selbst erhaltenden Circulus vitiosus zwischen einer Hyperinsulinämie und einer IR hin, bei dem die Zeitkomponente eine große Rolle zu spielen scheint.

Neben der Zeit als wichtigem Faktor scheint eine gewisse Anzahl an prädisponierenden Faktoren die Manifestation eines solchen Circulus zu begünstigen. Zunächst geht man von der einer IR zu Grunde liegenden genetischen und epigenetischen Ausstattung eines Individuums aus (153). Hinsichtlich der Epigenetik kommt der maternalen Glukosetoleranz eine besondere Bedeutung zu. Dies wird unter anderem durch die 2006 publizierte dreifach erhöhte Inzidenz an übergewichtigen Säuglingen < 6 Monaten, die ausschließlich gestillt wurden, verdeutlicht (154). Weitere Faktoren wie Inaktivität (155), reduzierte Muskelmasse (156) und vermehrt abdominal eingelagertes Fett (157) sind ebenso eng mit der Manifestation einer IR assoziiert, wobei eine reversible Kausalität bzw. eine gegenseitige Beeinflussung nicht ausgeschlossen bzw. wahrscheinlich ist.

Vor hundert Jahren wurde bereits der blutzuckersenkende Effekt von Salicylaten innerhalb einer Diabetestherapie bemerkt (158). Heutzutage gilt der Zusammenhang einer durch eine systemische Entzündungsreaktion vermittelte IR als etabliert (159). Der wissenschaftliche Fokus liegt nach jetziger Datenlage auf dem abdominellen-viszeralen Fettgewebe bzw. den dort ansässigen Makrophagen. Demnach sezernieren diese

ortsansässigen Immunzellen permanent proinflammatorische Zytokine. Somit wiesen adipöse Frauen mit IR deutlich höhere Konzentrationen an CRP (C-reaktives Protein) auf als ähnlich Übergewichtige ohne IR (160).

Dennoch muss angemerkt werden, dass eine systemische Entzündung nicht notwendigerweise Voraussetzung für die Manifestation einer gestörten Insulinsensitivität ist. Wie im Review von Reaven nachzulesen, kann sich eine IR auch ohne messbare Erhöhung von Entzündungsparametern einstellen (145) Möglicherweise ist die Entzündungsreaktion die Folge einer dauerhaften IR, beispielsweise im Rahmen der insulininduzierten Gefäßschäden.

Innerhalb der Tumorforschung gilt eine kausal durch eine systemische Entzündungsreaktion vermittelte IR als etabliert. Eine Krebserkrankung scheint mit einer IR einherzugehen. Vom Tumor freigesetzte proinflammatorische Zytokine wie TNF- α (Tumornekrosefaktor α) oder IL-6 sollen in diesem Falle für eine das Tumorstadium begünstigende periphere IR verantwortlich sein und so die hohe benötigte Menge an Glukose sicherstellen (37).

In jüngster Vergangenheit mehren sich Hinweise auf einen weiteren prädisponierenden Faktor: Unser Mikrobiom, die Gesamtheit der sich im Darm befindlichen Bakterien (161). Demnach ist es unserem Mikrobiom beispielsweise über Inkretine oder antiinflammatorische Zytokine möglich, die Ansprechbarkeit des Gesamtorganismus auf Insulin zu verbessern und direkten Einfluss auf unser Energiegleichgewicht auszuüben.

Bei Vorhandensein eines oder mehrerer prädisponierender Faktoren münden somit hohe Kohlenhydratmengen möglicherweise in einer vermehrten Insulinausschüttung und höheren, prolongierten Insulinspiegeln, die wiederum eine IR induzieren. Der Beginn des oben zitierten Circulus vitiosus.

1977 wurden in den Vereinigten Staaten von Amerika neue, national geltende Ernährungsrichtlinien verabschiedet (133). Mit dem Ziel einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Reduktion der Gesamtfettaufnahme wurde die prozentuale Empfehlung für den Verzehr von Kohlenhydraten auf 55 % bis 60 % erhöht. Wie den *National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES)* des staatlichen *Center for Disease Control and Prevention* zu entnehmen ist, wurden die

Empfehlungen annähernd umgesetzt und die heutige durchschnittlich verzehrte prozentuale Kohlenhydratmenge sukzessive auf ca. 50 % gesteigert und die Gesamtfettmenge um 10 % reduziert (162).

Gleichzeitig hat sich bis zum Jahre 2006 die Mahlzeitenfrequenz innerhalb der amerikanischen Bevölkerung sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit annähernd sechs Mahlzeiten pro Tag fast verdoppelt (163). Gemäß dem Survey von Popkin et al. mit 28.404 Kindern und 36.846 Erwachsenen, einen Zeitraum von 30 Jahren überblickend, hat sich dabei das essensfreie Intervall auf drei Stunden verkürzt und die mit Snacks verzehrte Energiemenge vervielfacht.

Mit einer auf viele Mahlzeiten verteilten, erhöhten Gesamtkohlenhydratmenge ist die wahrscheinlich wichtigste Voraussetzung für die Manifestation einer IR gewährleistet: Ein permanent erhöhter Stimulus.

Im Jahre 2010 wiesen die USA bereits eine 33%ige Adipositasrate auf (164).

Annähernd die Hälfte aller Menschen mit MS sind insulinresistent (144). Nach Reaven, der seine überwiegende wissenschaftliche Tätigkeit diesem Thema gewidmet hat, ist eine derartige Resistenz der wahrscheinlich wichtigste Risikoparameter bzw. Prädiktor einer kardiovaskulären Erkrankung (145). Demnach werden nur ein geringer Teil der Patienten, die nachweislich eine Hyperinsulinämie aufweisen, adipös oder entwickeln einen Diabetes. Das Haupt Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko aber liegt in der Manifestation einer KHK.

Diese Aussagen leiten sich aus mehreren prospektiven Studien sowie aus unzähligen Publikationen ab, die dezidiert die jeweiligen Pathomechanismen einer Hyperinsulinämie an unterschiedlichen Geweben aufzeigen.

Eine Arbeit, in der 647 ursprünglich gesunde Individuen über 15 Jahre beobachtet wurden, dokumentiert eindrucksvoll das erhöhte Risiko für diejenigen mit der höchsten IR, die mithilfe eines Glukosetoleranztests und der messbaren Insulinkonzentration ermittelt wurde (165). Demnach wies das Viertel mit der ausgeprägtesten IR ein 8fach erhöhtes Risiko an Diabetes zu erkranken, ein verdoppeltes Risiko einen Bluthochdruck auszubilden und ein 3fach erhöhtes Risiko für eine koronare Herzerkrankung auf.

In einer weiteren prospektiven Studie über 5 Jahre mit 147 vollkommen gesunden, nicht übergewichtigen Freiwilligen wurden die Testpersonen in Abhängigkeit ihrer

Insulinsensitivität in drei Gruppen eingeteilt (166). Die kardiovaskulären Erkrankungen (sieben von acht) manifestierten sich fast ausschließlich im Tertil mit der höchsten IR-Ausprägung. Kein Ereignis trat innerhalb der insulin sensitiven Personen ein (s. Abb. 5).

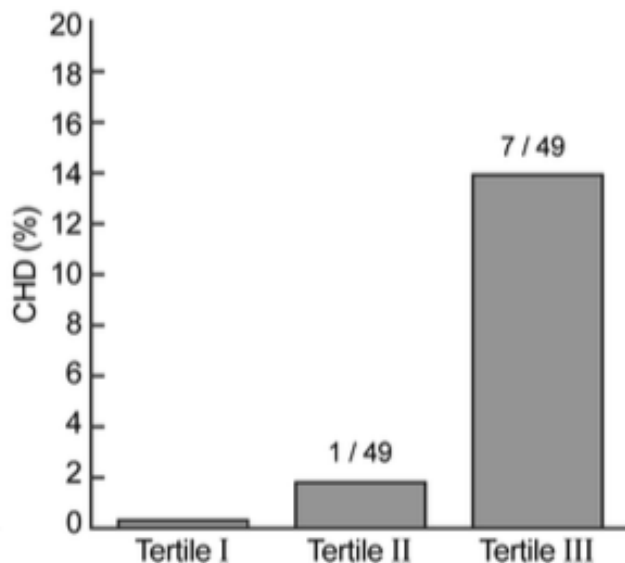


Abb. 5: Verteilung kardiovaskulärer Ereignisse pro Tertil aus (166)

In einer weiteren Beobachtung – 208 Teilnehmer über 7 Jahre – wurden folgende Endpunkte dokumentiert: Bluthochdruck, KHK, Hirninfarkt, DM Typ 2 und Krebs (167). Von den 40 registrierten klinischen Endpunkten traten 70 % (1 von 3) in der Gruppe mit der stärksten IR auf. Kein einziges Ereignis innerhalb der Gruppe der Insulinsensitiven.

Die pathogene Wirkung der Hyperinsulinämie als klinisches Zeichen einer IR erklärt sich durch die unterschiedlichen Aufgaben, die Insulin in verschiedenen Geweben übernimmt, in Verbindung mit einer stark divergierenden Sensibilität für dieses Hormon innerhalb dieser Organe. Während die Muskulatur als wichtigstes Zielorgan innerhalb des Bestrebens eines Organismus nach Homöostase alias stabiler Blutzucker schon nach wenigen Tagen Zeichen einer Toleranz entwickelt, bleibt in vielen Organsystemen die Sensibilität auch für kleinste Insulinmengen erhalten (145). Beispielsweise bleiben Hepatozyten in der Regel sensibel für Insulin. Insulin induziert dort u.a. Umwandlung von Kohlenhydraten in Fette und die Synthese von Triglyceriden sowie deren Sekretion in Form von VLDL-TG (Very Low Density Lipoprotein) (145). Als Folge wird zum einen ein Anstieg der Serum-Triglyceride (TG) (142,143) und zum anderen eine Leberverfettung beobachtet (168).

Die sogenannte nicht-alkoholische Fettleber (NAFL) ist wiederum ein Trigger und Risikofaktor für das Ausbilden eines Diabetes mellitus Typ 2 (168) und gleichzeitig in Abhängigkeit ihrer Ausprägung eng mit dem Insulinbedarf eines Diabetikers als Maß seiner Resistenz bzw. β -Inselzellinsuffizienz korreliert (169). NAFL ist als potenter atherogener Zustand zum einem ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor und zum anderen mit einer hohen Prävalenz subklinischer Atherosklerose in Form von Intima-Media-Verdickung der Karotiden, verminderter Vasodilatation und erhöhter arterieller Stiffness korreliert (170).

In der finnischen, prospektiven OPERA-Studie (Oulu Project Elucidating Risk of Atherosclerosis) ging man bei 958 Teilnehmern über 16 Jahre lang der Frage nach, wie stark das Risiko der Manifestation eines Vorhofflimmerns durch den Zustand einer verfetteten Leber beeinflusst wird (171). Bei 14,9 % der NAFL-Träger wurde im Verlauf der Studie ein Vorhofflimmern diagnostiziert im Vergleich zu 7,9 % in der Kontrollgruppe. Damit lag das OR nach Bereinigung aller Confounder bei 1,88 (95 % Konfidenzintervall (KI) 1.03-3.45).

Ein Anstieg der Nüchtern-TG bzw. der postprandialen TG-Konzentration zählt zu den unabhängigen kardiovaskulären Risikoparametern und gilt als frühester Marker eines atherogenen Lipidprofils und einer Hyperinsulinämie (145). Eine erhöhte Anzahl an LDL-Partikeln (LDL-P) und eine reduzierte HDL-Konzentration komplettieren gemäß der Lipid-Hypothese ein atherogenes Lipidprofil. Beide Parameter sind zum Teil sekundäre Folge einer Hypertriglyceridämie (145). Vereinfacht dargestellt werden in Abhängigkeit der TG-Konzentration und ihrer Verweildauer im Blut Triglyceride und Cholesterin mit Hilfe der Cholesterinester-Transferproteine zwischen der HDL- und VLDL-Fraktion ausgetauscht. Dabei nehmen HDL-Lipoproteine vermehrt Triglyceride auf und werden zu HDL-TG – mit der Folge einer kleineren HDL-Fraktion – und transferieren im Gegenzug ihr Cholesterin auf VLDL-Partikel, die sich somit in IDL- oder LDL-Fraktionen wandeln.

Ein weiteres Resultat einer Hyperinsulinämie ist eine Toleranzausbildung der pankreatischen Alphazellen gegenüber der inhibierenden Wirkung von Insulin. Die Folge ist eine Glukagon-Dysregulation, die in einer vermehrten Freisetzung von Glukagon resultiert. Dieser Mechanismus mündet via gesteigerter Gluconeogenese und Glykogenolyse in einer zusätzlichen Erhöhung des Blutzuckerspiegels (172).

In dem bereits häufig zitiertem Review von Reaven aus dem Jahr 2012 beschreibt der Autor dezidiert weitere relevante Pathomechanismen, über welche eine Insulinresistenz vermittelte Hyperinsulinämie unseren Organismus schädigen kann und so ihre Wertigkeit als vermeintlich bedeutendster Risikofaktor unterstreicht (145). Diese sollen hier nur kurz beschrieben werden.

Die Nieren und das sympathische Nervensystem zählen zu den insulinsensiblen Geweben, welche auch bei höchsten Insulinkonzentrationen, angesichts einer ausgeprägten muskulären Resistenz, keine Resistenz entwickeln und ihre insulinvermittelte Aufgabe wahrnehmen. Eine chronische Aktivierung des Sympathikus ist wiederum mit kardiovaskulären Erkrankungen, Metabolischem Syndrom, Ulcera, Schlaganfällen, Osteoporose, Depression und Schlaflosigkeit assoziiert und vor allem in Verbindung mit einer nachhaltigen Natrium-Retention an den Nieren ein Risikofaktor für die Manifestation eines Bluthochdruckes. Eine weitere Folge einer insulinüberstimulierten Niere ist eine reduzierte Ausscheidung der Harnsäure, eine sog. Hyperurikämie (145). Harnsäure wiederum induziert Bluthochdruck und ist ein weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor, möglicherweise als Folge einer vermehrten Produktion von *Reactive Oxygen Species (ROS)* (Reaktive Sauerstoffspezies) und der so induzierten endothelialen Dysfunktion durch Inhibition der Stickstoffmonoxidsynthese (173).

Darüber hinaus ist der Zustand einer IR mit einem gerinnungsfreundlichen Milieu assoziiert. Sowohl die Konzentration des Plasminogen-Activator-Inhibitor-1 (PAI-1) Faktors als auch von Fibrinogen sind in Abhängigkeit der Insulinmenge erhöht (145).

Ardigo et al. gingen der Frage einer insulinvermittelten Durchblutungsstörung nach (174). An 47 nicht rauchenden, gesunden Freiwilligen wurde am Unterarm die blutflussvermittelte Vasodilatation bestimmt. Ihrer Analyse nach war die Plasmainsulin-Konzentration der einzige unabhängige Parameter, der mit einer verminderten Durchblutung zu korrelieren war.

Unter einer endothelialen Dysfunktion wird das Missverhältnis zwischen der Konzentration von vasodilatativen und vasokonstriktiven Substanzen verstanden. Neben der verminderten blutflussvermittelten Vasodilatation ist eine Hyperinsulinämie mit zahlreichen weiteren endothelialen Fehlfunktionen vergesellschaftet (145). Befunde wie eine erhöhte Konzentration von *asymmetric dimethylarginine (ADMA)*, ein Inhibitor der Stickstoffmonoxidsynthese oder vermehrte Synthese von *soluble adhesion molecules*,

mit der Folge von verstärkten Immunzellbindungen ans Endothel sowie die insulininduzierte Generierung von ROS (175) münden wie viele weitere Mechanismen in einem vermindertem Blutfluss und unterstreichen die herausragende Bedeutung einer Insulinresistenz in der Abschätzung eines kardiovaskulären Risikos.

2.2.6 Zucker

Zucker – insbesondere Saccharose – zählt zu den schnell verfügbaren Kohlenhydraten mit einem hohen glykämischen Index. Alle weiter oben aufgeführten Argumente gegen eine zu hohe Kohlenhydratzufuhr gelten somit auch für Zucker. Darüber hinaus gilt der Fructoseanteil des Tafelzuckers auf Grund seiner IR-induzierenden Wirkung als lipo- und adipogen (176).

Postprandiale Hyperglykämie alias Glukosetoleranz ist sowohl für Diabetiker als auch für Nicht-Diabetiker ein statistisch starker Prädiktor des individuellen kardiovaskulären Risikos (151).

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass Erythrozytenmembranen im hyperglykämischen Milieu Schäden durch die weiter oben bereits detailliert beschriebene Lipidperoxidation, in diesem Falle glukoseinduziert, erleiden mit der Folge einer erhöhten osmotischen Fragilität (177).

In einer Arbeit mit 582 nicht diabetischen Personen konnten neben der postprandialen Hyperglykämie vor allem die Glukosespitzen mit einem erhöhten Arteriosklerose-Risiko bzw. einer erhöhten Intima-Media-Dicke korreliert werden (178). Dabei waren die Blutzuckerspitzen bessere Prädiktoren als der Nüchternglukosewert oder der Blutzuckerlangzeitwert, der sog. HbA_{1c}. Tafelzucker hat einen hohen glykämischen Index und eine hohe glykämische Last und verursacht entsprechend hohe postprandiale Blutzuckerspitzen (179). In einem 2009 erschienenen Review bezüglich der Evidenz für eine kausale Beziehung von Nahrungsmitteln und koronarer Herzerkrankung konnten die Autoren vor allem Daten präsentieren, die eine derartige Beziehung für solche Nahrungsmittel nahelegen, die sich durch einen glykämischen Index und eine hohe glykämische Last auszeichnen (134).

Wie Klement und Kämmerer in ihrem Review „Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer?“ ausführen (37), sind schon leicht erhöhte Blutglukosekonzentrationen ausreichend, um den Ascorbinsäuretransport über

die Zellmembranen kompetitiv zu hemmen. Die Kompetenz einer Zelle zur Phagozytose und Mitose ist unter anderem Vitamin-C-abhängig. Darüber hinaus werden proinflammatorisch aktive Makrophagen und Monozyten im hyperglykämischen Zustand aktiviert.

Ein weiterer Pathomechanismus beschreibt die hyperglykämie- und insulininduzierte Bildung von ROS, die u.a. über den c-Jun N-terminale Kinasen (JNK) Stoffwechsel in einer Aktivierung von proinflammatorischen Zytokinen mündet (180). Neben der inflammatorischen Komponente gilt ein ROS-vermittelter β -Zelluntergang bzw. deren Dysfunktion als wahrscheinlich. Darüber hinaus sind ROS eng mit einer verminderten GLUT4 (muskulärer Membran-Glukoserezeptor) Konzentration assoziiert, so dass die hyperglykämieinduzierten Sauerstoffradikale über mehrere Mechanismen eine Glukoseintoleranz exazerbieren können (180).

Glukose ist eine hochreaktive Substanz und reagiert in einer nicht enzymatischen Reaktion, der Glykosylierung, u.a. mit Proteinen, wie Albumin, Membranproteinen von Erythrozyten und deren Hämoglobin (181). Die Menge der verzuckerten Proteine ist dabei direkt abhängig von der Höhe und Dauer der Glukosekonzentration im Serum. Neben dem Funktionsverlust der Proteine stehen am Ende des nicht enzymatischen Prozesses die sogenannten Advanced Glycation Endproducts (AGEs). AGEs sind hoch oxidativ und proinflammatorisch sowie atherogen und gelten als einer der wichtigsten Mitauslöser von Alterungsprozessen. AGEs sind eng mit einer IR assoziiert, mit 50 % höheren Konzentrationen bei Diabetikern, wobei neben der chronischen Hyperglykämie v.a. die zuckerinduzierten Glukosespitzen die Bildung von AGEs beschleunigen (182).

Bei Ratten konnte allein nach einem 30tägigem Zeitraum, in dem die Tiere mit einer fett- und zuckerreichen Diät (Cafeteria Diet) gefüttert wurden, ein massiver Anstieg verzuckerter Albumine und Erythrozytenmembranen dokumentiert werden (181).

Ein weiterer Aspekt, der den erhöhten Behinderungsgrad von Menschen mit MS und IR erklären könnte, lässt sich aus der Beobachtung ableiten, dass das Outcome einer intensiv medizinischen Behandlung u.a. von einer sehr genauen Blutzuckerkontrolle abhängt (183). Demnach ist die hyperglykämieinduzierte Zwerchfellinsuffizienz für beatmete Patienten ein weit verbreitetes Problem. Der genaue Pathomechanismus dieses Phänomens ist nicht bekannt. ROS-vermittelte Schäden sind bereits für viele Gewebe, wie Nieren, Retina oder vaskuläres Endothel beschrieben worden. So wird als

wahrscheinlichster Mechanismus die ROS induzierte muskuloskelettal-kontraktile Dysfunktion angenommen (183).

Darüber hinaus verschlechtert eine Hyperglykämie die Prognose eines akuten Schlaganfalls erheblich. Diese Korrelation ist unabhängig vom Vorhandensein eines Diabetes mellitus (184).

Ein 2014 erschienenes Cochrane Review verweist auf 2 Interventionsstudien, die suggerieren, dass eine enge Hyperglykämiekontrolle geeignet ist, die Prävalenz der Critical Illness Polyneuropathy und Myopathie im Rahmen einer Intensivbehandlung zu reduzieren (185).

Eine große Anzahl diätischer Interventionen haben sich einer testweisen Vermeidung hoher Mengen an Kohlenhydraten und Zucker gewidmet. Angesichts der sehr vielfältigen Pathomechanismen einer IR bzw. einer Hyperglykämie ist es nicht verwunderlich, dass sogenannte Low-Carb-Diäten annähernd alle kardiovaskulären Risikoparameter günstig beeinflussen. Eine 2012 publizierte Zusammenfassung von 17 Low-Carb-Interventionen hat signifikante Verbesserungen folgender Parameter dokumentiert: BMI, Körpergewicht, Bauchumfang, Blutdruck, TG, Nüchternblutzucker, HbA_{1c}, Plasmainsulin, CRP und HDL (136).

2.2.7 Gluten

Die Kapitel über Gluten entsprechen einer aktualisierten bzw. ergänzten Form des Artikels „Die Paläoernährung und ihr Stellenwert für die Prävention und Behandlung chronischer Krankheiten.“ von Lemke et al. (95).

Natürliche Lebensmitteltoxine gehören zum Abwehrrepertoire von Pflanzen gegenüber ihren Fressfeinden. Mangels Alternativen wie Flucht oder Kampf schützen sie sich bzw. ihre Samen mittels ausgeklügelter chemischer Abwehrmoleküle. Zu diesen chemischen Strategien zählen u.a.:

- Ungenießbarkeit
- Verminderung der Nährstoffverfügbarkeit durch Antinutrienten wie Trypsin-, Lipase- oder Amylaseinhibitoren
- Verminderung der Nährstoffverfügbarkeit mittels Antinutrienten wie Phytinsäure oder Lectine durch Binden von Nährstoffen,

- direkte Schädigung des Fressfeindes mittels Toxinen wie beispielsweise die Solanine der Nachtschattengewächse, Lectine oder die Familie der Glutenproteine

Dabei gilt: je erfolgreicher eine Pflanze desto größer die Wahrscheinlichkeit eines hohen Toxinanteils.

Gräser bzw. Getreide sind weltweit eine der erfolgreichsten Pflanzenfamilien. Sie verfügen meist über alle oben aufgeführten Strategien. Innerhalb der Evolution der Säugetiere haben sich die Wiederkäuer auf die Aufnahme großer Mengen Gräser spezialisiert. In deren Pansen wird ein Großteil der Toxine durch über 100 Mrd. Bakterien in einem Fermentationsprozess der Zellulose neutralisiert. Interessanterweise werden die Kohlenhydrate der Gräser überwiegend zu kurzkettigen, gesättigten Fettsäuren umgewandelt.

In der Geschichte der Menschen galten die Wiederkäuer, v.a. während der Eiszeiten, als wichtiger Bestandteil der Ernährung. Erstmals mit Beginn der Agrarrevolution wurden in der Geschichte der Menschheit große Mengen Getreide direkt verzehrt.

Innerhalb der Gruppe der Getreidetoxine ist dem Gluten eine herausragende Bedeutung beizumessen. Gluten ist das Hauptstrukturprotein des Weizens und besteht aus Glutenin und Gliadin. Der Proteinanteil von Weizen variiert zwischen 7 % und 22 % und besteht im Wesentlichen bis zu 80 % aus Gluten (186). Gliadine zählen zu den alkohollöslichen Proteinen von Getreiden, den Prolaminen.

Die Arbeitsgruppe um Alessandro Fasano in Maryland, USA, beschäftigt sich im Wesentlichen mit der Erforschung der Glutenwirkung auf den menschlichen Organismus – unter anderem mit der Wirkung beim Entstehen von Autoimmunkrankheiten. Fasano et al. haben dabei einen sehr eleganten Pathomechanismus entschlüsselt und zahlreich publiziert, mit dessen Hilfe es den Getreidepflanzen möglich ist, ihre Fressfeinde, überwiegend Säugetiere, nachhaltig zu schädigen (187–190). Dabei ist es der Pflanze mittels ihres Glutenproteins bzw. der Gliadin-Fraktion und deren Domänen möglich, mit Hilfe unterschiedlicher Pathomechanismen dem Säugetierorganismus differenziert zu schaden.

Identifiziert sind:

- eine direkt auf Enterozyten zytotoxisch wirkende Domäne

- eine an den Darmzotten immunmodulatorisch, entzündungsverstärkende Domäne
- eine Domäne, die eine vermehrte Ausschüttung von Zonulin an den Enterozyten induziert und
- eine innerhalb des Serums, Zytokin vermittelte entzündungsfördernde Komponente

Besondere Aufmerksamkeit bezüglich der Entstehung von Autoimmunerkrankungen richtet sich auf die Fähigkeit des Glutenproteins, die Ausschüttung von Zonulin innerhalb der Enterozyten hoch zu regulieren. Zonulin kontrolliert physiologischerweise die Aktivität der sogenannten *Tight Junctions*, Membranproteine die üblicherweise den Zellzwischenraum verschließen und so die Integrität von Epitheloberflächen sicherstellen. Fasano et al. konnten darstellen, dass eine Hochregulation dieses Proteins eine massive Darmschrankenstörung zur Folge hat (190). Es konnte gezeigt werden, dass für mehrere Stunden nach einem Getreideverzehr die *Tight Junctions* der Enterozyten gelockert bis aufgehoben sind. Dies resultiert in einer Darmpermeabilitätsstörung, neuerdings mit dem Term „leaky gut“ versehen (191). Das Immunsystem wird unversehens mit einer großen Anzahl unbekannter Antigene in Form von Parasiten, Bakterien, Makromolekülen und Toxinen wie Lipopolysacchariden (LPS) konfrontiert. Diese Gruppe an Antigenen wird auch unter dem Namen gastrointestinal erworbene *pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)* zusammengefasst. Eine erhöhte Konzentration solcher PAMPs ist mit einer erhöhten Inzidenz an Insulinresistenz, chronischer Entzündung oder Adipositas assoziiert (192,193). Dieser Mechanismus ist unabhängig von einer Zöliakieerkrankung und betraf bis zu 80 % der Studienpopulationen. Das Team um Fasano geht bezüglich der Darmpermeabilitätsstörung von einer für das Entstehen von Autoimmunerkrankungen unabdingbaren Voraussetzung aus. Zum einen wird das Immunsystem permanent mit großen nicht zersetzten Antigenen konfrontiert, die im Sinne einer molekularen Mimikry beispielsweise dem Myelin ähneln können. Zum anderen wird parallel die für eine Autoimmunisierung benötigte Entzündungsreaktion eingeleitet.

Darüber hinaus ist eine Permeabilitätsstörung neben den autoimmunen Erkrankungen mit chronisch inflammatorischen Entitäten wie den entzündlichen Darmerkrankungen, Asthma, dem chronischen Fatigue Syndrom oder einer Depression assoziiert (186).

Interessanterweise konnte im Tiermodell nach Blockierung der Zonulinrezeptoren durch einen Zonulininhibitor (Zonulin Inhibitor AT1001) das Entstehen eines Typ-1-Diabetes verhindert bzw. verzögert werden. Solange die Darmbarriere als intakt galt, wurde kein Inselzelluntergang beobachtet (190). Neben den Autoimmunerkrankungen wie T1DM, Multiple Sklerose oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird eine gestörte Darmpermeabilität bereits mit weiteren Entitäten wie Lebererkrankungen (194), psychiatrischen Krankheitsbildern (195) oder Krebs (196) in Verbindung gebracht.

In den letzten Jahren hat sich unser Verständnis für glutenassoziierte Erkrankungen deutlich erweitert (197). Demnach sind eine Glutenataxie und die Dermatitis herpetiformis ähnlich einer Zöliakie, glutenvermittelte Autoimmunerkrankungen. Bei den sogenannten nicht zöliakischen glutensensitiven Erkrankungen handelt es sich um ganz neue Entität. Neben gastrointestinalen Beschwerden ähnlich dem Reizdarmsyndrom wie Unterbauchschmerz, Blähungen und Stuhlnunregelmäßigkeiten werden auch systemische Symptome wie Müdigkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Hauterscheinungen sowie Anämie mit den nicht zöliakischen glutensensitiven Erkrankungen assoziiert (198). In einer placebokontrollierten doppelt verblindeten Interventionsstudie mit Menschen mit Reizdarmsyndrom ohne Zöliakiesymptome wurden die Teilnehmer mit einer glutenfreien Diät bzw. einem Placebo konfrontiert (199). Biesiekierski et al. konnten nach der sechswöchigen Interventionsphase einen signifikanten Symptomrückgang in der glutenfreien Gruppe nachweisen. Interessant war unter anderem die Tatsache, dass der Effekt unabhängig von einer genetischen Zöliakie Prädisposition, dem HLA-DQ2/DQ8-Genotyp auftrat.

Neuerdings werden auch zunehmend neurologische und psychiatrische Symptome wie Kopfschmerzen, Polyneuropathie, Depression, Schizophrenie, Autismus, Angststörung oder die sog. Glutenpsychose als glutensensitiv eingestuft (198). Catassi, der Autor des hier zitierten Artikels, spricht von einer schwer definierbaren und diagnostizierbaren Entität mit hohem Placebopotential, dennoch würde man teilweise dramatische Verbesserungen bei Patienten unter einer glutenfreien Diät beobachten.

2.2.8 Paläoernährung

Die Kapitel über die Paläoernährung entsprechen einer aktualisierten bzw. ergänzten Form des Artikels „Die Paläoernährung und ihr Stellenwert für die Prävention und Behandlung chronischer Krankheiten.“ von Lemke et al. (95).

2.2.8.1 Einführung

Der derzeit beobachtete Anstieg chronischer nicht übertragbarer Krankheiten wird mit Hilfe vieler existierender Modelle versuchsweise erklärt. Innerhalb der evolutionären Medizin ergibt sich ein Erklärungsmodell aus der unvollständigen Anpassung des Menschen an die moderne Lebensweise, was sich auch in dem Ausdruck „Zivilisationskrankheiten“ widerspiegelt. Der Ernährung wird in diesem Kontext eine kritische Rolle eingeräumt. Diesem Ansatz folgend wurde der Begriff der „Paläoernährung“ bzw. „Steinzeiterernährung“ als eine Ernährungsweise eingeführt, die sich an dem Nahrungsverhalten des Menschen während der Altsteinzeit ausrichtet, die chronologisch den Großteil der menschlichen Existenz ausmacht.

Geprägt vom Konzept der evolutionären Medizin, glaubten bereits in den 1960er Jahren einige Autoren eine gemeinsame Ursache für diverse Zivilisationskrankheiten in einer Fehlanpassung an moderne Nahrungsmittel (200,201) bzw. an einem Überangebot an Kohlenhydraten (202) zu erkennen. Der Begriff der Steinzeiterernährung wurde 1975 von Walter Voegtlin in seinem gleichnamigen Buch eingeführt (203), wissenschaftlich 1985 unter dem Begriff Paläoernährung (Paleolithic nutrition) erstmalig von Eaton und Konner im *New England Journal of Medicine* beschrieben (204), von Loren Cordain aufgegriffen (205,206) und in den vergangenen zwei Jahrzehnten durch viele andere wesentlich weiterentwickelt. Nach Erscheinen des ersten Cordain Buches „The Paleo Diet“ im Jahre 2002 hat sich aus der ursprünglich diätischen Sichtweise eine auch auf andere Bereiche des täglichen Lebens – wie Sport, Stress oder Schlaf – ausgeweitete Paläobewegung ergeben (207–209). Der Begriff selbst ist dem Paläolithikum, der Altsteinzeit, entnommen, die unseren entwicklungsgeschichtlichen Zeitraum, beginnend vor ca. 2,5 Mio. Jahren bis etwa 10.000 vor Christus, absteckt und mit dem Anfang der Agrarrevolution endet. Während dieser Zeit waren Menschen im Wesentlichen als Jäger und Sammler organisiert. Die Paläobewegung geht von einer bestmöglichen genetischen Anpassung der Menschen an diese Ernährungsweise aus.

Hinweise auf eine unvollständige Anpassung an evolutionär neuere Ernährungsweisen finden sich in den anthropologisch-forensisch-medizinischen Untersuchungen ehemaliger Jäger-Sammler-Gesellschaften, bei denen diese mit landwirtschaftlichen Völkern verglichen wurden. Es ist eine grundsätzliche Beobachtung, dass mit der Einführung moderner Lebensmittel, wie beispielsweise Getreide oder Zucker,

Mangelerkrankungen und chronische Erkrankungen zunahm (210–212). Phänotypische Äußerungen sind ein schlechterer Zahnstatus, mehr Knochendeformationen auf dem Boden schlechterer Mineralisierung und vermehrt auftretende Entzündungen sowie eine verminderte Körperlänge (34,213–215). Unter dem starken Selektionsdruck einer Ernährung mit neuen, schwer verdaulichen Lebensmitteln kam es zwar zu einzelnen genetischen Anpassungen wie zur Vermehrung der Kopien des *AMY1* Gens, welches für das stärke-spaltende Enzym Amylase im Speichel kodiert, oder einer dominanten Mutation in der Promoter-Region des *LCT* Gens, das zur Expression der Laktase bis ins Erwachsenenalter führte. Allerdings scheint eine solch schnelle Anpassung an neue Nahrungsmittel eher die Ausnahme als die Regel zu sein (216). Im Wesentlichen ist unser Genom identisch mit dem unserer frühen menschlichen Vorfahren und weist seit 120.000 v. Chr. keine bedeutsamen Änderungen mehr auf (217). Gemessen an den Millionen Jahren genetischer Entwicklung unseres Erbgutes, beträgt die Zeitspanne seit Einführung moderner Nahrungsmittel wie beispielsweise Getreide (≈ 10.000 Jahre) nur ca. 0,5 %.

Untersuchungen moderner sich noch traditionell ernährender Lebensgemeinschaften weisen auf eine fast vollständige Abwesenheit von chronischen Erkrankungen wie Allergien, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Fettleibigkeit, Osteoporose, Autoimmunerkrankungen oder Krebs hin (218–222). Aufgrund der durch beträchtlich divergierende Klimazonen bedingten sehr heterogenen Zusammensetzung altsteinzeitlicher Ernährungsmuster und der offensichtlich unmöglichen Übertragbarkeit – mangels Verfügbarkeit altsteinzeitlicher Lebensmittel – auf moderne Zivilisationen, geht es innerhalb der Paläobewegung weniger um die exakte Kopie einer beschriebenen Ernährungsweise als um die Identifikation von gesundheitsschädlichen bzw. -fördernden Nahrungsmitteln (Abb. 6).



Abb. 6: Ein überzeichnetes Beispiel für das Mismatch-Prinzip der modernen Ernährung. Der Einfluss von Fastfood auf die Gesundheit der Steinzeitmenschen lässt sich mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausschließen (Zeichnung P. Ruge).

2.2.8.2 Nahrungsmittel in der Paläoernährung

Ein häufig geäußertes Kritikpunkt an der Paläoernährung bezieht sich auf unsere begrenzte Kenntnis, was tatsächlich in der Altsteinzeit gegessen wurde. In diesem Zusammenhang liefert die systematische Untersuchung der Ernährungsweise heutiger Jäger-und-Sammler-Völker wichtige Hinweise. Von besonderem Interesse sind die Hadza, die am Lake Eyasi in Tansania leben. Ihre Nahrungsquellen sind in Ostafrika weit verbreitet und waren während der Evolution der Hominini vorhanden. Die seit Anfang des 20. Jahrhunderts von verschiedenen Forschergruppen dokumentierte Ernährungsweise hat sich bei den Hadza kaum verändert. Aus diesem Grund gelten sie als ein besonders geeignetes Modell für die Paläoernährung (223).

Im Vergleich mit westlichen Ernährungsgewohnheiten fällt zunächst die Artenvielfalt der Nahrungsquellen auf: 878 Arten sind für die Hadza dokumentiert, darunter mehr als 700 Vogelarten, 56 Säugetiere, 36 Beeren- bzw. Fruchtarten, 7 Honigsorten, 20 Wurzel- bzw. Knollenarten und drei Nüsse (223). Die Hauptnahrungsmittelkategorien der Hadza sind Beeren, Fleisch, Baobab (Fruchtfleisch und Nüsse/Samen), Knollen und Honig. Diese stellen durchschnittlich mehr als 94 % der Tagesenergie (223,224).

Ein weiteres umfangreich erforschtes Modell für paläolithische Ernährung sind die !Kung in Namibia und Botswana. Bis sie in den 1960er Jahre sesshaft gemacht

wurden, folgten sie einer Jäger-und-Sammlerernährung. Die ursprüngliche Ernährung der !Kung wird zu 60-80 % von pflanzlichen Nahrungsquellen dominiert (225). Zu den über 200 ihnen bekannten essbaren Pflanzen zählen 29 Arten an Früchten, Nüssen und Beeren, 41 Wurzeln und Knollen, ebenso verschiedenes Blattgrün, das als Salate gegessen wird, Melonen, Bohnen, Gurken und eine Pilzart. 14 Pflanzen stellen beinahe Dreiviertel der Tagesenergie aus der pflanzlichen Kost. Die Mongongonuss stellt allein fast die Hälfte der Gesamttagesenergie. Obwohl Grassamen (Vorläufer der heutigen Getreide) verfügbar sind, werden sie kaum verzehrt, auch nicht in besonders trockenen Jahren (226). Von den 262 bekannten Tierarten werden etwa 80 gegessen, vor allem Warzenschwein, Giraffe, Gemsbock, Kudu, Gnus und Antilopen. Auch Vögel und Eier zählen zu den tierischen Nahrungsquellen, hinzu kommt saisonal Honig. Insekten spielen nur eine untergeordnete Rolle (226).

Der Anteil pflanzlicher Nahrungsquellen geht bei den untersuchten Naturvölkern bei kälteren Temperaturen und höheren Breitengraden zurück, der Anteil gejagter und gefischter Tiere steigt an [Marlowe 2005]. Dies bedeutet, dass in Äquatornähe der pflanzliche Anteil wesentlich höher ist als in den gemäßigten Breiten oder der Polarregion. Der Anteil tierischer Nahrung kann bis zu 90-95 % betragen, der pflanzliche Anteil liegt im Maximum bei 90 % (205,227).

Der ethnographische Vergleich heutiger Jäger- und Sammlergruppen unterstreicht, dass a) bestimmte Nahrungsquellen typisch für die paläolithische Ernährungsform sind (vor allem Fleisch, Innereien, Eier, Fisch, Blattgemüse, Salate, Wurzelgemüse, Knollengemüse, Nüsse/Samen, Früchte, Honig), b) die prozentuale Zusammensetzung jedoch stark abhängig ist von der geographischen Region und c) kein bislang beschriebenes Naturvolk ohne tierische Nahrungsquellen auskommt, d.h., es gibt unter Jägern und Sammlern keine vegane Ernährungsform.

In Analogie zur mediterranen Diät gibt es auch für die Paläoernährung keine exakt geographische oder temporäre Festlegung oder bestimmte Verhältnisse von Makronährstoffen und Lebensmittelgruppen; vielmehr folgt die Paläoernährung dem Prinzip der Nutzung natürlicher Nahrungsressourcen mit dem Ziel einer Optimierung der Nährstoffdichte bei gleichzeitiger Minimierung schädlicher Nahrungsbestandteile.

Eine Schlüsselrolle, und gleichzeitig die größte Divergenz zu anderen vollwertigen Ernährungsformen, spielt hierbei die Reduktion oder der vollständige Verzicht auf Getreide, insbesondere der glutenhaltigen Sorten (s.o).

2.2.8.3 Klinische Studien

Die Paläoernährung beansprucht für sich, antiinflammatorisch zu sein. Jönsson et al. konnten an Schweinen verminderte CRP Werte im Vergleich zu einer getreidereichen Ernährungsform messen. Darüber hinaus wurde die Insulinsensitivität, die mit dem Entzündungsstatus korreliert, ebenso wie der Blutdruck verbessert (228).

In einer frühen Pilotstudie mit 14 Freiwilligen wurde 2007 die mögliche Übertragbarkeit dieser Effekte auf Menschen getestet. Nach einer dreiwöchigen Intervention waren Gewicht, BMI, Hüftumfang und Blutdruck signifikant verbessert (229). Im selben Jahr verglichen Lindeberg et al. (230) diese Effekte mit der Wirksamkeit der mediterranen Diät. Untersucht wurden 29 Patienten mit bekannten Herzischämien und Glukoseintoleranz oder Diabetes Typ 2. Innerhalb der Studiendauer verbesserten sich die Glukosetoleranz und der Hüftumfang der Paläoergruppe mehr als in der mediterranen Diätgruppe.

Dasselbe Team untersuchte 2009 in einem randomisiert kontrollierten Crossover-Design über zwei mal drei Monate die Auswirkungen einer solchen Diät auf die kardiovaskulären Risikoparameter bei Menschen mit Typ-2-Diabetes (231). Diesmal verglich man die Paläoernährung mit der für Typ-2-Diabetes empfohlenen Diabetikerkost. Dabei konnten alle Risikoparameter wie HbA_{1c}, Triglyceride, Blutdruck, Hüftumfang und BMI stärker gesenkt bzw. verbessert (HDL) werden als mit der offiziellen Diabetikerkost. Frassetto et al. (232) konnten ebenfalls mittels einer 10tägigen Jäger-und-Sammler-Intervention günstige Effekte auf diverse metabolische Parameter nachweisen. Die Studienpopulation verbesserte ihre Glukosetoleranz, Insulinausschüttung und -sensitivität, Blutdruck sowie das Blutfettprofil. In einer ersten Langzeitstudie verglichen Mellberg et al. (233) die Effekte nach 2 Jahren Paläoernährung im Vergleich zu einer Diät mit niedrigem Fettanteil und vermehrter Kohlenhydratzufuhr (Nordic Nutrition Recommendations (NNR)). 70 übergewichtige Frauen, im Schnitt 60 Jahre alt, wurden bezüglich der wichtigsten kardiovaskulären Parameter beobachtet. Bezüglich der meisten Variablen (LDL, Gesamtcholesterin, Blutdruck) war die Steinzeiterernährung gegenüber den typischen Empfehlungen

überlegen. Statistisch signifikant besser waren der Triglyceridwert nach 2 Jahren, Übergewicht nach 6, 12 und 18 Monaten und Körperfett sowie Hüftumfang nach 6 Monaten.

2014 äußerte eine Gruppe amerikanischer Sportwissenschaftler Bedenken hinsichtlich des Sicherheitsprofils einer Paläoernährung innerhalb einer hochintensiven Crossfit-Trainingsgruppe (234). Nach einer 10wöchigen Intervention einer *ad libitum* verzehrten Steinzeiterernährung mit 44 Freiwilligen ohne Kontrollgruppe wurde die LDL-Fraktion innerhalb des Lipidprofils im Mittel leicht aber signifikant erhöht gemessen. Die HDL-Fraktion war für Probanden mit einem durchschnittlichen Ausgangswert leicht, aber nicht signifikant erhöht. Allerdings war in der Gruppe derer mit einem überdurchschnittlich hohen HDL-Ausgangswert ein signifikanter Abfall von $82,1 \pm 3,2$ mg/dl auf $68,6 \pm 4,8$ mg/dl zu verzeichnen. Trotz eines Gewichtsverlustes von durchschnittlich 3,2 kg, waren die Triglyceride nach der 10wöchigen Intervention nicht signifikant aber leicht erhöht. Damit stehen die Ergebnisse in deutlichem Kontrast zu den bisher veröffentlichten Daten (231–233,235). Darüber hinaus wurden im selben Jahr zwei weitere Studien bezüglich des kardiovaskulären Risikos einer solchen Ernährung veröffentlicht, die eine Senkung der Triglyceride und keine negativen Effekte auf HDL- und LDL-Cholesterin ergaben (236,237). Die Studie von Boers et al. (237) konnte dabei die Überlegenheit der Paläoernährung gegenüber einer den Empfehlungen des *Dutch Health Councils* entsprechenden Ernährung belegen. Schließlich konnte 2015 ein kardioprotektiver Effekt auch für eine Gruppe bereits an Hypercholesterinämie Erkrankter nachgewiesen werden (238). Mit einem insgesamt 8monatigen Crossover-Design wurden erneut signifikante Verbesserungen hinsichtlich aller Lipidparameter erzielt und somit sowohl die Sinnhaftigkeit einer therapeutischen paläolithischen Intervention als auch deren sichere Anwendbarkeit unterstrichen.

Entsprechend favorisiert eine erste Metaanalyse zur Paläoernährung diese als therapeutisches Instrument zur Behandlung des Metabolischen Syndroms (235). Der Evidenzgrad wird als moderat beschrieben. Dennoch ergeben die Daten laut den Autoren einen Vorteil der Paläoernährung gegenüber herkömmlichen Empfehlungen, inklusive der mediterranen Diät, in Bezug auf Änderungen des Hüftumfangs, systolischen und diastolischen Blutdrucks, Nüchternblutzuckers sowie HDL und Triglyceriden.

Zur Erklärung dieser Überlegenheit gegenüber anderen vollwertigen Kostformen existieren mehrere Mechanismen. Zum einen wird häufig über ein ausgeprägtes Sättigungsgefühl dieser ursprünglichen Ernährung – trotz verminderter Energieaufnahme (229,231) – berichtet. Auch gegenüber der mediterranen Diät (239) oder einer typischen Diabetikerkost (240) wurde innerhalb der Jäger-und-Sammler-Gruppe ein stärkeres Sättigungsgefühl nachgewiesen. Eine weitere Erklärung liefert eine randomisierte Crossover-Studie, in der gezeigt werden konnte, dass über einen Zeitraum von drei Stunden nach Verzehr zweier paläotypischer Mahlzeiten im Vergleich zu einer den WHO-Richtlinien entsprechenden Mahlzeit eine statistisch signifikante Erhöhung der Inkretine in Verbindung mit einem stärkeren Sättigungsgefühl auftritt. Allerdings scheinen die positiven Effekte der Paläoernährung nicht von einer Reduktion der Energiezufuhr abhängig zu sein (232). Dies rückt einen anderen Ansatz in den Vordergrund, der sich auf die „Pflege“ eines gesunden, antiinflammatorischen Mikrobioms bezieht (241). Insbesondere hierbei könnte die Abwesenheit von Getreide eine Schlüsselrolle spielen. Der Ausschluss von Getreide ist eine fundamentale Gemeinsamkeit aller Paläointerventionen und stellt einen großen Unterschied zu anderen vollwertigen Kostformen dar. Er korreliert somit mehr mit der Verbesserung der kardiovaskulären Risikoparameter als die Energiedichte, der Ballaststoffgehalt oder das Makronährstoffprofil (241). Auch bei der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen wurde über gute Ergebnisse bei Patienten berichtet, die sich an ein paläoähnliches Protokoll mit Forcierung prä- und probiotischer Nahrungsmittel, mit Hafer als einzig erlaubtem Getreide, hielten (242). Bei elf Patienten, die diese Diät über mindestens vier Wochen durchhielten, konnte in jedem Fall mindestens ein Medikament abgesetzt werden; erwähnenswert ist allerdings dass 33 % der Patienten von vornherein auf den Versuch dieser Diät verzichteten.

Schließlich genießt die Paläoernährung vor allem bei chronisch Erkrankten innerhalb etlicher Internet-Foren eine große Aufmerksamkeit. Clemens und Toth veröffentlichten eine Reihe von Fallbeispielen mit chronischen, zum Teil autoimmunologischen Erkrankungen, die gut auf eine ketogene Form der Paläoernährung ansprachen (243–247).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Paläoernährung als medizinisch unbedenklich, antiinflammatorisch und genießbar gilt und im Vergleich zu

herkömmlichen Empfehlungen, wie beispielsweise der mediterranen Diät, bei den wichtigsten metabolischen Parametern gleichwertig bis überlegen ist. Bezüglich der Serum-Netto-Säure-Last, die möglicherweise einen den heutigen Zivilisationskrankheiten zu Grunde liegenden Pathomechanismus darstellt (248), weist die Paläoernährung im Vergleich zur modernen westlichen Ernährung eine verminderte Säurelast auf (249). Darüber hinaus ist sie durch eine hohe Nährstoffdichte charakterisiert und weist bzgl. 13 wichtiger Nährstoffe im Vergleich zu den Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Ernährung höhere Konzentrationen auf (250).

2.2.8.4 Klinische Studien mit MS-Patienten

Eine erste Pilotstudie sollte die Machbarkeit bzw. Umsetzbarkeit einer Paläo Diät innerhalb einer MS-Population unter Beweis stellen (251). Initiiert wurde die Arbeit von Prof. Terry Wahls, einer Internistin, welche selbst an einer schweren Verlaufsform, einer sekundär progressiven Multiplen Sklerose, erkrankt war. Dr. Wahls war bereits auf einen Multifunktionsrollstuhl angewiesen (EDSS 8 (Expanded Disability Status Scale)). Mit Hilfe einer strikten von ihr modifizierten Paläo Diät in Kombination mit Elektrotherapie, Bewegungstraining, Nahrungsergänzungsmitteln (Vitamin D wurde unterhalb einer Schwelle von 30ng/ml substituiert) und Meditation, dem von ihr sogenannten „Wahls-Protocol“, ist es Prof. Wahls gelungen, ihre Gehfähigkeit wieder zu erlangen (252). Ihre persönliche Geschichte in einem Buch veröffentlichend, war es ihr möglich, eine größere Popularität zu erlangen, die sie wiederum nutzt, ihr „Wahls-Protocol“ wissenschaftlich zu untersuchen (253).

2014 wurden die ersten Ergebnisse dieser Pilotstudie veröffentlicht (251). Getestet wurde das Wahls Protocol für ein Jahr an Patienten, welche ebenfalls an sekundär progressiver Multipler Sklerose mit einem durchschnittlichem EDSS-Score von 6,2 (max. 10m gehen mit Gehhilfe) erkrankt sind. Bei den progressiven Verlaufsformen werden in der Regel, im Gegensatz zur schubförmig remittierenden MS, keine Remissionen beobachtet. Die Autoren wollten so sicherstellen, dass jedwede Verbesserungen kausal mit dem Protokoll verknüpft werden können.

Veröffentlicht wurden zunächst die Daten von den ersten neun in die Studie eingeschlossenen Patienten. Die Studie stellte zuallererst die Sicherheit des Wahls-Protokolls unter Beweis. Darüber hinaus scheint dieses komplexe Vorgehen bei einer

Compliance von 90% über eine Laufzeit von 12 Monaten, auch bei einem schwer betroffenen Patientenkollektiv gut anwendbar zu sein (251).

Neben der Machbarkeit wurde mit Hilfe des multimodalen Ansatzes auf Basis einer Paläoernährung eine signifikante Senkung der Fatigue erzielt. Innerhalb des benutzten Fatigue-Scores (Fatigue Severity Scale) konnte durch die einjährige Intervention eine Reduktion von durchschnittlich 2.3 Punkten erzielt werden. Zu Beginn der Intervention lag der Ausgangswert durchschnittlich bei 5.5 Punkten. Somit litt ein Großteil der Patienten unter einer schweren, alltagsrelevanten Erschöpfung. Eine Senkung von über 2 Punkten gilt als klinisch hoch relevant und wird bei medikamentösen Therapien in der Regel nicht beobachtet (254). Bezüglich der Nebenwirkungen wurden bis auf anfänglich leichte gastrointestinale Beschwerden keine weiteren, die Diät betreffenden negativen Symptome beobachtet.

Ein Jahr später konnten die Daten für alle 21 eingeschlossenen Patienten publiziert werden (255). Die Senkung des Fatigue-Score lag über die gesamte Population gesehen bei > einem Punkt (11 high responder: -3.1 (95% KI: -4.2 bis -2.0)/ 9 low responder: -1.3 (95% KI: -2.8 bis +0.2)). Auch eine Senkung in dieser Größenordnung ist klinisch relevant und jenseits des pharmakotherapeutischen Bereichs (254). Gemäß den Subanalysen wurde zwischen den „high respondern“ und den „low respondern“ unterschieden. Die Gruppe der „high responder“ mit einer Senkung des Fatigue-Scores > 2, zeichnet sich gemäß den Autoren durch niedrigere Ausgangswerte bezüglich des Grades der Behinderung und der Krankheitsdauer aus. Darüber hinaus fiel diese Patientengruppe, gemäß einer Dosis-Wirk-Beziehung, durch eine höhere Compliance über den gesamten Studienverlauf auf.

Diese zweite Veröffentlichung beinhaltet neben den Fatigue Daten auch eine Analyse der Lebensqualität. Gemessen mit dem „RAND 36-item Health Survey“ (Skala 0-100 Punkte), stellte sich die Lebensqualität um durchschnittlich 13.8 Punkte (1.7–25.8, P 0.021) (Baseline 57 P) gebessert dar (255).

In jüngster Vergangenheit (2017) konnte das Team um Terry Wahls die dritte Analyse ihrer Pilotstudie publizieren (256). Gegenstand der letzten Veröffentlichung war die Wirkung des Wahls Protokolls auf Stimmungsparameter wie Depression und Angstzustände und auf kognitive Parameter wie Aufmerksamkeitsleistung, Arbeitsgeschwindigkeit, Gedächtnis und Lernleistung.

Die Stimmungsveränderungen wurden mit Hilfe des Beck Anxiety Inventory (BAI), Baseline 10.8 +/- 9.1, und des Beck Depression Inventory–II (BDI), Baseline 9.9 +/- 8.0, gemessen. Die Patienten reduzierten ihr Angstgefühl, gemessen am BAI, um durchschnittlich -4.9 +/- 7.9 (p 0.02), wobei innerhalb der ersten drei Monate die relevanteste Reduktion (-4.4 +/- 8.7 (p 0.007) stattfand. Die depressive Verstimmung konnte über den gesamten Zeitraum, gemessen am BDI, um -3.3 +/- 5.4 (p 0.0.2) verbessert werden, wobei auch innerhalb diesen Parameters die ersten drei Monate der Intervention den größten Impact ausmachten.

Die Veränderungen der kognitiven Funktionen wurden mit Hilfe mehrerer üblicher Testbatterien über die Dauer von 12 Monaten (0,3,6,9,12 Monate) ermittelt. Die überwiegende Anzahl aller getesteten Funktionen konnte über die Dauer von 12 Monaten signifikant verbessert werden (Ausnahme: Kategorie Geschwindigkeit). Bis auf eine Kategorie, verbesserten sich alle Funktionen nur über die gesamte Dauer von 12 Monaten, im Gegensatz zu den Stimmungskategorien, welche bereits nach drei Monaten signifikante Verbesserung aufwiesen.

Bezüglich der mit dieser Arbeit getesteten Symptomkategorien konnten die Wissenschaftler eine klare Dosis-Wirk-Beziehung herausarbeiten. Je disziplinerter die Studienteilnehmer die Programmvorgaben einhielten, desto so deutlicher fielen die Verbesserungen aus.

Mit Hilfe einer multivarianten Subgruppenanalyse wurde darüber hinaus der Versuch unternommen, die Einflüsse der unterschiedlichen Interventionen (Ernährung, Entspannung, Massage, Bewegungstherapie, Dehnen und Elektrostimulation) auf den Therapieerfolg voneinander abzugrenzen. Grundsätzlich war eine hohe Compliance innerhalb der Ernährungsvorgaben stärker mit den Verbesserungen innerhalb der Stimmung und kognitiven Funktionen korreliert als Bewegungstraining oder Stressreduktionsverfahren. Innerhalb der komplexen Ernährungsumstellung scheinen vor allem der erhöhte Verzehr von Früchten und Gemüse (500g bis 1000g/Tag) und der Verzicht von Glutenthaltigen Lebensmitteln, Eiern und Milchproduktion mit den erzielten Resultaten zu korrelieren.

2.2.9 Ketogene Diät

Ketogene Diäten sind durch einen sehr niedrigen Kohlenhydratanteil (< 50 g/Tag) und einem entsprechend hohen Fettanteil charakterisiert. Eine Ketose ist ein physiologischer

Zustand, der sich beim Fasten oder beim Unterschreiten einer individuellen Kohlenhydratmenge pro Tag einstellt und in einem Serumkonzentrationsanstieg alternativer Energieträger, den Ketonkörpern, mündet. Dabei wird in Abwesenheit von Insulin und Kohlenhydraten der überwiegende Anteil an Zellen in unserem Körper durch die bei der Lipolyse und Beta-Oxidation synthetisierten Energieträger versorgt. Da das ZNS Fettsäuren nicht oxidieren kann, ist es in Abwesenheit von Glukose auf einen alternativen Brennstoff angewiesen: die Ketonkörper.

Acetoacetat, Aceton und β -Hydroxybutyrat werden aus dem Acetyl-CoA gewonnen, das bei gesteigerter β -Oxydation in Leber und Niere akkumuliert. Transportiert übers Blut – überwiegend als β -Hydroxybutyrat – werden die Ketonkörper im Zielorgan, beispielsweise dem Gehirn, wieder über Acetoacetat in Acetyl-CoA umgewandelt und dienen dem Citrat-Zyklus als Substrat zur ATP-Gewinnung. Dabei ist anzumerken, dass Ketonkörper energiereicher sind als Glukose.

Somit ist die Ketose, mit Ketonkörperkonzentrationen bis maximal 7 mmol/l ohne nennenswerten pH-Einfluss, ein physiologischer Zustand der nicht mit einer pathologischen Ketoazidose, einer schweren Komplikation bei Typ-1-Diabetes, mit Konzentrationen jenseits der 20 mmol/l zu verwechseln ist (257).

Zur Veranschaulichung, wie effektiv ein Hirnstoffwechsel mit Ketonkörpern, in ihrer Funktion als alternatives Energiesubstrat, aufrechterhalten werden kann, sei hier ein Versuch aus dem Jahre 1972 skizziert (258): Um der These nachzugehen, ob fastenadaptierte Versuchspersonen durch die erhöhte Serumkonzentration an Ketonkörpern vor den zerebralen Folgen einer insulininduzierten Glykopenie geschützt sind, mussten 9 Studienteilnehmer zunächst für 2 Monate fasten. Dann wurden gewichtsadaptierte Insulinmengen gespritzt und die klinischen Symptome sowie die Urin-Katecholamin-Sekretion der glykopenieinduzierten Stressreaktion beobachtet bzw. gemessen. Diese wurden wiederum mit den gewonnenen Daten desselben Versuchs vor der Fastenperiode verglichen. Zur Überraschung aller wiesen die Probanden im nachgewiesenen Zustand der Ketose keinerlei psychische oder physische Zeichen einer Hypoglykämie trotz massivst erniedrigter Blutzuckerspiegel auf. Auch konnte keine nennenswerte Menge an Katecholaminen im Urin gemessen werden. Die niedrigste Blutzuckerkonzentration lag bei 9 mg/dl. Eine Blutzuckerkonzentration, die ohne ein alternatives Energiesubstrat nicht mit dem Leben zu vereinbaren wäre.

Im Oktober 2015 konnte in einer vorab Posterveröffentlichung erstmals die antizipierte Ketonkörper-Konzentrationserhöhung in vivo mittels MRT-Messung im Hirn im Zustand der Ketose für alle drei Ketonkörper bei gleichzeitigem Abfall der Glukosekonzentration nachgewiesen werden (259).

Therapeutisch weist der Einsatz einer ketogenen Diät eine lange Historie auf. Bereits 1920 wurde die Effektivität einer solchen Diät bei der Behandlung der kindlichen Epilepsie unter Beweis gestellt (257). Auf Grund dessen und da sie im Vergleich zur herkömmlichen Pharmakotherapie ein sehr geringes Nebenwirkungsprofil hat, ist die ketogene Diät weltweit in spezialisierten Kinderepilepsiezentren etabliert (260).

Auf welchen Mechanismus der Erfolg dieser Diät zurückzuführen ist, konnte bisher nicht abschließend geklärt werden. Neben der suffizienten Energieversorgung im zentralen Nervensystem werden Einflüsse auf die Neurotransmitteraktivität direkt antikonvulsive Effekte, Downregulation der exzitatorischen neuronalen Komponenten und Beeinflussung des mTor-Stoffwechsels (mammalian target of rapamycin) diskutiert.

Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren deutlich erweiterte, evidenzbasierte Einsatzbereiche für eine ketogene Diät erschlossen. Paoli et. al listen in ihrem 2013 veröffentlichten Nature-Review neben der Epilepsie medizinische Entitäten wie Diabetes, Gewichtsreduktion und den positive Einfluss auf ein kardiovaskuläres Risikoprofil als hoch evident auf (257). Als zunehmend evident gelten eine Anwendung in der Aknetherapie sowie der therapeutisch-kurative Einsatz innerhalb der Krebsbehandlung. Darüber hinaus zeichnet sich eine wachsende Datenmenge für die Gruppe der neurogenerativen und entzündlichen Erkrankungen ab. Neuroprotektive Wirkmechanismen, wie eine erhöhte Konzentration an ATP, reduzierte ROS-Last, vermehrte mitochondriale Regeneration und eine erhöhte Synthese an PUFAs, werden für die ersten vielversprechenden Erfolge verantwortlich gemacht. Eine deutsche Arbeitsgruppe um Offermanns und Schwaninger konnte am Mausmodell nachweisen, dass β -Hydroxybutyrat einen neuroprotektiven Effekt ausübt, indem es eine Migration von Makrophagen in das Gehirn anregt, mit dem Resultat eines verbesserten Outcome nach Schlaganfall (261).

Wenn auch zum aktuellen Zeitpunkt noch spekulativ, so erscheint doch ein therapeutischer Einsatz einer ketogenen Diät für Krankheiten wie Alzheimer, Parkinson, Schädel-Hirn-Trauma, Autismus, Amyotrophe Lateralsklerose oder Multipler Sklerose

als nicht unwahrscheinlich (262) und konnte bereits im Tiermodell erfolgreich getestet werden.

Bezüglich eines möglichen Einsatzes im Rahmen einer MS-Therapie konnte bereits eine Interventionsstudie abgeschlossen werden (clinicaltrials.gov: NCT01538355) und steht kurz vor der Veröffentlichung.

Diese Pilot-Studien wurde in Deutschland u.a. von Markus Bock, Charité, aus dem Team von Prof. Friedemann durchgeführt. Eingeschlossen für insgesamt 6 Monate waren 60 Patienten mit MS vom Typ einer schubförmig remittierenden Form. Getestet wurden eine ketogene Diät und ein Fasten-Protokoll. Da die Studie noch nicht publiziert ist, kann aktuell nur auf die ersten vielversprechenden, via Poster präsentierten Ergebnisse zurückgegriffen werden (263). Demnach konnte zum einem die Durchführbarkeit und Compliance solcher diätischen Maßnahmen bei Menschen mit MS unter Beweis gestellt werden. Zum anderen zeigte sich das hinsichtlich der sekundären Gesundheitsrisiken wichtige Lipidprofil sowohl für Triglyceride als auch für das LDL/HDL-Verhältnis, v.a. im Ketosearm langfristig gebessert. Von besonderer Relevanz scheint allerdings der Einfluss einer ketogenen Diät auf die Lebensqualität der Patienten. Die Analyse der mittels MS-54 – einem multidimensionalen Fragebogen zu Objektivierung der Lebensqualitäten von Menschen mit MS – gewonnenen Daten ergab eine verbesserte Selbsteinschätzungen bezüglich der mentalen Gesundheit, der Physis und des Schmerzes, die sich allesamt in einer höher bewerteten Lebensqualität widerspiegelten.

2.2.10 Mediterrane Diät

Die Mediterrane Diät ist vermutlich die Ernährungsweise, welche am häufigsten Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen war. Dinu et al. konnten in ihrem Review allein 13 Metaanalysen zur epidemiologischen Datenlage und 16 Metaanalysen die durchgeführten klinischen Studien analysierend an über 12 Mio. Probanden identifizieren (264). Dabei gilt die enge Assoziation einer mediterranen Diät mit einem reduziertem Risiko bezüglich der wichtigsten chronischen Erkrankungen als gesichert (264).

Ein möglicher positiver Einfluss einer solchen Diät auf die Entstehung oder den Verlauf einer Multiplen Sklerose ist wiederum so gut wie nicht untersucht. In Pubmed (National

Library of Medicine) sind lediglich eine epidemiologische Arbeit und eine Fall-Kontroll-Studie gelistet (265,266).

In der epidemiologischen Arbeit können Materljan et al. für das kroatische Binnenland eine höhere Inzidenz an MS Erkrankten - verglichen mit der Küstenregion - darstellen und vermuten einen möglichen Zusammenhang mit einer küstennah strikter praktizierten mediterranen Diät (253).

Sedaghat et al. haben mit ihrer Fall-Kontroll-Studie erstmalig eine Arbeit veröffentlicht, mit welcher die mögliche Korrelation zwischen der mediterranen Diät und der MS näher beziffert werden sollte. Mit Hilfe eines 147teiligen Fragebogens wurden bei 69 Patienten die Nahrungsgewohnheiten rückwirkend für ein Jahr vor Diagnosestellung erhoben. Anhand der so erhobenen Daten konnte eine Risikoreduktion durch höheren Frucht und Gemüseverzehr (OR 0,28 bzw. 0,25) errechnet werden. Raffinierte Getreideprodukte waren wiederum mit einem erhöhten Risiko korreliert (OR 1,83). Fleisch und Milchprodukte hatten gemäß dieser Analyse wenig Einfluss auf das MS-Risiko.

2.3 Körperliche Aktivität

2.3.1 Einführung

Das australische Gesundheitsministerium listet auf seiner Internetseite folgende evidenzbasierte Effekte von körperlicher Aktivität auf unsere Gesundheit auf (267):

- 30 % Reduktion Gesamtsterblichkeit
- 34 % Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und Sterblichkeit
- 42 % Risikoreduktion für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM)
- 58 % Risikoreduktion bei manifestiertem T2DM
- 20-80 % Risikoreduktion an Brustkrebs zu erkranken
- 30 % Risikoreduktion an Darmkrebs zu erkranken
- 22 % Risikoreduktion an Lungenkrebs zu erkranken
- plus Effekte auf die psychosoziale Gesundheit und Gewichtskontrolle

Für Menschen mit Multipler Sklerose allerdings galt körperliche Aktivität (kA) lange Zeit als kontraindiziert (268). Die Beobachtung, dass eine Erhöhung der

Körpertemperatur, sei es im Rahmen von Infektionen oder als Folge von körperlicher Aktivität, verstärkt das Auftreten neurologischer Symptome, wie beispielsweise Verschlechterung der Parese, Gleichgewichtsdefizite, Visusverminderung oder Sensibilitätsstörungen nach sich zieht (Uhthoff-Phänomen), hat möglicherweise zu dieser Negativempfehlung geführt. Die historische Betrachtung gilt heutzutage als widerlegt (269,270). Prof. Dr. med. Christian Dettmers, Mitherausgeber von *Neurologie und Rehabilitation* fordert im Editorial zum Schwerpunktthema *MS und Sport*:

„Tatsächlich wurde MS-Patienten früher häufig vom Sport abgeraten: Diese Einstellung sollte dringend, flächendeckend und nachhaltig revidiert werden.“ (271). Dabei versteht man unter körperlicher Aktivität gemeinhin jegliche durch Aktivierung der Skelettmuskulatur erbrachte Leistung, die den Energieverbrauch substantiell ansteigen lässt. Sport oder körperliche Arbeit werden in Deutschland synonym gebraucht (272). Innerhalb der zahlreichen Interventionsstudien zu MS und Sport wurden sowohl aerobes Training als auch Widerstandstraining oder eine Kombination aus beiden getestet. Das Ausdauertraining bestand im Wesentlichen aus diversen Ergometertrainingsmethoden, die Trainingsprotokolle der Krafttrainingsgruppen schlossen freie Gewichte, Maschinentraining, Thera-Bänder, Gewichtswesten oder Übungen mit dem eigenen Körpergewicht ein (264).

2012 haben Tallner et al. in einer epidemiologischen Erhebung jüngerer Datums zweifelsfrei festgestellt, dass kA nicht mit neuen Schüben korreliert (273). Dennoch sind weniger als 25 % der Patienten moderat bis intensiv körperlich aktiv, wobei die moderate Aktivität mit 3-6 MET (Metabolische Äquivalente = 3,5 ml O₂-Verbrauch pro Stunde pro Kilogramm Körpergewicht) und die intensive Aktivität mit größer als 6 MET angegeben wird (274). Ursächlich sind dafür, neben der immer noch unter den Patienten weit verbreiteten Unsicherheit, sportlich aktiv sein zu dürfen, die körperlich zu Weilen starken Einschränkungen der Patienten. Ein Symptomkomplex aus Paresen, Spastik und sensorischer Einschränkung mit der Folge von Gleichgewichtsstörung und Gehbehinderung ist mit herkömmlichen Sportangeboten schwer vereinbar (269). Die vermehrte Inaktivität wiederum begünstigt weitere Komorbiditäten wie Adipositas, Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen oder Bluthochdruck, die wiederum das Risiko für weitere Erkrankungen wie Thrombosen, pulmonale Embolien, Infektionen oder Dekubiti deutlich erhöhen (269,274).

Für die meisten chronischen Krankheiten gilt eine positive Wirkung von körperlicher Aktivität als gesichert und etabliert und spiegelt sich in weltweiten Empfehlungen wieder (275). Auch für die Multiple Sklerose existieren zahlreiche Veröffentlichungen, mit denen eine solche Dosis-Wirkbeziehung untersucht wurde und die in etlichen hochdotierten Peer Reviewed Journals gut zusammengefasst publiziert wurden (269,270,276,277). Einigkeit herrscht dabei allerdings über die zumeist unzureichende methodische Qualität der veröffentlichten Arbeiten. Als gravierende Mängel werden die zu kleinen Gruppenstärken, das häufige Fehlen von Kontrollgruppen oder Verblindung, unzureichend beschriebene Interventionen und schlecht differenzierte Krankheitsstadien genannt.

Die messbaren Effekte können grundsätzlich in mehrere Bereiche unterteilt werden. Unterschieden werden kann der Einfluss von körperlicher Aktivität auf die MS-Pathogenese durch Modulation der Entzündungsaktivität sowie der Neurodegeneration. Weiterhin von Interesse ist die mögliche Reduktion der MS-typischen Symptomkomplexe und sekundären Komorbiditäten resultierend in einer Verbesserung der Funktionsparameter und der damit verbundenen erhöhten Lebensqualität.

2.3.2 Entzündung

Spätestens seit den Arbeiten von Bente Klarlund Pedersen wird die Skelettmuskulatur auch als endokrines Organ wahrgenommen (278). Mehrere hundert Peptide, mit zum Teil endokrinen oder parakrinen Effekten, werden vom größten menschlichen Organ sezerniert. Die Arbeitsgruppe um Pedersen prägte in diesem Zusammenhang den Begriff des Myokins. IL-6, IL-8, IL-15, (Interleukin) BDNF (der Brain-derived neurotrophic factor wird nicht nur vom ZNS, sondern auch von zahlreichen anderen Geweben freigesetzt) – und LIF (leukemia inhibitory factor) zählen zu den gut untersuchten Myokinen. Die Ausschüttung solcher Myokine erfolgt nach Muskelkontraktionen im Rahmen von körperlicher Aktivität. Sie schaffen über zahlreiche Signalkaskaden ein systemisch wirksames antiinflammatorisches Milieu, induzieren eine vermehrte Fettverbrennung bzw. nehmen Einfluss auf das endokrine Milieu innerhalb des viszeralen Fettgewebes, begünstigen weiterhin eine systemisch verbesserte Insulinsensibilität und nehmen so Einfluss auf die Entstehung und Modulation von Krankheiten (279).

Döring et al. beschreiben in ihrem Review eine nach sportlicher Betätigung vor allem im Bereich der Th₁-Zellen beobachteten Reduktion der Lymphozytenzahl (269). Th₁-Lymphozyten setzen überwiegend die proinflammatorischen Zytokine INF- γ (Interferon- γ), IL-2, und TNF α frei. Ein durch Sport verschobenes Th₁-Th₂-Verhältnis zugunsten Th₂ würde so ein mögliches bestehendes Missverhältnis innerhalb dieser Zellpopulationen (als MS-Pathomechanismus postuliert) modulieren und damit ein mehr antiinflammatorisches Milieu begünstigen.

Margarida Florindo analysiert in ihrem Review fünf klinischen Studien und die mittels Intervention erzielten Effekte von Sport auf die Myokin- und Zytokin-Spiegel von MS-Patienten (277). Die Ergebnisse sind zum Teil widersprüchlich. Zusammenfassend kommt sie jedoch zu dem Schluss, dass regelmäßige körperliche Aktivität einen positiven Einfluss auf das inflammatorische Milieu zu haben scheint. Vermindert gemessen wurden INF- γ , CRP und TNF α , vermehrt ausgeschüttet wurden die antientzündlichen Myokine IL-6 und IL-10. Döring et al. verweisen insbesondere auf die konträre Datenlage zu IL-6. IL-6 besitzt insofern eine Sonderrolle, als dass es den meisten anderen Myokinen vorgeschaltet ist bzw. diese induziert. IL-6 gilt sowohl als ein von T-Zellen und Makrophagen exprimiertes proinflammatorisches Zytokin, als auch ein von der Muskulatur freigesetztes, stark antiinflammatorisch wirkendes Myokin, das massiv vor allem nach hochintensivem Intervall-Training ausgeschüttet zu werden scheint (279,280).

2.3.3 Neurodegeneration

Eine mögliche Reduktion der neurodegenerativen Komponente der MS durch körperliche Aktivität wird im Wesentlichen von der Tatsache abgeleitet, dass nach Sport eine vermehrte Ausschüttung von neurotrophen Wachstumsfaktoren gemessen werden kann (269,270). Beispielsweise wurde eine erhöhte BDNF-Konzentration nach moderater Ausdauerleistung im Hippocampus nachgewiesen (281). Neurotrophe Peptide wie BDNF, NGF, IGF oder VEGF (Nerve growth factor, Insulin-like growth factor, vascular endothelial growth factor) unterstützen die Neuroplastizität und gelten als neuroprotektiv (s. Kapitel 2.5.3.1).

Auch in diesem Punkt ist die Datenlage nicht eindeutig und eine Übertragbarkeit der aus tier- und sportwissenschaftlichen Arbeiten gewonnenen Ergebnisse auf MS-Patienten ist nicht ohne weiteres gerechtfertigt (269,270). Die Autoren der hier zitierten und oben

bereits erwähnten Reviews berichten zum einen von zwei achtwöchigen RCT, mittels derer nach 30-minütigen Ausdauersport an zwei Tagen in der Woche keine Veränderung der neurotrophen Serumlevel bei MS-Patienten gemessen werden konnten. Zum anderen wird eine Arbeit genannt, die mit einem ähnlichen Standard-Ausdauer-Programm von 2 mal 30 Min pro Woche wiederum eine signifikante Anhebung des BDNF- und NGF-Spiegels darstellen konnte (282).

2.3.4 Symptome

2.3.4.1 Spastik

Die Lebenszeitprävalenz für Spastiken innerhalb einer MS-Erkrankung beträgt bis zu 90 % mit zum Teil erheblichen Einschränkungen für die Lebensqualität der Betroffenen (283). Ungeachtet dieser Tatsache ist die Datenlage zur möglichen Einflussnahme auf dieses Symptom unzureichend. Zur Zeit existieren einige wenige Arbeiten, die eine leichte Verbesserung durch körperliche Aktivität zeigen konnten (283). Dabei handelt es sich aber im Wesentlichen um physiotherapeutische Ansätze wie Bobath, Vojta oder Propriozeptive Neuromuskuläre Fazilitation (PNF).

Eine Studie mit randomisiert, kontrolliertem Design ohne Einschluss von MS-Patienten hat bereits 1995 ein klassisches Widerstandstrainingskonzept in Bezug auf Muskeltonusreduktion verfolgt (284). Die Gruppe um Prof. Mauritz in Berlin hat bei einem Kollektiv von 27 Patienten mit Hemiparese und Spastik nach Schlaganfall ein zweiwöchiges Kräftigungsprogramm der Handbinnenmuskulatur und der Handgelenksextensoren zweimal täglich für 15 Min untersucht. Sowohl die Kontrollgruppe als auch die Interventionsgruppe erhielten zusätzlich standardisierte Bobath- und ergotherapeutische Behandlungen. Trotz der kurzen Interventionsdauer und der parallel absolvierten detonisierenden Bobath-Behandlungen, konnten in der Interventionsgruppe sowohl die Kraftparameter als auch der Muskeltonus signifikant positiv beeinflusst werden.

Ein Cochrane Review über die nicht pharmakologische Einflussnahme auf Spastiken innerhalb der Multiplen Sklerose listet zwei RCT, die mittels körperlicher Aktivität in Kombination mit weiteren Maßnahmen, wie Ganzkörpervibrationstraining oder intrakranieller Magnetstimulation (Transcranial magnetic stimulation; TMS), interveniert haben (285). In einer weiteren Studie wurde therapeutisches Klettern mit Yoga verglichen (286). In der Zusammenfassung sehen die Autoren des Cochrane

Reviews auf Basis einer sehr eingeschränkten Datenlage eine leichte Evidenz für die kombinierte Anwendung von Sport und TMS, nicht aber für Sport allein oder für eine moderne körperliche Betätigungen wie Yoga oder Klettern (285).

In einem 2013 veröffentlichten RCT wurde ein einfach umzusetzendes 12wöchiges Gruppentraining (die Widerstandskomponente bestand aus einem Thera-Band) getestet (287). Eingeschlossen waren 99 MS-Betroffene mit einem mittleren EDSS-Score von 4,3 Punkten. Alle evaluierten Parameter, Gleichgewicht, Fatigue aber auch Muskeltonus (Modified Ashworth Scale), waren nach 12 Trainingswochen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verbessert.

2.3.4.2 Parese/Funktionsparameter

Die Multiple Sklerose ist geradezu durch einen Kraftverlust charakterisiert. Da Kraft und Muskelzuwächse traditionell eine Domäne der Trainingswissenschaft sind, ist es nicht verwunderlich, dass im Gegensatz zur marginalen Datendecke zur Reduktion einer Spastik etliche Arbeiten zur Beeinflussung von Paresen durch Sport existieren (269). Kjølhede et al. gehen nach ihrer Übersichtsarbeit bezüglich der Studienlage eines progressiven Widerstandstraining mit Widerständen jenseits der 60 % von einer starken Evidenz für diese Form der Intervention vor allem für die untere Extremität aus (288). Die Effekte sind muskelspezifisch, d.h., ein Training der Beinmuskulatur ist bezüglich des Effekts nicht auf die obere Extremität übertragbar. Wiederholt anzumerken ist hierbei allerdings die Tatsache, dass die meisten Arbeiten vorzugsweise eher leicht bis moderat betroffene Patienten eingeschlossen haben, so dass auch hier eine Übertragbarkeit bzw. Umsetzbarkeit für schwere Verlaufsformen nicht ohne weiteres möglich ist.

Bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Laufgeschwindigkeit oder Treppenausdauer, sogenannten Funktionsparametern, scheint die Datenlage methodisch nicht ausgereift, suggeriert aber einen deutlichen Vorteil für diesen Bereich (269). Dies ist von erheblicher Bedeutung für die Betroffenen. Die Fähigkeit der Berufsausübung, die Teilnahme am sozialen Leben oder körperliche Aktivität sind eng mit der Mobilität und somit der Fähigkeit laufen zu können, verknüpft. Mobilität hat einen starken Einfluss auf das Empfinden der Lebensqualität und auf den weiteren Krankheitsverlauf (289).

Eine explizit Verbesserung der Laufgeschwindigkeit und der Laufausdauer konnte sowohl für Ausdauer- als auch Krafttraining oder eine Kombination aus beiden nachgewiesen werden, wobei die meisten Arbeiten im Ausdauerbereich angesiedelt waren (270,290).

Eine sehr aufwendige, 2015 publizierte Arbeit hat den Einfluss von Krafttraining auf Kraft, Beinumfang (MRT-Messungen), Laufgeschwindigkeit und Treppengehfähigkeit an 35 Patienten untersucht (291). Trainiert wurde über sechs Monate mit zwei Trainingseinheiten pro Woche und sukzessiv erhöhter Intensität. Die unteren Extremitäten wurden dabei mit vier und die Armmuskulatur mit zwei Übungen trainiert. Die randomisierte Kontrollgruppe wurde auf einer Warteliste geführt und anschließend auch trainiert. Eingeschlossen waren Patienten mit einem EDSS zwischen 2 und 4. Die Autoren weisen darauf hin, dass sie im Vergleich zu den bisherigen Arbeiten höhere Widerstände und eine längere Studiendauer gewählt haben.

Die erzielten Ergebnisse wiesen bei fast allen Parametern statistische Relevanz auf. Beispielsweise nahm die Kraft der Knieextensoren um mehr als 10 % zu. Funktionell bedeutend war eine schneller Gehgeschwindigkeit um ca. 10 % oder eine um 21,6 m verlängerte Gehstrecke im 2minütigen Gehstest. Die Zeit für 5maliges Sitzen und Stehen verbesserte sich um über 20 % und die Treppengehgeschwindigkeit um über 12 %. Darüber hinaus berichtete die überwiegende Anzahl an Teilnehmern, sich privat einem Fitnessstudio angeschlossen zu haben.

Inwieweit ein körperliches Training die Gleichgewichtsfunktion oder die Gangqualität beeinflussen, ist noch Gegenstand der Forschung. Laut Motl und Pilutti deuten eine Pilotstudie, mehrere nicht randomisierte Arbeiten mit geringer Probandenzahl und eine kleine randomisiert Kontrollstudie einen möglichen positiven Effekt auf das Gleichgewicht an (264). Eine Publikation mit 8 Teilnehmern berichtet von einem verbesserten Gangbild mit physiologischerem Stand und Schwungbeinphasen nach 8wöchigem progressiven Krafttraining (292).

Die hohe Prävalenz einer körperlichen Inaktivität unter MS-Patienten begünstigt die Entstehung weiterer Komorbiditäten wie Adipositas, Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen oder Bluthochdruck (269,274). Eine Verbesserung der aeroben Fitness von MS-Patienten durch Sport gilt als mit hoher Evidenz gesichert (264). In unzähligen RCT konnte mit Hilfe von aeroben Ausdauertraining ohne oder in Kombination mit

Widerstandstraining oder Stretching eine Verbesserung der aeroben Fitness in Form einer verbesserten maximalen Sauerstoffaufnahme oder einer erhöhten maximalen Watt-Leistung erzielt werden. Ausdauerseinheiten bestanden aus diversen 30minütigen Ergometertrainings für 2 bis 3 Tage in der Woche, mit den besten Ergebnissen für das Fahrradergometer, wobei das Laufband oder Crosstrainer-Training deutlich unterrepräsentiert waren (264).

2.3.4.3 Fatigue

Unter Fatigue versteht man eine bis hin zur Erschöpfung reichende extreme physische und mentale Müdigkeit, unter der schätzungsweise zwischen 75-90 % aller Betroffenen leiden (269). Diese Tatsache wirkt unter dem Gesichtspunkt erschwerend, dass die über den Tag zunehmende Energielosigkeit die Patienten zusätzlich daran hindert, ihre Ziele in Bezug auf körperliche Aktivität oder andere für sie wichtige Verhaltensmuster zu realisieren. Im oben bereits zitierten Natur-Review von Motl und Pilutti werden über 20 klinische Studien zur Beeinflussung einer Fatigue durch Sport einbezogen (270). Wissenschaftlich problematisch erscheint hier allerdings die Vergleichbarkeit der Publikationen, da es sich bei der Fatigue um ein schwer objektivierbares Symptom handelt. Diese Tatsache wird durch die 13 unterschiedlichen, seit 1989 veröffentlichten und verwendeten Fatigue-Skalen deutlich (283). Folglich sind auch in diesem Review die Ergebnisse alles andere als eindeutig. Positiv beeinflusst werden konnte die Erschöpfung durch aerobes Ausdauertraining, Widerstandstraining oder einer Kombination aus beidem (269). Die oben bereits erwähnte Studie einer mehrwöchigen Yogapraxis, die wiederum keinen Einfluss auf eine Spastik hatte, konnte wiederum das Energieniveau der Betroffenen positiv beeinflussen (286). Fünf der eingeschlossenen Arbeiten im Motl und Pilutti Review zeigten wiederum keine Wirkung auf das Symptom der Fatigue.

Dennoch sehen die meisten Autoren – die Tatsache berücksichtigend, dass körperliche Aktivität den Krankheitsverlauf nicht negativ beeinflusst – eine leichte Evidenz zugunsten einer Wirksamkeit durch Training (269,270,283).

2.3.4.4 Depression

Auch die Depression zählt zu den häufigsten Komorbiditäten innerhalb einer MS-Erkrankung mit einer Prävalenz von bis zu 50 % (283). Schwierigkeit bereitet dabei die Tatsache, dass einige Symptome der Multiplen Sklerose einer Depression sehr ähnlich

sind und folglich schwer abgegrenzt werden können. Symptome wie Fatigue, Schlafstörungen, Konzentrationsschwierigkeiten oder motorische Verlangsamung sind zum einen typisch für den Verlauf einer MS-Erkrankung, sind aber auch fester Bestandteil einer manifesten Depression und werden als solche beispielsweise im *Manual of Mental Disorders (DSM-IV)* neben weiteren fünf Kardinalsymptomen abgefragt (293).

Ein sehr umfangreiches, 2013 erschienenes Cochrane Review mit dem Titel „*Exercise for Depression*“ sieht einen moderaten aber evidenten Effekt einer regelmäßigen körperlichen Aktivität auf die positive Modulation einer Depression. Im Vergleich zu psychotherapeutischen Verfahren oder einer Pharmakotherapie fanden die Autoren interessanterweise hinsichtlich der Effektstärken keinen Unterschied und somit keine Überlegenheit der einen oder anderen Intervention (294).

In Bezug auf den Symptomkomplex bei MS konnten zwei Arbeiten (gemäß Motl und Pilutti) eine positive Beeinflussbarkeit durch eine Trainingsintervention zeigen. Sechs Publikationen konnten einen solchen Effekt allerdings nicht bestätigen, so dass zu diesem Thema eine konträre Datenlage existiert (264).

2.3.4.5 Kognitive Einschränkung

Der positive Einfluss von Sport auf die kognitiven Fähigkeiten scheint zumindest in der Gerontologie gesichert (295). Auch bei MS-Betroffenen korrelieren aerobe Fitness oder regelmäßige körperliche Aktivität mit einer besseren Kognition (264). Bei einer Prävalenz kognitiver Symptome von bis zu 70 % ist es von nicht unerheblicher Relevanz, ob sich ein degenerativer neuropsychologischer Prozess durch gezielte sportliche Interventionen aufhalten oder umkehren lässt.

Dieser Fragestellung haben sich zwei Arbeiten gewidmet. Eine Intervention bestand aus einer dreiwöchigen Anleitung für ein 3 bis 4 Mal pro Woche zu absolvierendes Thera-Band® -Training und einem aeroben Trainingstag. Im Anschluss daran folgte eine 23wöchige Eigentrainingsphase (157). Bei der zweiten Arbeit handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Yoga-Intervention mit MS-Patienten aus dem Jahre 2004, die über einen Zeitraum von 6 Monaten die Wirkung von einer Yogaeinheit in Kombination mit einer leichten Ausdauerinheit pro Woche getestet hat (296). Keine der beiden Arbeiten konnten eine verbesserte Kognition dokumentieren. Die Yoga-Intervention konnte die Fatigue positiv beeinflussen, hatte aber auf etliche

neuropsychologische Testergebnisse keinen Einfluss. Motl und Pilutti erklären die Nullergebnisse mit den sehr niedrigen Reizen und dem hohen Eigentrainingsanteil. Die applizierten Reize lagen zum Teil unter den in der Gerontologie üblichen Trainingsschwellen.

Ganz anderer Natur ist die Arbeit einer Gruppe um Christoph Heesen aus Hamburg zu bewerten. Dort wurde jüngst in einer Pilotstudie mit randomisiert, kontrolliertem Design, die Auswirkungen von 8-10wöchigem Ausdauertraining auf die Fitness und neurokognitiven Fähigkeiten von 42 an Multipler Sklerose erkrankten Menschen untersucht (297). Interessanterweise wurden diesmal die Versuchsteilnehmer, im Gegensatz zu vielen bisher veröffentlichten Arbeiten, aus der Gruppe der sekundär progressiv erkrankten Patienten rekrutiert. Für progressive MS-Formen gelten in der Regel unter Berücksichtigung der eingeschränkten Therapieoptionen schlechtere Prognosen. Des Weiteren sind etablierte Ausdauertrainingsmöglichkeiten bei fortgeschrittenen funktionellen Einschränkungen nicht ohne weiteres auf ein solches Kollektiv übertragbar. Briken et al. war es dabei wichtig, für diese Patienten eine einfach anzuwendende Therapieoption zu testen und eventuell zu etablieren.

Aus diesem Grund wurden mittels einem Arm-, Fahrrad und Ruderergometer drei unterschiedliche Interventionen verwendet. Das Studiendesign beinhaltete 2-3/Woche, bis zu 45minütige Ausdauereinheiten mit bis zu 130 % der individuell ermittelten aeroben Schwelle. Die kognitiven Fähigkeiten wurden mit Hilfe mehrerer etablierter neuropsychologischer Testbatterien evaluiert. Dabei ist die Verminderung von kognitiven Fähigkeiten nach Meinung der Autoren das zurzeit beste Korrelat für einen neurodegenerativen Prozess.

Mit dieser Studie ist es erstmalig gelungen, einen positiven Effekt von Sport auf sowohl physische Parameter wie aerobe Kapazität oder Schrittgeschwindigkeit als auch auf neuropsychiatrische Parameter, wie kognitiver Einschränkung, Fatigue oder depressiver Verstimmung bei MS-Patienten mit sekundär progressiver Form, aufzuzeigen. Zusätzlich wurde bei geringer Drop-out-Rate die einfache Umsetzbarkeit und Akzeptanz des Ergometertrainings unter Beweis gestellt. Innerhalb der getesteten neuropsychologischen Skills konnten Signifikanzen beim verbalen Lernen, Gedächtnis und Aufmerksamkeit erzielt werden. Die stärksten Effekte konnten für die Fahrradergometergruppe dargestellt werden. Sie war auch die einzige Gruppe, die sich

bei der maximalen Sauerstoffaufnahme signifikant verbessern konnte.

Interessanterweise wies die Armergometergruppe nach Ende der Intervention – im Gegensatz zur Rudergruppe – eine höhere Schrittgeschwindigkeit auf. Da sich die Sauerstoffkapazität nicht verbessert hat, kann man über die Gründe nur spekulieren.

2.3.4.6 Lebensqualität

Die Beurteilung des Krankheitsverlaufes bzw. des Therapieerfolges bei MS stützt sich auf objektivierbare Parameter wie EDSS oder MRT-Aufnahmen. Patienten beurteilen für sich mehr subjektive Kriterien wie Leistungsfähigkeit oder psychisches Wohlbefinden, die sich im EDSS nicht abbilden. So kann es durchaus zu gravierenden Diskrepanzen bei der Wahrnehmung des Krankheitsgeschehen zwischen Behandler und Betroffenen kommen (298). Zur besseren Abschätzung der Krankheitslast kann deshalb die sogenannte *health-related quality of life (HRQoL)* des Patienten erhoben werden. Zu diesem Zweck wurde der in der Forschung bereits etablierte SF-36, ein aus 36 Elementen bestehender Fragebogen zur Abschätzung der Lebensqualität von chronisch kranken Patienten, um weitere 18, MS-spezifische Problematiken zum *Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL-54)*-Fragebogen erweitert (298). Damit wurde im Vergleich zur Multiplen Sklerose keine andere neurologische Entität bezüglich der Lebensqualität besser erforscht (299). Demnach ist die HRQoL für MS-Patienten stärker beeinträchtigt als für Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen (298).

Aufgrund der hier gezeigten zahlreichen möglichen Einflussnahmen von Training auf diverse Symptome einer MS-Erkrankung stellt sich die Frage, ob die Summe der Verbesserungen auch in einer gesteigerten Lebensqualität mündet. Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2008 hat sich diesem Thema gewidmet (300). Nach Analyse von 13 veröffentlichten Arbeiten kommen die Autoren zu dem Schluss, dass körperliche Aktivität einen kleinen, aber signifikanten Effekt auf die Lebensqualität der Erkrankten hat. Der Einfluss wird mit 0,25 der Standardabweichung der berechneten Effektgrößen angegeben. Der Effekt sei vergleichbar mit der Wirkung gängiger MS-modifizierender Medikamente von daher durchaus klinisch bedeutungsvoll.

Interessant ist dabei auch der unterschiedlich starke Einfluss auf die Lebensqualität in Abhängigkeit des benutzten Messinstruments. In den Studien, die allgemeinere Fragebögen als den SF-36 verwendet haben, konnte mit einer Effektgröße von ES 0,03 kein signifikanter Einfluss gemessen werden. Wurden allerdings MS-spezifische

Symptome mittels MSQOL-54 oder Fatigue-Fragebögen ermittelt, waren die Ergebnisse signifikant (300). Somit können die zum Teil sehr unterschiedlichen Ergebnisse diverser RCT zum Teil erklärt werden (264).

Viele jüngere Arbeiten, wie beispielsweise die Hamburger Arbeit zur Verbesserung der kognitiven Performance, sind noch nicht Bestandteil großer Metaanalysen. Es ist wahrscheinlich, dass zukünftige Analysen einen noch profunderen Einfluss von Sport auf die Lebensqualität darstellen werden.

2.4 Stress

2.4.1 Allgemeiner Teil

Seit der ersten Beschreibung der Multiplen Sklerose durch Jean-Martin Charcot im Jahre 1877 wird Stress als möglicherweise MS-Krankheits beeinflussend diskutiert (301). Unter Stress verstehen wir jegliche Reize, die unser aktuelles physisches oder psychisches Gleichgewicht, die sogenannte Allostase, auslenken. Die folgende Antwort in Form der Stressreaktion ist der Versuch des Organismus, ein neues, den aktuellen Umständen angepasstes Gleichgewicht zu finden und zu stabilisieren. Dabei spielt es keine Rolle, ob der Stressor physischer bzw. psychischer Natur ist oder nur antizipiert wird (302).

Auf biochemischer Ebene ist das Wesen der Stressreaktion die Bereitstellung der benötigten Energie durch rasche Mobilisation gespeicherter Energie und sofortiger Blockade jeglicher neuen Speicherung. Von herausragender physiologischer Bedeutung ist dabei die Tatsache, dass es sich bei der Stressreaktion um eine generalisierte, biochemisch gleiche Antwort handelt. Dabei ist es unerheblich, wie sich ein Stressor darstellt, solange er geeignet ist, unsere Allostase auszulenken. Reize wie Hunger, Verletzung, Hitze oder Kälte, Lampenfieber oder Verlust des Arbeitsplatzes erfordern eine akute Bereitstellung von Energie und werden somit alle mit einer grundsätzlichen Stressreaktion beantwortet. Erst dann kann eine individuelle, auf Organebene lokalisierte spezifische Antwort erfolgen (302).

Weiterhin von Bedeutung ist der Umstand, dass die Adaption durch eine Reaktion geprägt ist, die akut absolut notwendig ist. Bei anhaltendem Stressor, beispielsweise einem chronischen Reiz, kann diese unter Umständen aber selbst krankheitsauslösend oder krankheitsbegünstigend wirken. So werden während der einsetzenden

Stressreaktion gleichzeitig längerfristig angelegte Programme wie Verdauung, Nährstoffaufnahme, Energiespeicherung, Regeneration, Wachstum oder Fortpflanzung aktiv inhibiert (302). Einer Stressreaktion über einen langen Zeitraum (chronisches Stadium) ausgesetzt zu sein, kann deshalb weitreichende Konsequenzen für den Gesamtorganismus haben. Tatsächlich ist chronischer Stress mit zahlreichen Zivilisationskrankheiten, wie beispielsweise kardiovaskulären Erkrankung, v.a. Bluthochdruck, metabolischem Syndrom, Ulcera, Schlaganfällen, Osteoporose, Depression aber auch Autoimmunkrankheiten assoziiert (303).

Anhand des Stress Dwarfism Syndroms kann veranschaulicht werden, wie tiefgreifend eine anhaltende Stressreaktion für den Organismus sein kann. So sind in der Literatur zahlreiche Fälle von kleinwüchsigen Kindern beschrieben, die offensichtlich aufgrund einer sehr ausgeprägten chronischen Stressreaktion wie Krieg oder andauernder Kindesmissbrauch, ihr Wachstum verlangsamt bis nahezu eingestellt haben. Änderten sich die äußeren Umstände noch bevor das physiologische Wachstumsalter beendet war, kam es teilweise zu einem Wachstumsausgleich mit stark beschleunigtem Wachstum (304).

Die akute Stressreaktion wird im Wesentlichen über das sympathische Nervensystem bzw. über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse vermittelt (*engl.: Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis*) (305). Dabei erfolgt als Reizantwort zunächst die Ausschüttung des übergeordneten Steuerungshormons, das Corticotropin-releasing Hormon (CRH), aus dem Hypothalamus, das wiederum innerhalb von ca. 15 Sekunden die Ausschüttung eines weiteren Freisetzungshormons aus der Hypophyse, das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH), triggert. Als erste Reaktion werden über die Nebenniere zum einen die Peptidhormone Adrenalin und Noradrenalin mit ihrem einsetzenden Wirkspektrum innerhalb von Sekunden und zum anderen die Steroidhormone, Glukokortikoide und Mineralokortikoide, deren Wirkung sich über Minuten und Stunden erstreckt, freigesetzt. Parallel wird aus dem Pankreas zur Energiebereitstellung Glukagon ausgeschüttet. Prolaktin aus der Hypophyse inhibiert u.a. unser Reproduktionssystem. Die Freisetzung endogener morphinähnlicher Substanzen, sogenannte Endorphine und Enkephaline, vermitteln eine veränderte Schmerzperzeption (306).

Die hier stark vereinfacht dargestellte Physiologie einer Stressreaktion hat neben der Energiebereitstellung auch weitreichende Konsequenzen für unser Immunsystem. Dabei ist grundsätzlich zwischen einer akuten, bis ca. 30 Min. andauernden Wirkung, und bei anhaltendem Stressor einer chronischen Wirkung auf unser Immunsystem zu unterscheiden.

Die unmittelbarste Wirkung ist eine generalisierte Aktivierung des Immunsystems (307). Im Rahmen der *fight or flight*-Reaktion wird eine Verletzung bzw. Schädigung antizipiert. In der Folge zirkulieren u.a. eine erhöhte Anzahl an Immunzellen im Blut, infiltrieren vermehrt Lymphozyten ins Gewebe und werden verstärkt Zytokine ausgeschüttet, deren Ansprechbarkeit erhöht und eine verstärkte Ausschüttung an Antikörpern angeregt (306). Hält die Stressreaktion mit ihrer vermehrten Produktion und Freisetzung von Glukokortikoiden länger an, wird eine diametrale Wirkung auf das Immunsystem beobachtet. Das zuvor aktivierte Immunsystem wird wieder auf Ausgangsniveau zurückreguliert. Die Formation und Absonderung neuer Lymphozyten wird gestoppt und bereits vorhandene Zellen zur Apoptose angeregt. Die Antikörperproduktion wird inhibiert und die Kommunikation unter den Immunzellen wird durch Ausschüttung geeigneter Zytokine annähernd verhindert (308).

Bei anhaltender Cortisolausschüttung – also einer chronifizierten Stressreaktion – oder bei einer akuten extrem hohen Ausschüttung von Glukokortikoiden – bei sehr intensiven Stressoren – kann das Immunsystem deutlich unter Ausgangsniveau bis hin zur sichtbaren Verkleinerung des Thymus supprimiert werden. Diese Reaktion ist Grundlage der Kortison-Stoßtherapie beim akuten Schub einer floriden Multiplen Sklerose, mit der das Immunsystem stark supprimiert werden soll (309).

Somit ist Cortisol sowohl für die anfängliche Aktivierung des Immunsystems als auch für die abschließende Down-Regulation verantwortlich: ein Mechanismus, der fester Bestandteil einer regulären Immunreaktion beispielsweise im Rahmen einer gewöhnlichen Infektion ist.

Interessant ist dabei die Tatsache, dass die Immunzellen mittels Interleukin1 selbst in der Lage sind, auf diesen Prozess Einfluss zu nehmen. Interleukin1 ist ein von Makrophagen bei Erregerkontakt früh exprimiertes, proinflammatorisches Zytokin innerhalb der Kommunikation von Leukozyten. IL1 stimuliert dann den Hypothalamus zur Freisetzung von CRH. Das Immunsystem kann also über die ACTH-Stresshormon-

Aktivierung neben dem Einfluss auf die benötigte Energiebereitstellung, eine Infektionsbekämpfung intensiver und kontrollierter gestalten (310).

Eine Immunreaktion wieder zu terminieren, ist sinnvoll und notwendig. Ein dauerhaft stimuliertes System ist energetisch fatal und anfällig für eine Überreagibilität im Sinne einer Autoimmunreaktion. Diese These steht im Einklang mit mehreren Beobachtungen.

Ratten, deren Glukokortikoid-Ausschüttung pharmakologisch supprimiert ist, weisen nach Katecholamin vermittelter Aktivierung ihres Immunsystems durch akuten Stress, ohne die Möglichkeit einer durch Glukokortikoid gesteuerten Down-Regulation, eine höhere Anfälligkeit für Autoimmunkrankheiten auf (311). Patienten, deren Glukokortikoid-Konzentrationen nach tumorinduzierter Entfernung einer Nebenniere temporär erniedrigt sind, weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen autoimmunen Schub auf (312).

Cohen et al. beschreibt in seiner Veröffentlichung aus dem Jahre 2012 den Mechanismus einer Glukokortikoid-Rezeptor-Resistenz. Patienten mit herabgesetzter Sensibilität ihrer Glukokortikoid-Rezeptoren haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ein autoimmunes Geschehen (313).

Robert M. Sapolsky skizziert zusammenfassend in seinem Bestseller „*Why Zebras don't get Ulcers*“ den möglichen Mechanismus einer Entstehung oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung (302). Demnach steigt das Risiko für eine solche Erkrankung durch regelmäßig erlebte, transiente Stressoren, wobei das jeweils folgende Stressereignis in der Phase eines noch nicht wieder vollständig zurückregulierten Immunsystems erfolgt. Das Ergebnis ist ein hochreguliertes System, das für Überreagibilität i.S. einer Autoimmunreaktionen prädestiniert ist (s. Abb.7).

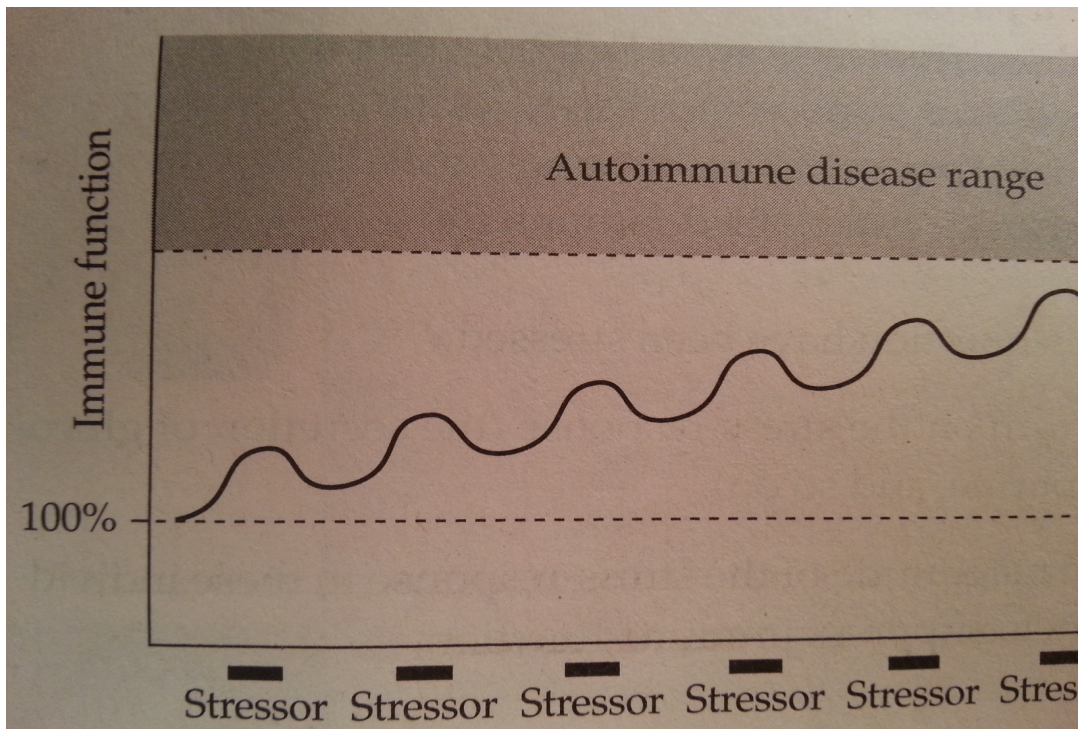


Abb. 7: Ein durch regelmäßige Stressoren hochreguliertes Immunsystem (aus (302))

2.4.2 Stress und Multiple Sklerose

2.4.2.1 Pathomechanismen

Aus den allgemeinen Veranschaulichungen ergeben sich wirkungsvolle Pathomechanismen einer Wirkung von Stress auf die Gesundheit eines Individuums. Karagkouni et al. beschreiben in ihrem Review speziell MS-typische Mechanismen, mittels derer Stress gezielt die Encephalomyelitis disseminata beeinflusst (314).

Mittels einer Post-Mortem-Studie mit besonders schwer betroffenen Patienten mit MS wurde gezeigt, dass sie eine hohe Anzahl an aktiven Herden speziell im Hypothalamus aufwiesen. Dabei wird angenommen, dass die aktivierten Immunzellen in dieser Läsion die CRH-freisetzenden Neurone inhibieren. Folglich war die Produktion des Releasing-Hormons supprimiert. Der Fähigkeit beraubt, eine überschießende Immunreaktion mittels Glukokortikoide einzugrenzen, erlitten diese Patienten, aufgrund der Dysfunktion innerhalb der stressaktivierten HPA-Achse, einen besonders schweren Verlauf.

Bei Patienten speziell mit sekundär progressiver MS scheint die Cortisol-Antwort auf einen gegebenen CRH-Stimulus unphysiologisch niedrig zu sein.

Auch die Tatsache, dass MS-Patienten im Rahmen einer Infektion grundsätzlich erniedrigte Cortisolwerte aufweisen, suggeriert eine Dysfunktion der Stressachse mit reduzierter Kontrollmöglichkeit. Generell werden bei MS-Patienten in Situationen mit massiv gesteigerter proinflammatorischer Zytokinaktivität, die physiologischer Weise mit erhöhten Cortisolspiegeln korrelieren, erniedrigte Cortisolspiegel gemessen, was die oben angeführte These stützt. Alternativ wird eine Glukokortikoidrezeptor-Resistenz postuliert, die bereits mit Hilfe eines MS-Tiermodells als Folge von sozialem Stress induziert werden konnte (314).

Mohr und Pelletier beschreiben einen weiteren Pathomechanismus (315). Demnach ist vor allem der akute Stress exazerbierend, in dessen Folge, durch Aktivierung von Mastzellen, die Blut-Hirn-Schranke (BHS) durchlässig wird, was wiederum einen massiven Einstrom von Immunzellen zur Folge hat. Dieser akute Effekt scheint vor allem CRH-vermittelt zu sein. CRH gilt als proinflammatorisch und beeinflusst Blutgefäße direkt und indirekt über Mastzellaktivierung, was wiederum zu der angeführten BHS-Durchlässigkeit führt (314,316). In genetisch veränderten Mäusen, die keine Mastzellen aufweisen, kann eine BHS-Permeabilität nicht ausgelöst werden (315).

2.4.2.2 Epidemiologische und Interventionsstudien

Etliche retrospektive Fall-Kontroll-Studien haben eine mögliche Beziehung zwischen Stress und Multipler Sklerose untersucht (317). Nachdem frühe Arbeiten einen solchen Zusammenhang nicht unterstreichen konnten, legen Untersuchungen neueren Datums laut Mohr und Kollegen eine solche Beziehung nahe (317). Demnach berichten Multiple-Sklerose-Patienten vor einem neuen Schub häufiger über Stress als beispielsweise andere Autoimmunpatienten (318). Vergleicht man MS-Patienten mit einem instabilen Krankheitsverlauf mit denjenigen, die weniger unter Exazerbationen zu leiden haben, werden innerhalb dieser Gruppe ebenfalls vermehrt stressauslösende Ereignisse berichtet (319).

Retrospektive Studien sind methodisch problematisch. Nachträglich erhobene Daten sind beispielsweise anfällig für einen Erinnerungs-Bias (Verzerrung). Weiterhin sind Patienten, die bereits zu wissen glauben, dass ihre Erkrankung unter Stress exazerbiert, zusätzlich Wahrnehmungs-Bias gefährdet und berichten möglicherweise eher von stressauslösenden Ereignissen. Analysiert man ausschließlich sehr intensive Erlebnisse, die objektiv als extrem stressig empfunden werden (Krieg, Tod), ist die statistische

Verzerrung in diesen Punkten reduziert. So wurden in einer Arbeit die Auswirkungen eines Kindstodes auf die Eltern untersucht. Unter den 21.000 Eltern, die ein Kind verloren hatten, war für die folgenden acht Jahre das Risiko einer MS-Erkrankung statistisch signifikant erhöht (320). Bei sechswöchigen kriegerischen Auseinandersetzungen im Rahmen jüngerer Nahostkonflikte konnte sowohl für die libanesische Zivilbevölkerung als auch auf Seiten Israels ein bis zu 3fach erhöhtes Risiko für einen schwereren MS-Krankheitsverlauf und für vermehrt auftretende Exazerbationen korreliert werden (301). Im Gegensatz dazu wurde im Rahmen des 2. Golfkrieges und der damit verbundenen außergewöhnlich hohen psychischen Belastung ein solcher Zusammenhang nicht beschrieben (321).

Prospektive Studien mit longitudinalem Design gelten in der Regel als evidenter. Eine methodisch wertvolle Studie mit einem solchem Aufbau wurde im Jahre 2000 von Dee et al. veröffentlicht (317). Über einen Zeitraum von 96 Wochen wurden im monatlichen Intervall Stressereignisse dokumentiert und mit einer Gadolinium-vermittelten MRT-Aufnahme korreliert. MRT-Aufnahmen gelten als Goldstandard im Monitoring schubförmiger Ereignisse. Sie sind objektivierbar und 5 bis 10 mal häufiger als rein klinische Exazerbationen (322).

Dee et al. konnten mit ihrer Studie im Einklang mit der bestehenden Literatur ebenfalls eine Verbindung zwischen als belastbar einzustufenden Ereignissen und dem MS-Krankheitsverlauf herleiten. Die Autoren räumen aber ein, dass es den Daten an Robustheit mangelt und die Evidenz in ihrer Studie als schwach einzustufen ist. So konnte lediglich für die Zeit nach einem moderat stressigen Ereignis ein statistisch signifikant erhöhtes Odds Risiko dargestellt werden. Nicht aber für außergewöhnlich hohe Belastungen, sog. *major negative stressful events*, niedrigen Alltagsstress oder positivem Stress. Damit sind diese Daten konträr zu den bereits erwähnten Beobachtungen, welche die *major negative stressful events*, wie Tod eines Kindes oder Kriegserfahrungen, mit einem höheren Krankheitsrisiko in Verbindung bringen konnten. Die Autoren führen erklärend an, dass im Gegensatz zu den vom Ergebnis her eindeutigeren Untersuchungen in der vorliegenden Studie eine klinische Verschlechterung den Abfall von mindestens einem EDSS-Punkt voraussetzt. Eine solch klinisch evidente Verschlechterung ist bei einer Studienpopulation von 52

Patienten nicht ausreichend, oft manifest und somit die Studienpower nicht ausreichend (317).

Mohr et al. aus derselben Arbeitsgruppe haben daraufhin 2014 eine weitere prospektive, longitudinale Untersuchung, aber mit methodisch verbessertem Design, zu dieser Thematik veröffentlicht (323). Dabei handelt es sich um eine sekundäre Analyse von Daten, die im Rahmen ihrer im Jahr zuvor veröffentlichten, randomisiert kontrollierten Studie (RCT) zur interventionellen Stressreduktion gewonnenen wurden (324). Wiederum wurden die sich im MRT darstellenden, Gadolinium-aufnehmenden Läsionen als objektivierbarer Parameter der Krankheitsaktivität gewählt. Solche Läsionen spiegeln vor allem die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke wieder und werden von daher dem akut verschlechterten Krankheitsverlauf zugeordnet. Zusätzlich wurden in der vorliegenden Arbeit sogenannte T₂-gewichtete MRT-Läsionen (T₂ MRT) ausgewertet. T₂ MRT korreliert sehr stark mit Hirngewebeuntergang und gilt als Marker für ein langfristig schlechteres Outcome (325).

Aufgrund der oben angeführten unterschiedlichen Wirkung verschiedener intensiver Stressereignisse war es unter anderem Ziel der Arbeit, innerhalb der Stressoren stärker zu differenzieren. Mögliche positive oder negative Stressoren wurden dabei stärker durch die subjektive Wahrnehmung der Patienten definiert als durch die vermeintliche Objektivität der Untersucher. Durch die mit 121 Patienten deutlich größere Studienpopulation konnten mit dieser Analyse methodische Schwächen weiter reduziert werden.

Im Ergebnis haben Mohr et al. mit dieser Arbeit einen positiven Prädiktionswert für positiven Stress darstellen können. Dabei korreliert positiver Stress mit einer um 50 % verminderten Krankheitsverschlechterung in Form von Gadolinium-aufnehmenden ZNS-Läsionen. Neue oder vergrößerte T₂-gewichtete Läsionen traten ebenfalls nach positivem Stress seltener auf (OR 0,74, 95 % KI 0,55-0,99). Bei negativem Stress waren es vor allem die als besonders belastend empfundenen Situationen, die *major negative stressful events*, die mit einer sowohl akuten als auch langfristigen Krankheitszunahme korreliert werden konnten. Für moderate Stressoren wurde kein erhöhtes Risiko dargestellt. Die größte bisher durchgeführte Longitudinalstudie steht damit mehr im Einklang zu den bisherigen veröffentlichten epidemiologischen Beobachtungen und unterstreicht den negativen Einfluss intensiver Stressoren.

Jenseits der epidemiologischen Arbeiten wurden in der Stressforschung bereits zahlreiche randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien veröffentlicht. Etliche Arbeitsgruppen haben mittels unterschiedlicher Interventionen – Gruppenpsychotherapie, Telefonberatungen, Stressrelaxation, Atemübungen, Lifestyle-Wellness-Programme, Anleitung zum Stress-Selbstmanagement etc. – die Auswirkungen von Stress auf neurologische Erkrankungen inklusive MS und deren Komorbiditäten mit zum Teil sehr vielversprechenden Effekten untersucht (diskutiert in (326)).

Die oben bereits angeführte, 2012 veröffentlichte Studie von Mohr et al. ist dabei von besonderer Relevanz (324). Mit einer Interventionsgruppenstärke von 121 Patienten, monatlichen MRT-Aufnahmen als objektives Monitoring und regelmäßigen und bei akuten Verschlechterungen durchgeführten klinisch-neurologischen Untersuchungen verfügt die Studie über das methodisch wertvollste Design und bezieht sich inhaltlich ausschließlich auf die Multiple Sklerose.

Die Autoren gehen von einer manifesten Beziehung zwischen Stress und dem Krankheitsverlauf aus. Ihrer Hypothese nach müssten Patienten mit guten Coping-Strategien befähigt sein, ihr Stresserleben besser zu kompensieren und so die Auswirkungen von Stress auf ihre Krankheit bzw. deren Exazerbation vermehrt moderieren zu können. Um diese Hypothese zu testen, erhielten die Patienten in sechzehn 50minütigen therapeutischen Einzelsitzungen über den Zeitraum von 24 Wochen ein gut evaluiertes, kognitives Verhaltenstraining zum Stressmanagement. Insgesamt wurden die Teilnehmer für 48 Wochen beobachtet. Innerhalb der Therapie wurden zunächst allgemeine Techniken zur Stressreduktion, wie Problemlösungsstrategien, Entspannungstechniken, Reflexionsfähigkeit, Fördern von positiven Aktivitäten oder kognitives Umstrukturieren erarbeitet. Die Teilnehmer hatten dann für den Rest der Interventionsdauer die Möglichkeit, die Therapiestunden in Richtung ihrer eigenen Bedürfnisse zu modulieren. Gegenstand der Einzelsitzung waren des Weiteren Techniken zur Fatigue-Reduktion, Angstabbau, Schmerzmanagement oder Hilfestellungen bei Schlaflosigkeit und anderes.

Mit dieser Intervention konnten sowohl für die Gadolinium- als auch für die T₂-gewichteten-Läsionen statistisch signifikante Reduktionen erzielt werden. Die Autoren waren somit in der Lage, eine durch Stressreduktionstraining vermittelte, verminderte

Krankheitsaktivität, sowohl akut in Form von verminderter Hirnschrankenstörung als auch langfristig (T₂-Läsionen) zu dokumentieren. Sie selbst schätzen die Effektstärke ihrer Intervention als gleichwertig gegenüber den jüngsten Phase-II-Studien moderner Pharmakotherapeutika ein. 76,8 % der Patienten, die von der Therapie profitiert haben, blieben im Beobachtungszeitraum von 24 Wochen frei von Läsionen im Vergleich zu 54,7 % der Kontrollgruppe (OR 2,77; 95 % KI 1,17-6,55). Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. Bezüglich der neurologischen Parameter, einschließlich EDSS-Score, konnten allerdings keine signifikanten Verbesserungen erzielt werden. Des Weiteren war der Effekt der verringerten Anzahl an Läsionen über den gesamten Zeitraum von 48 Wochen, also über die 24 Wochen Intervention hinaus, nicht nachzuweisen und somit nicht nachhaltig. Bezüglich der Hirnatrophie, der Volumenmenge aller T₂-gewichteten Läsionen, konnte für die Kognition-Verhaltenstherapiegruppe eine geringere Verschlechterung im Vergleich zur Kontrollgruppe dargestellt werden.

Diese Studie liefert zumindest eine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Stress und dem Krankheitsverlauf und zum anderen Hinweise auf einen krankheitsmodulierenden Effekt von Stressreduktion bzw. Stressmanagement.

Neben den bisher dargelegten Zusammenhängen zwischen Stress und der Primärerkrankung geht man des Weiteren von einer Beziehung zwischen Stress und dessen Einfluss auf die Komorbiditäten einer MS-Erkrankung aus (327). Komorbiditäten, wie Erschöpfung, Angststörungen und Apathie, haben neben den eigentlichen Krankheitssymptomen einen wesentlichen Einfluss auf die krankheitsbezogene Lebensqualität (328).

Grossman und Kollegen haben 2010 eine randomisierte Interventionsstudie zum Einfluss von *Mindfulness-Based-Intervention (MBI)* auf die krankheitsbezogene Lebensqualität und Komorbiditäten bei MS-Patienten veröffentlicht (329). *Mindfulness-based stress reduction* ist ein von Jon Kabat Zinn entwickeltes, seit über 30 Jahren praktiziertes Stressbewältigungsprogramm (330). In Anlehnung an alte buddhistische Techniken basiert es auf gelenkter Achtsamkeit und fand seine ursprüngliche Anwendung in der Therapie von chronischen Schmerzen. Die Technik wird in der Regel in achtwöchigen, regelmäßigen Gruppensitzungen erlernt und beinhaltet tägliches bis zu 45minütiges Eigentraining. Grossman et al. konnten mit ihrer Arbeit zeigen, dass ein 8-wöchiges MBI-Training durchaus geeignet erscheint, die Lebensqualität und

Komorbiditäten von MS-Patienten signifikant positiv zu beeinflussen. Effektstärken werden zwischen 0,4 bis 0,9 angegeben. Beispielsweise war im sechsmonatigen Follow Up die mit dem *Profile of Health-Related Quality of Life in Chronic Disorders* ermittelte Lebensqualität um fast 25 % verbessert. Die Autoren konnten weiterhin zeigen, dass sich eine MBI-Intervention einer großen Compliance erfreute (92 %), leicht zu erlernen und einfach anzuwenden ist.

In einem 2014 veröffentlichten Review über „*Mindfulness based interventions in multiple sclerosis*“ kommen die Autoren zu dem Schluss, dass bei begrenzter Datenlage zwar eine eingeschränkt, aber dennoch messbare Evidenz für einen Effekt von MBI auf Angststörungen, Depression, Schmerz, Balance (stehend), Fatigue und allgemeine Lebensqualität bestehe (330).

Ein ebenfalls 2014 erschienenes Review über den Einfluss herkömmlicher Meditationstechniken fand unter 12 eingeschlossenen Studien heraus, dass alle Studien Hinweise auf einen positiven Einfluss inklusive der relevanten Lebensqualität liefern (331).

2.5 Vitamin D

Die folgenden Kapitel über Vitamin D und MS entsprechen einer aktualisierten Form des Buchkapitels „*Wirkung von Vitamin D auf Nerven und Gehirn*“ von D. Lemke aus „*Vitamin D Update 2012*“ entnommen (332).

2.5.1 Einleitung

Die wohl bekannteste Funktion von Vitamin D ist die Regulation des Knochenstoffwechsels der Wirbeltiere (333). Darüber hinaus ist Calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), die biologisch aktive Form des Vitamins, an der Expression von ca. 2.000 Genen beteiligt (333). Dadurch lassen sich u.a. die pleiotropen Effekte von Vitamin D erklären. So wird ein Vitamin-D-Mangel mit der Entstehung von zahlreichen Erkrankungen jenseits des Knochenstoffwechsels, wie beispielsweise Infektionen, Krebs aber auch Autoimmunerkrankungen wie der Multiplen Sklerose in Verbindung gebracht (334,335). Vitamin D_3 , Cholecalciferol, wird zu 90 % in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol, einzig unter dem Einfluss von UVB-Strahlung gebildet. Mit der Nahrung aufgenommenes Vitamin D spielt aufgrund der geringen Konzentrationen in natürlichen Lebensmitteln eine untergeordnete Rolle (333). Somit erklärt sich, warum

die tägliche Sonnenexpositionsdauer, i.e. UVB-Exposition, der wichtigste Prädiktor für die Höhe des Vitamin-D-Spiegels (Calcidiol, Speicherform von Cholecalciferol) im Organismus ist.

Die Multiple Sklerose weist eine für sie typische geographische Verteilung auf. In einer steigenden Anzahl an Veröffentlichungen mehren sich die Indizien, dass genau diese Sonnen- bzw. UVB-Exposition und der damit verbundene Vitamin-D-Spiegel der vermutete Umweltfaktor ist, der diesem typischen geografischen Verteilungsmuster, mit einer Zunahme der Prävalenz der Krankheit in zunehmender Entfernung vom Äquator sowohl in nördliche als auch in südliche Richtung ursächlich zugrunde liegt (336).

2.5.2 Physiologische Voraussetzungen einer Wirkung von Vitamin D im ZNS

Mit den tierexperimentellen Versuchen durch Stumpf und Mitarbeiter im Jahre 1982 gelang erstmals der Nachweis des Vitamin-D-Rezeptors (VDR) innerhalb des Gehirns. Studien jüngerer Datums bestätigen die Expression des Vitamin-D-Kernrezeptors in Regionen wie den Temporallappen, Thalamus, Cerebellum, Amygdala, Cingulum, Hippocampus, präfrontaler Cortex, Plexus choroideus oder der subventrikulären Zone (337). Weiterhin fand man die zur lokalen Synthese und Abbau von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Calcitriol, hauptsächlich aktiver hormoneller Stoffwechselmetabolit von Vitamin D) benötigten Enzyme (Vitamin-D-25-Hydroxylase; 24-Hydroxylase) in Zelltypen, wie Neuronen, Astrozyten, Mikroglia oder Oligodendrozyten, sowie in Zellen des peripheren Nervensystem, wie zum Beispiel Schwann-Zellen (338). Eyles und Mitarbeiter konnten 2005 das Vorhandensein des VDR und die zur Expression der entsprechenden Enzyme benötigten Gene im menschlichen Gehirn an Neuronen und Gliazellen darstellen (339). Die Autoren betonen weiterhin die auffallend ähnliche Verteilung des Rezeptors im Vergleich zu bereits vorhandenen Daten aus Tierstudien. Da Calcitriol zudem Blut-Hirn-Schranken gängig ist, scheinen die physiologischen Voraussetzungen für eine Beteiligung am Gehirnmetabolismus erfüllt zu sein.

2.5.3 Wirkmechanismen

Unter den möglichen, die Entstehung oder den Verlauf der Multiplen Sklerose beeinflussenden Mechanismen sind die immunmodulatorische und antiinflammatorische Wirkung in zahlreichen Experimenten nachgewiesen (340). Weiterhin wird Vitamin D, durch die unten aufgeführte Einflussnahme auf verschiedene

Proteine bzw. Stoffwechselwege des Gehirns, eine grundsätzliche neuroprotektive Wirkung zugestanden. Darunter versteht man unter anderem eine Verhinderung und Verminderung von Schäden an Neuronen, bessere Blut- und Nährstoffversorgung, Hemmung altersbedingter Degeneration oder die allgemeine Erhöhung der Widerstandsfähigkeit.

2.5.3.1 Neurotrophine

Einer der Hauptmechanismen ist der Einfluss von Calcitriol auf die Gruppe der Neurotrophine, bestehend aus dem Nerve Growth Factor, dem Brain-derived neurotrophic factor und den Neurotrophinen NT-3 und NT-4/5. Neurotrophine sind kleine Proteine, die von Neuronen, Gliazellen oder Schwann-Zellen abgesondert werden und als Botenstoffe dienen. Sie nehmen Einfluss auf die Differenzierung von Neuronen und sichern deren Überleben. Des Weiteren beeinflussen sie die Signalübertragung an Synapsen und deren neuronale Plastizität. Ein Mangel dieser Wachstumsfaktoren wird mit etlichen neurologischen sowie psychiatrischen Erkrankungen in Verbindung gebracht (341). Vitamin D beeinflusst und moduliert die Expression von NGF, NT-3 und NT-4/5. Beispielsweise wird die Synthese von NGF, der hauptsächlich im Hippocampus und im Neocortex exprimiert wird, durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induziert bzw. hochreguliert (338,342,343).

2.5.3.2 GDNF

GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor), ebenfalls ein Protein mit neurotrophischen Eigenschaften, wurde unter anderem in hohen Konzentrationen im Striatum junger Rattenhirne gefunden. Es beeinflusst das Überleben und die Differenzierung dopaminergischer Zellen. In jüngeren Studien fanden sich zudem Hinweise auf eine mögliche Rolle von GDNF innerhalb der Neuentstehung von Synapsen. In Parkinson-Tiermodellen kam es durch GDNF-Behandlung geschädigter dopaminergischer Neuronen zu Regenerationen. Die Expression von GDNF wird ebenfalls durch Calcitriol induziert (338). In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass ein intrauteriner Calcitriol-Mangel zu reduzierten Mengen an NGF und GDNF geführt hat, die wiederum morphologische Veränderungen in den Gehirnen der Neugeborenen nach sich zogen, die auch nach Abschluss des Wachstums noch nachweisbar waren (344).

2.5.3.3 Schutz vor neurotoxischen Substanzen

Weiterhin wird die Rolle von Vitamin D innerhalb neuronaler Ischämien, ähnlich den klassischen Antioxidantien, diskutiert. Buell und Dawson-Hughes (337) fassen mit ihrer Arbeit die wichtigsten Mechanismen zusammen: Es konnte gezeigt werden, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die induzierbare NO-Synthase (iNOS) hemmt. iNOS wird typischerweise bei Schlaganfällen, bei Alzheimer- oder Parkinson-Erkrankungen hochreguliert. Eine zu hohe Produktion von Stickstoff gilt als neuron- und oligodendrozytenschädigend. Ebenso wird die Produktion der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase, dem Schlüsselenzym der Glutathionsynthese, durch Vitamin D direkt gesteigert. Glutathion ist ein antioxidativ höchst wirksames Protein, das unter anderem Oligodendrozyten oder die Integrität neuronaler Spannungen schützt. Vitamin D hat somit einen direkten Einfluss auf angeborene, körpereigene antioxidative Schutzmechanismen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Calcitriol bei neurotoxininduzierten Schäden durch beispielsweise Glutamat, 6-Hydroxydopamin, 1-Methyl-4-Phenylpyridin und L-Buthionin-Sulfoximin eine neuroprotektive Wirkung entfaltet (345,346).

2.5.3.4 Kalziumbindende Proteine

Die Regulation und Aufrechterhaltung der Kalzium-Homöostase beeinflusst so gut wie jeden Aspekt zellulären Lebens. Kalziumbindende Proteine sind Bestandteil von vielfältigen Regulationsmechanismen. Sie sind in großer Anzahl über weite Teile des Gehirns verteilt, in manchen Geweben sogar in extrem hohen Konzentrationen (338).

So findet sich beispielsweise Calbindin-D28K in den Purkinje-Zellen des Kleinhirns mit einer Konzentration von 15%. Dort ist es direkt in die Kontrolle motorischer Bewegungen involviert (347). Mit der Modulation von Calbindin-D28K, Parvalbumin und Calretinin durch Vitamin D übt das Hormon Einfluss auf drei wichtige Vertreter dieser Proteinklasse aus. Weiterhin werden kalziumbindende Proteine mit Entwicklungs- und Alterungsprozessen des Gehirns in Verbindung gebracht. Ihre neuroprotektive Wirkung entfalten sie durch die Pufferung von Kalzium-Ionen. Zusätzlich zur Pufferfunktion dient Calbindin-D28K als Ca^{2+} -Sensor. In dieser Funktion wird es bei der Langzeit-Potenzierung benötigt, einer Form von synaptischer Plastizität (338). Calcitriol moduliert auch die Expression von L-Typ-Kalziumkanälen. Eine höhere Dichte dieser L-Typ-sensitiven Kalziumkanäle resultiert in einer höheren Kalziumkonzentration innerhalb von Zellen und beschleunigt so neurodegenerative

Prozesse bzw. Krankheiten, trägt zu Alterungsprozessen bei oder führt zum Zellverlust innerhalb des Hippocampus. Durch die Hemmung solcher Kanäle greift Vitamin D direkt in das Kalziumgleichgewicht ein und bewahrt Neuronen so vor Schäden durch überschießende Kalziumkonzentrationen (337).

2.5.3.5 Neurogenese

Erste Hinweise lassen eine mögliche Rolle von Vitamin D bei der Neubildung von Neuronen des bereits entwickelten Hirns vermuten. Zunächst findet sich der Vitamin-D-Rezeptor in breiter Verteilung in genau den zwei Regionen des Gehirns, in denen überwiegend adulte Stammzellen lokalisiert sein sollen: der subventrikulären Zone des Frontalhirns und dem Hippocampus. Interessanterweise konnte an Ratten eine höhere Neuronendichte im Hippocampus nach Calcitriol-Substitution gezeigt werden (338). Weiterhin konnten Cianferotti und Mitarbeiter schon für einen Typ von Stammzellen, den Keratinozyten-Stammzellen, ein notwendiges Konzentrationsminimum an Vitamin D nachweisen (348). Nimitphong und Holick weisen in ihrem Review darauf hin, dass in Tierexperimenten Vitamin-D-defiziente Tiere durch einen abnormal langen Cortex, vergrößerte laterale Ventrikel, ein größeres Gehirn, eine reduzierte Expression an neuronalen Wachstumsfaktoren und eine erhöhte Proliferationsrate aufgefallen sind (349). Nimitphong und Holick berichten weiterhin von einem Vitamin-D-Substitutionsversuch an Ratten, deren Nervus peroneus durchtrennt wurde. Dabei konnte eine verstärkte Axongenese und -durchmesser sowie eine verbesserte Reizantwort der sensorischen Neuronen in der Interventionsgruppe beobachtet werden. Vitamin D könnte demzufolge auch in der Regeneration von axonalen Schäden eine wichtige Rolle spielen.

2.5.3.6 Entzündung

Entzündungen spielen in der Pathogenese vieler neurologischer Krankheiten eine wichtige Rolle. Der allgemeine Einfluss von Calcitriol auf das Immunsystem, insbesondere bei der Regulation von inflammatorischen Prozessen, wurde in vielen Interventionsstudien unter Beweis gestellt (350). Bezüglich der im ZNS lokalisierten Mechanismen weisen zunächst viele Daten auf eine Rolle von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ innerhalb der Modulation überschießender Entzündungsreaktion und autoimmuner Geschehen hin. Calcitriol ist dabei an der Regulation der Th1/Th2 vermittelten Immunantwort

durch Hemmung des Th1-Stoffwechsels und Induktion der Th2-Synthese beteiligt (338,351).

Des Weiteren nimmt es Einfluss auf die Immuntoleranz durch Förderung der Produktion von regulatorischen T-Helferzellen. Von Essen und Mitarbeiter konnten zeigen, dass Vitamin D über die Kontrolle des T-Zell-Antigen-Rezeptors direkt in die Signalwege und Aktivierung von T-Zellen eingreift (352). Darüber hinaus wird durch einen inhibitorischen Effekt auf die Differenzierung von antigen-präsentierenden Zellen die Proliferation von potentiell autoimmun aktiven T-Zellen vermindert (353).

Diese regulierenden Verschiebungen innerhalb wichtiger Zellpopulationen werden von einer starken Einflussnahme auf die Signalkaskaden innerhalb der Immunzellen begleitet. So wird unter Anwesenheit von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eine verringerte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen sowie eine vermehrte Produktion von antiinflammatorischen Botenstoffen beobachtet (338). Bedeutend sind beispielsweise die verringerte Konzentration des proinflammatorischen Tumor-Nekrose-Faktors-alpha ($\text{TNF}\alpha$) oder Interferon- γ ($\text{INF-}\gamma$) und die erhöhte Konzentration des antiinflammatorischen Botenstoffes IL-10, die u.a. von Schleithoff und Mitarbeitern in einem randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Versuch mit Herzinsuffizienzpatienten nach Vitamin-D-Supplementation gemessen werden konnten (354). Schließlich ist der inhibierende Einfluss von Calcitriol auf den Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-Cells ($\text{NF-}\kappa\text{B}$), der einen wichtigen Transkriptionsfaktor darstellt, zu nennen. Die Aktivierung von $\text{NF-}\kappa\text{B}$ bei Entzündungen wird bei der Entstehung vieler Krankheiten diskutiert. Seine Produktion wird durch IL-1 induziert und seine Konzentrationserhöhung soll zu stressinduziertem Zellverlust neuronaler Zellen im Tierversuch führen (338).

In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Gibson zur Wirkung von Vitamin D 3 als Stabilisator des Endothels und der endothelialen Durchlässigkeit von Bedeutung (355). Diese membranstabilisierende Funktion ist hochgradig strukturspezifisch, in dem ein offener b-Ring benötigt wird, der in der cis-trienen-Struktur von Vitamin D enthalten ist. Überraschend ist die Erkenntnis, dass alle Formen des Sonnenhormons (Vitamin D 3, 25 OH D_3 und $1,25 \text{ OH D}_3$) die Fähigkeit haben, z. B. diese endotheliale Durchlässigkeit zu stabilisieren. Dabei ist auf einer äquimolaren Basis diese Funktion für Vitamin D 3 stärker ausgeprägt ist als für 25 OH

D₃ und 1,25 OH D₃. Diese zunächst sehr theoretisch erscheinenden Erkenntnisse haben ganz handfeste Konsequenzen bezüglich der konkreten Empfehlungen zur allgemeinen täglichen Supplementation des Sonnenhormons.

2.5.4 Vitamin D und Multiple Sklerose

Hinweise einer möglichen schützenden Wirkung von 1,25(OH)₂D₃ bei der Entstehung von MS können u.a. aus Studien mit experimentellen Autoimmunerkrankungen gewonnen werden. Vitamin D ist erstaunlich effektiv bei der Prävention und Therapie dieser experimentell induzierten Krankheiten (356). Das gängige Tier- bzw. Mausmodell für die Multiple Sklerose ist die Experimentelle Allergische Encephalomyelitis (EAE). Pierrot-Deseilligny und Mitarbeiter (336) sind der Meinung, die Datenlage bezüglich dieses Modells sei eine solide experimentelle Basis für die These eines profunden immunologischen Einflusses von Calcitriol auf deren Pathologie. Seine Funktion ist nicht nur immunmodulatorischer Art, sondern auch antiinflammatorisch. Vitamin D ist protektiv und kurativ, es verhindert folglich zuverlässig das Ausbrechen der EAE und wirkt lindernd nach deren Manifestation. Seine antiinflammatorische Wirkung erzielt es durch Reduktion der Anzahl der Makrophagen, durch Modulation der Zytokine, durch eine Aktivierung der Oligodendrozyten und der damit verbundenen Schutzwirkung bzw. Regeneration des Myelins und mit Hilfe der Induktion von regulatorischen T-Zellen (336).

Hinsichtlich seines immunmodulierenden Einflusses auf die T-Zell-Populationen kommen van Etten und Mitarbeiter (357) zu dem Schluss, dass Calcitriol durchaus mit Beta-Interferon (s.u.) bezüglich seiner Wirkstärke vergleichbar sei. In Kombination mit dieser Substanz konnten die Autoren im EAE-Mausmodell gar einen 100%igen Pareseschutz nachweisen. Weiterhin konnte mit Hilfe des MS-Modells gezeigt werden, dass die Expression der induzierbaren Stickoxid-Synthase (iNOS) in Makrophagen, aktivierter Mikroglia und Astrozyten durch 1,25(OH)₂D₃ gehemmt wird (346). Erhöhte Konzentrationen an Stickoxiden spielen bei der Pathogenese neurodegenerativer/ neuroentzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise MS eine wichtige Rolle (358).

Weiterhin liefern epidemiologische Daten eine Fülle an Hinweisen, welche die Vitamin-D-MS-Hypothese stützen (359): Allen voran die bereits erwähnte, mit zunehmenden Breitengrad in Abhängigkeit der verminderten Sonnen-UVB-Exposition und damit assoziierten niedrigeren Serum-Vitamin-D-Konzentrationen steigende MS-Prävalenz.

Dabei scheint das Erkrankungsrisiko mit der Migration aus hohen Breitengraden in niedrigere noch bis zum späten Jugendalter zu sinken (336,356). Äußerst aussagekräftige Ergebnisse dazu lieferten die Analysen von Kurtzke und Mitarbeitern (360) an Daten von US-Veteranen. Demnach konnten die in den nördlichen Staaten geborenen Rekruten allein durch ihren Dienstantritt in südlicheren Gefilden ihr MS-Erkrankungsrisiko halbieren.

In einer anderen prospektiven Untersuchung von annähernd 200.000 Frauen ist ein um 33 % vermindertes Erkrankungsrisiko für die Frauen gezeigt worden, deren Serumwerte in der obersten Quintile lagen (361). Weiterhin korrelieren die MS-Prävalenz, die Dauer und Intensität der UVB-Gesamtdosis sowie die Serum-25-OH-D-Werte. Folgerichtig ist die Prävalenz in nördlichen Breitengraden mit einem hohen Konsum an Vitamin-D-reichen, fettigen Fischen wiederum niedriger als erwartet (336,356).

2.5.5 Sonnenexposition während der Kindheit

Eine ebenfalls anhand von MS-Inzidenzen einer US-Soldaten-Kohorte erfolgte Analyse korreliert Vitamin-D-Serumwerte mit dem MS-Erkrankungsrisiko. Diese Studie ist insofern von besonderer Relevanz, weil sie aufgrund des prospektiven Designs (prospektives gepaartes Fall-Kontroll-Studien-Design), die Blutproben wurden bei Dienstantritt, also Jahre vor Krankheitsausbruch gewonnen, den sogenannten *reverse causation bias* umgeht. So ist bei den meisten Datenerhebungen nie auszuschließen, dass nicht der niedrige Serumgehalt ursächlich für die Krankheit ist, sondern im Gegenteil die Krankheit den niedrigen Spiegel bedingt. Anhand von Blutproben von 7 Mio. US-Soldaten konnten Munger und Mitarbeiter (362) so eine Risikoreduktion von 62 % innerhalb der Gruppe mit Serumwerten von mindestens 39,2 ng/ml 25-Hydroxyvitamin-D gegenüber der Gruppe mit Werten niedriger als 25,2 ng/ml 25-Hydroxyvitamin-D darstellen. Aufgrund dieser Daten schätzen die Autoren, dass 75 % der MS-Fälle durch Serumwerte jenseits der 40 ng/ml 25-Hydroxyvitamin-D während der Kindheit und Jugend vermieden werden könnten.

Kampmann und Mitarbeiter (363) kommen in diesem Zusammenhang mit ihrer Analyse norwegischer MS-Prävalenzen ebenfalls zu dem Schluss, dass die im Sommer im Freien verbrachte Zeit in der Kindheit und Jugend mit einem verminderten Krankheitsrisiko korreliert. Dieser Effekt akkumuliert sich bei den 16- bis 20-Jährigen mit einer Reduktion der Odds Ratio um 45 %. Für eine vermehrt in der Jugend erfahrene

Sonnenexposition errechneten Van der Mei und Mitarbeiter (364) innerhalb der tasmanischen Bevölkerung gar eine Risikoreduktion von 69 %. Einen interessanten epidemiologischen Beitrag liefert auch die Studie von Islam und Mitarbeitern (365), basierend auf Daten von 79 eineiigen Zwillingen in den USA, von denen jeweils einer an Multipler Sklerose erkrankt ist. Anhand eines Sonnenexpositionsindexes wurde die im Freien verbrachte Zeit ermittelt. Auch hier war das Erkrankungsrisiko für den Zwilling, der sich in seiner Jugend mehr im Freien aufgehalten hat, deutlich vermindert. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass das Vermeiden von Sonnenstrahlen einen Risikofaktor darstellen könnte.

Wenn Sonnenexposition eine Reduktion des Risikos zu Folge hat, müsste unter Arbeitern, die berufsbedingt mehr Zeit im Freien verbringen, eine verminderte Prävalenz einer MS-Erkrankung zu finden sein. Ascherio und Mitarbeiter (356) berichten in ihrem Review von zwei Studien, deren Ergebnisse mit dieser Hypothese in Einklang stehen. Weiterhin sind durch Sonne verursachte Hautschäden ein objektives Maß, um kumulative Sonnenexposition zu messen. Auch hier korrelieren größere Hautschäden mit geringeren MS-Erkrankungszahlen (364).

2.5.6 Saisonale Verteilung

Einmal aufmerksam geworden auf die mögliche Rolle von Calcitriol innerhalb dieses Krankheitsgeschehens, fanden sich weitere Beobachtungen, die in dieselbe Richtung deuten. Auer und Mitarbeiter (366) konnten beispielsweise ein saisonales Verteilungsmuster von im MRT sichtbaren Hirnläsionen darstellen. Embry und Mitarbeiter (367) verglichen dann die in Süddeutschland gewonnenen Daten von Auer und Mitarbeitern mit denen in derselben Region ermittelten saisonalen Schwankungen von 25(OH)D₃-Serumwerten (Calcidiol). Die Autoren konnten so eine signifikante inverse Korrelation dieser beiden Parameter darstellen.

Auch konnte für die MS-Rezidiv-Raten der bereits oben beschriebene inverse Zusammenhang zwischen der Sonnenexposition und den Vitamin-D-Serumwerten gezeigt werden (368). Auch der Geburtsmonat und der damit während der Embryonalzeit erfahrene Vitamin-D-Spiegel der Mutter scheinen einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko zu haben (369). So wurden von 40.000 an MS erkrankten Patienten, signifikant mehr im Mai und somit passend nach dem sonnenarmen Winter geboren.

Die vielfältigen aus epidemiologischen Studien gewonnenen Daten unterstützen weitestgehend die These eines profunden, positiven und protektiven Einflusses von Vitamin D auf die Entstehung der Multiplen Sklerose. Die Daten sind nicht nur zahlreich, sondern auch in sich schlüssig. Die erlebte Sonnenexposition und der damit verbundene höhere Calcidiol-Serumspiegel scheinen das Erkrankungsrisiko zu mindern. Auch eine orale Aufnahme, sei es durch Substitution oder durch den Verzehr von fettreichem Fisch, sind mit einer verminderten Odds Ratio korreliert. An 200.000 Frauen wurde retrospektiv gezeigt, dass sich durch die zusätzliche orale Substitution von 400 IE Cholecalciferol und mehr, das MS-Risiko um 41 % senken ließ (361). Kampmann und Mitarbeiter konnten mit der oben bereits erwähnten norwegischen Studie allein dem Fischverzehr eine Risikoreduktion zuordnen (363).

2.5.7 Klinische Studien

1986 haben Goldberg und Mitarbeiter zehn MS-Patienten über einen Zeitraum von 2 Jahren mit 5.000 IE Vitamin D in Form von Lebertran und zusätzlich Magnesium und Kalzium behandelt (370). Dabei diente die jeweilige Krankheitsgeschichte der Patienten als gepaarte Kontrollgruppe. Die Autoren erzielten eine 62%ige Rezidivrate verglichen mit der erwarteten Rezidivrate des historischen Kontrollkollektivs.

Im Jahre 2005 konnten die Autoren um Wingerchuk und Mitarbeitern im Rahmen einer Pilotstudie an 15 Patienten einen um 50 % verbesserten EDSS-Score im Vergleich zur Post-Interventionszeit darstellen. Insgesamt kam es zu 27 % weniger Rezidiven. Die Patienten hatten über einen Zeitraum von 48 Wochen 800 mg Kalzium und 2,5 µg Calcitriol täglich erhalten (371).

In einer Phase-I-Studie zur Sicherstellung der Unbedenklichkeit höherer Konzentrationen der anzuwendenden Substanz verabreichten Kimball und Mitarbeiter 12 an MS erkrankten Patienten über einen Zeitraum von 28 Wochen sukzessiv gesteigerte Dosen Cholecalciferol bis zu einem Maximum von 280.000 IE pro Woche sowie 1,2 g Kalzium täglich, resultierend in einem durchschnittlichen 25(OH)-Serumwert von 400 nmol/l (160 ng/ml) (372). Die Autoren konnten zeigen, dass es weder zu Hyperkalziämien bzw. Hyperkalzurien oder anderen unerwünschten Nebenwirkungen kam. Obwohl die Studie lediglich die sichere Applikation hoher Vitamin-D-Dosen unter Beweis stellen sollte, wurde eine signifikant sinkende Anzahl an Läsionen im MRT beobachtet. Die verminderte Anzahl war allerdings mit keiner

klinischen Besserung korreliert. Eine solche Korrelation wurde aufgrund der Dauer von den Autoren auch nicht erwartet. Dennoch ist diese Minderung unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sogenannte klinisch stumme, nur im MRT sichtbare Läsionen der Krankheit um Jahre vorausgehen, ein wichtiger Befund.

2010 wurde eine weitere Dosis-Eskalationsstudie (Phase I/II) mit kontrolliertem, randomisiertem Design mit 49 MS-Patienten über 52 Wochen abgeschlossen. Auch in dieser Studie wurden die Vitamin-D-Dosen auf bis zu 40.000 IE pro Tag gesteigert. Im Schnitt erhielten die Patienten 10.000 IE Vitamin D und 1,2 g Kalzium pro Tag (373). Wiederum konnten Burton und Mitarbeiter mit dieser Studie die Sicherheit des Vitamins unter Beweis stellen. Trotz Serumspitzenwerten von über 400 nmol/l (160 ng/ml) traten abermals keinerlei Hyperkalzämien oder andere unerwünschte Nebenwirkungen auf. Immunologisch konnte bezüglich der T-Zell-Proliferationsrate nach 52 Wochen eine statistisch signifikante Senkung in der Interventionsgruppe erzielt werden. Aufgrund der fehlenden Größe des Patientenkollektives und der geringen Höhe des EDSS-Scores war allerdings auch diese Studie nicht geeignet, um statistische Aussagen bezüglich der krankheitsaktivitätsmindernden Wirkung von Vitamin D zu erzielen. Jährliche Schubraten (Senkung von 0,44 auf 0,26 in der Interventionsgruppe versus 0,54 auf 0,45 in der Kontrollgruppe) und EDSS-Score Veränderungen (-23 % versus +30 % Interventions- zu Kontrollgruppe) erreichten positive Tendenzen, erlangten aber keine statistische Signifikanz.

Seit der Dosis-Eskalationsstudie 2010 sind mehrere randomisierte, Kontrollstudien mit therapeutischer Indikation veröffentlicht worden (374–378). Döring et al. berichten in Bezug auf diese Studien von „nicht immer ausreichender Qualität“ (379). Ein präventiver Ansatz wurde bis dato gar nicht verfolgt. In einer Therapie-Studie konnte eine statistisch signifikante Reduktion der T1-Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen gezeigt werden. Für den EDSS-Score war ein positiver Trend zu verzeichnen (377). 66 Patienten mit schubförmiger MS haben für ein Jahr zusätzlich zu ihrer Interferontherapie im Interventionsarm 20.000 IE Cholecalciferol einmal wöchentlich erhalten. In den anderen vier Studien konnte für Vitamin D keine therapeutische Überlegenheit gezeigt werden. Allerdings kommen auch Pozuelo-Moyano et al. in ihrem systematischen Review zu dem Schluss, dass die Arbeiten eine auffallend kleine Fallzahl aufweisen und zum Teil sehr unterschiedlich hohe Dosen von Vitamin D

eingesetzt haben (380). Zwei Studien testeten einen Zeitraum von nur 6 Monaten. Die Studie von Stein et al. beispielsweise hatte 23 Patienten für 6 Monate eingeschlossen (375). Döring et al. bemängeln hier bezüglich der Methodik eine „geringe Fallzahl, inhomogenes Patientenkollektiv, kurzer Beobachtungszeitraum, relativ hohe Dosierung im „niedrigdosierten“ Studienarm“ und somit ein Design, das nicht geeignet war, um Wirksamkeitsunterschiede aufzuzeigen (379). Stein et al. haben für ihren „niedrigdosierten“ Studienarm eine Dosis von täglich 1000 IE gewählt.

In der Studie von Mosayebi et al. wurde ebenfalls nur ein Behandlungszeitraum von 6 Monaten abgedeckt und 300.000 IE einmal monatlich intramuskulär injiziert. Damit wurde nicht nur ein sehr kurzer Zeitraum, sondern auch eine andere Applikationsart und ein von den anderen Studien abweichendes Behandlungsintervall gewählt (374).

Shaygannejad et al. haben sich mit 0,5 mcg Calcitriol einmal täglich wiederum für eine sehr niedrige Dosis entschieden (378).

Aufgrund der methodischen Schwächen der bis 2014 veröffentlichten, klinisch-experimentellen Studien kommen Pozuelo-Moyano et al. zu dem Schluss, dass die Studien für eine Metaanalyse, mit dem Zweck der Beurteilung der klinischen, therapeutischen Relevanz von Vitamin D, ungeeignet sind (380). Döring et al. fordern qualitativ hochwertige klinische Studien für eine solche Bewertung (379).

Eine solche Studie konnte 2016 veröffentlicht werden. Für drei Monate waren immerhin 94 Patienten mit schubförmiger Verlaufsform eingeschlossen (381). Alle Betroffenen wurden mit Interferon-beta als Basistherapie behandelt. Randomisiert erhielt die Verumgruppe alle 5 Tage 50.000 IE Vitamin D, was einer wöchentlichen Dosis von 70.000 Einheiten entspricht. Primärer Endpunkt war die mittels MSQOL-54 (in der persischen Version) ermittelte Lebensqualität. Am Ende betrug der statistisch signifikante Unterschied in der Kategorie „Gesundheit“ zugunsten der Vitamin-D-Gruppe $75,74 \pm 25,73$ versus $70,59 \pm 26,45$.

Dieselbe Arbeitsgruppe konnte 2015 im Rahmen ihrer Studie Subanalysen bezüglich des Einflusses von Vitamin D auf IL-17 und IL-10 veröffentlichen (382,383). Auch mit diesen Veröffentlichungen konnte eine signifikante Wirkung von Vitamin D, diesmal immunmodulatorischer Natur dargestellt werden.

Dieser immunmodulatorische Effekt konnte allerdings durch eine weitere Untersuchung, ebenfalls 2015 publiziert, mit einer wöchentlichen Gabe von 20.000 IE Vitamin D über einen Zeitraum von 96 Wochen nicht beobachtet werden (384).

Eine weitere qualitativ hochwertige Publikation jüngsten Datums entstammt einer israelischen Arbeitsgruppe (385). An 158, in Abhängigkeit ihres Fatigue-Scores vorselektierten Patienten, wurde über 6 Monate der Einfluss eines Calcidiolanalogs, namentlich Alfacalcidol, auf das Symptom der Fatigue untersucht. Im Verumarm wurde eine statistisch relevante Reduktion innerhalb des Fatigue-Scores um 41,6 % erzielt. Sekundäre Endpunkte, wie die Lebensqualität oder psychologische und soziale Evaluationen, waren ebenfalls signifikant verbessert.

Ende 2016 wurden erste Daten aus der *SOLAR-Studie* veröffentlicht. Eine Interventionsstudie, die aufgrund der Größe des Patientenkollektivs, ihrer Dauer und der hohen täglichen Dosis mehr Klarheit bezüglich eines therapeutischen Nutzens von Vitamin D zur Behandlung einer MS erbringen sollte (386).

229 Patienten mit remittierender MS erhielten im Verumarm über einen Zeitraum von 42 Wochen zusätzlich zu ihrer bestehenden Interferon beta 1a (Rebif®)-Therapie die Menge von 14.000 IE Vitamin D täglich. Als primärer Endpunkt wurde die Abwesenheit der Krankheitsaktivität (NEDA No Evidence of Disease Activity) gewählt. Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Nach einem Jahr zeigten 37,2% unter Vitamin D3 und 35,3% der Patienten unter Placebo keinerlei Krankheitsaktivität. Allerdings war die Gesamt-EDSS Progression so niedrig, dass der Zeitraum nicht geeignet war, um eventuelle relevante Unterschiede zu demaskieren.

Für die Schubrate offenbarte sich ein relevanter Unterschied von 30%, (0,28 Schübe unter Vitamin D und 0,41 unter Placebo), der das Signifikanzniveau nur leicht verfehlte. Statistisch belastbarer waren die Unterschiede innerhalb der MRT-Läsionen, die ein sehr sensibles Maß für die Krankheitsaktivität darstellen. Neue T1 gewichtete Läsionen sowie die Größe der T2-Läsionen traten kombiniert ca. ein Drittel geringer auf (1,09 versus 1,49). Darüber hinaus war die T2-Läsionen Volumenzunahme im Interventionsarm deutlich vermindert (3,6 versus 6,1%). Bezüglich des Neuauftretens von T1-Läsionen haben vor allem die jüngeren Patienten profitiert. 86% der unter 30jährigen wiesen nach einem Jahr keine neue Läsion auf (Placebo 47%).

Ähnliche Ergebnisse konnten 2018 mit Hilfe einer Post-Hoc-Analyse der Phase III Zulassungsstudien von Fingolimod erhoben werden (387). Innerhalb der retrospektiven Untersuchung wurde unter der täglichen Einnahme, der Gelegentlichen und der nicht Einnahme von Vitamin D unterschieden. Während sich EDSS und jährliche Schubraten nicht voneinander unterschieden, ergaben sich ähnlich der Solar Studie, Verbesserungen bei der T2-Läsionszunahme und der Anzahl der Gadolinium aufnehmenden T-1 Läsionen. Darüber hinaus unterschied sich die Gruppe mit der täglichen Einnahme von Vit-D bezüglich ihres Hirnvolumens und dem Auftreten von Depressionen.

Eine weitere hochwertige Veröffentlichung darf mit Spannung erwartet werden:

Die Berliner Arbeitsgruppe um Friedemann Paul testet im Rahmen einer sehr aufwendigen, randomisierten, multizentrischen Kontrollstudie die Wirkung von bis zu 10.000 IE Vitamin D täglich über 18 Monate an 80 MS-Patienten (388).

2.5.8 Einfluss auf krankheitsassoziierte Symptome

Neben der eigentlichen krankheitsbeeinflussenden Wirkung von Vitamin D wurde ein möglicher therapeutischer Einfluss auf krankheitsassoziierte Komplikationen ebenfalls untersucht.

Durch die Beeinträchtigung der kognitiven sowie koordinativen Fähigkeiten und den damit verbundenen Gangstörungen sowie dem Verlust von Muskelmasse haben beispielsweise MS-Patienten ein deutlich erhöhtes Sturzrisiko. Weiterhin zählen, wie oben bereits aufgeführt, neuropsychiatrische Syndrome, wie Depressionen oder Veränderungen der Persönlichkeit zu den Komorbiditäten der Grunderkrankung.

In einer 2007 veröffentlichten Untersuchung mit Pflegeheimbewohnern wurde die Sturzrate bei einer Gabe von 800 IE pro Tag im Vergleich zur Gruppe mit einer niedrigeren Dosis um bis zu 72 % gesenkt (389). Bischoff-Ferrari et al. konnten mit Hilfe einer Analyse von 12 doppelt verblindeten, randomisierten Kontrollstudien zur Prävention von Frakturen durch Vitamin D zeigen, dass mit einer täglichen Dosis von mehr als 400 IU Cholecalciferol das Frakturrisiko um 20 % gesenkt werden kann (390). Somit ist es nicht überraschend, dass die Autoren um Batchelor et al. in einem 2010 im Fachjournal „Stroke“ veröffentlichten Review zum Thema Schlaganfall und Sturzrisiko zu dem Schluss kommen, dass die einzige, das sturzrisikoreduzierende Intervention die Supplementation mit Vitamin D ist (391).

In diesem Zusammenhang stehen auch die Ergebnisse von El-Hajj Fuleihan et al., die 2006 mit Hilfe einer kontrollierten Studie mit 179 Schulmädchen, die Wirkung von Vitamin D in Höhe von 200 versus 2000 IE pro Tag auf die fettfreie Muskelmasse untersucht haben. (392). In der Hochdosisgruppe konnte neben der Muskelmasse auch die Knochenmineralisierung und -dichte innerhalb eines Jahres signifikant gesteigert werden.

Einer systematischen Zusammenfassung jüngerer Datums (2018) folgend, finden sich aktuell eher heterogene Ergebnisse bezüglich des Einflusses einer Vitamin D Supplementierung auf das Sturzrisiko (393). Möglicherweise ist eine 2018 registrierte Studie geeignet, Daten für eine eindeutige Aussage bezüglich dieser Fragestellung zu liefern (394). Geplant ist, im Rahmen einer multizentrischen Intervention, 1200 Bewohner eines Pflegeheimes mit Dosen von 200 IE/Tag Vit-D (Kontrollgruppe) bis hin zu 4000 IE/Tag über 2 Jahre zu supplementieren.

Auch hinsichtlich eines reduzierten Infektionsrisikos wurden vielversprechende Daten veröffentlicht. Besondere Aufmerksamkeit gilt hier einem noch wenig erforschten Zweig des angeborenen Immunsystems. Den sogenannten antimikrobiellen Peptiden (AMP). AMP gelten als zukünftiges potentes Therapeutikum, nicht nur gegen Bakterien und Pilze sondern auch gegen Viren (395).

2006 konnten Liu et al. mit der Entdeckung einer Vitamin-D-abhängigen Expression eines dieser Peptide (Cathelicidin), einen wirksamen Abwehrmechanismus gegen das Tuberkulosebakterium *Mycobacterium tuberculosis* offenlegen und in Science veröffentlichen und somit die heilende Wirkung von Sonnenlicht (Zauberberg) auf diese Erkrankung erstmals pharmakologisch erklären (396).

2010 konnten die Autoren um Hertting et al. eine Vitamin-D-induzierte Expression von Cathelicidin durch das Urothel im Blasengewebe nachweisen. Besonders interessant ist dabei die Tatsache, dass das Epithel nicht per se stimuliert wurde. Nur unter Anwesenheit eines pathologischen Keimes, wie beispielsweise *E. coli*, kam es zur massiven Induktion des so wirksamen antimikrobiellen Peptides (397). Angesichts einer wachsenden Anzahl an Harnwegsinfekten mit zum Teil stark resistenten Keimen ist dies möglicherweise nicht nur in der Neurologie eine sehr wirksame Präventionsstrategie.

Vitamin D scheint auch wirksam hinsichtlich einer Reduktion von einfachen Erkältungskrankungen. Personen mit einem Vitamin-D-Serumwert von unter 10 ng/ml weisen eine deutlich höhere Rate an Infekten der oberen Atemwege auf (398). In einer dreijährigen randomisierten, doppelt verblindeten Kontrollstudie mit afrikanischen Frauen zur Prävention von Vitamin D bezüglich Knochenmasse wurden parallel Daten zu Infekten der oberen Atemwege gesammelt (399). Aloia et al. konnten so eine signifikante Reduktion der Infektraten mit Substitutionen von 20 bis 50 µg (800-2000 IE) Cholecalciferol pro Tag im Vergleich zur Placebogruppe darstellen. In der Gruppe mit der höheren Vitamingabe kam es in drei Jahren nur zu einem einzigen Infekt (s. Abb.8:).

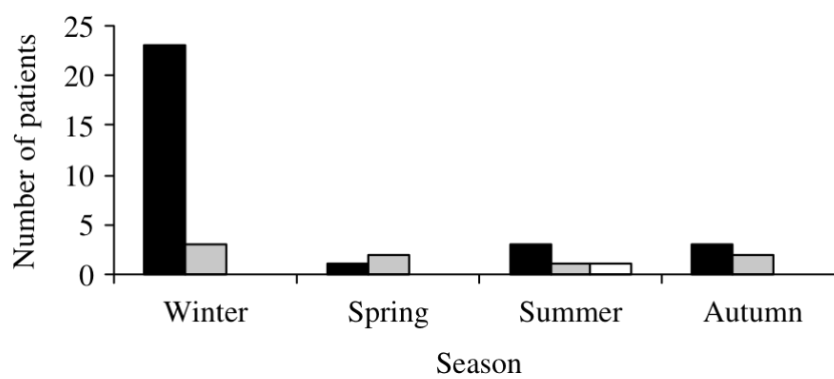


Abb. 8: Saisonale Verteilung der Infekthäufigkeit innerhalb der Placebogruppe (schwarz) und den Substitutionsgruppen 20µg (grau) und 50µg (weiß) (399).

Mit einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2017 kommen die Autoren um Martineau et al. zu demselben Schluss (400). In ihrer Metaanalyse, 25 RCTs berücksichtigend, mit insgesamt 11321 eingeschlossenen Patienten, konnten die Autoren eine Risikoreduktion durch eine Vitamin D Substitution für das Auftreten von Infektionen der oberen Atemwege mit einem Odds Ratio von 0,88 darstellen (95% Konfidenzintervall 0.81 - 0.96, P=0.003).

Wie in Kapitel 2.3.4.4. dargestellt, leiden Menschen mit MS häufig an depressiven Symptomen. Zusammengefasst durch Rejnmark et al. haben sich 4 Metanalysen mit einem möglichen Effekt einer Vitamin D Supplementierung auf diese Komorbidität befasst (401). Nur eine dieser 4 Übersichtsarbeiten konnte einen positiven Einfluss nachweisen. Rejnmark et al. stufen den Evidenzgrad aufgrund methodischer Schwächen und ausgeprägter Heterogenität innerhalb der RCTs allerdings als schwach ein. Die Autoren verweisen beispielsweise bereits innerhalb des Abstracts auf die Problematik,

dass nur ein Drittel der eingeschlossenen 210 RCTs niedrige Vitamin D Ausgangswerte als Einschlusskriterium gewählt haben. Diese Schwäche im Studiendesign ist auch in der Subgruppenanalyse der *SOLAR* Daten bezüglich depressiver Symptome innerhalb der untersuchten MS-Population zu beobachten (402). Trotz einer Substitution von bis zu 14.000 IU Vitamin D an 20 Patienten mit positivem Depressionsscore über den Zeitraum von 48 Wochen konnten keine Signifikanzen errechnet werden. Undiskutiert bleibt der hohe Ausgangswert innerhalb der Placebogruppe von 21,2 ng/ml welcher im Verlauf der Studie auf 25ng/ml stieg.

Kognitive Einschränkung bei Menschen mit MS sind ebenfalls eine häufige Komorbidität (s. 2.3.4.5.). In einer 2017 abgeschlossenen Arbeit mit 88 Patienten gelang es mit Hilfe einer Vitamin D Substitution über 3 Monate, die kognitive Performance signifikant zu verbessern (403). Innerhalb der Studienpopulation profitierten vor allem diejenigen, mit einem Calcidiol Ausgangswert kleiner als 25ng/ml (durchschnittlich zu Beginn 15,8 ng/ml), was die Abhängigkeit signifikanter Verbesserung mit Hilfe einer Vitamin D Substitution vom Vitamin D Ausgangsniveau unterstreicht.

2.6 Schlaf

Obstruktive Schlafapnoe, Schlaflosigkeit und Restless-Legs-Syndrom gehören zu den häufigsten Schlafstörungen einer Normalbevölkerung. Braley und Boudreau weisen in ihrem jüngst erschienen Review daraufhin, dass die Inzidenz unter MS-Patienten deutlich höher liegt (404). Ein möglicher Zusammenhang dieser erhöhten Inzidenz mit dem häufigsten Symptom unter MS-Patienten, der Fatigue, ist Gegenstand aktueller Forschung.

2011 hat sich eine deutsche Arbeitsgruppe mittels Polysomnographie an 66 MS-Patienten der Frage des statistischen Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von Schlafstörung und der Inzidenz der Fatigue gewidmet (405). Die Autoren stellen zunächst fest, dass 49 von 66 Patienten und somit dreiviertel der Betroffenen an einer Schlafstörung litten. Weiter differenzierend bei Patienten mit Fatigue-Symptomatik und ohne wird deutlich, dass mit einer 96%igen Inzidenz innerhalb der Fatigue-Gruppe eine sehr enge Korrelation dieser beiden Entitäten herrscht.

In einer weiteren Analyse ihrer Daten publizierte die Berliner Gruppe 2015 eine Arbeit, mit welcher der Einfluss dieser Schlafstörungen auf die Lebensqualität untersucht wurde (406). Mit ihren Daten konnten die Forscher klar herausarbeiten, dass Schlafstörungen sehr wesentlich zu einem Verlust an Lebensqualität führen. Die Diagnosen obstruktive Schlafapnoe und Schlaflosigkeit waren dabei am stärksten mit dem Verlust an Lebensqualität verknüpft. Die Autoren vermuten zudem, dass bei den bis dato veröffentlichten Evaluationen zur Lebensqualität bei MS, eine Schlafstörung als Confounder bisher zu wenig berücksichtigt wurde.

Dem Review von Braley und Boudreau nach fanden auch andere Arbeitsgruppen den Zusammenhang zwischen der obstruktiven Apnoe und dem Symptom der Fatigue. Sie zitieren beispielsweise eine kleine, nicht kontrollierte Studie, in der es allein durch die Behandlung der Obstruktion mittels nächtlichem Atemgerät gelungen war, Einfluss auf das Symptom der Fatigue zu nehmen (407). Eine Behandlung bei Restless-Legs-Syndrom war ebenfalls mit einer Besserung der Fatigue-Problematik assoziiert.

Schlaflosigkeit ist neben einer engen Korrelation zur Fatigue und verminderten Lebensqualität auch mit einer verminderten kognitiven Performance assoziiert (408). Ebenfalls mittels Polysomnographie und etlicher etablierter kognitiver Testbatterien untersucht, schnitten die MS-Patienten mit objektivierbaren Schlafstörungen signifikant schlechter ab, wobei folgende Bereiche beeinträchtigt waren: Exekutivfunktionen, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Geschwindigkeit.

Braley und Boudreau weisen zudem auf die fatalen exazerbierenden Folgen eines Schlafmangels auf chronischen Schmerz und Depression hin (404).

Eine jüngst publizierte Studie mit 72 an MS erkrankten Frauen hat den Einfluss einer kognitiven Verhaltenstherapie auf die Schlafqualität dieser Frauen untersucht (409). Die randomisierte, kontrollierte Intervention beinhaltete acht 90minütige verhaltenstherapeutische Einzeltherapien. Bemessen an der Schlafqualität konnte unmittelbar und im beobachteten Zeitraum von einem Monat eine signifikant verbesserte Schlafqualität erhoben werden.

Zusammenfassend vermuten Braley und Boudreau einen signifikanten Einfluss der MS-typischen Schlafstörungen auf die Gesamtmorbidität der Erkrankung und plädieren für

ein routinemäßiges Screenen mittels gängiger Fragebögen und mehr Aufmerksamkeit gegenüber der Problematik.

2.7 Infektiöse Verursacher

Die Genese der Multiplen Sklerose gilt als multifaktoriell. Neben einer genetischen Prädisposition wird die Existenz eines infektiösen Verursachers angenommen. Unter den verschiedenen möglichen Auslösern erfährt vor allem das Epstein-Barr-Virus (EBV) eine große wissenschaftliche Aufmerksamkeit (410). Erste Hinweise für eine kausale Beteiligung des EBV wurden vor allem aus epidemiologischen Beobachtungen gewonnen. Multiple Sklerose ist sehr selten bei EBV-negativen Individuen (OR von 0,06 gegenüber EBV-positiven Individuen) (9). Träger des Virus, bei denen in der frühen Kindheit eine infektiöse Mononukleose diagnostiziert werden konnte, haben ein 10fach höheres Risiko, später an MS zu erkranken. Tritt das Pfeifferische-Drüsenfieber erst im Erwachsenenalter auf, ist das Risiko für eine MS-Erkrankung bis zu 20fach erhöht (411).

Interessanterweise weist die Mononukleose eine ähnliche geographische Verteilung wie die Multiple Sklerose auf und hat in den niedrigen Breiten eine ähnlich geringe Inzidenz (412). Weiterhin die EBV-These stützend ist die Tatsache, dass eine EBV-Seropositivität sowie ein positiver EBV-Antibody-Titer einer MS-Erstmanifestation um Jahre vorausgehen. Gorman et al. beschreiben in ihrem Review eine Studie, in der seronegative Individuen zu 100 % serokonvertierten, bevor sich bei ihnen eine Multiple Sklerose manifestierte (412).

Ätiologisch wird unter anderem eine Cross-Reaktivität einer ursprünglichen T-Zell-vermittelten Immunantwort gegen EBV-Antigene mit körpereigenen Myelinproteinen angeführt (413). Weiterhin wird auch eine direkte kausative Beteiligung diskutiert. Demnach befallen EBV-Viren B-Lymphozyten, die wiederum die Blut-Hirn-Schranke überwinden (412). Tzartos et al. gelang es, EBV befallene B-Lymphozyten in den Läsionen von MS-Patienten nachzuweisen (414). Die Forscher konnten in eben diesen Patienten eine verstärkte Interferon-A-getriggerte Entzündungsreaktion messen und gehen davon aus, dass EBV-befallene Zellen durch Expression proinflammatorischer Zytokine ein MS-begünstigendes entzündliches Milieu schaffen.

Diese und zahlreiche weitere Ergebnisse (empfohlen sei hier als weiterführende Literatur Virtanen und Jacobson (415) sowie Magliozzi et al. (416)) unterstreichen die Rolle des EBV als aussichtsreichster Kandidat unter den infektiösen Agentien mit kausativer Beteiligung bei der Auslösung einer möglichen MS-Erkrankung.

Seroepidemiologische Daten für andere Viren, wie beispielsweise dem Herpes-Simplex-Virus 1, Masern- oder Mumps-Viren, zeigen keine starken Assoziationen zur MS (411). Die Datenlage für den Herpes-simplex-Virus 2 ist weniger eindeutig. Für das Varizella-Zoster-Virus konnte wiederum 2011 ein 3,96fach erhöhtes MS-Erkrankungsrisiko für Erwachsene im ersten Jahr nach einer Gürtelrosenerkrankung und damit späten Reaktivierung einer frühkindlichen Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus ermittelt werden (417).

In einer Veröffentlichung im Jahre 2013 wurde das sogenannte Epsilon-Toxin, ein Clostridien Toxin vom Stamm *C. perfringens*, Typ B, als möglicher Trigger einer MS-Erkrankung diskutiert (418). Den Forschern war es erstmalig gelungen, den Typ B von *C. perfringens* in einem Menschen nachzuweisen. Das Epsilon-Toxin kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und wirkt dort toxisch auf die Myelin produzierenden Zellen, die Oligodendrozyten. Eine Immunreaktion gegen das Toxin ist den Wissenschaftlern zur Folge unter MS-Patienten bis zu 10mal häufiger als in einem gesunden Vergleichskollektiv. Sie weisen außerdem daraufhin, dass Clostridien-Toxine häufig in Nahrungsmitteln nachgewiesen werden können.

2.8 Rauchen

Rauchen ist als Risikofaktor mit einem OR von 1,51 (95 % KI 1,24-1,83) für die Entstehung einer Multiplen Sklerose etabliert (419). Hedström et al. konnten 2013 in Schweden mit Hilfe zweier bevölkerungsbasierter Fall-Kontroll-Studien mit fast 8.000 Erkrankten eine dosisabhängige Beziehung zwischen der kumulativen Rauchdosis und dem Risiko für eine MS-Erkrankung darstellen (420). Sowohl die Dauer als auch die Menge an gerauchten Zigaretten waren signifikant mit der Höhe des Erkrankungsrisikos auch nach Bereinigung für Confounder korreliert. Der Beginn eines Nikotinabusus schien dabei keine Rolle zu spielen. So war auch bei Rauchern, die nach dem 25. Lebensjahr mit dem Rauchen begonnen haben, das Erkrankungsrisiko erhöht (420).

Bezüglich der Progression der Erkrankung haben Raucher gegenüber Nichtrauchern ein erhöhtes Risiko (OR 2.5), von einer schubförmigen MS in eine sekundär progrediente Multiple Sklerose zu konvertieren (421). Manouchehrinia et al. konnten 2013 mittels einer Kohortenstudie in England weiterhin zeigen, dass Rauchen den Grad der Behinderung beeinflusst (422). Beobachtet wurde ein Zeitraum von durchschnittlich 17 Jahren. Der Grad der Behinderung, mittels Expanded Disability Status Scale erfasst, unterschied sich hierbei im Mittel um 0,68 Punkte. So war beispielsweise das Risiko, seine uneingeschränkte Gehfähigkeit zu verlieren (EDSS-Skala Grad 4), bei Rauchern um 64 Prozent erhöht. Das Risiko, nicht mehr als 100 Meter selbstständig gehen zu können (EDSS-Skala Grad 6), war mit 49 Prozent für Raucher ebenfalls stark erhöht. Durch eine Raucherentwöhnung, sowohl zum Beginn der Krankheit als auch im Verlauf, konnte wiederum das Risiko für einen EDSS-Grad 4 bzw. 6 um bis zu einem Drittel gesenkt werden (422).

3 Verlauf und Prognose der Multiplen Sklerose

Aufgrund der sehr markanten Streubreite der einzelnen zerebralen Herdlokalisationen sind sowohl Erstmanifestation als auch Verlauf der Erkrankung sehr individuell.

Dennoch sind gewisse Symptomkonstellationen und Verläufe der Multiplen Sklerose geradezu charakteristisch. Verlauf und Prognose werden in den aktuellen Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (Stand August 2012) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und dem Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) zusammengefasst (423).

Demnach werden innerhalb der Multiplen Sklerose typischerweise vier Stadien unterschieden:

- das klinisch isolierte Syndrom (KIS)
- die schubförmige Verlaufsform (relapsing-remitting – RRMS),
- die sekundär progrediente Verlaufsform (SPMS)
- die primär progrediente Verlaufsform (PPMS)

Bei 80 % der Neuerkrankungen beginnt die MS mit einem schubförmigen Verlauf. Ein Schub wird durch das Neuauftreten oder eine Reaktivierung bereits vorhandener Symptome mit folgenden Kriterien definiert:

- Dauer der Klinik von mindestens 24 Stunden
- Mindestens 30 Tage Abstand zum vorausgegangenen Ereignis
- Nicht erklärbar durch eine Infektion oder Veränderung der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen)

Nach den McDonald-Diagnosekriterien ist für den Nachweis einer MS-Erkrankung die räumliche und zeitliche Streuung, auch Dissemination genannt, von zwei Schüben bzw. der MRT-Entmarkungsherde notwendig.

Frühsymptome sind in der Regel Sensibilitätsstörungen wie Taubheit, Kribbeln oder Missempfindungen, belastungsabhängige Gangunsicherheit oder eine Optikusneuritis, mit typischen Doppelbildern oder unscharfem Sehen. Zu Beginn der Erkrankung werden diese Manifestationen als klinisch isoliertes Syndrom (KIS) beschrieben. Sind bei einem KIS zusätzlich im MRT multifokale Läsionen nachweisbar, von denen

mindestens eine floride ist und Gadolinium aufnimmt, ist trotz der fehlenden zeitlichen Dissemination nach der zweiten Überarbeitung der McDonald-Diagnosekriterien eine frühe MS-Diagnose möglich.

Initial liegen die Schubraten bei einer unbehandelten Erkrankung bei ca. 1,8 Schüben pro Jahr, wobei sich die meisten Symptome nach 6-8 Wochen zurückbilden. Eine hohe Anzahl an Schüben innerhalb der ersten beiden Erkrankungsjahre gilt hier als prognostisch ungünstig. Nach etwa 10 Jahren konvertieren ca. 50 Prozent der Patienten unbehandelt in eine schleichende Form der Erkrankung, der sekundär progredienten Verlaufsform. Bei dieser Verlaufsform müssen die Ausfallerscheinungen über mindestens 6 Monaten kontinuierlich, mit oder ohne Schübe, zunehmen. Bis zu 15 % sind wiederum initial an der primär progredienten Verlaufsform erkrankt. Diese Verlaufsform ist mit deutlich weniger kranialen MRT-Läsionen vergesellschaftet.

Späte Symptome der Multiplen Sklerose sind Störungen der Augenmotorik, Pyramidenbahnzeichen und Steigerung der Muskeleigenreflexe mit zunehmenden zum Teil sehr schmerzhaften Para- oder Tetraspastiken. Weiterhin sind in Spätstadien fast immer zerebelläre Symptome wie Ataxie, Koordinationsstörungen und Intentionstremor vorhanden. Somit ist das Gangbild typischerweise durch einen spastisch-ataktischen, abgehackten, unkoordinierten und steif wirkenden Gang geprägt (424).

Kognitive Störungen können bereits frühzeitig auftreten und kommen bei 40 bis 65 % der Erkrankten vor. Sie sind mit einer kortikalen Atrophie korreliert und manifestieren sich am häufigsten in Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen, einer verlangsamten Informationsverarbeitung sowie eingeschränkten Exekutivfunktionen. Das Risiko einer schweren Depression ist für ED-Patienten ebenfalls um den Faktor 2,3 erhöht (425).

Weiterhin ist eine abnormale Erschöpfbarkeit, das sogenannte Fatigue-Syndrom, mit ca. 50 % das häufigste Symptom innerhalb dieser Entität. Bei bis zu 90 % der Fatigue-Syndrom Betroffenen tritt dieses Symptom bereits sehr frühzeitig auf. Weiterhin gilt eine Häufung epileptischer Anfälle als gesichert (424).

Als sehr belastend werden von den Patienten die vegetativen Manifestationen empfunden. Störungen der Miktion sind bei bis zu 75 % der Betroffenen vorhanden. Typisch sind Dranginkontinenzen oder Harnretentionen mit großer Restharnbildung.

Einschränkungen der Defäkation sind seltener. Störungen der Sexualfunktion treten bei bis zu 80 % der Betroffenen auf und führen neben der individuellen Problematik oft zu partnerschaftlichen Konflikten.

In den Leitlinien werden folgende Faktoren als prognostisch günstig gewertet:

- Monosymptomatischer Beginn
- Ausschließlich sensible Symptome
- Eine kurze Dauer der Schübe mit guter Rückbildung
- Eine erhaltene Gehfähigkeit
- Früher Krankheitsbeginn vor dem 35. Lebensjahr

Als prognostisch ungünstig gelten:

- Polysymptomatischer Beginn
- Motorische und zerebelläre Symptome zu einem frühen Zeitpunkt
- Langandauernde Schübe mit schlechter Rückbildung
- Initial zahlreiche MRT-Läsionen
- Pathologische SEP und MEP zu einem frühen Zeitpunkt

Der neurologische Status bzw. der Grad an Behinderung, verursacht durch die MS-Erkrankung, wird in der Regel mit dem Expanded Disability Status Scale angegeben (EDSS) (426). Auf einer Skala von 0, was einem unauffälligen neurologisch-klinischen Untersuchungsergebnis entspricht, bis 10, Tod durch Multiple Sklerose, wird die Erkrankung in 20 Einzelschritten skaliert. 0 bis 3,5 berücksichtigt dabei frühe Symptome und leichte Einschränkungen. Der Bereich 3,5 bis 7,5 beschreibt den Grad der Gehbehinderung. Einschränkungen bis zum Verlust jeglicher Funktionalität der oberen Extremität, werden beim EDSS-Score bis Grad 9 abgebildet. Grad 9 bis 9,5 beschreibt die bulbären Symptome bis zum Tod.

Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Erstdiagnosestellung ist länderspezifisch. Sie beträgt beispielsweise für in Dänemark lebende MS-Erkrankte im Schnitt 28 Jahre bei Männern und 33 Jahre bei Frauen. In Bezug auf die dänische Gesamtbevölkerung ist die Lebenserwartung im Vergleich zur Deutschen somit um 10 bis 12 Jahre reduziert (427).

4 Medikamentöse Therapie der Multiplen Sklerose

Die Multiple Sklerose gilt als nicht heilbar. Ziel der medikamentösen Therapie ist es vielmehr, den Krankheitsverlauf zu verlangsamen sowie den Grad der Behinderung zu minimieren, um eine möglichst hohe Lebensqualität für den Patienten so lange wie möglich aufrechtzuerhalten. Dabei wird grundsätzlich zwischen der immunmodulierenden Therapie des Krankheitsverlaufes und der symptomatischen Therapie differenziert. Innerhalb der Immunmodulation werden die

- Schubtherapie,
- Basistherapie und
- Eskalationstherapie unterschieden.

Für die Schubtherapie gilt der Einsatz von Glukokortikosteroiden, Methylprednisolon oder Dexamethason als etablierter Therapiestandard (423). Belege, die einen Einfluss der Kortikoide auf den Krankheitsverlauf oder die Langzeitprognose nahelegen, fehlen allerdings (428). Der inhibierende Effekt auf die akute Schubmodulation wird im Wesentlichen durch die starke, unspezifische Immunsuppression der Entzündungsreaktion erklärt.

Bei anhaltender Symptompersistenz, auch nach Dosisescalation der Kortikoide, muss die Plasmapherese bzw. die Immunadsorption als Krisenintervention erwogen werden (423). Aktuell deutet die Datenlage auf eine Gleichwertigkeit beider Interventionsformen hin. Sollten zukünftige, größere Studien dies bestätigen, stünde mit der Immunadsorption eine nebenwirkungsärmere Anwendung zur Verfügung (keine Albuminsubstitution und geringe Beeinträchtigung der Blutgerinnung).

Nebenwirkungen der Plasmapherese sind unter anderem Volumenbelastung, Tetanie-Symptome, die spezifischen Nebenwirkungen der Antikoagulation, allergische Symptome auf Albumin, mechanische Irritationen durch die großvolumigen Zugänge (zentraler Venenkatheter oder Shaldon-Katheter), Infektionen an der Injektionsstelle und lokale Thrombosen (423).

Zur Beeinflussung der Schubrate und der Progression der Erkrankung kommt es zur Daueranwendung sogenannter Basistherapeutika. Als etabliert galten bisher die sogenannten Interferone, eine Gruppe von antiviralen Proteinen mit

immunmodulatorischer und antiproliferativer Aktivität. Zur Anwendung kommen Interferon beta 1a und Interferon beta 1b.

Weiterhin etabliert ist Glatiramerazetat, ein Polymerisat aus L-Alanin, L-Glutamat, L-Lysin und L-Tyrosin, das Ähnlichkeiten mit einem wesentlichen Bestandteil der Myelinscheide, dem basischen Myelinprotein-Molekül (MBP) hat, und bei dem man davon ausgeht, dass es eine Suppression MBP-spezifischer T-Zellen auslöst (428).

Beide Substanzklassen gelten bezüglich der Schubreduktion von im Mittel 32 % gegenüber Placebo als gleichwertig (423). Hinsichtlich der Behinderungszunahme, mittels EDSS-Skala evaluiert, konnten bei beiden Pharmakons keine Reduktionen nachgewiesen werden. Allerdings war bei allen Substanzen eine verringerte Anzahl an Gadolinium-aufnehmenden Läsionen, bei Glatiramerazetat von bis zu 45 %, im MRT darstellbar (428).

Nach fast 20jähriger Erfahrung mit den Interferonen bei der MS-Behandlung geht man von einem gutem Nutzen-Risiko-Profil aus (423). Interferone werden ein bis mehrmals wöchentlich subkutan oder intramuskulär von den Patienten selbst gespritzt.

Wesentliche Nebenwirkungen sind zum Teil deutliche Reaktionen an den Einstichstellen, eine milde Lymphozytopenie, grippeähnliche Symptome bei 52 % der Patienten in den ersten 4 Stunden nach Applikation (allerdings gut beherrschbar durch vorherige Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika) und bei 16,9 % der Hochdosisgruppen eine Depression, mit abnehmender Tendenz der Behandlungsdauer (428). Die Behandlungskosten liegen bei ca. 20.000 bis 22.000 Euro pro Jahr. Glatiramerazetat gilt bei geringerem Nebenwirkungsprofil und ähnlichem Kosten-Nutzen-Verhältnis (ca. 20.000 Euro/Jahr) als alternativ einsetzbar, insbesondere hinsichtlich der Tatsache, dass sich bei der Interferontherapie neutralisierende Antikörper (NAB) im Serum der Patienten nachweisen lassen, welche die Wirksamkeit der Beta-Interferone nachweislich mindern (423).

Seit 2013 bzw. 2014 stehen nach Zulassung durch die Europäische Arzneimittelbehörde mit Teriflunomid und Dimethylfumarat zwei neue Substanzen in der Basistherapie zur Verfügung (429,430).

Teriflunomid, der aktive Metabolit von Leflunomid, ist ein für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassenes Medikament und hemmt die Synthese von

Pyrimidin-Nukleotiden in aktivierten und somit schnell teilenden Lymphozyten (431). Bezüglich der Wirksamkeit konnte gegenüber einem Interferon beta 1a hinsichtlich der Schubreduktion kein statistisch signifikanter Vorteil dargestellt werden (432). In der Verzögerung der Behinderungszunahme gelang es allerdings, eine relative Risikoreduktion von ca. 31 % darzustellen (431). Teriflunomid wird oral appliziert. Typische Nebenwirkungen sind Durchfall, Übelkeit, Haarausfall, Infekte der oberen Atemwege sowie der Blase und Leberwert- bzw. Blutdruckerhöhungen (431). Therapiekosten sind mit ca. 20.000 Euro pro Jahr vergleichbar mit den Kosten für bereits etablierte Basistherapeutika.

Seit 2014 steht mit Dimethylfumarat (DMF) ein weiteres orales Basistherapeutikum zur Verfügung. DMF schützt neuronale Myelinschichten durch Reduktion des oxidativen Stresses und Hemmung proinflammatorischer Zytokine (433). In den Zulassungsstudien konnte die Anzahl an Gadolinium-aufnehmenden MRT-Läsionen um 70 % reduziert werden. Die Schubraten wurden um bis zu 53 % und ein Fortschreiten der Behinderung um bis zu 38 % reduziert. Gegenüber Glatiramerazetat konnte eine Schubverminderung von bis zu 44 % erreicht werden (433). Nebenwirkungen wie Flush, Übelkeit, Leberwerterhöhungen und leichte Infekte können als vergleichsweise mild eingestuft werden. Allerdings sind innerhalb der seit Jahren etablierten Psoriasisstherapie mittels DMF vier Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) aufgetreten. Die PML wird durch Infektionen des ZNS mit Polyomaviren, speziell dem John Cunningham Virus (JCV) hervorgerufen. Ein Virus, der bei immunkompetenten Menschen in der Regel keine Gefahr darstellt. Eine Häufung von PML-Fällen führte bereits bei Natalizumab zur vorübergehenden Marktrücknahme (434).

Bei aggressivem Verlauf der Multiplen Sklerose mit rezidivierenden Schüben trotz Basistherapie oder bei von Beginn an sehr aktivem Krankheitsverlauf stehen die Substanzen der sogenannten Eskalationstherapie zur Verfügung. Natalizumab und Fingolimod sowie in Ausnahmefällen Mitoxantron waren bisher für diese Therapiestufe zugelassen. Seit 2013 steht mit Alemtuzumab, ein humanisierter Antikörper, der bislang seit Jahren erfolgreich zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie eingesetzt wurde, ein weiteres Eskalationstherapeutikum zur Verfügung.

Natalizumab ist ein humanisierter Antikörper gegen leukozytäres Alpha-4-Integrin. Integrine gehören zu der Gruppe von Adhäsionsmolekülen, die für die Vernetzung und

Kommunikation von Zellen mit ihrer Umgebung verantwortlich sind. Durch Blockierung dieser Proteinklasse wird beispielsweise das Passieren der Blut-Hirn-Schranke durch T-Lymphozyten oder Monozyten verhindert. Durch eine intravenöse 4wöchige Gabe konnte so eine 68prozentige Reduktion der Schubraten gegenüber Placebo erreicht werden. Die Behinderungszunahme wurde um bis zu 64 % reduziert und Gadolinium-aufnehmende Läsionen um bis zu 92 % vermindert (433).

Demgegenüber steht das Risiko, unter einer Immunsuppression durch Natalizumab an PML zu erkranken. Nach kurzfristiger Marktrücknahme zwischen 2005 und 2006 (s.o.), entschied man sich aufgrund der Resultate einer weiteren 2jährigen Phase-III-Studie, Natalizumab wieder zuzulassen. Demnach überwiegt die therapeutische Überlegenheit bei der Behandlung einer Multiplen Sklerose das Risiko einer PML-Erkrankung (435). Laut Bulletin zur Arzneimittelsicherheit des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte steigt das Erkrankungsrisiko mit der Dauer der Behandlung. Es liegt bei einer Inzidenz von 11 pro 1000 behandelter Patienten bei einer Behandlungsdauer von mehr als 2 Jahren und einem positiven Anti-JCV-Antikörperstatus sowie vorausgegangener immunsuppressiver Therapie (436). Die Kosten liegen bei ca. 30.000 Euro pro Jahr.

Fingolimod, das seit 2011 als Eskalationstherapeutikum angewandt wird, blockiert das Auswandern von T- und B-Zellen aus den Lymphknoten durch Agonismus am Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor. Es wird einmal täglich oral eingenommen und verursacht mit ca. 28.000 Euro jährlich ähnlich hohe Kosten wie Natalizumab. In einem Test gegenüber einem Interferon beta 1a bei der schubförmigen Verlaufsform der MS konnte eine 39 % bessere Schubreduktion, ein stabiler EDSS-Score sowie eine geringere Anzahl an neuen Läsionen im MRT erreicht werden (433).

Entgegen den vielversprechenden therapeutischen Wirkungen treten auch unter Fingolimod schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Das gesteigerte Risiko einer Lymphopenie unter der Therapie erfordert engmaschige Lymphozyten-Kontrollen (423). Lebensbedrohliche Bradykardien und AV-Blöcke mit Todesfolge machen ein 24h-Monitoring bei Erstgabe erforderlich. Des Weiteren wird von tödlichen Varizella-Zoster-Infektionen sowie einem Fall von PML unter Fingolimod ohne vorherige Natalizumabtherapie berichtet (433).

Alemtuzumab ist das jüngste von der Europäischen Arzneimittelbehörde zugelassene Eskalationsmedikament. In einem Präzedenzfall wurde der seit Jahren in der Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie zugelassene Antikörper MabCampath® vom Markt genommen und eine Neuzulassung mit neuer Indikation für die Behandlung der MS als Lemtrada® beantragt (437). Damit verbunden wiederfuhr dem Medikament eine Preissteigerung von 21 Euro/g auf 887 Euro/g (438). Die Kosten für 8 intravenöse Anwendungen über einen Zeitraum von 2 Jahren belaufen sich damit auf ca. 85.000 Euro. Alemtuzumab, das selektiv an das Leukozytenantigen CD52 bindet, führt zum Zelltod ausgereifter Lymphozyten und hat sich in den Zulassungsstudien für die Behandlung der Multiplen Sklerose als sehr wirksam erwiesen. Gegenüber Interferon beta 1a (Rebif®) konnte eine um bis zu 60 % reduzierte jährliche Schubrate erreicht werden (439). Der Grad der Behinderung war nach 5 Jahren um ca. 70 % vermindert.

Als Nebenwirkungen traten überwiegend infusionsassoziierte Symptome wie Kopfschmerz, Fieber und Übelkeit auf, aber auch Infektionen wie Harnwegsinfekte, Infekte der oberen Atemwege oder kutane Herpes- und Pilzinfektionen konnten beobachtet werden (439). Langfristig traten in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Interferongruppe mehr sekundäre Autoimmunerkrankungen auf. Nach 5 Jahren waren beispielsweise bis zu 30 % der MS-Patienten an der Schilddrüse erkrankt. Das komplexe Nebenwirkungsprofil macht somit ein langfristiges Monitoring notwendig. Weiterhin ist eine Prämedikation von 1000 mg Methylprednisolon an drei Tagen bei Applikation von Alemtuzumab notwendig und war inhaltlich Bestandteil des Zulassungsantrags.

5 Empfehlungen zur Modifikation des Lebensstils zur Sekundärprävention gem. Kapitel 2

5.1 Ernährung

5.1.1 Allgemeine Empfehlungen

Die aktuelle Datenlage lässt in Bezug auf die Multiple Sklerose zum jetzigen Zeitpunkt keine konkrete Empfehlung hinsichtlich einer speziellen Diät zu (13). Es gelten folglich wissenschaftlich evaluierte allgemeine Prinzipien, ergänzt mit Hinweisen zu den einzelnen Makronährstoffen oder Lebensmittelklassen (glutenhaltige Nahrungsmittel).

1. Prinzip: Die Qualität der Nahrungsmittel ist relevant. Lebensmittel aus biologischer Herstellung weisen einen höheren Nährstoffgehalt auf und sind schmackhafter. Lokale Produkte sind dabei zu bevorzugen. Sie sind in der Regel frischer und können die bessere Öko-Bilanz für sich beanspruchen.

2. Prinzip: Fleisch muss biologischer Herkunft sein. Produkte aus Massentierhaltung sind aufgrund der Hormon- und Medikamentenbelastung nicht zu empfehlen. Darüber hinaus ist Massentierhaltung nicht mit dem Tierschutzgedanken zu vereinbaren. Innereien sind dabei zu bevorzugen. Sie weisen mit die höchste Nährstoffdichte aller Nahrungsmittel auf und sind um ein vielfaches günstiger als nährwertärmeres Muskelfleisch.

3. Prinzip: Bei jeder großen Mahlzeit ist auf eine hohe Nährstoffdichte bei gleichzeitig geringer Kaloriendichte zu achten. Ein hoher Gemüse- und Salatanteil ist Garant für dieses Prinzip.

4. Prinzip: Der Fertigungsgrad der Lebensmittel sollte so gering wie möglich gehalten werden. Verpackte Ware ist folglich zu minimieren, Frisches zu bevorzugen. Vermehrtes Kochen ist die Folge.

5. Prinzip: Die Anzahl der Mahlzeiten sollte bei maximal drei pro Tag liegen. Zwischenmahlzeiten (Snacks) sind zu vermeiden.

6. Prinzip: Bei verpackter Ware ist auf die Inhaltstoffe zu achten. Zu vermeiden sind Transfette so wie ein hoher Kohlenhydratanteil (in der Regel aus Zucker bestehend).

7. Prinzip: Regelmäßig zu verzehren sind:

- Fermentierte Lebensmittel aufgrund ihres hohen Anteils an Probiotika

- Alle Arten von Gemüsen und Salaten
- Fettiger Fisch mit hohem Omega-3-Gehalt
- Beeren, Samen und Nüsse als vollwertige Quelle an Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen

5.1.2 Fette

Fette sollten den Hauptenergielieferanten darstellen. Gesättigte und einfach ungesättigte Fette sind dabei als reine, ungefährliche Oxidationsquellen zu bevorzugen. Der Gesamtfettanteil sollte bei ca. 40 bis 60 % liegen. Das entspricht bei 2000 kcal ca. 80 g bis 120 g Fett/Tag. Mehrfach ungesättigte Fette sind auf 4 % kcal-Anteil zu reduzieren. Dazu ist ein vollständiger Verzicht auf pflanzliche Samenfette notwendig.

Zu bevorzugende Fettquellen sind:

- Fettiger Fisch und Fleischsorten und deren Fette wie bspw. Schmalz
- Butter
- Sahne
- Olivenöl
- Fette tropischer Pflanzen:
 - Kokosfett
 - Palmfett
 - Avocadofett

5.1.2.1 Omega-3-Fette

Der so wichtige Anteil an Omega-3-Fetten innerhalb unserer Ernährung sollte zuallererst über den Verzehr von fettigen Fischen gewährleistet sein. Bezüglich der Interventionen einer Substitution mit Omega-3-Präparaten ist die Datenlage sehr heterogen. Angesichts des nebenwirkungsarmen Profils einer solchen Substitution bei möglicherweise hohem entzündungshemmenden Potential ist ein individueller Substitutionsversuch gerechtfertigt.

Fazit: Substitutionsversuch mit einem Produkt mit hohem DHA-Anteil

5.1.3 Protein

Der Proteinanteil liegt weltweit in etwa bei 20 % und ist somit deckungsgleich mit dieser Empfehlung. Eier sind dabei gesondert zu erwähnen. Im Zuge der Cholesterinhysterie sind sie zu Unrecht als gesundheitsschädigend verdächtigt worden. Jüngere Untersuchungen weisen dem täglichen Verzehr mehrerer Eier einen kardioprotektiven Einfluss nach (440). Darüber hinaus ist Eigelb einzigartig in seiner Funktion als Cholin-Lieferant. Cholin ist ein wichtiges Element unseres Acetylcholins und Dreh- und Angelpunkt des Entgiftungsstoffwechsels der Leber (441).

Zu bevorzugende Eiweißquellen sind:

- Fettiger Fisch und Fleischsorten sowie Innereien
- Eier
- Milchprodukte

5.1.4 Kohlenhydrate

Die historisch pauschale Empfehlung, Kohlenhydrate gegen Fett auszutauschen, ist vermutlich einer der Gründe der weltweiten Adipositasepidemie und der damit eng korrelierten Herzinfarkttraten (139,442). Die Gesamtmenge an verzehrten Kohlenhydraten sollte innerhalb einer Normalbevölkerung 150 g nicht übersteigen. Dabei ist auf die glykämische Last zu achten.

Zu bevorzugende Kohlenhydratquellen sind:

- Kartoffel, Süßkartoffel
- Weißer Reis
- Kohlenhydrathaltige Gemüse wie beispielsweise Karotten
- Früchte und Beeren

5.1.5 Zucker

Der Zuckerverzehr ist zu minimieren. Dies hat zum einen die Komponente des bewussten direkten Verzichts. Beinhaltet aber auch die Notwendigkeit, Lebensmittelzusätze auf versteckte Zucker hin zu überprüfen. Mit dem sogenannten Birkenzucker oder auch Xylit genannt, steht ein kristalliner vollwertiger Zuckerersatz zu Verfügung.

5.1.6 Glutenhaltige Nahrungsmittel

Die Verdachtsmomente gegen glutenhaltige Nahrungsmittel wiegen schwer. Sie sind möglicher Mitverursacher einer MS-Erkrankung. Darüber hinaus können sie für eine permanente Entzündungsreaktion verantwortlich sein. Und letztlich haben glutenhaltige Nahrungsmittel einen der höchsten prozentualen Kohlenhydratanteile. Aus sogenannten Getreideersatzmehlen, wie beispielsweise dem Buchweizenmehl, hergestellt, stehen dem Konsumenten alle ihm bekannten Backwaren alternativ zur Verfügung.

Fazit: Glutenhaltige Nahrungsmittel sind zu vermeiden.

5.1.7 Paläoernährung

Die Paläoernährung berücksichtigt all die hier angeführten Prinzipien. Sie ist zudem beginnend wissenschaftlich untersucht und hat sich dabei als ungefährlich und wirksam – zumindest in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen erwiesen.

Fazit: Eine Paläoernährung ist zu empfehlen

5.1.8 Ketogene Diäten

Ketogene Diäten werden zunehmend im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen erforscht. Ein *Nature Review* ist in Bezug auf die einzigartigen entzündungshemmenden Eigenschaften dieser Ernährungsform vielsagend wie folgt betitelt: „Starving inflammation“ (443). In Bezug auf MS bieten Vorabveröffentlichungen viel Anlass zur Hoffnung.

Fazit: Eine ketogene Diät kann als Intervention individuell getestet werden.

5.2 Körperliche Aktivität

Der allgemeine gesundheitsfördernde Einfluss körperlicher Aktivität ist unbestritten (267,275).

Die Wirkmechanismen sind gut untersucht und weisen auf einen profunden systemischen Einfluss hin. Dieser Einfluss auf eine MS ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Die bisherigen Untersuchungen und Ergebnisse sind sehr heterogen. Dennoch ist es mit den überwiegenden Arbeiten gelungen, auf jedes untersuchte Symptom mehr oder weniger stark Einfluss zu nehmen. Schädliche Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. Die wichtigste Botschaft lautet somit:

Der Betroffene kann mit Sport seine Krankheit beeinflussen.

Aus den bisherigen Publikationen konkrete Empfehlungen abzuleiten, ist aufgrund der heterogenen Untersuchungen allerdings schwierig. Es zeichnet sich aber ab, dass allgemeine Prinzipien, die auch für nicht Erkrankte gültig sind, gelten:

300 Min Bewegung und mindestens zweimal pro Woche Widerstandstraining.

Die Intensität muss hoch genug sein und es muss kontinuierlich gearbeitet werden.

So konnte beispielsweise mit einem simplen Gerätetraining bestehend aus fünf Übungen für die untere Extremität über 12 Wochen mit sich sukzessive steigenden Widerständen relevante Funktionsparametern wie Treppensteigen, Stuhlaufstehen oder Gehgeschwindigkeit signifikant verbessert werden. Die Intensität wurde soweit gesteigert, bis die Übung trotz maximaler Anstrengung nur noch 8mal wiederholt werden konnte (444).

Zudem ist es aufgrund der Stoffwechselaktivität der Muskulatur und deren Stellenwert für die Funktionsparameter zwingend notwendig, die Muskelmasse aufrecht zu erhalten. Der Stellenwert von Widerstandstraining spiegelt sich auch in den offiziellen allgemeinen Empfehlungen wieder (267,275).

Bei fortgeschrittenem Behinderungsgrad muss ein Training, wie die Hamburger Arbeitsgruppe demonstriert hat, an die Bedürfnisse angepasst werden (297). Krafttraining und Ausdauertraining sind dann stärker geräteabhängig und personalintensiver. Das unterstreicht die Notwendigkeit, so früh wie möglich nach Erhalt der Diagnose mit dem Sport zu beginnen.

Aufgrund der Übertragbarkeit der für die Allgemeinheit geltenden Empfehlungen können sich MS-Erkrankte beispielsweise an den australischen Leitlinien orientieren, die hier exemplarisch veranschaulicht werden (s. Abb. 9):

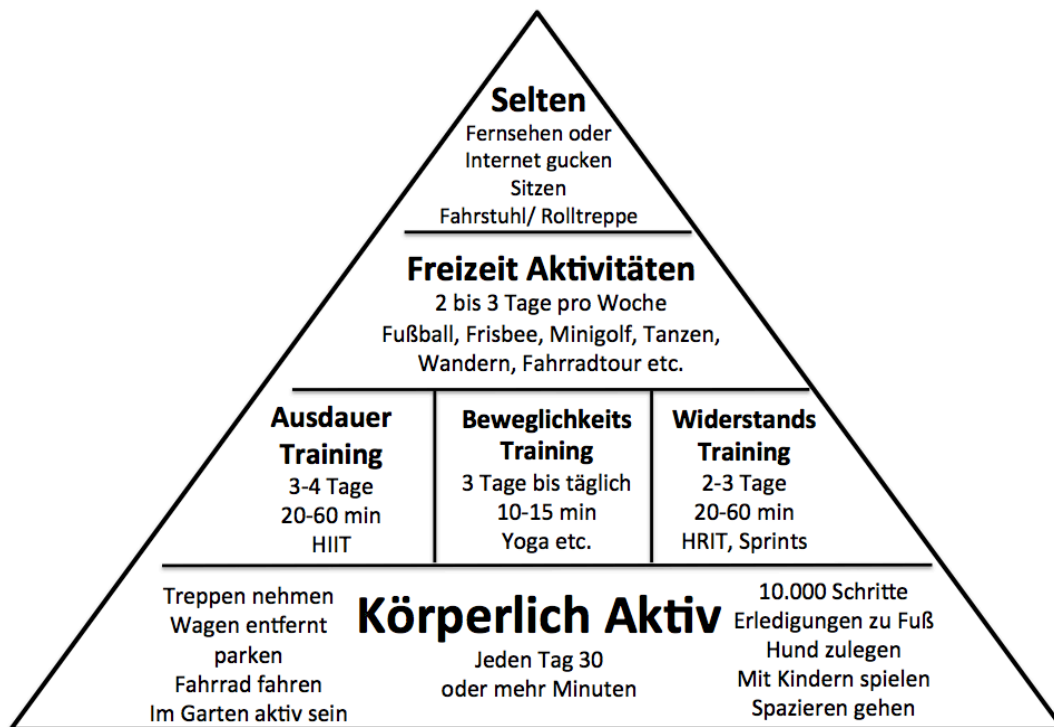


Abb. 9: Pyramidale Darstellung der empfohlenen wöchentlichen körperlichen Aktivität gemäß der australischen Gesundheitsleitlinien (267) modifiziert durch D. Lemke

Die Basis wird durch die unspezifische Aktivität gebildet. Dabei ist der Alltag so auszurichten, dass es vermehrt zu natürlicher Bewegung kommt. Dies beinhaltet einfachste Dinge, wie auf den Wagen zu verzichten oder absichtlich weiter vom Ziel entfernt zu parken, Treppensteigen zu bevorzugen, sich einen Hund oder Garten zuzulegen.

Die zweite Stufe der Bewegungspyramide besteht aus zu planenden Ausdauer-, Kraft- und Beweglichkeitssporteinheiten. Beim Ausdauertraining gibt es neben der niedrigintensiven Dauerbelastungsmethode mittlerweile belastbare Daten, dass ein hochintensives Intervall-Training (*HIIT-High Intensity Intervall Training*) von insgesamt dreimal 2 Minuten pro Woche vergleichbare bis bessere metabolische Anpassungen zur Folge hat als ein dreimal wöchentliches Ausdauertraining über 45 Min (445). Alles was dazu benötigt wird, ist ein Fahrradhometrainer.

Weitere Einheiten sind das Widerstandstraining und das Beweglichkeitstraining, wobei 10-Minuten-Programme schon ausreichend sein können.

Beim Widerstandstraining gilt:

- auch 20-Minuten-Einheiten sind wirksam

- der Widerstand sollte aber mindestens 70 % betragen
- ausreichend lange Pausen zwischen den Sätzen (mind. 3 Min.)
- freie Gewichte sind zu bevorzugen
- so wenig wie möglich isoliertes Maschinentraining
- Sprints zählen aufgrund der hohen Intensität ebenfalls zum Widerstandstraining

Die 3. Stufe zielt darauf ab, seine Freizeitaktivitäten gezielt auf Bewegung auszurichten.

In der letzten Sparte, die nicht förderliche Verhaltensweisen auflistet, ist besonderes Augenmerk auf das individuelle Sitzverhalten zu richten. Die allgemeinen Empfehlungen beinhalten, nicht mehr als 2 Stunden am Tag zu sitzen und vor allem regelmäßige Pausen vom Sitzen zu berücksichtigen. Flexible Stehschreibtische rücken dabei zunehmend in den Fokus der Gesellschaft. Hilfreich kann auch eine spezielle Software sein, die alle 30 Min. den Computer blockiert und den User zum Aufstehen motiviert.

5.3 Stress

Der Einfluss von Stress, unabhängig seiner Qualität, auf unsere Gesundheit ist unbestritten. Der Einfluss von Techniken mit dem Ziel, weniger den Stress selbst, als die subjektive Wahrnehmung eines jeden Einzelnen von Stress zu verändern, ist ebenso evident. Den Stellenwert einer solchen veränderten Wahrnehmung exakt anzugeben, ist nicht möglich. In Bezug auf MS gilt: Sowohl die Interventionen als auch deren Effekte sind sehr heterogen. Zu berücksichtigen ist ferner, dass sich alle Verfahren als nebenwirkungsarm herausgestellt haben. Somit gilt:

Der Betroffene kann mit mentalen Techniken auf seine Krankheit Einfluss nehmen!

Welche Maßnahme die wirksamste ist, kann auf Basis der veröffentlichten Daten nicht benannt werden. Verhaltenstherapie hat sich in der qualitativ hochwertigsten Studie als wirksam erwiesen. Achtsamkeitstraining wurde in Bezug auf MS beginnend untersucht, ist wiederum einfach und kostenarm erlernbar und dauerhaft anwendbar. Traditionelle Meditation ist allgemein gut untersucht und hat sich als sehr effektiv bezüglich Angst, Depression, Stressreduktion, Schlaf, Gedächtnis, Exekutivfunktionen und die allgemeine Lebensqualität erwiesen (446,447). Eine Übertragbarkeit auf das MS-

Kollektiv scheint möglich. Achtsamkeitstraining und Meditation bedürfen einer täglichen Praxis, wobei allerdings schon wenige Minuten am Tag ausreichend sind.

Empfohlen werden kann:

- Verhaltenstherapie: 10 Einheiten stellen eine zumutbare Intervention dar und werden in Deutschland von den Krankenkassen bezahlt.
- Tägliche Praxis von Achtsamkeitstraining bzw. Meditation von mindestens einmal 5 Minuten pro Tag.

5.4 Vitamin D in Bezug auf Sonnenexposition

Gemäß der bis dato veröffentlichten klinischen Studien gibt es ausreichend Hinweise, dass hohe Dosen an Vitamin D eine krankheitsbeeinflussende Wirkung besitzen.

Darüber hinaus gibt es sichere Hinweise einer Wirkung auf die sogenannten Komorbiditäten. Einen konkreten Serumwert oder eine konkrete Substitutionsmenge an Vitamin D zu benennen, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch spekulativ. Allerdings konnten die meisten Arbeiten erst ab einem Serumspiegel von über 30 ng/ml 25-Hydroxyvitamin-D eine verminderte Krankheitsaktivität darstellen.

An dieser Stelle erwähnenswert sind ebenfalls neue Forschungsergebnisse in Bezug auf die individuelle Vitamin D Sensitivität (448). Das Konzept des „Personal Response Index“ beruht auf der Überlegung, dass individuelle genetische und/oder epigenetische Veränderungen des Vitamin D Rezeptors eine unterschiedliche Reaktionsfähigkeit des Zellstoffwechsels bewirken, woraus unterschiedliche Antworten auf eine Vitamin D Zufuhr resultieren. Der Umfang einer wirkungsvollen Vitamin D Supplementation ist daher nicht nur von der Höhe des gemessenen Vitamin D Spiegels alleine, sondern zusätzlich von dem individuellen „Vitamin D Response Index“ abhängig. Mit diesen Überlegungen bekommt nicht nur die seit Jahren geführte Diskussion über die empfehlenswerte Dosierung von Vitamin D im Rahmen der Supplementation eine neue Dimension. Vielmehr findet sich in diesem Ansatz auch eine mögliche Erklärung für „Therapie Versager“ im Rahmen von kontrollierten Studien.

Da Vitamin D sehr nebenwirkungsarm ist, kann der anzustrebende Spiegel sicherheitshalber mit mehr als 40 ng/ml beziffert werden.

Dazu ist es zunächst empfehlenswert in den Monaten mit ausreichender UVB-Strahlung, März bis September, seinen Vitamin-D-Bedarf über die Sonneneinstrahlung

sicherzustellen. Dabei sind kurze intensive Expositionen mit großer Körperoberfläche zu bevorzugen. Dabei gilt eine halbe minimale Erythemdosis als Richtwert. Die minimale Erythemdosis ist die individuelle Zeit, in Abhängigkeit des Hauttyps und des Bräunungsgrades, bei welcher die Haut mit einem Erythem reagiert. Bis zur Exposition darf kein Sonnenschutz aufgetragen werden. Dabei gilt, dass Sonnenbrände in jedem Fall zu vermeiden sind. Mit zunehmender Bräunung vergrößert sich die minimale Erythemdosis und somit auch die zur auszeichnenden Vitamin-D-Produktion benötigte Expositionsdauer. Um die Intensität zu gewährleisten, ist es jenseits der Sommermonate notwendig, sich um die Mittagszeit herum zu exponieren. Im Hochsommer genügt der Vor- oder Nachmittag.

In den übrigen Monaten ist eine Substitution notwendig. Die Dosis ist mit anfänglichen Bluttests individuell zu ermitteln, dürfte aber mindestens 5000 IE D₃ pro Tag betragen. Tägliche Einnahmen sind anstelle von wöchentlichen oder gar monatlichen zu bevorzugen.

5.5 Schlaf

Grundsätzlich gelten auch für MS-Patienten die wesentlichen Verhaltensweisen einer Basisschlafhygiene. Nachzulesen beispielsweise auf der Internetseite der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin als kostenloser Download in Form eines Ratgebers (449):

Auf „*chriskrasser.com*“, einem Gesundheitsblog mit exzellent recherchierten, evidenzbasierten Empfehlungen zu relevanten Themen, ist eine sehr praktische Anleitung zu einer besseren Schlafhygiene verfügbar (450):

1. Künstliches Licht mit hohem Blaulichtanteil ist am späten Abend zu vermeiden. Schon geringste Lichtquellen sind geeignet, die Melatoninsynthese zu unterbrechen. Bei physiologischer zirkadianer Rhythmik kommt es ab 18:00 zu messbaren Melatoninkonzentrationen im Serum. Künstliche Lichtquellen mit hohem Blaulichtanteil beinhalten Computer, Smartphones oder Tablets ohne Blaulichtfilter. Schließt aber auch Fernsehen und intensive Raumbelichtung mit ein. Alternativ ist eine Brille mit Blaulichtfilter zu empfehlen, eine Methode, die eine Suppression der Melatoninsynthese sicher verhindert (451).

2. Aus schlafarchitektonischer Sicht ist es günstig, die täglich benötigte Menge an Kohlenhydraten am Abend zu verzehren, was wiederum in höheren zerebralen Tryptophankonzentrationen mündet.
3. Darüber hinaus erscheint eine hohe Lichtexposition am Vormittag, also der Aufenthalt im Freien für ca. 20 Min, für die lichtinduzierte Triggerung der zirkadianen Rhythmik von großer Wichtigkeit zu sein. Natürliches Licht erreicht bis zu 30.000 Lux, künstliches Indoorlicht nur bis zu 300.
4. Der Schlafplatz ist kühl zu gestalten. Eine nächtliche Absenkung der Körpertemperatur ist neben dem Melatoninsignal der zweite wichtige schlafanstoßende Stimulus. Der Schlafraum ist also nicht zu beheizen.
5. Der Schlafplatz ist dunkel zu gestalten. Ein dunkler Raum ergibt sich bereits aus Punkt 1. Schon geringste Lichtquellen (LED-Diode) sind ausreichend, die Schlafarchitektur zur stören.
6. Sport ist eine der wichtigsten Maßnahmen den schlafstörenden „*level of arousal*“ abzubauen und ein körperliches Bedürfnis für Schlaf zu schaffen. Sport fördert die Schlafqualität und ist bezüglich der Insomnie ähnlich effektiv wie eine Pharmakotherapie.
7. Stressmanagement zur Down-Regulierung des Sympathikus durch die gängigen Entspannungsmethoden wie Yoga, Meditation etc..
8. Die benötigte Schlafmenge ist individuell. Im Schnitt liegt sie bei 8 Stunden. Eine gute Schlafhygiene beinhaltet einen terminierten Zeitpunkt im Bett, der in Abhängigkeit der Weckzeit gewählt wird. Die Regel lautet: Weckzeit minus individuell benötigter Schlafzeit gleich Einschlafzeit unter der Maßgabe bereits 20 Min vorher schlafbereit im Bett zu liegen.

Aufgrund der hohen Inzidenz an Schlafstörungen sollten alle MS-Patienten einer speziell auf diese Störungen abzielende Anamnese unterzogen werden. Braley und Boudreau (s.o.) empfehlen den *Insomnia Severity Index* als grundsätzliches Screening Tool (404). Selbstverständlich stellt auch die Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin etliche deutschsprachige Fragebögen zum kostenlosen Download zur Verfügung (452). Ein mögliches Pendant wäre dort beispielsweise die Regensburger Insomnie Skala.

Ein weiteres wichtiges Augenmerk gilt der Restless-Legs-Symptomatik und der obstruktiven Schlafapnoe. Während ersteres sicher anamnestisch erfasst werden kann, ist es bei letzterer unter Umständen sinnvoll oder vielleicht unverzichtbar, den Patienten eine Polysomnographie zu empfehlen. Zur Diagnose und Behandlung dieser Störungen sei auf die entsprechenden Leitlinien verwiesen. Nur ein Hinweis sei an dieser Stelle erlaubt: Eine Gewichtsreduktion von 10 bis 15 % bei obstruktiver Apnoe führte laut den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin bei Männern zu einer 50%igen Reduktion der Symptomatik (453).

Ob MS-Patienten Schichtarbeit verrichten sollten, könnte in Abhängigkeit der vorliegenden Störung diskutiert werden. Zur regelmäßigen Synchronisation des zirkadianen Rhythmus sind regelmäßige lichtintensive Aktivitäten wie Wandern oder Camping- und Strandurlaube zu empfehlen.

Darüber hinaus haben folgende Nahrungsergänzungsmittel schlafverbessernde Eigenschaften (450):

- Magnesium, vor allem am Abend
- Substrate der Melatonin synthese wie L-Tryptophan oder 5-HTP
- Melatonin
- Taurin
- Glycin

5.6 Rauchen

Jeder an MS erkrankte Patient sollte über die möglichen krankheitsexazerbierenden Folgen eines fortgesetzten Tabakmissbrauchs aufgeklärt werden. Der Mensch ist selbstbestimmt, aber Entscheidungen sollten auf Information basieren.

6 Das spezifische Konzept *Overcoming Multiple Sclerosis (OMS)* in Australien

Overcoming Multiple Sclerosis ist eine gemeinnützige Organisation mit Sitz in Australien (454). Sie wurde von Prof. Jelinek vor mehr als 15 Jahren gegründet, um das von ihm entworfene, sekundär prophylaktische komplexe Lifestyle-Konzept der Öffentlichkeit kostenlos zur Verfügung zu stellen. Prof. Jelinek ist u.a. Lehrstuhlinhaber und Professor für Neuroepidemiologie an der Universität Melbourne und Herausgeber eines großen wissenschaftlichen Medizinjournals. Nachdem bereits seine Mutter 1981 an Multipler Sklerose verstorben ist, beschloss Prof. Jelinek - 1999 selbst mit der Diagnose konfrontiert - seinen Lebensstil hinsichtlich gewisser Risiko- und Lifestyle-Faktoren grundsätzlich zu ändern. Seiner Kurzbiographie ist zu entnehmen, dass er seitdem von weiteren MS-Schüben verschont geblieben ist (455). Mit wissenschaftlicher Literatur vertraut, ging seiner Lifestyle-Modifikation eine intensive Recherche der bis dato veröffentlichten Literatur voraus, welche die Grundlage für das heutige OMS-Konzept bildet. Gemäß der OMS-Website (456) besteht das komplexe Programm im Wesentlichen aus diätischen Maßnahmen, mit weitestgehendem Verzicht auf:

- Gesättigte Fetten in Form von Milch- oder Fleischprodukten oder Kokosnussfett, Palmfett, Schweineschmalz
- Backwaren, es sei denn fettfrei
- frittiertes Essen
- Eigelb
- Fast Food
- Mayonnaise und Margarine

Die Konzentration liegt auf:

- Früchte und Gemüse
- Getreide jeglicher Art
- Samen und Nüsse

- Fisch und Meeresfrüchte
- Hülsenfrüchte
- Milchersatzprodukte wie Sojamilch, Reismilch oder Mandelmilch
- Eiweiß

Zusätzlich supplementiert werden:

- Omega-3-haltiges Fischöl bzw. Leinsamenöl, 20g pro Tag oder frischer Fisch
- Vitamin B12 falls notwendig
- Vitamin D mit einer Dosis von 5000IE pro Tag, Zielwert sind 60 ng/ml

Änderung der Lebensführung sind:

- vermehrtes Sonnen
- Meditation, 30 min pro Tag
- körperliche Betätigung, 30 min pro Tag

Verbreitung findet das OMS-Programm über MS-Gesellschaften und Selbsthilfegruppen, über lokale Zeitungen und ein 2010 herausgegebenes Buch sowie der Website der Gesellschaft. Zu Beginn des Programms steht eine 5tägige Schulung aller relevanten Modifikationen im Rahmen eines Retreats.

Zur wissenschaftlichen Evaluation des Programms wurden von 2002 bis 2008 188 Teilnehmer in eine longitudinale Beobachtungsstudie eingeschlossen. Mit Hilfe des MSQOL-54 wurde die Health-related quality of life zu Beginn der Schulung, nach einem Jahr und nach 2,5 Jahren unter den Erkrankten erfasst und die Ergebnisse 2010 publiziert (457).

Das Retreat beinhaltet Schulungseinheiten über Ernährung, körperliche Betätigung, optimales Sonnenverhalten, Stressmanagement und tägliche Entspannungsübungen in Form von Meditation, Yoga oder Qigong. Die Teilnehmer wurden angehalten, in Zukunft eine vollwertige, im Wesentlichen an Swank angelehnte Diät mit viel Fisch und weitest gehendem Verzicht auf gesättigte Fette, mit bis zu 20 g an Omega-3-Fettsäuren in Form von Fisch- oder Leinsamenöl oder einer Äquivalenzdosis an Fisch einzuhalten. B-Vitamine je nach Bedarf, 15 Min. tägliches Sonnen oder im Winter bis zu 5000 IE

Vitamin D täglich mit einem optimalen Serumwert von 150 nmol/l (60 ng/ml) 25(OH)D₃ sowie eine tägliche Praxis von 30 Min. Meditation und Sport komplettieren das Programm. Die Empfehlung zur Medikation entsprach den damaligen offiziellen Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften.

58 % (109 Teilnehmer) haben den Fragebogen zu mindestens 2 Zeitpunkten beantwortet. Für eine Auswertung nach 2,5 Jahren standen noch 55 komplette Datensätze zur Verfügung. Im Ergebnis konnte für die Bereiche „allgemeine Lebensqualität“ und „physische Gesundheit und mentale Gesundheit“ für beide Zeitpunkte signifikante Verbesserungen erzielt werden. Nach 2,5 Jahren war die allgemeine Lebensqualität von 68.4 auf 71.7, die physische Gesundheit um 10.3 Punkte auf 70.0 und die mentale Gesundheit von 66.9 auf 76.6 Punkte gestiegen. Die Autoren weisen darauf hin, dass sich keiner der Teilnehmer, für die ein vollständiger Fragebogen existiert, verschlechtert hat, was für eine chronisch progrediente Erkrankung recht ungewöhnlich sei.

2013 konnte dieselbe Autorengruppe eine um 2,5 Jahre erweiterte Analyse ihrer wachsenden Datenmengen publizieren und überblicken mit ihrer Evaluation somit einen Zeitraum von 5 Jahren (20). Von insgesamt 387 Retreat-Teilnehmern konnten 71 % mit einem vollständig ausgefülltem MSQOL-54 in die Beobachtung eingeschlossen werden. Für 165 (60 %) dieser Gruppe konnte auch nach 5 Jahren eine Befragung erhoben werden. Nach diesem Zeitraum waren alle Hauptdomänen des Fragebogens signifikant verbessert. Die Lebensqualität war um 19,5 %, die physische Gesundheit um 17,8 % und die mentale Gesundheit um 22,8 % gesteigert. Gawler und Jelinek et al. konnten somit weltweit erstmalig für MS-Patienten über einen solchen Zeitraum Ergebnisse publizieren, die auf eine Verbesserung der Lebensqualität in mehreren Bereichen hindeuten. In keiner MSQOL-54-Untergruppe kam es zu Verschlechterungen. Die Autoren schlussfolgern, dass ihre Arbeit den Einsatz sog. Non-Drug-Therapien wissenschaftlich stützt. Lifestyle-Modifikationen sollten ihrer Meinung nach Bestandteil eines jeden Behandlungsplans chronischer Erkrankungen sein.

Trotz der guten Daten bzgl. des möglichen positiven Einflusses multimodaler Therapieansätze innerhalb chronischer Erkrankungen, die das Team um Jelinek veröffentlichen konnten, war innerhalb der Mainstream-Medizin kein signifikanter Wechsel des wissenschaftlichen Fokus auf solche Therapieprogramme zu beobachten. Somit entschloss sich die Arbeitsgruppe um Jelinek et al. zum Aufbau einer weltweiten

Datenbank von MS-Patienten zur Analyse einzelner Lifestyle-Faktoren. 2013 wurde das Projekt in Form der *Health outcomes and lifestyle interventions in a sample of people with multiple sclerosis (HOLISM)* Studie vorgestellt und veröffentlicht (458). Mit Hilfe neuer Medien, wie Facebook oder Twitter und etlicher Internetseiten, wurden weltweit potentielle Teilnehmer ausgemacht und zu dem Projekt eingeladen. Per E-Mail erhielten sie – eine offizielle MS-Diagnose vorausgesetzt – einen 163 Punkte umfassenden Fragebogen – entnommen aus etablierten, evaluierten Fragebögen – bezüglich typischer Krankheitsdomänen, wie Behinderungsgrad, Komorbiditäten, Fatigue oder Depression. Darüber hinaus wurden die bereits beschriebenen Lifestyle-Faktoren und das Supplementierungsverhalten (s.o.) objektiviert bzw. mitevaluiert.

2.518 Personen wurden in diese Querschnittsstudie eingeschlossen, von denen 89 % den Fragebogen vollständig ausgefüllt haben. Es handelt sich hierbei also um die erste Internet-Querschnittserfassung von Gesundheits- und Lifestyle-Faktoren einer großen, weltweiten Schnittmenge von MS-Patienten. Nach Erfassung aller Daten wurden die Assoziationen und Korrelationen einzelner Faktoren und deren Einfluss auf die Krankheitsprogression isoliert und mit statistisch geeigneten Methoden in Form von Einzel- und Multivarianzberechnungen analysiert und in der Folge sukzessive hochrangig publiziert. Im Ergebnis unterstreichen die Einzelanalysen mit ihren entsprechenden Veröffentlichungen die Bedeutung und Wirkung jedes einzelnen Lifestyle-Faktors des multimodalen Ansatzes der Arbeitsgruppe um Jelinek.

Dokumentiert werden konnte die signifikant positive Korrelation einer Vitamin-D-Supplementierung mit einer HRQOL-Verbesserung sowie der Zusammenhang des geographischen Breitengrades des Wohnsitzes mit dem Grad der Behinderung, wobei bereits 1° geographische Abweichung in Relation zum Äquator mit einer deutlichen OR-Zunahme assoziiert war. Beispielsweise betrug der Unterschied des Grades an Abweichung bezüglich Wohnort zwischen der Gruppe mit dem leichtesten und der mit dem schwersten Behinderungsgrad lediglich 2,26°, was nicht mehr als 251 km entspricht (459).

Körperliche Betätigung ließ sich wiederum mit dem Grad der Behinderung und der allgemeinen Lebensqualität in Form von Energie, mentalem und gesundheitlichem Status und sozialem Interagieren, unabhängig vom Ausgangsbehinderungsgrad korrelieren (460). Ernährungsverhalten wies mit die höchsten Assoziationen zu

Lebensqualität und Behinderung auf (461). So war die mit dem HRQOL erfasste Lebensqualität bis zu 30 % erhöht.

Alkohol und Rauchen waren erwartungskonform mit einem schlechterem Outcome vergesellschaftet (462). Weitere Publikationen behandeln den positiven Einfluss der modifizierbaren Lifestyle-Faktoren auf die Fatigue (463) und Depression (464) sowie den Einfluss von Fischkonsum oder Fischöl-Supplementen auf den Grad der Behinderung und die Lebensqualität (465). Leinsamenöl konnte in dieser Analyse mit einer um 60 % verminderten Schubrate assoziiert werden.

Veröffentlicht 2015 in „Neurological Sciences“ und dort die meisten Faktoren zusammenfassend, konnte grundsätzlich die Teilnahme an einem multimodalem Lifestyle-Programm mit entsprechenden Gesamtqualitätssprüngen korreliert werden (466). Dabei betrug der Unterschied in der Odds Ratio zwischen der höchsten und schwächsten Compliance für die Fatigue ein 3fach erhöhtes Risiko und ein 10fach erhöhtes Risiko für Depressionen. Physische und mentale Bereiche des HRQOL waren um bis zu 20 Punkte niedriger.

7 Das spezifische multifaktorielle Life-SMS-Konzept in Deutschland

Life-SMS (Lebensstilstrategien bei MS) ist ein durch die Akademie für menschliche Medizin 2013 gegründetes Projekt, das im Wesentlichen das Jelinek-Konzept aufgreift, weiterentwickelt und für den deutschen und europäischen Raum modifiziert. Einer der Mitbegründer, Anno Jordan, ist Kernphysiker und selbst an Multipler Sklerose erkrankt.

Basierend auf umfangreichen Recherchen gehen auch diese Initiatoren von einer multifaktoriellen Genese chronischer Erkrankungen aus. Demnach können die modernen, traditionell monokausal ausgerichteten schulmedizinischen Konzepte nicht zielführend sein. Motiviert durch Prof. Jelineks Erfolge und der Hoffnung, die Patienten damit verbinden, stand der Entschluss fest, ein darauf aufbauendes Konzept im deutschsprachigen Raum zu entwerfen und zu etablieren. Hinter Life-SMS verbirgt sich, wie Jordan et al. in ihrer Veröffentlichung selbst schreiben, „...ein interdisziplinäres und internationales Expertennetzwerk von Forschern und Praktikern, das sich auf Basis des systemischen Verständnisses des Immunsystems die Entwicklung einer Methodik zur Selbsthilfe für MS-Betroffene zur Aufgabe gemacht hat.“ (467). Verbreitung findet das

Konzept über Seminare und Schulungen sowie durch ausführliche Life-SMS-Veröffentlichungen.

Weiter heißt es: „Das Wissen um die elementaren Zusammenhänge zwischen Lebensstileinflüssen und Krankheitsaktivität befreit die betroffenen Menschen aus ihrer „Opferrolle“ und gibt ihnen die Chance, aktiv auf ihre Gesundheit Einfluss zu nehmen.“ Dabei geben die Autoren zu bedenken, dass die moderne Prävention zu stark auf das Vermeiden von Schadfaktoren ausgerichtet ist. Dabei bleibt die Tatsache zu wenig berücksichtigt, dass unser Körper, vorausgesetzt er verfügt über genügend Schutzfaktoren, eine enorme Kompensationsfähigkeit aufweist. Somit gilt bei der Entstehung der Multiplen Sklerose ein Missverhältnis von zu vielen Schadfaktoren verbunden mit zu wenigen Schutzfaktoren als mitursächlich. Unter Schutzfaktoren verstehen die Autoren, ähnlich zu Jelinek, diätische Faktoren wie Mikronährstoffe oder essenzielle Fettsäuren aber auch Sonne, Schlaf, Arbeit, soziale Eingebundenheit oder Singen und Musik (467). Dabei ist die Wirkung eines einzelnen Parameters begrenzt, die Summe aber unter Umständen ausschlaggebend.

Unter Berücksichtigung der Arbeiten von Jelinek definieren Jordan et al. die 4-plus-1-Säulen (s. Abb. 10), die einen Körper in seinem Bestreben gesund zu sein stabilisieren (468).

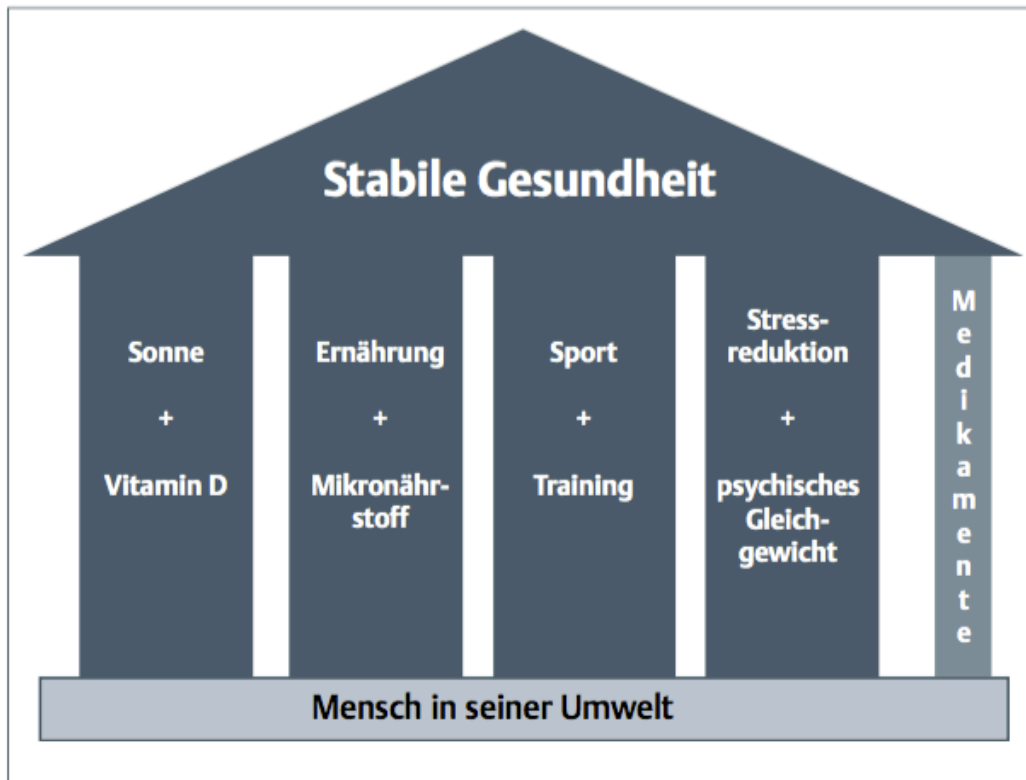


Abb. 10: 4-plus-1-Säulen-Konzept der Life-SMS-Initiative (aus (468))

Der Analogie folgend, wird eine stabile Gesundheit als Gebäude verstanden, das von mehreren Säulen getragen wird. Somit steht der Erhalt der Säulen bzw. deren Stärkung im Mittelpunkt des Life-SMS-Projekts. Innerhalb jeder Säule können die Betroffenen auf einen Maßnahmenkatalog zurückgreifen, mit dem zahllose Maßnahmen in Bezug auf MS beschrieben und bewertet wurden. Die Autoren weisen allerdings darauf hin, dass sich das Portal weiter im Aufbau befindet und noch vereinzelt Menüpunkte mit Beiträgen versehen werden müssen.

Mit der ersten Säule wird den Patienten ein differenzierteres Sonnenverhalten nahegelegt. Dabei weisen die Autoren auf eine hormonstimulierende Wirkung von Sonnenstrahlen jenseits des Vitamin D hin. Beispielsweise wird über die serotoninbildende Wirkung informiert (469). Darüber hinaus wird die UV-getriggerte Bildung von Urocaninsäure beschrieben, die ebenfalls über immunmodulierende Eigenschaften verfügen soll (469).

Große unbedeckte Hautoberflächen sollen ungefiltert im Rahmen eines geänderten Freizeitverhaltens für 10 bis 15 Minuten täglich exponiert werden. Sonnenbrände sind dabei zu vermeiden und die Haut ist sukzessive an die Strahlung zu adaptieren (468).

Bei fehlender Sonneneinstrahlung soll Vitamin D substituiert werden. Die Autoren beziehen sich auf ihrem Internet-Informationsportal im Wesentlichen auf die hier im Vitamin-D-Teil bereits geschilderten Fakten. Darüber hinaus weist man darauf hin, dass sowohl für Interferon-beta als auch für Natalizumab (Tysabri®) eine verstärkte immunmodulatorische Wirkung bei gleichzeitigem Vitamin-D-Serumspiegel von 20 ng/ml zu erwarten ist (470). Der anzustrebende Vitamin-D-Serumspiegel wird auf 40 bis 60 ng/ml beziffert, der alle 3-6 Monate inklusive einer Kalziumkontrolle bestimmt werden sollte. Bezüglich der Substitution wird als Faustregel in den Wintermonaten für eine 70 kg schwere Person eine tägliche Einnahme von 4000-5000 I.E. empfohlen (471).

Die zweite Säule beinhaltet eine Ernährungsmodifikation. Dabei liegt der Fokus auf frischen, mikronährstoffreichen, natürlichen und nicht industriellen Lebensmitteln. Auf dem Life-SMS-Internetportal heißt es u.a.: „...gestrichen sind hiermit Kuhmilch ..., Industriemehle, modifizierte Stärke, Industriezucker, Margarine sowie Dosen- und Fertigfutter.“ (472).

Darüber hinaus soll auf eine zucker- und kohlenhydratarme Kost geachtet werden. Die Autoren verweisen auf den Zusammenhang zwischen der wachsenden Inzidenz an Insulinresistenzen und deren Folgen für eine MS-Erkrankung. Die Autoren führen folgende Mechanismen an: „Myelinisierungsprozesse sind gestört, der oxidative Stress nimmt zu, DNA- und RNA-Synthesen sind gestört, die Zellapoptose steigt an und der Proteintransport und -abbau sind fehlerhaft. Eine fortschreitende Schädigung der Nervenzellen und der Myelinscheiden ist nicht zu vermeiden.“ Gemessen am EDSS-Wert ist ein höherer Ausprägungsgrad der Erkrankung eng mit einer Insulinresistenz korreliert. Empfohlen wird eine Umstellung auf Lebensmittel mit einem niedrigen glykämischen Index. Insbesondere der Verzehr von Glukose bzw. Saccharose sowie industriell hergestellter Fruchtzucker soll eingeschränkt werden. Stattdessen empfiehlt man eine Ernährungsergänzung mit Kokosöl und ggf. mit D-Galaktose (473).

Informationen über einzelne Lebensmittel können jeweils mit Hilfe eines Dropdown-Menüs aufgerufen werden. Zu folgenden Lebensmitteln bzw. Lebensmittelgruppen sind Informationen abrufbar (Stand 2017):

- Eier: mit der Empfehlung zur Reduktion

- Fisch bzw. Omega-3: Fisch soll mindestens viermal pro Woche verzehrt werden, alternativ wird eine Substitution mit Omega-3 vorgeschlagen
- Fleisch: empfohlen wird ein maßvoller Verzehr, beispielsweise als Sonntagsbraten mit Fleisch ausschließlich aus natürlicher Weidehaltung
- Getreide bzw. Gluten: hier empfehlen die Autoren einen weitestgehenden Verzicht bzw. einen Auslassversuch über 4 Wochen mit anschließender Evaluation. Alternativ zum vollständigen Verzicht wird der Erkrankte angehalten, sein eigenes Brot mit selbst gemahlenem Bio-Getreide herzustellen
- Hülsenfrüchte sollen in geschälter und gekochter Form verzehrt werden
- Kaffee: mit einer Empfehlung zum regelmäßigen Verzehr. Die Autoren verweisen zum einen auf eine Beobachtungsstudie, nach der ein täglicher Verzehr von 4 bis 6 Tassen Kaffee für das Risiko an MS zu erkranken um das 1,5fache verringert ist. Zum anderen war ein regelmäßiger Kaffeeverzehr bei einer Gruppe mit schubförmig remittierender MS (RRMS) mit einer geringeren Krankheitsprogredienz assoziiert. Als möglicher Pathomechanismus wird eine durch Koffein verminderte Adenosin-Rezeptoraktivität genannt, die eine geringere Migration von T-Zellen in das zentrale Nervensystem zu Folge haben soll, was wiederum in eine verminderte Schubrate mündet (474).
- Milch: mit der eindringlichen Empfehlung, vollständig auf Milch zu verzichten. Das Internetportal verweist an dieser Stelle auf die molekulare Mimikry von Milchproteinen und dem menschlichen Myelin mit der Folge einer autoimmunen Antikörperbildung gegen die körpereigene axonale Isolationsschicht. Alternativ wird der Verzehr von kleinen Mengen an Ziegenmilch empfohlen (475).
- Kohlenhydrate, Zucker (s.o.)

Der nächste Themenkomplex innerhalb der Ernährungssäule widmet sich den Fetten. Einer Übersicht nach beziehen sich die diätischen Empfehlungen hinsichtlich der Fette zunächst auf die von Swank entwickelten Ernährungsvorgaben, die weiter oben bereits unter der *Swank-Diät* beschrieben wurden. Allerdings geben die Autoren zu bedenken, dass die positiven Daten der Swank-Diät erheblichen Confoundern unterliegen und nicht zwangsläufig mit einer Gesamtfettreduktion auf 15 bis 20 g zusammenhängen

müssen. Im Folgenden werden einfachste Grundlagen der Lebensmittelfett-Terminologie erläutert. Dann wird der Interessierte auf die entzündungsfördernde Wirkung von Omega-6-Fetten und der Arachidonsäure hingewiesen. Stattdessen werden die langkettigen Omega-3-Säuren empfohlen. Als geeignete Quellen werden die sogenannten fettigen Hochseefische in Form von Thunfisch, Makrele, Hering oder Lachs genannt. Als weniger geeignet werden Karpfen und Forelle gelistet. Als pflanzliche Fettquellen werden die Alpha-Linolensäure-haltigen (ALA-haltigen) Lein- oder Rapsöle geführt, wobei Leinöl mit einen ALA-Gehalt von 57 % favorisiert wird (476). Darüber hinaus wird auf experimentelle Daten hingewiesen, nach denen kurzkettige Fettsäuren, insbesondere die Propionsäure, möglicherweise immunregulatorisch wirken. Der vermutete Pathomechanismus besteht aus einer Aktivierung der T-Regulatorzellen. Physiologisch entsteht Propionsäure beim Verstoffwecheln von Ballaststoffen durch im Dickdarm angesiedelten Bakterien. Insbesondere dem Natriumpropionat, ursprünglich zur Konservierung von Lebensmitteln verwandt, wird eine entzündungshemmende Wirkung zugesprochen. Die Autoren können aufgrund der rein experimentellen Daten noch keine Empfehlung aussprechen (477). Eine allerdings eindeutige Negativempfehlung ergeht gegen die sogenannten Transfette, die es in jeden Fall zu vermeiden gilt.

Zwei weitere Themenkomplexe widmen sich den Mikronährstoffen und den sekundären Pflanzenstoffen. Betroffene erhalten hiermit Grundlageninformationen und Empfehlungen hinsichtlich etlicher Nahrungsergänzungsmittel. Unter dem Menüpunkt Mikronährstoffe werden mittels Dropdown-Menü Acety-LCarnitin, Alpha-Liponsäure, Aminosäuren, B-Vitamine, Coenzym Q10, Enzyme, Glutathion, Grüntee-Extrakt (EGCg), Magnesium, Multivitamine, Selen, Vitamin B12, C, E&A und Zink aufgeführt. Bei den sekundären Pflanzenstoffen werden Kurkuma, Grüntee-Extrakt (EGCg), Schwarzkümmel, Weihrauch und andere gelistet. Die Grundlagen zu annähernd allen Nahrungsergänzungsmitteln beinhalten Informationen bezüglich Hintergrund, Gewinnung, Pathomechanismus, Bezug zu MS-relevanten Studien und Verzehrempfehlungen und symbolisieren eindrucksvoll das Wesen des anfänglich erwähnten Maßnahmenkataloges.

Die dritte Säule verweist auf die Notwendigkeit einer regelmäßigen körperlichen Betätigung in Form von Sport bzw. Training. Im Vergleich zu Naturvölkern beträgt

unser durchschnittlicher Bewegungsradius nur noch wenige Meter. Jordan et al. erinnern dabei an die gut untersuchten, entzündungshemmenden Eigenschaften von muskulärer Arbeit (468). Darüber hinaus werden andere Aspekte wie Fatigue, Paresen oder Spastizität positiv beeinflusst. Innerhalb des Informationsportal Life-SMS wird zwischen Sport und Bewegung unterschieden. Das Dropdown-Menü führt unter Bewegung Informationen zu Feldenkrais, Qi Gong, SOWIE-Therapie, Tai Chi und Yoga auf. Unter Sport sind Ausdauer und Bogenschießen gelistet.

Die vierte Säule thematisiert das psychische Gleichgewicht und ein dazu notwendigerweise zu optimierender Umgang mit Stress. „Glück und die Ausschüttung positiver Botenstoffe hängen vor allem mit innerer Ruhe, Selbstbewusstsein und Vertrauen in die Zukunft zusammen.“ (468).

Die Autoren deklarieren diesen Faktor als höchst komplex bei gleichzeitig größter Unschärfe und verweisen auf Methoden der Achtsamkeit und Meditation, Alexandertechnik, Bindungsenergetik, Visualisierungstechniken, Psychotherapie und andere Verfahren. Es sind somit laut der Autoren Maßnahmen gelistet und erläutert, die negativen Stress ausgleichen können und dem Körper und der Psyche die „notwendige Ausgewogenheit bringen“ (468).

Grundsätzlich wird darauf hingewiesen, dass alle vier Säulen nicht gegeneinander kompensierbar sind und jede einzeln Anwendung finden soll (468).

Die fünfte und letzte Säule repräsentiert die Pharmakotherapie den aktuellen Leitlinien entsprechend.

Neben den hier skizzierten Säulen sind weitere Beiträge und Reviews mit Hilfe von Dropdown-Menüs unter den Menüpunkten Umwelt und Heilkunde platziert.

Das Life-SMS-Konzept mit seinen Säulen der Gesundheit basiert somit auf einem Maßnahmenkatalog, der sich auf eine umfangreiche, von den Autoren und deren Team gesichteten wissenschaftlichen und in Peer-Review Journals veröffentlichter Literatur stützt. Allein im Zeitraum von 2007 bis 2015 wurden zu den Themen MS und Vitamin D 579, zu MS und Antioxidantien 342, MS und Training 833 sowie MS und Psyche 1671 Artikel veröffentlicht. Einzig ein allumfassendes multifaktorielles Behandlungskonzept stand dem deutschsprachigen Raum bisher noch nicht zu Verfügung.

Im Unterschied zum OMS-Projekt wird eine spezifische moderne Diagnostik die Basis für ein individuelles Behandlungskonzept bilden. Abb. 11 zeigt eine Übersicht der diagnostischen Verfahren, die im Rahmen der individuellen Behandlung Anwendung finden sollen.

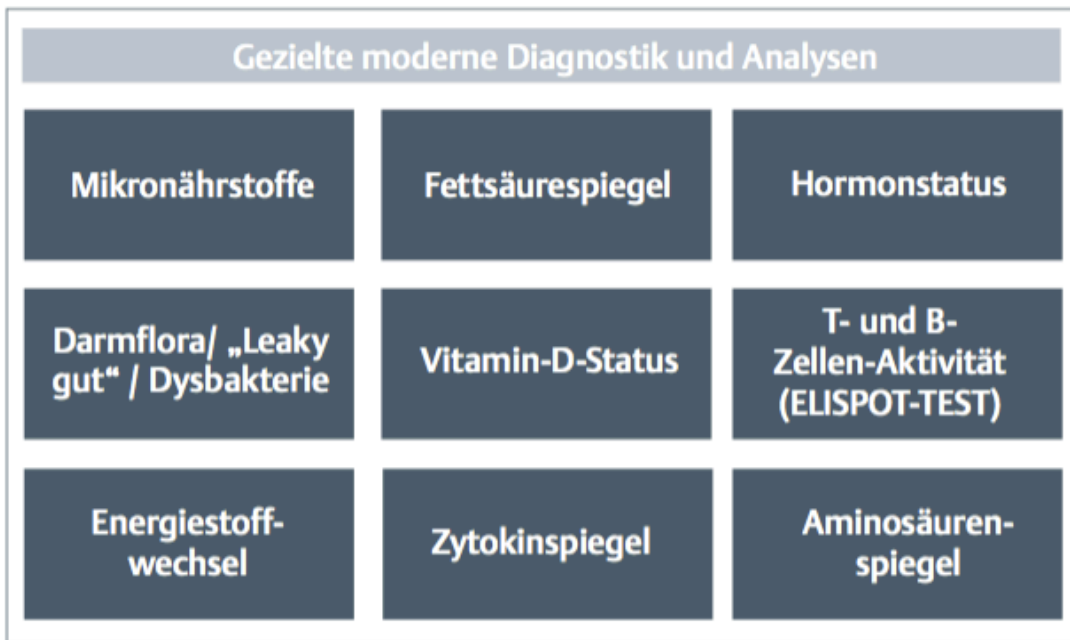


Abb. 11: Gezielte Diagnostik und Analysen der Life-SMS-Initiative (aus (468))

Auf Basis der Analyse der spezifischen Risikofaktoren wird dann das individuelle Behandlungskonzept erstellt. Somit wird nach umfassender Bestandsaufnahme innerhalb des Maßnahmenkataloges patientendefizitspezifisch priorisiert.

Die Autoren sind sich der Komplexität eines solchen Maßnahmenkatalogs durchaus bewusst und stellen dem Benutzer der Plattform zur besseren Übersicht ein Onlinetool zu Verfügung (1). Dabei handelt es sich um eine sogenannte „Mindmap“ (s. Abb. 12)

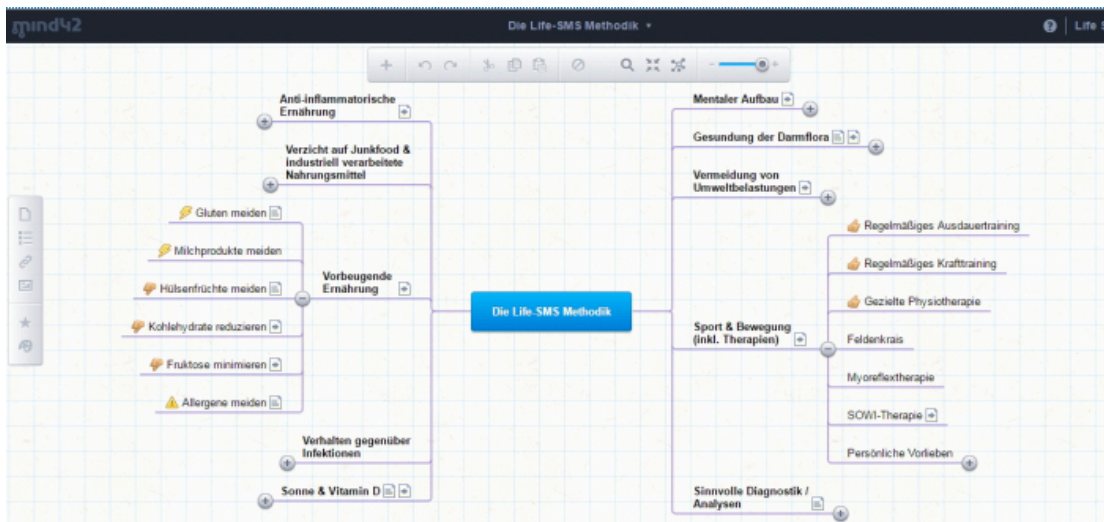


Abb. 12: Darstellung des Maßnahmenkatalogs der Life-SMS-Systematik durch eine Mindmap (1).

In Form von multidimensionalen Baumdiagrammen werden alle relevanten Säulen Punkt für Punkt erfasst und mit Unterpunkten versehen. Zusätzlich sind die innerhalb der Webseite mittels Dropdownmenü gelisteten Informationen zu allen Unterpunkten und die sog. Fact Sheets verlinkt und somit direkt abrufbar. Mit Hilfe dieser Darstellung ist es den Autoren gelungen, die Komplexität eines multidimensionalen evidenzbasierten Maßnahmenkatalogs anwendbar zu machen.

Ein weiterer Aspekt ist der Aufbau einer Datenbank. Zu Zwecken der wissenschaftlichen Evaluation sollen individuelle Erkrankungsverläufe regelmäßig dokumentiert werden. Auf Basis der somit gewonnenen Daten und unter Berücksichtigung des ständig wachsenden, wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns ist eine fortlaufende Adaption des Konzeptes geplant.

Die hier skizzierten Maßnahmen, die sowohl Diagnostik als auch Therapie betreffen, spiegeln nur einen Teil der Gesamt-SMS-Methodik wieder. Auf der Website „lifesms.wordpress.com“, überwiegend durch Anno Jordan betreut, werden regelmäßig neue, wissenschaftlich evaluierte Therapieansätze vorgestellt und zu den wichtigsten Maßnahmen sog. Fact Sheets zum Download bereitgestellt. Darüber hinaus dient die Website als Plattform für Therapeuten und Patientenorganisationen und offeriert zusätzlich einen passwortgeschützten Expertenbereich, in dem eine wissenschaftliche Datenbank bzw. Informationssammlung bereitgestellt wird, welche die Grundlage der Life-SMS-Methodik darstellt.

8 Diskussion

Die Multiple Sklerose ist eine immunvermittelte, chronisch-entzündliche und neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems mit multikausaler, bisher nicht ausreichend verstandener Ätiologie. Der monokausal ausgerichtete, pharmakologische Ansatz lässt mögliche synergistische Ansätze ungenutzt. Multifaktorielle Protokolle auf Basis wissenschaftlicher Evidenz erscheinen sinnvoller und vielversprechender und sind angesichts weltweit steigender Inzidenzen chronisch komplexer, schwierig zu behandelnder Krankheiten dringend zu entwickeln, zu evaluieren und zu etablieren.

Mit dieser Doktorarbeit werden mit OMS und Life-SMS zwei interdisziplinäre Konzepte aus unterschiedlichen Kontinenten bzw. Sprachregionen vorgestellt und miteinander verglichen. Beide berücksichtigen die multifaktorielle Genese einer MS-Erkrankung und zielen auf dem Boden von evidenzbasierten Änderungen einzelner Lebensstilfaktoren in Verbindung mit der Substitution diverser Nahrungsergänzungsmittel und anderer therapeutischer Maßnahmen auf einen synergistischen, die Krankheit positiv beeinflussenden Effekt ab. Beide Konzepte sind kostenlos und berücksichtigen die einem jedem Kranken innewohnende, intrinsische Motivation, seine Krankheit selbst beeinflussen zu wollen.

Das Potential bzw. die Effektivität solch multifaktorieller Programme stellen die Veröffentlichungen von Bredesen et al., Universität von Kalifornien, Abteilung Neurologie, am Beispiel einer Alzheimererkrankung eindrucksvoll unter Beweis (478,479). Dabei handelt es sich um die weltweit ersten Arbeiten, mit denen es gelungen ist, eine Alzheimerdemenz klinisch relevant zu beeinflussen. Einer Erkrankung mit weltweit steigender Inzidenz.

Neun von zehn eingeschlossenen Patienten mit einer Alzheimererkrankung im frühen Stadium oder einem „Mild cognitive Impairment“ (leichte kognitive Störung) erfuhren deutliche Besserungen. Beispielsweise konnten die sechs Patienten, denen es aufgrund ihrer kognitiven Einschränkung nicht mehr möglich war, ihren Beruf weiter auszuüben, an ihren Arbeitsplatz zurückzukehren.

Bei dem multimodalen Ansatz handelt es sich im Wesentlichen genau um die Modifikationen der in dieser Doktorarbeit vorgestellten Lifestyle-Faktoren

(Stressreduktion, Sport, Ernährungsumstellung [glutenarm mit strenger Zuckerkontrolle: Nüchterninsulin <7 ; HbA_{1c} $<5,5$], Fastenprotokolle) in Verbindung mit Nahrungsergänzungsmitteln inklusive Vitamin D und weiteren Therapiemaßnahmen. Trotz weltweiter Bemühungen und Milliarden an Forschungsgeldern gilt eine Alzheimer Erkrankung nach wie vor als nicht heilbar. Die von Bredesen et al. dokumentierten Remissionen sind einzigartig und unterstreichen eindrucksvoll das bisher nahezu ungenutzte Potential von multimodalen Ansätzen.

Auch in Bezug auf die progressive Form einer MS gelang es mit der Pilotstudie von Wahls et al. mit einer Lebensstilveränderung auf Basis einer modifizierten Paläoernährung (Kapitel 2.2.8.4) Verbesserungen innerhalb einer Erkrankung zu dokumentieren, die in der Regel durch eine kontinuierliche Verschlechterung charakterisiert ist. Die progressiven Verlaufsformen einer MS gelten als schwer therapierbar. Medikamentöse Ansätze zielen mehr auf eine Verlangsamung des Progresses als auf eine Symptomverbesserung ab. Vor diesem Hintergrund sind die erzielten Ergebnisse beachtlicher Natur und ein weiteres Beispiel für die Wirksamkeit von interdisziplinären Ansätzen.

Von den hier vorgestellten Systemen ist OMS vor allem im englischsprachigen Raum etabliert. Im Gegensatz zu Life-SMS ist dieses Konzept bereits beginnend evaluiert bzw. untersucht. Aktuell existieren zwei longitudinale Untersuchungen. Während die erste Evaluation bezüglich der Effektivität eines solchen komplexen Therapieansatzes noch aufgrund eines zu geringen Rücklaufs von $<50\%$ nur begrenzt aussagekräftig ist (457), konnte mit der hinsichtlich des Beobachtungszeitraums erweiterten Untersuchung ein Rücklauf von 71% erreicht werden (19). Nach 5 Jahren waren immerhin noch 61% der Datensätze auswertbar. Mit diesen longitudinalen Untersuchungen wurde ein erster Nachweis erbracht, dass der gewählte multimodale Ansatz in Bezug auf eine MS-Erkrankung positiven Einfluss nimmt. In den nicht symptom-spezifischen Kategorien wie Lebensqualität, physische und mentale Gesundheit konnten jeweils signifikante Verbesserungen erzielt werden. Auch mit ihrer webbezogenen Querschnittsstudie (*HOLISM*-Studie) mit einem Rücklauf von 89% aller eingeschlossenen Patienten wurde ein ähnlicher Nachweis erbracht (466). Demnach scheinen interdisziplinäre Konzepte in Bezug auf multifaktorielle Erkrankungen anwendbar zu sein.

Eine randomisierte, doppelt verblindete Interventionsstudie wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht veröffentlicht. Dennoch sind die bisher veröffentlichten Daten in sich und in Bezug auf die Wahls und Bredesen Publikationen konsistent. Berücksichtigt man darüber hinaus den nebenwirkungsarmen Charakter einer Lifestyle-Modifikation im Vergleich zu den zum Teil lebensgefährlichen unerwünschten Nebenwirkungen einer modernen Pharmakotherapie, sollte ein individueller Versuch einem jedem Erkrankten angeraten werden.

Die Gewichtungen einzelner Maßnahmen innerhalb dieser komplexen Therapievorschlüsse sind nur ungenau zu erfassen. Statistisch gesehen handelt es sich bei solchen Versuchen in der Regel um Korrelationsanalysen, die naturgemäß sehr Confounder anfällig sind und nur sehr eingeschränkt Aussagen über Kausalitäten zulassen.

In ihrer jüngsten Veröffentlichung hat das Team um Terry Wahls mit Hilfe einer Subgruppenanalyse den Versuch einer solchen Gewichtung publiziert (Kapitel 2.2.8.4). Demnach war es zumindest in Bezug auf Verbesserungen innerhalb der Stimmung und der kognitiven Funktionen der Einfluss veränderter Nahrungsgewohnheiten, der stärker mit diesen korreliert. Vor dem Hintergrund, dass kognitive Parameter wie Aufmerksamkeitsleistung, Gedächtnis und Lernleistung sich jenseits eines gezielten kognitiven Trainings nur träge beeinflussen lassen, ein bemerkenswertes Ergebnis. Wichtig ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass es die Compliance des Gesamtprogramms war, die mit dem besten Outcome zu korrelieren war.

Das australische Team um Jelinek hat innerhalb ihrer *HOLISM*-Studie ebenfalls Subgruppenanalysen vorgenommen (458-462). Demnach muss auch nach Jelinek der Ernährung ein wichtiger Einfluss zugestanden werden, aber dennoch gilt auch dort: Während einzelne Interventionen mehr oder weniger eng mit den einzelnen Parametern zu korrelieren waren, war es wieder die Gesamtcompliance, die über die höchste Senkung des Risikos entschied.

Die Initiatoren des Life-SMS-Projektes veröffentlichen auf ihrer Webseite eine auf Basis der publizierten Arbeiten Schätzung der Evidenz der Einzelmaßnahmen bezüglich ihres Impacts (s. Abb. 13). Nach ihrer Analyse misst man den Kategorien „Sonne“ und „Bewegung/ Training“ die höchste Bedeutung zu.

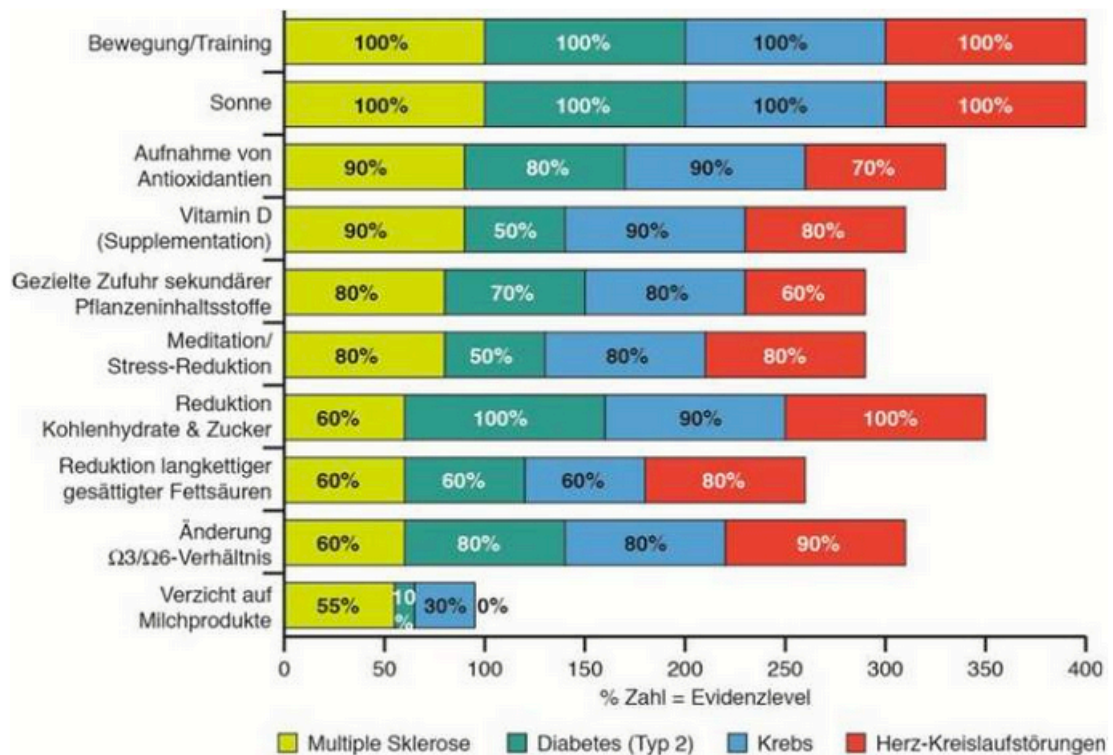


Abb. 13: Schätzung Evidenzgrad der Life-SMS-Maßnahmen (480)

Beide Konzepte berücksichtigen ähnliche Kategorien der Lebensstilmodifikation, die im 4-plus-1-Säulenkonzept anschaulich zusammengefasst werden. Dabei werden zwei unterschiedliche Herangehensweisen gewählt. Das OMS System besteht aus einem in sich geschlossenen Programm, das dem Patienten so vorgegeben wird (441). Die Anwendung dieses Programms wird entweder innerhalb eines Retreats vermittelt oder mittels Buch oder der Webseite von den Betroffenen selbst erlernt. Das Programm ist in sich kurz und einfach. Im Wesentlichen werden eine Swank-Diät, zwei Vitamine (D und B12), 20g Omega-3 Öle oder Leinöl, 30 Min Meditation und Sport täglich, 15 Min Sonne täglich und die jeweils aktuelle leitliniengerechte Standardmedikation empfohlen. Darüber hinaus werden keine Empfehlungen ausgesprochen.

Das Life-SMS-Konzept wählt einen eher freien, selbstbestimmen und sehr komplexen Ansatz, mit dem der Patient selbstständig oder mit Hilfe eines Therapeuten, diagnostikgestützt aus den jeweiligen Kategorien einen Therapieplan entwickelt. Mithilfe der sog. „Mindmap“ ist es den Autoren gelungen, ihr System trotz der Fülle an Empfehlungen anwendbar zu machen. Somit berücksichtigt das Life-SMS-Konzept den

Aspekt der autonomen Selbstbestimmung eines Patienten. Die autonome Selbstbestimmung wird bezüglich der Patienten-Compliance seit mind. 20 Jahren untersucht und scheint maßgeblich mitursächlich für einen Therapieerfolg zu sein (481).

Ein weiterer, den Therapieerfolg beeinflussender Aspekt ist der Zugang des Patienten zu gefilterten, einfach zu verstehenden Informationen (482). Dieser Punkt wird von beiden Konzepten berücksichtigt. Auf der OMS-Seite findet der Benutzer sowohl regelmäßig gut verständlich, aufbereitete Wissenschaftsnachrichten als auch direkt mit dem Programmempfehlungen verknüpfte, wissenschaftlich belegte Erklärungstexte (456,483). Das Life-SMS-Konzept bietet zum einen die mittels Mindmap hinterlegten Hyperlinks und zum anderen die Life-SMS-Infoseite an, auf der mittels Dropdownmenü die aufbereiteten Erklärungstexte abrufbar sind (1,484).

Ein relevantes Unterscheidungsmerkmal sind die nicht neurologischen, diagnostischen Verfahren, die innerhalb der Life-SMS-Systematik als sinnvoll erachtet und mittels Mindmap gelistet werden (1). Gelistet werden eine Analyse der Darmflora, eine Bestimmung der Fettsäureverhältnisse im Blut, das Messen diverser Entzündungsparameter wie CRP, HbA_{1c}, Homocystein oder die Bestimmung spezifischer Antikörper, eine Mikronährstoff- bzw. Vitamin-Analyse und der Ausschluss einer Schwermetallbelastung oder differenzialdiagnostische Verfahren bei Vit B12-Mangel oder zum Ausschluss einer Borreliose. Ergänzend wäre hier die Bestimmung einer Insulinresistenz zu empfehlen. Das OMS-Konzept sieht keine Diagnostik jenseits einer Vitamin-D-Spiegelbestimmung vor.

In diesem Unterscheidungskriterium zeigt sich gegenüber dem OMS-Konzept exemplarisch die Komplexität der Life-SMS-Systematik, die moderne Analyseverfahren mit konservativen Maßnahmen verknüpft. Während beispielsweise das OMS-Konzept pauschal eine Empfehlung von bis zu 20g Omega-3-Fetten in Form von Fischölkapseln oder Leinöl bei Abwesenheit von frischem Fisch ausspricht, empfehlen die Urheber des deutschsprachigen Systems zunächst eine Bestimmung der wichtigsten ungesättigten Fettsäuren, der Transfette, der gesättigten Fette und letztlich das Bestimmen eines sogenannten Omega-3-Index. In den Therapieempfehlungen des Fact Sheets Fettsäuren werden dezidierte Korrekturmaßnahmen aufgeführt, mit dem Hinweis nach ca. einem Jahr eine erneute Testung zu veranlassen. (485). Darüber hinaus weisen die Autoren mit Recht darauf hin, dass Fischölkapseln mitunter hohe

Schadstoffkonzentrationen aufweisen. Hier könnte ein zusätzlicher Hinweis auf die in bedenklich hohem Maße vorhandenen Oxidationsraten herkömmlicher Fischölkapseln ergänzt werden (485–487). Zudem wird nicht innerhalb der Omega 3 Fettsäuren differenziert. Während die *REDUCE IT-Studie* Hinweise für die Wichtigkeit einer EPA Supplementierung für die kardiovaskuläre Gesundheit liefert, schein DHA für Erkrankungen des zentralen Nervensystems die benötigte Omega 3 Säuren zu sein (107,488).

Die Korrektur eines prognostisch ungünstigen Omega-3-Index wird folgerichtig mehr über diätische Empfehlungen vorgenommen als über eine Substitution. Dies ist insofern ratsam, da wie oben gezeigt (Kapitel 2.2.3.4), die Ergebnisse der Substitutionsstudien sich sehr heterogen darstellen und im Vergleich zum Fischkonsum unterlegen sind. Eine mögliche Erklärung liefert hier ein Review von Spitteller und Afzal, nach dem nicht die Omega-3-Fette sondern die noch relativ unbeachtete Furansäure - ein sehr potenter Radikalfänger - im Fisch für dessen antioxidative Eigenschaften verantwortlich ist (489). Demnach ist die australische Pauschalempfehlung von 20g Omega-3-Fetten in Form von Fischölkapseln bzw. Leinöl zu undifferenziert und in Bezug auf Fischölkapseln möglicherweise schädlich. In Bezug auf Leinöl möglicherweise nutzlos, wenn man die niedrigen Umwandlungsraten in langkettige Omega-3-Fettsäuren berücksichtigt (485).

Wie bereits ausgeführt, berücksichtigen beide Konzepte ähnliche Kategorien der Lebensstilmodifikation. Innerhalb dieser Kategorien erweist sich allerdings das Life-SMS-System in der Regel als deutlich komplexer, diverser und aktueller.

Beispielsweise wird innerhalb des australischen Systems bezüglich des mentalen Trainings lediglich eine 30-minütige Meditation empfohlen. Im deutschsprachigen System werden mittels Mindmap zehn unterschiedliche Verfahren einer mentalen Beeinflussung angeführt (485). Noch deutlicher wird der Unterschied bei den Substitutionsempfehlungen. Auf der Life-SMS-Seite stehen dem Leser Informationen jenseits von Vitamin D über mehr als 20 Mikronährstoffe bzw. sekundäre Pflanzenstoffe zur Verfügung (484). An dieser Stelle wäre eine Gewichtung wünschenswert, da eine Substitution aller aufgeführten Nahrungsergänzungsmittel nicht zu verantworten wäre.

Darüber hinaus findet sich innerhalb des OMS-Systems kein Hinweis auf das Mikrobiom. Sein Einfluss auf die Entstehung moderner Krankheiten inklusive der

Autoimmunkrankheiten bzw. der Erkrankungen des zentralen Nervensystems gilt als zunehmend evident (490,491). Innerhalb des Life-SMS-Konzeptes wird bezüglich dieser Thematik einerseits eine orientierende Diagnostik mittels diverser Stuhlanalysen empfohlen. Andererseits befindet sich auf der Mindmap der Unterpunkt „Gesundung der Darmflora“ mit insgesamt zehn Ratschlägen inklusive eines hervorragend recherchierten 11-seitigen Fact Sheets „Darmflora und MS“ (492).

Auch bezüglich der Sport- und Bewegungsempfehlungen erweist sich Life-SMS als das modernere Konzept. Via Mindmap werden multiple Formen der körperlichen Betätigung aufgeführt. Neben allgemeinem Krafttraining und Ausdauertraining finden etliche Betätigungen wie Bogenschießen, Klettern, Tai Chi oder Vibrationstraining und vieles mehr ihre Auflistung. Darüber hinaus ist ein weiteres Fact Sheet zu MS und Sport verlinkt (493).

Über die OMS-Webseite hat man wiederum Zugriff auf eine Reihe von kurzen Lehrvideos, geordnet nach Intensität, mit der jeweils eine der zu empfehlenden Übungen demonstriert werden. Dabei ist anzumerken, dass selbst in der höchsten Kategorie „Challenging“ die Intensitäten nach trainingswissenschaftlichen Gesichtspunkten als unerschwinglich einzustufen sind. Wie unter Kapitel 2.3 und 5.2 dargelegt, sollte ein modernes Belastungstraining für Menschen mit MS aber aus diversen Elementen inklusive der höheren Intensitäten beim Widerstandstraining bestehen. Ein Hinweis auf Ausdauertraining fehlt gänzlich. Erfreulicherweise wird der Gedanke eines höheren Widerstandstrainings vom Life-SMS-Konzept neben vielen anderen Anregungen aufgegriffen und zumindest vage empfohlen. Was dieses Konzept bei der Vielzahl an Angeboten noch erweitern würde, wäre eine übergeordnete, allumfassende, die vielen möglichen sportlichen Betätigungen in Beziehung stellende Übersichtsempfehlung, wie sie in Abb. 8 gelistet ist. Weiterhin ist ein Hinweis auf moderne hoch intensive Belastungsprotokolle zu empfehlen.

Die oben aufgeführten Subgruppenanalysen untermauern den Einfluss einer Umstellung der Ernährungsgewohnheiten hinsichtlich eines Therapieerfolges. Beiden Systemen gemein sind die Empfehlungen, große Mengen an Gemüse und Salaten zu verzehren und dabei besonders auf frische Lebensmittel mit hoher Qualität zu achten. Abgesehen davon befindet sich im australischen System weiterhin die fettarme, fettphobische Swank-Diät im Mittelpunkt. Kontrovers dazu steht der weiter oben bereits dargelegte

Paradigmenwechsel hinsichtlich unseres Fettverzehr, inklusive der gesättigten Fette, der jüngst in einer weiteren wegweisenden Veröffentlichung im *Lancet*, der sogenannten *PURE-Studie* von Dehghan et al., gipfelte (494). Das *Deutsche Ärzteblatt* betitelte dazu online am 5. September 2017 einen Artikel wie folgt: „*Neue Ernährungsregeln: Mehr Fett, weniger Kohlenhydrate könnten Sterblichkeit verringern*“ (495). Angesichts der sich mehrenden Evidenz wurden jüngst im August 2017 die offiziellen Ernährungsempfehlungen der DGE erneut angepasst (482). Laut Berichterstattung im *Deutschen Ärzteblatt* ist die Regel 2, reichlich Getreideprodukte und Kartoffeln zu konsumieren, sowie der Hinweis, dass gesättigte Fette das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, ersatzlos gestrichen worden (481).

In der *Lancet*-Veröffentlichung um Dehghan et al. wurden die Ernährung und Lebensgewohnheiten mittels Fragebogen von 135.335 Teilnehmer über durchschnittlich 7,4 Jahre erfasst. Demnach war es der hohe Kohlenhydratverbrauch und nicht der vermehrte Fettkonsum, der mit einer gesteigerten Gesamtmortalität korreliert. Innerhalb der verschiedenen Fetttypen korrelierten alle und somit auch die gesättigten Fette mit einer verringerten Gesamtmortalität. Interessanterweise war ein erhöhter Konsum von gesättigten Fetten auch mit einem verringerten Risiko eines Schlaganfalls assoziiert (494). Der Erstautor der Studie wird vom *Ärzteblatt* wie folgt zitiert: „Menschen, die sich zu etwa 35 Prozent von Fett ernähren – egal ob gesättigt oder ungesättigt, haben ein um 23 Prozent geringeres Mortalitätsrisiko als jene, die nur 11 Prozent Fett zu sich nehmen.“ (495).

Die australischen Ernährungsempfehlungen stützen sich bis heute dennoch auf die bereits 1950 geäußerten Thesen von Swank, hinsichtlich eines kausalen Zusammenhangs des Gesamtfettverzehr und des Verzehr von gesättigten Fett mit der Entstehung bzw. Verschlechterung einer MS-Erkrankung (14,457,466). Demnach gilt, falls möglich, auf gesättigte Fette vollständig zu verzichten und den Gesamtfettverzehr bei weniger als 20 g pro Tag zu halten. Ein Gesamtfettverzehr von 20g entspricht bei einer Gesamtkalorienmenge von 2000 kcal pro Tag einem Anteil von ca. 10% der aufgenommenen Energie. Ein so niedriger Fettverzehr ist gemäß Dehghan et al. mit dem höchsten Gesamtmortalitätsrisiko korreliert und berücksichtigt darüber hinaus nicht die speziell für die Pathogenese einer MS-Erkrankung wichtige Tatsache, dass Myelin zu 70% aus Lipiden besteht, von denen wiederum Cholesterin mit fast 30% den

größten Anteil ausmacht (498). Nach Saher et al. ist ein gar hoher Cholesteringehalt essentiell für das Wachstum bzw. die Regeneration von Myelinmembranen (499). Angesichts dieser sich wandelnden Erkenntnisse sind die australischen Empfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt als obsolet zu bezeichnen.

Deutlich aktueller und differenzierter gestalten sich die Empfehlungen des Life-SMS-Konzeptes (1,485). Zentraler Bestandteil ist wiederum das Fact Sheet „*Fettsäuren und Multiple Sklerose*“ (472). Dort wird zunächst einmal über die Wichtigkeit und Funktion von Fetten innerhalb unseres Körpers informiert. Fette sollen nicht pauschal vermieden werden. Vielmehr stehen die Qualität der Fette und das Verhältnis der Omega-Fette zueinander im Mittelpunkt der Empfehlungen. Es wird richtigerweise vor Transfetten gewarnt und der Verzehr von mittelkettigen Fetten und Omega-3-Fetten in Form von frischem Fisch empfohlen. Darüber hinaus wird die Wichtigkeit eines guten Olivenöls erwähnt.

Bei den gesättigten Fetten wird allerdings noch mit Hinweis auf die Erfolge einer Swank-Diät um Reduktion gebeten, andererseits aber auch neuere Untersuchungen zitiert, nach denen gesättigte Fette, zumindest die mittelkettigen Fettsäuren, funktionell wichtige Aufgaben übernehmen und ihr vermehrter Anteil innerhalb unserer Zellmembranen sogar invers mit dem EDSS korreliert. Die Empfehlungen zum Umgang mit Omega-3-Fetten wurden bereits erläutert.

Kritisch zu sehen ist wiederum die Darstellung einer historischen Betrachtung unseres Fettverzehrs seit Beginn der Altsteinzeit. Sich auf eine einzige Quelle beziehend (Simopoulos 2008), sind die Autoren in Einklang mit Swank der Auffassung, dass der Gesamtfettanteil unserer heutigen Ernährung von ca. 20 auf 35% bei gleichzeitiger Verdopplung der gesättigten Fette gestiegen ist und sehen in dieser Tatsache einen Grund für das Auftreten von Zivilisationskrankheiten (485). Wie in Kapitel 2.2.2 ausführlich erläutert, ist diese Auffassung wissenschaftlich nicht zu belegen. Zum einen sind historisch und aktuell weltweit beachtliche, die Fettmenge betreffende Unterschiede, mit Anteilen deutlich jenseits der angeführten 35%, nachgewiesen. Zum anderen ist seit vier bis fünf Jahrzehnten eher ein Rückgang der verzehrten Fettmenge zu verzeichnen (44).

Auch findet sich im aktuellen Fact Sheet der Life-SMS-Initiatoren noch die Empfehlung eines Verzichts auf langkettige Fettsäuren, wie sie beispielsweise im Palmfett zu finden

sind. Auch diese Empfehlung ist nach aktueller Datenlage (Kapitel 2.2.2 und 2.2.4) überholt und sollte überdacht werden. Überarbeitet werden könnte auch die Begründung, auf ein geändertes Omega-3/Omega-6-Verhältnis innerhalb der Nahrungsfette zu achten. Es wird dabei lediglich auf die Hypothese von Lands verwiesen, nach der ein zu Gunsten von Omega-6-Fetten verschobenes Verhältnis in einem proinflammatorischen Zytokinprofil münden kann. Wie oben erläutert (S.25 ff.), wären hier eher die in Kapitel 2.2.3.1 aufgeführten Daten über die Instabilität der Omega-6-Fette anzuführen.

Wichtigster Kritikpunkt aber am deutschsprachigen System ist die fehlende Angabe zur empfohlenen Gesamtmenge an Fett bzw. die deutliche Aufforderung, mehr Fett zu konsumieren (siehe Kapitel 5.1.2). Aufgrund der Ausführungen über den historisch gestiegenen Verzehr (n. Simopoulos) und der kurz skizzierten hypothetischen Annahme einer chronischen Fettstoffwechselstörung suggeriert das Fact Sheet „MS und Fettsäuren“ den schädlichen Einfluss einer hohen Gesamtfettmenge (485). Wie in den Kapiteln über Fette, ketogene Ernährung und Kohlenhydrate dargelegt, profitieren die Betroffenen eher von einer erhöhten Fettzufuhr und einer damit verbundenen Reduktion der Kohlenhydrate – vor allem auch hinsichtlich der ebenfalls im Fact Sheet angedeuteten vaskulären Komorbiditäten speziell bei Menschen mit MS.

Jenseits dieser Kritikpunkte handelt es sich bei den Empfehlungen zum Fettverzehr um ein ausgewogenes, evidenzbasiertes, leicht anzuwendendes Konzept.

Neben den Fettaspekten wird der Anwender im deutschsprachigen System auf die Wichtigkeit einer kohlenhydratreduzierten Ernährung aufmerksam gemacht. Im Fact Sheet „Zucker und Multiple Sklerose“ werden den Betroffenen zumindest einleitend die Zusammenhänge einer kohlenhydratreichen Ernährung und einer Insulinresistenz erläutert (500). Ketonkörper und ein möglicherweise schädlicher Einfluss von Fruktose werden erwähnt. Ganz konkret ergeht der Rat, sich nach den Prinzipien einer Diät mit niedrig glykämischer Last zu orientieren, Zucker weitestgehend zu vermeiden und D-Galaktose als Zuckerersatz zu verwenden. Darüber hinaus wird empfohlen, allerdings ohne weitere Erläuterung, auf glutenhaltige Lebensmittel zu verzichten. Im OMS-Konzept fehlt der Verweis auf eine kohlenhydratreiche Kost sowie glutenhaltige Lebensmittel und einer möglichen Exazerbation einer MS-Erkrankung gänzlich. In beiden Systemen findet sich kein Hinweis auf eine Paläodiät. Auch wird das Potential

einer ketogenen Diät im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen nur unzureichend vermittelt.

Beiden Konzepten gemein ist die Empfehlung, auf Milchprodukte zu verzichten. Dem australischen Konzept nach ist Milch aufgrund seines hohen Gehaltes an gesättigten Fettsäuren zu meiden. Laut Life-SMS ist es eher der Mechanismus einer molekularen Mimikry, der Milch zu einem Risikolebensmittel für MS-Erkrankte stigmatisiert (475). Eine diese Aussage stützende Literaturangabe findet sich nicht. Die Hypothese der molekularen Mimikry stellt einen möglichen Pathomechanismus der Entstehung der Multiplen Sklerose dar, der bis heute nicht belegt werden konnte (501,502). Andererseits wurde, wie in Kapitel 2.2.10 zusammengefasst, im Rahmen der Arbeit von Sedaghat et al. kein Risikoeinfluss von Milch auf eine MS-Erkrankung oder deren Exazerbation gemessen (266). Auch konnte für einen Milchverzehr kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen gefunden werden, vielmehr war ein erhöhter Milchverzehr invers mit diesem Risiko korreliert (Kapitel 2.2.4 S.42 f.). Milch und vor allem deren Verarbeitungsprodukte sind ein hervorragender Fett, Protein- und Kalzium-Lieferant und sollten bei gegebener Verträglichkeit fester Bestandteil eines Ernährungskonzeptes sein.

Bezüglich der Substitutionsempfehlungen nimmt Vitamin D innerhalb beider Systeme eine Sonderstellung ein. In beiden Konzepten wird dem Erkrankten ein Serumspiegel zwischen 40 bis 60 ng/ml empfohlen, eine Empfehlung die sich u.a. aus den Daten der *SOLAR-Studie* ableiten lässt (386). Darüber hinaus ist der Nutzen einer Vitamin D Substitution auch bezüglich des Einflusses auf die typischen Komorbiditäten einer MS-Erkrankung ausreichend belegt, auch wenn viele epidemiologische Assoziationen in Interventionsstudien nicht eindeutig evident werden konnten und sich das Bild zunehmend heterogen darstellt.

Die individuellen Empfehlungen zur Sonnenexposition sind im Life-SMS System deutlich konkreter verfasst. Zusätzlich findet man dort Hinweise auf die unter 5.1.4 erläuterten neuen Erkenntnisse eines individuellen „Vitamin D Response Index“. In jüngster Vergangenheit wurde dem Dropdownmenü „Sonne&D3“ ein neues Kapitel über eine sogenannte Hochdosistherapie mit Vitamin D zugefügt (503). Die Vitamin-D-Hochdosistherapie des brasilianischen Arztes Dr. Cicero Coimbra begründet sich in einer vermuteten Vitamin-D-Rezeptorstörung von Autoimmunerkrankten. Somit

kommen Hochdosen von 30.000 bis zu 300.000 IE Vitamin D pro Tag zum Einsatz. Gesteuert wird die Therapie nicht über den Vitamin-D-Serumspiegel, sondern über die Bestimmung des Parathormons. Laut Dr. Coimbra erreichen Kranke Remissionsraten von bis zu 90%. Die Webseite verweist ausdrücklich auf den experimentellen Charakter dieser Therapie und warnt vor Selbstversuchen. Die Autoren rufen eindeutig dazu auf, einen Therapieversuch zwingend durch einen Arzt einzuleiten und begleiten zu lassen. Gefordert werden zudem wissenschaftliche Evaluationen dieser Behandlung, wobei man ein solches Protokoll als Chance versteht.

Dringend ergänzt werden müssen beide Konzepte hinsichtlich moderner Erkenntnisse über den Einfluss von Schlaf bzw. Schlafmangel auf die Exazerbation bzw. Entstehung jeglicher Krankheiten. Ein solches Kapitel wie in 5.5 fehlt vollständig.

Neben den hier angeführten Unterschieden ist beiden Systemen das im Vergleich zu klassisch schulmedizinischen Konzepten niedrige Nebenwirkungsprofil und faktische Fehlen lebensbedrohlicher Komplikationen gemein. Ein nicht unerheblicher Aspekt angesichts der zu erwartenden Nebenwirkungen moderner potenter MS-Drugs.

Beispielsweise zeigt eine Neubewertung des PML Risikos unter Natalizumab ein mit jeder einzelnen Infusion steigendes Risiko (504,505). Oder es mehren sich die Berichte über Todesfälle, verursacht durch eine durch Alemtuzumab induzierte therapierefraktäre Thrombozytopenie (506). Daclizumab, ein monoklonaler Antikörper, welcher 2016 zur Behandlung einer schubförmig verlaufenden MS zugelassen wurde, musste Anfang 2018 aufgrund schwerer, zum Teil tödlich verlaufender Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen werden (507). Ocrelizumab, jüngster Vertreter moderner MS-Antikörper Therapien, ist ebenfalls mit einem erhöhten PML Risiko assoziiert. Darüber hinaus traten unter der Therapie häufiger maligne Neubildungen inkl. Brustkrebs auf. Patientinnen wird vor Therapiebeginn ein Brustkrebs Screening empfohlen (508).

Neben dem nicht unerheblichen Risiko für schwere Nebenwirkungen bei eingeschränkten Therapiemöglichkeiten konnte mit der Arbeit von Weideman et al. eine weitere wichtige Limitation eines streng monokausal pharmakotherapeutischen Handelns herausarbeitet werden. Demnach muss diesem Ansatz bei höherem Alter der Patienten eine zunehmende Wirkungslosigkeit assistiert werden (509).

Eine Lebensstilmodifikation ist im Gegensatz dazu nicht nur nebenwirkungsarm sondern, wie in den einzelnen Kapiteln herausgearbeitet, auch präventiv in Bezug für die Ausbildung von Komorbiditäten.

Angesichts dieser Tatsache und auf Basis der mit dieser Arbeit dargestellten Einflussnahme auf den Gesamtverlauf einer multiplen Sklerose beziehungsweise auf deren Symptome, ist die Aufnahme solch ausgewählter Lebensstil Interventionen in die leitliniengerechte MS-Therapie als adjuvante Maßnahme zu prüfen.

9 Zusammenfassung

Chronische Erkrankungen wie die Multiple Sklerose sind die größte Herausforderung unseres Gesundheitssystems. Ungeachtet des Leids, werden Schätzungen zur Folge zum jetzigen Zeitpunkt bis zu 85 Cent eines jeden Euros aller Gesundheitsausgaben für die Behandlung und die Folgen dieser Erkrankungen verbraucht. Multifaktorielle Therapiesysteme mit Lebensstilmaßnahmen haben dabei ihr Potential beginnend unter Beweis gestellt und sind trotz eingeschränkter Datenlage dringend zu implementieren. Sie profitieren dabei erheblich von ihrem nebenwirkungsarmen Charakter, ihrer Einflussnahme auf die Erkrankung bzw. auf deren Symptome und deren Komorbiditäten sowie ihren geringen Kosten. Von den beiden hier diskutierten Konzepten ist das Life-SMS-Konzept das aktuellere, komplexere und modernere Konzept, dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn mehr Rechnung tragend. Dabei besticht das OMS-System allerdings durch Einfachheit, lässt aber vieles ungenutzt und muss in manchen Punkten wie beispielsweise den Ernährungsempfehlungen dringend aktualisiert werden. Das Life-SMS-Konzept bietet dem Betroffenen deutlich mehr Möglichkeiten und darf so, die Individualität eines Menschen berücksichtigend, auf eine höhere Compliance hoffen. Eine weitere Stärke ist die Vernetzung vieler wissenschaftlicher und therapeutischer Richtungen via Expertennetz um bisher ungenutzte Synergismen auszuschöpfen. Das aktuelle Verbesserungspotential innerhalb der jeweiligen Kategorien wurde aufgezeigt. Eine Anpassung vorausgesetzt, darf man in freudiger Erwartung einer ersten Evaluation des Life-SMS-Konzeptes entgegensehen. Ungeachtet einer Evaluation ist mit dieser Arbeit die Hoffnung verbunden, dass die hier dargestellten Lebensstilmodifikationen sich in zukünftigen Leitlinienempfehlungen chronischer Erkrankungen wiederfinden.

10 Eigenständigkeitserklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Doktorarbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Die Stellen, die anderen Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen wurden, habe ich in jedem Fall durch die Angabe der Quelle, auch der benutzten Sekundärliteratur, als Entlehnung kenntlich gemacht.

11 Literaturverzeichnis

1. Jordan A, Spitz J. Life-SMS Mindmap. lifesms.wordpress.com. 2017.
2. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010 May;9(5):520–32.
3. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, et al. Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. *Dtsch Arztebl Int.* 2008 Feb;105(7):113–9.
4. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 2012;476(7359):214–9.
5. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Hillert J, Sundquist K. Risk for multiple sclerosis in relatives and spouses of patients diagnosed with autoimmune and related conditions. *Neurogenetics.* 2009 Feb;10(1):5–11.
6. Dyment DA, Yee IML, Ebers GC, Sadovnick AD. Multiple sclerosis in stepsiblings: recurrence risk and ascertainment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Feb;77(2):258–9.
7. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Oct 28;100(22):12877–82.
8. Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet.* 1988 Mar;29(3):533–41.
9. Ramagopalan S V, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 2010 Jul;9(7):727–39.
10. Marrosu MG, Murru R, Murru MR, Costa G, Zavattari P, Whalen M, et al. Dissection of the HLA association with multiple sclerosis in the founder isolated population of Sardinia. *Hum Mol Genet.* 2001 Dec 1;10(25):2907–16.
11. Ramagopalan S V, Mauger NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton S-M, Dyment DA, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II

- Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet.* 2009 Feb;5(2):e1000369.
12. Bush WS, Sawcer SJ, de Jager PL, Oksenberg JR, McCauley JL, Pericak-Vance MA, et al. Evidence for polygenic susceptibility to multiple sclerosis-the shape of things to come. *Am J Hum Genet.* 2010 Apr 9;86(4):621–5.
 13. Farinotti M, Vacchi L, Simi S, Di Pietrantonj C, Brait L, Filippini G. Dietary interventions for multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:1–50.
 14. SWANK RL. Multiple sclerosis; a correlation of its incidence with dietary fat. *Am J Med Sci.* 1950 Oct;220(4):421–30.
 15. Harbige LS, Sharief MK. Polyunsaturated fatty acids in the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Br J Nutr.* 2007 Oct;98 Suppl 1:S46-53.
 16. Habek M, Hojsak I, Brinar V V. Nutrition in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* Elsevier B.V.; 2010 Sep;112:616–20.
 17. Schwarz S, Leweling H. Multiple sclerosis and nutrition. *Mult Scler.* 2005 Mar;11(1):24–32.
 18. Lauer K. Diet and multiple sclerosis. *Neurology.* 1997;49(Suppl. 2):55–61.
 19. Swank RL. Multiple sclerosis: fat-oil relationship. *Nutrition.* 7(5):377–834.
 20. Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, Rumbold G, Mackinlay CA, Gutbrod S, et al. Health-related quality of life outcomes at 1 and 5 years after a residential retreat promoting lifestyle modification for people with multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2013 Feb;34(2):379–89.
 21. Grooves B. *Trick and Treat: How Healthy Eating Is Making Us Ill* [English]. Hammersmith Press Limited; 2008. 502 p.
 22. Lipoeto NI, Wattanapenpaiboon N, Malik A, Wahlqvist ML. Nutrition transition in west Sumatra, Indonesia. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2004 Jan;13(3):312–6.
 23. Lipoeto NI, Agus Z, Oenzil F, Wahlqvist M, Wattanapenpaiboon N. Dietary intake and the risk of coronary heart disease among the coconut-consuming Minangkabau in West Sumatra, Indonesia. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2004

Jan;13(4):377–834.

24. Prior I a, Davidson F, Salmond CE, Czochedanska Z. Cholesterol, coconuts, and diet on Polynesian atolls: a natural experiment: the Pukapuka and Tokelau island studies. *Am J Clin Nutr.* 1981 Aug;34(8):1552–61.
25. Masterjohn C. Saturated Fat Does a Body Good - Weston A Price [Internet]. www.westonaprice.org. 2016 [cited 2017 Jan 15]. Available from: <http://www.westonaprice.org/know-your-fats/saturated-fat-body-good/>
26. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003 May;77(5):1146–55.
27. Terés S, Barceló-Coblijn G, Benet M, Alvarez R, Bressani R, Halver JE, et al. Oleic acid content is responsible for the reduction in blood pressure induced by olive oil. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Oct 16;105(37):13811–6.
28. Ponnampalam EN, Mann NJ, Sinclair AJ. Effect of feeding systems on omega-3 fatty acids, conjugated linoleic acid and trans fatty acids in Australian beef cuts: potential impact on human health. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006 Jan;15(1):21–9.
29. Swank RL, Goodwin J. Review of MS patient survival on a Swank low saturated fat diet. *Nutrition.* 2003 Mar;19(2):161–2.
30. Barendse W. Should animal fats be back on the table? A critical review of the human health effects of animal fat. *Anim Prod Sci.* 2014;54:831–55.
31. Ströhle A, Hahn A. Evolutionäre Ernährungswissenschaft und , steinzeitliche ‘ Ernährungsempfehlungen – Stein der alimentären Weisheit oder Stein des Anstoßes? *Ernährungs Umschau.* 2006;53:10–6.
32. Cordain L, Miller JB, Eaton SB, Mann N, Holt SH, Speth JD. Plant-animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *Am J Clin Nutr.* 2000 Mar;71(3):682–92.
33. Cordain L, Eaton SB, Miller JB, Mann N, Hill K. The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: meat-based, yet non-atherogenic. *Eur J Clin Nutr.* 2002 Mar;56 Suppl 1:S42-552.

34. Price W. Nutrition and Physical Degeneration: A Comparison of Primitive and Modern Diets and Their Effects. Benediction Classics; 2010. 418 p.
35. Rudman D, DiFulco TJ, Galambos JT, Smith RB, Salam AA, Warren WD. Maximal rates of excretion and synthesis of urea in normal and cirrhotic subjects. *J Clin Invest.* 1973 Sep;52(9):2241–9.
36. Holt SH, Miller JC, Petocz P. An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000-kJ portions of common foods. *Am J Clin Nutr.* 1997 Nov;66(5):1264–76.
37. Klement RJ, Kämmerer U. Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? *Nutr Metab (Lond).* 2011 Jan;8:75.
38. Mann G, Shaffer R, Anderson R, Sanstead H. Cardiovascular Disease in the Masai. *J Atheroscler Res.* 1964;4:289–312.
39. Lindeberg S. Paleolithic diets as a model for prevention and treatment of Western disease. *Am J Hum Biol.* 2012;24:110–5.
40. Christensen DL, Faurholt-Jepsen D, Boit MK, Mwaniki DL, Kilonzo B, Tetens I, et al. Cardiorespiratory fitness and physical activity in Luo, Kamba, and Maasai of rural Kenya. *Am J Hum Biol.* 2012;24(6):723–9.
41. Lee KT, Nail R, Sherman LA, Milano M, Deden C, Imai H, et al. Geographic Pathology of Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 1964 Jan;13(Jan):30–40.
42. Jensen RG. Lipids in human milk. *Lipids.* 1999 Dec;34(12):1243–71.
43. Gonder U, Worm N. Mehr Fett! - Warum wir mehr Fett brauchen, um gesund und schlank zu sein. Systemed Verlag GmbH; Auflage: 1., Auflage; 2010. 224 p.
44. Bundesministerium für Ernährung L und V. Nationale Verzehrsstudie II. 2008.
45. Ratnayake WMN, Galli C. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. *Ann Nutr Metab.* 2009 Jan;55(1–3):8–43.
46. Jaminet P, Jaminet S-C. Perfect Health Diet. Scribe Publications; 2013. 448 p.
47. Blasbalg TL, Hibbeln JR, Ramsden CE, Majchrzak SF, Rawlings RR. Changes in consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids in the United States during the

- 20th century. *Am J Clin Nutr.* 2011 May;93(5):950–62.
48. Lands WEM. Dietary fat and health: the evidence and the politics of prevention: careful use of dietary fats can improve life and prevent disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Dec;1055:179–92.
 49. Duan Y, Li F, Li L, Fan J, Sun X, Yin Y. n-6:n-3 PUFA ratio is involved in regulating lipid metabolism and inflammation in pigs. *Br J Nutr.* 2014 Feb 15;111(03):445–51.
 50. Lawrence GD. *The Fats of Life: Essential Fatty Acids in Health and Disease.* Rutgers University Press; Auflage: 1; 2010. 0-277 p.
 51. Hulbert AJ. On the importance of fatty acid composition of membranes for aging. *J Theor Biol.* 2005 May 21;234(2):277–88.
 52. Li D, Mehta JL. Oxidized LDL, a critical factor in atherogenesis. *Cardiovasc Res.* 2005 Dec 1;68(3):353–4.
 53. Rogge MM. The Role of Impaired Mitochondrial Lipid Oxidation in Obesity. *Biol Res Nurs.* 2009 Feb 26;10(4):356–73.
 54. Silaste M-L, Rantala M, Alfthan G, Aro A, Witztum JL, Kesaniemi YA, et al. Changes in Dietary Fat Intake Alter Plasma Levels of Oxidized Low-Density Lipoprotein and Lipoprotein(a). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Mar 1;24(3):498–503.
 55. Spector AA, Yorek MA. Membrane lipid composition and cellular function. *J Lipid Res.* 1985 Sep;26(9):1015–35.
 56. Shepherd J, Patsch JR, Packard CJ, Gotto AM, Taunton OD. Dynamic properties of human high density lipoprotein apoproteins. *J Lipid Res.* 1978 Mar;19(3):383–9.
 57. Sturdevant RAL, Pearce ML, Dayton S. Increased Prevalence of Cholelithiasis in Men Ingesting a Serum-Cholesterol-Lowering Diet. *N Engl J Med.* 1973 Jan 4;288(1):24–7.
 58. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet (London, England).* 1989

Sep 30;2(8666):757–61.

59. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* (London, England). 1994 Jun 11;343(8911):1454–9.
60. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999 Feb 16;99(6):779–85.
61. ROSE GA, THOMSON WB, WILLIAMS RT. CORN OIL IN TREATMENT OF ISCHAEMIC HEART DISEASE. *Br Med J*. 1965 Jun 12;1(5449):1531–3.
62. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM, et al. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:e8707.
63. Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, Faurot KR, Broste SK, Frantz RP, et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *BMJ*. 2016 Apr 12;i1246.
64. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Boucher P, Mamelle N. Mediterranean dietary pattern in a randomized trial: prolonged survival and possible reduced cancer rate. *Arch Intern Med*. 1998 Jun 8;158(11):1181–7.
65. Teicholz N. *The Big Fat Surprise: Why Butter, Meat and Cheese Belong in a Healthy Diet*. Simon & Schuster; 2014. 496 p.
66. Alvheim AR, Torstensen BE, Lin YH, Lillefosse HH, Lock E-J, Madsen L, et al. Dietary linoleic acid elevates the endocannabinoids 2-AG and anandamide and promotes weight gain in mice fed a low fat diet. *Lipids*. 2014 Jan;49(1):59–69.
67. Zhong W, Li Q, Xie G, Sun XX, Tan X, Sun XX, et al. Dietary fat sources differentially modulate intestinal barrier and hepatic inflammation in alcohol-induced liver injury in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013 Dec 15;305(12):G919-32.
68. Rivera CA, Gaskin L, Allman M, Pang J, Brady K, Adegboyega P, et al. Toll-

- like receptor-2 deficiency enhances non-alcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol. BioMed Central*; 2010 Jan 28;10:52.
69. Nanji AA, Sadrzadeh SM, Yang EK, Fogt F, Meydani M, Dannenberg AJ. Dietary saturated fatty acids: a novel treatment for alcoholic liver disease. *Gastroenterology*. 1995 Aug;109(2):547–54.
 70. Ronis MJJ, Korourian S, Zipperman M, Hakkak R, Badger TM. Dietary saturated fat reduces alcoholic hepatotoxicity in rats by altering fatty acid metabolism and membrane composition. *J Nutr*. 2004 Apr;134(4):904–12.
 71. Nanji AA. Role of different dietary fatty acids in the pathogenesis of experimental alcoholic liver disease. *Alcohol*. 2004 Aug;34(1):21–5.
 72. Hwang J. Diets with corn oil and/or low protein increase acute acetaminophen hepatotoxicity compared to diets with beef tallow in a rat model. *Nutr Res Pract. Korean Society of Community Nutrition and the Korean Nutrition Society*; 2009 Jan;3(2):95–101.
 73. Hwang J, Chang Y-H, Park J, Kim S, Chung H, Shim E, et al. Dietary saturated and monounsaturated fats protect against acute acetaminophen hepatotoxicity by altering fatty acid composition of liver microsomal membrane in rats. *Lipids Health Dis*. 2011;10(1):184.
 74. Lawrence GD. Effect of dietary lipids on adjuvant-induced arthritis in rats. *Nutr Res. Elsevier*; 1990;10(3):283–90.
 75. Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. Jan;30(4):351–67.
 76. Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM, et al. Parenteral Fish Oil Improves Outcomes in Patients With Parenteral Nutrition-Associated Liver Injury. *Trans . Meet Am Surg Assoc*. 2009;127:39–46.
 77. Han IH, Csallany AS. Formation of Toxic α,β -Unsaturated 4-Hydroxy-Aldehydes in Thermally Oxidized Fatty Acid Methyl Esters. *J Am Oil Chem Soc*. 2009 Mar 7;86(3):253–60.
 78. Shoeb M, Ansari NH, Srivastava SK, Ramana K V. 4-Hydroxynonenal in the pathogenesis and progression of human diseases. *Curr Med Chem*.

- 2014;21(2):230–7.
79. Gargiulo S, Gamba P, Testa G, Rossin D, Biasi F, Poli G, et al. Relation between TLR4/NF- κ B signaling pathway activation by 27-hydroxycholesterol and 4-hydroxynonenal, and atherosclerotic plaque instability. *Aging Cell*. 2015 Aug;14(4):569–81.
 80. Csallany AS, Han I, Shoeman DW, Chen C, Yuan J. 4-Hydroxynonenal (HNE), a Toxic Aldehyde in French Fries from Fast Food Restaurants. *J Am Oil Chem Soc*. Springer Berlin Heidelberg; 2015 Oct 21;92(10):1413–9.
 81. Hibbeln JR, Nieminen LRG, Blasbalg TL, Riggs JA, Lands WEM. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr*. American Society for Nutrition; 2006 Jun;83(6 Suppl):1483S–1493S.
 82. San Omega. Algenöl - San Omega [Internet]. [cited 2017 May 13]. Available from: <https://www.sanomega.de/algenoel/>
 83. Valencak TG, Gamsjäger L, Ohrnberger S, Culbert NJ, Ruf T. Healthy n-6/n-3 fatty acid composition from five European game meat species remains after cooking. *BMC Res Notes*. BioMed Central Ltd; 2015 Jan 27;8(1):273.
 84. French P, Stanton C, Lawless F, O’Riordan EG, Monahan FJ, Caffrey PJ, et al. Fatty acid composition, including conjugated linoleic acid, of intramuscular fat from steers offered grazed grass, grass silage, or concentrate-based diets. *J Anim Sci*. 2000 Nov;78(11):2849–55.
 85. Siriwardhana N, Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. Health Benefits of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids. In 2012. p. 211–22.
 86. Weaver KL, Ivester P, Seeds M, Case LD, Arm JP, Chilton FH. Effect of dietary fatty acids on inflammatory gene expression in healthy humans. *J Biol Chem*. American Society for Biochemistry and Molecular Biology; 2009 Jun 5;284(23):15400–7.
 87. Heller AR, Rössler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome*. *Crit Care Med*. 2006 Apr;34(4):972–9.

88. Bradbury J. Docosahexaenoic acid (DHA): an ancient nutrient for the modern human brain. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2011 May;3(5):529–54.
89. Weiser M, Butt C, Mohajeri M. Docosahexaenoic Acid and Cognition throughout the Lifespan. *Nutrients*. 2016 Feb 17;8(2):99.
90. Martín V, Fabelo N, Santpere G, Puig B, Marín R, Ferrer I, et al. Lipid alterations in lipid rafts from Alzheimer's disease human brain cortex. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(2):489–502.
91. Hussein N. Long-chain conversion of [¹³C]linoleic acid and α -linolenic acid in response to marked changes in their dietary intake in men. *J Lipid Res*. 2004 Dec 1;46(2):269–80.
92. Burdge GC, Jones AE, Wootton SA. Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of α -linolenic acid metabolism in young men. *Br J Nutr*. 2002 Oct 9;88(04):355.
93. Burdge GC, Calder PC. Conversion of α -linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev*. 2005 Sep;45(5):581–97.
94. Burdge GC, Wootton SA. Conversion of α -linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr*. 2002 Oct 9;88(04):411.
95. Lemke D, Klement R, Paul S, Spitz J. Die Paläoernährung und ihr Stellenwert für die Prävention und Behandlung chronischer Krankheiten. *Aktuel Ernährungsmed*. 2016 Dec 16;41(06):437–49.
96. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fishell V, et al. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2000 Jan;71(1 Suppl):179S–88S.
97. Russo GL. Dietary n–6 and n–3 polyunsaturated fatty acids: From biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochem Pharmacol*. 2009 Mar;77(6):937–46.
98. Henn J. Messen, Analysieren, Regulieren - Klinische Relevanz eines optimierten

Fettsäurestatus durch natürliches Fischöl-/ Olivenölgemisch. 2014.

99. Gerster H. Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3n-3) to eicosapentaenoic acid (20:5n-3) and docosahexaenoic acid (22:6n-3)? *Int J Vitam Nutr Res.* 1998;68(3):159–73.
100. Goyens PLL, Spilker ME, Zock PL, Katan MB, Mensink RP. Conversion of alpha-linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of alpha-linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jul;84(1):44–53.
101. Novak EM, Dyer RA, Innis SM. High dietary ω -6 fatty acids contribute to reduced docosahexaenoic acid in the developing brain and inhibit secondary neurite growth. *Brain Res.* 2008 Oct;1237:136–45.
102. Friesen RW, Innis SM. Linoleic acid is associated with lower long-chain n-6 and n-3 fatty acids in red blood cell lipids of Canadian pregnant women. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jan 1;91(1):23–31.
103. Burr ML, Ashfield-Watt PAL, Dunstan FDJ, Fehily AM, Breay P, Ashton T, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2003 Feb;57(2):193–200.
104. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2018 Oct 18;379(16):1540–50.
105. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks. *JAMA Cardiol.* American Medical Association; 2018 Mar 1;3(3):225.
106. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007 Mar 31;369(9567):1090–8.
107. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N*

- Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):11–22.
108. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of Omega-3 Fatty Acid to Maintenance Medication Treatment for Recurrent Unipolar Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2002 Mar;159(3):477–9.
 109. Osher Y, Belmaker RH. Omega-3 fatty acids in depression: a review of three studies. *CNS Neurosci Ther*. 2009;15(2):128–33.
 110. Su K-P, Huang S-Y, Chiu C-C, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003 Aug;13(4):267–71.
 111. Su K-P, Huang S-Y, Chiu T-H, Huang K-C, Huang C-L, Chang H-C, et al. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder during pregnancy: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2008 Apr;69(4):644–51.
 112. Hamazaki T, Sawazaki S, Itomura M, Asaoka E, Nagao Y, Nishimura N, et al. The effect of docosahexaenoic acid on aggression in young adults. A placebo-controlled double-blind study. *J Clin Invest*. 1996 Feb 15;97(4):1129–33.
 113. Zanarini MC, Frankenburg FR. Omega-3 Fatty Acid Treatment of Women With Borderline Personality Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan;160(1):167–9.
 114. HALLAHAN B, HIBBELN JR, DAVIS JM, GARLAND MR. Omega-3 fatty acid supplementation in patients with recurrent self-harm: Single-centre double-blind randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2007 Feb 1;190(2):118–22.
 115. Buydens-Branchey L, Branchey M, Hibbeln JR. Associations between increases in plasma n-3 polyunsaturated fatty acids following supplementation and decreases in anger and anxiety in substance abusers. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2008 Feb;32(2):568–75.
 116. Bates D, Cartlidge NE, French JM, Jackson MJ, Nightingale S, Shaw DA, et al. A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989 Jan;52(1):18–22.

117. Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, Feichter J, Lee-Kwen P, Gallagher E, et al. Low fat dietary intervention with ω -3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids*. 2005 Nov;73(5):397–404.
118. Torkildsen Ø, Wergeland S, Bakke S, Beiske AG, Bjerve KS, Hovdal H, et al. ω -3 Fatty Acid Treatment in Multiple Sclerosis (OFAMS Study). *Arch Neurol*. 2012 Aug 1;69(8).
119. Senyilmaz D, Virtue S, Xu X, Tan CY, Griffin JL, Miller AK, et al. Regulation of mitochondrial morphology and function by stearylation of TFR1. *Nature*. 2015 Jul 27;525(7567):124–8.
120. Van Wymelbeke V, Himaya A, Louis-Sylvestre J, Fantino M. Influence of medium-chain and long-chain triacylglycerols on the control of food intake in men. *Am J Clin Nutr*. 1998 Aug;68(2):226–34.
121. St-Onge M-P, Bosarge A. Weight-loss diet that includes consumption of medium-chain triacylglycerol oil leads to a greater rate of weight and fat mass loss than does olive oil. *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar;87(3):621–6.
122. Van Immerseel F, Boyen F, Gantois I, Timbermont L, Bohez L, Pasmans F, et al. Supplementation of coated butyric acid in the feed reduces colonization and shedding of Salmonella in poultry. *Poult Sci*. 2005 Dec;84(12):1851–6.
123. Wikipedia. Butyric acid [Internet]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Butyric_acid
124. Acheson KJ, Schutz Y, Bessard T, Anantharaman K, Flatt JP, Jéquier E. Glycogen storage capacity and de novo lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man. *Am J Clin Nutr*. 1988 Aug;48(2):240–7.
125. Praagman J, Beulens JW, Alsema M, Zock PL, Wanders AJ, Sluijs I, et al. The association between dietary saturated fatty acids and ischemic heart disease depends on the type and source of fatty acid in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands cohort. *Am J Clin Nutr*. 2016 Feb 1;103(2):356–65.
126. Kratz M, Baars T, Guyenet S. The relationship between high-fat dairy

- consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *Eur J Nutr*. Springer-Verlag; 2013 Feb 19;52(1):1–24.
127. Yamagishi K, Iso H, Yatsuya H, Tanabe N, Date C, Kikuchi S, et al. Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study. *Am J Clin Nutr*. 2010 Oct 1;92(4):759–65.
 128. Hamazaki T, Okuyama H, Ogushi Y, Hama R. Towards a Paradigm Shift in Cholesterol Treatment. A Re-examination of the Cholesterol Issue in Japan: Abstracts. *Ann Nutr Metab*. 2015 Apr 29;66(4):1–116.
 129. Hoenselaar R. Further response from Hoenselaar. *Br J Nutr*. 2012 Sep 1;108(05):939–42.
 130. PNASchitz NG, Strand E, Norekval TM, Dierkes J, Dahl L, Svingen GFT, et al. Dietary Intake of Saturated Fat Is Not Associated with Risk of Coronary Events or Mortality in Patients with Established Coronary Artery Disease. *J Nutr*. American Society for Nutrition; 2015 Feb 1;145(2):299–305.
 131. Veum VL, Laupsa-Borge J, Eng Ø, Rostrup E, Larsen TH, Nordrehaug JE, et al. Visceral adiposity and metabolic syndrome after very high-fat and low-fat isocaloric diets: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017 Jan;105(1):85–99.
 132. Wolfram G, Bechthold A, Boeing H, Ellinger S, Hauner H, Kroke A, et al. Evidence-Based Guideline of the German Nutrition Society: Fat Intake and Prevention of Selected Nutrition-Related Diseases. *Ann Nutr Metab*. Karger Publishers; 2015;67(3):141–204.
 133. Harcombe Z, Baker JS, Cooper SM, Davies B, Sculthorpe N, DiNicolantonio JJ, et al. Evidence from randomised controlled trials did not support the introduction of dietary fat guidelines in 1977 and 1983: a systematic review and meta-analysis. *Open Hear*. 2015 Jan;2(1):e000196.
 134. Mentz A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A Systematic Review of the Evidence Supporting a Causal Link Between Dietary Factors and Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med*. American Medical Association; 2009 Apr

- 13;169(7):659.
135. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. American Society for Nutrition; 2010 Mar 1;91(3):502–9.
 136. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS, Nunes JPL, Yancy Jr WS, et al. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev*. Blackwell Publishing Ltd; 2012 Nov;13(11):1048–66.
 137. Lawrence GD. Dietary Fats and Health: Dietary Recommendations in the Context of Scientific Evidence. *Adv Nutr An Int Rev J*. American Society for Nutrition; 2013 May 1;4(3):294–302.
 138. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, et al. Association of Dietary, Circulating, and Supplement Fatty Acids With Coronary Risk. *Ann Intern Med*. 2014 Mar 18;160(6):398–406.
 139. DiNicolantonio JJ, Lucan SC, O’Keefe JH. The Evidence for Saturated Fat and for Sugar Related to Coronary Heart Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016 Mar;58(5):464–72.
 140. Wens I, Dalgas U, Stenager E, Eijnde BO. Risk factors related to cardiovascular diseases and the metabolic syndrome in multiple sclerosis - a systematic review. *Mult Scler*. 2013 Oct;19(12):1556–64.
 141. Kraemer FB, Ginsberg HN, Gerald M, Reaven, MD: Demonstration of the central role of insulin resistance in type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37(5):1178–81.
 142. Reaven GM, Lerner RL, Stern MP, Farquhar JW. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest*. 1967 Nov;46(11):1756–67.
 143. Farquhar JW, Frank A, Gross RC, Reaven GM. Glucose, insulin, and triglyceride responses to high and low carbohydrate diets in man. *J Clin Invest*. 1966 Oct;45(10):1648–56.
 144. Oliveira SR, Simão ANC, Kallaur AP, de Almeida ERD, Morimoto HK, Lopes J, et al. Disability in patients with multiple sclerosis: influence of insulin resistance,

- adiposity, and oxidative stress. *Nutrition*. 2014 Mar;30(3):268–73.
145. Reaven G. Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Aug;32(8):1754–9.
 146. Pontiroli AE, Alberetto M, Pozza G. Patients with insulinoma show insulin resistance in the absence of arterial hypertension. *Diabetologia*. 1992 Mar;35(3):294–5.
 147. Pontiroli AE, Alberetto M, Capra F, Pozza G. The glucose clamp technique for the study of patients with hypoglycemia: insulin resistance as a feature of insulinoma. *J Endocrinol Invest*. 1990 Mar;13(3):241–5.
 148. Del Prato S, Leonetti F, Simonson DC, Sheehan P, Matsuda M, DeFronzo RA. Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia*. 1994 Oct;37(10):1025–35.
 149. Henry RR, Gumbiner B, Ditzler T, Wallace P, Lyon R, Glauber HS. Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-mo outpatient trial. *Diabetes Care*. 1993 Jan;16(1):21–31.
 150. Ruhl J. *Blood Sugar 101: What They Don't Tell You About Diabetes*. Technion Books; 2008. 200 p.
 151. Ceriello A. Postprandial Hyperglycemia and Diabetes Complications: Is It Time to Treat? *Diabetes*. 2004 Dec 22;54(1):1–7.
 152. Le Stunff C, Bougnères P. Early changes in postprandial insulin secretion, not in insulin sensitivity, characterize juvenile obesity. *Diabetes*. 1994 May;43(5):696–702.
 153. Sookoian S, Pirola CJ. Epigenetics of insulin resistance: an emerging field in translational medicine. *Curr Diab Rep*. 2013 Apr;13(2):229–37.
 154. Kim J, Peterson KE, Scanlon KS, Fitzmaurice GM, Must A, Oken E, et al. Trends in overweight from 1980 through 2001 among preschool-aged children enrolled in a health maintenance organization. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Jul;14(7):1107–12.
 155. Alibegovic AC, Sonne MP, Hojbjerg L, Bork-Jensen J, Jacobsen S, Nilsson E, et al. Insulin resistance induced by physical inactivity is associated with multiple

- transcriptional changes in skeletal muscle in young men. *AJP Endocrinol Metab.* 2010 Aug 24;299(5):E752–63.
156. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96(9):2898–903.
 157. Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2005 Jul;252(7):839–45.
 158. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006 Jul;116(7):1793–801.
 159. Lee J. Adipose tissue macrophages in the development of obesity-induced inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes. *Arch Pharm Res.* 2013 Feb;36(2):208–22.
 160. McLaughlin T. Differentiation Between Obesity and Insulin Resistance in the Association With C-Reactive Protein. *Circulation.* 2002 Nov 18;106(23):2908–12.
 161. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol.* 2014 Jan;5:190.
 162. NHANES - About the National Health and Nutrition Examination Survey. *Cent Dis Control Prev.*
 163. Popkin BM, Duffey KJ. Does hunger and satiety drive eating anymore? Increasing eating occasions and decreasing time between eating occasions in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2010 May;91(5):1342–7.
 164. Behavioral Risk Factor Surveillance System by CDC [Internet]. 2014 [cited 2015 Nov 24]. Available from: <http://www.cdc.gov/brfss/>
 165. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall’Aglia E, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory

- revisited. *Metabolism*. 1999 Aug;48(8):989–94.
166. Yip J, Facchini FS, Reaven GM. Resistance to insulin-mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Aug;83(8):2773–6.
167. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug;86(8):3574–8.
168. Sattar N, McConnachie A, Ford I, Gaw A, Cleland SJ, Forouhi NG, et al. Serial metabolic measurements and conversion to type 2 diabetes in the west of Scotland coronary prevention study: specific elevations in alanine aminotransferase and triglycerides suggest hepatic fat accumulation as a potential contributing factor. *Diabetes*. 2007 Apr 1;56(4):984–91.
169. Ryysy L, Häkkinen AM, Goto T, Vehkavaara S, Westerbacka J, Halavaara J, et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2000 May;49(5):749–58.
170. Bonci E, Chiesa C, Versacci P, Anania C, Silvestri L, Pacifico L. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Subclinical Cardiovascular Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2015 Jan;2015:213737.
171. Käräjämäki AJ, Pätsi O-P, Savolainen M, Kesäniemi YA, Huikuri H, Ukkola O. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population (OPERA Study). *PLoS One*. 2015 Jan;10(11):e0142937.
172. Godoy-Matos AF. The role of glucagon on type 2 diabetes at a glance. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Jan;6(1):91.
173. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005 May;67(5):1739–42.
174. Ardigo D, Franzini L, Valtuena S, Monti LD, Reaven GM, Zavaroni I. Relation of plasma insulin levels to forearm flow-mediated dilatation in healthy volunteers. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 15;97(8):1250–4.

175. Katakam PVG, Snipes JA, Steed MM, Busija DW. Insulin-induced generation of reactive oxygen species and uncoupling of nitric oxide synthase underlie the cerebrovascular insulin resistance in obese rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 May;32(5):792–804.
176. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest.* American Society for Clinical Investigation; 2009 May 1;119(5):1322–34.
177. Jain SK. Hyperglycemia can cause membrane lipid peroxidation and osmotic fragility in human red blood cells. *J Biol Chem.* 1989 Dec 15;264(35):21340–5.
178. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care.* 2000 Dec;23(12):1830–4.
179. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr.* 1981 Mar;34(3):362–6.
180. Kolluru GK, Bir SC, Kevil CG. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *Int J Vasc Med.* 2012 Jan;2012:918267.
181. Oliva L, Baron C, Fernández-López J-A, Remesar X, Alemany M. Marked increase in rat red blood cell membrane protein glycosylation by one-month treatment with a cafeteria diet. *PeerJ.* 2015 Jan;3:e1101.
182. Ottum MS, Mistry AM. Advanced glycation end-products: modifiable environmental factors profoundly mediate insulin resistance. *J Clin Biochem Nutr.* 2015 Jul;57(1):1–12.
183. Callahan LA, Supinski GS. Hyperglycemia-induced diaphragm weakness is mediated by oxidative stress. *Crit Care.* 2014 Jan;18(3):R88.
184. Kruyt ND, Biessels GJ, Devries JH, Roos YB. Hyperglycemia in acute ischemic

- stroke: pathophysiology and clinical management. *Nat Rev Neurol*. 2010 Mar;6(3):145–55.
185. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane database Syst Rev*. 2014 Jan;1:CD006832.
186. de Punder K, Pruimboom L. The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients*. 2013;5(3):771–87.
187. Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, Goldberg E, Guerrerio A, Fasano A. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients*. 2015 Mar;7(3):1565–76.
188. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Oct;10(10):1096–100.
189. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Jul;1258:25–33.
190. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev*. 2011 Jan;91(1):151–75.
191. Hollander D. Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep*. 1999 Oct;1(5):410–6.
192. Lassenius M, Pietiläinen K, Kaartinen K, Pussinen P, Syrjänen J, Forsblom C, et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. - PubMed - NCBI. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1809–15.
193. Erridge C. Diet, commensals and the intestine as sources of pathogen-associated molecular patterns in atherosclerosis, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2011 May;216(1):1–6.
194. Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia. *World J Hepatol*. 2015 Mar 27;7(3):425–42.
195. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related

- psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci.* 2015 Jan;9:392.
196. Saggioro A. Leaky gut, microbiota, and cancer: an incoming hypothesis. *J Clin Gastroenterol.* Jan;48 Suppl 1:S62-6.
 197. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology.* 2015 May;148(6):1195–204.
 198. Catassi C. Gluten Sensitivity. *Ann Nutr Metab.* Jan;67 Suppl 2:16–26.
 199. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2011 Mar;106(3):508–14; quiz 515.
 200. Shatin R. Man and his cultigens. An inquiry into the ecology of chronic diseases possibly affecting 3% of the population. *Sci Aust.* 1964;1:34–9.
 201. Shatin R. The Transition from Food-Gathering to Food-Production in Evolution and Disease. *Vitalstoffe, Ziv.* 1967;12:104–7.
 202. Lutz W. *Leben ohne Brot. Die wissenschaftlichen Grundlagen der kohlenhydratarmen Ernährung.* 16th ed. Informed; 2004. 285 p.
 203. Voegtlin WL. *The Stone Age Diet.* 1st ed. Vantage Press; 1975. 277 p.
 204. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition – A consideration of its nature and current implications. *New Engl J Med.* 1985;312(5):283–9.
 205. Cordain L, Miller JB, Eaton SB, Mann N, Holt SHA, Speth JD. Plant-animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *Am J Clin Nutr.* 2000 Mar;71(3):682–92.
 206. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):341–54.
 207. Schwartz DB, Stapell HM. Modern Cavemen? Stereotypes and Reality of the Ancestral Health Movement. *J Evol Heal.* 2013;1(1):3.
 208. Klement RJ, Albers T, Kämmerer U, Konefal PM, Pfeiffer N, Spitz J. Proceedings of the 1st annual symposium of the German Society for Paleo

- Nutrition held in 2013. *J Evol Heal.* 2013;1(1):5.
209. Klement RJ, Gonder U, Orsó E, Paul S, Schilling F, Spitz J. Proceedings of the 2nd annual symposium of the German Society for Paleo Nutrition held in 2014. *J Evol Heal.* 2013;1(1):6.
 210. Lindgärde F, Widén I, Gebb M, Ahrén B. Traditional versus agricultural lifestyle among Shuar women of the Ecuadorian Amazon: effects on leptin levels. *Metabolism.* 2004 Oct;53(10):1355–8.
 211. Page L, Damon A, Moellering RJ. Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. *Circulation.* 1974;49(6):1132–46.
 212. Zimmet PZ, McCarty DJ, de Courten MP. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *J Diabetes Complications.* Jan;11(2):60–8.
 213. Cassidy C. Nutrition and health in agriculturalists and hunter-gatherers: a case study of two prehistoric populations. In: *Nutritional Anthropology* Eds Jerome NW et al. Redgrave Publishing Company, Pleasantville, NY; 1980. p. 117–45.
 214. Elton S et al. *Medicine and Evolution.* O’Higgins P, Elton S, editors. CRC Press; 2008.
 215. Cordain L. *Das Getreide - Zweischneidiges Schwert der Menschheit.* 1st ed. Novagenics; 2004. 130 p.
 216. Patin E, Quintana-Murci L. Demeter’s legacy: rapid changes to our genome imposed by diet. *Trends Ecol Evol.* 2008;23(2):56–9.
 217. Eaton SB, Cordain L. Evolutionary aspects of diet: old genes, new fuels. Nutritional changes since agriculture. *World Rev Nutr Diet.* 1997 Jan;81:26–37.
 218. Lindeberg S, Lundh B. Apparent absence of stroke and ischaemic heart disease in a traditional Melanesian island: a clinical study in Kitava. *J Intern Med.* 1993 Mar;233(3):269–75.
 219. Lindeberg S, Eliasson M, Lindahl B, Ahrén B. Low serum insulin in traditional Pacific Islanders--the Kitava Study. *Metabolism.* 1999 Oct;48(10):1216–9.
 220. Biss K, Ho KJ, Mikkelsen B, Lewis L, Taylor CB. Some unique biologic

- characteristics of the Masai of East Africa. *N Engl J Med*. 1971 Apr 1;284(13):694–9.
221. Truswell AS, Kennelly BM, Hansen JD, Lee RB. Blood pressures of Kung bushmen in Northern Botswana. *Am Heart J*. 1972 Jul;84(1):5–12.
222. Connor W, Cerqueira M, Connor R, Wallace R, Malinow M, HR. C. The plasma lipids, lipoproteins, and diet of the Tarahumara indians of Mexico. *Am J Clin Nutr*. 1978;31(7):1131–42.
223. Marlowe FW. *The Hadza: Hunter-gatherers of Tanzania*. Berkely and Los Angeles: University of California Press; 2010.
224. Berbesque JC, Marlowe FW. Sex differences in food preferences of Hadza hunter-gatherers. *Evol Psychol*. 2009;7(4):601–16.
225. Lee RB. *Man the hunter*. DeVore I, editor. Chicago: Aldine Publishing Company; 1968.
226. Lee RB. *The !Kung San: Men, Women, and Work in a Foraging Society*. Cambridge University Press; 1979.
227. Marlowe FW. Hunter-gatherers and human evolution. *Evol Anthropol*. 2005;14(2):54–67.
228. Jönsson T, Ahrén B, Pacini G, Sundler F, Wierup N, Steen S, et al. A Paleolithic diet confers higher insulin sensitivity, lower C-reactive protein and lower blood pressure than a cereal-based diet in domestic pigs. *Nutr Metab (Lond)*. 2006 Jan;3:39.
229. Osterdahl M, Kocturk T, Koochek A, Wändell PE. Effects of a short-term intervention with a paleolithic diet in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr*. 2008 May;62(5):682–5.
230. Lindeberg S, Jönsson T, Granfeldt Y, Borgstrand E, Soffman J, Sjöström K, et al. A Palaeolithic diet improves glucose tolerance more than a Mediterranean-like diet in individuals with ischaemic heart disease. *Diabetologia*. 2007 Sep;50(9):1795–807.
231. Jönsson T, Granfeldt Y, Ahrén B, Branell U-C, Pålsson G, Hansson A, et al. Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2

- diabetes: a randomized cross-over pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2009 Jan;8:35.
232. Frassetto LA, Schloetter M, Mietus-Synder M, Morris RC, Sebastian A. Metabolic and physiologic improvements from consuming a paleolithic, hunter-gatherer type diet. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Aug;63(8):947–55.
233. Mellberg C, Sandberg S, Ryberg M, Eriksson M, Brage S, Larsson C, et al. Long-term effects of a Palaeolithic-type diet in obese postmenopausal women: a 2-year randomized trial. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Mar;68(3):350–7.
234. Smith M, Trexler E, Sommer A, Starkoff B, Devor S. Unrestricted Paleolithic Diet is Associated with Unfavorable Changes to Blood Lipids in Healthy Subjects. *Int J Exerc Sci*. 2014;7(2):128–39.
235. Manheimer EW, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Pijl H. Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2015 Aug 12;102(4):922–32.
236. Talreja D, Buchanan H, Talreja R, Heiby L, Thomas B, Wetmore J, et al. Impact of a Paleolithic Diet on Modifiable Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Lipidol*. 2014 May;8(3):341.
237. Boers I, Muskiet FA, Berkelaar E, Schut E, Penders R, Hoenderdos K, et al. Favourable effects of consuming a Palaeolithic-type diet on characteristics of the metabolic syndrome: a randomized controlled pilot-study. *Lipids Health Dis*. 2014 Jan;13(1):160.
238. Pastore RL, Brooks JT, Carbone JW. Paleolithic nutrition improves plasma lipid concentrations of hypercholesterolemic adults to a greater extent than traditional heart-healthy dietary recommendations. *Nutr Res*. 2015 Jun;35(6):474–9.
239. Jönsson T, Granfeldt Y, Erlanson-Albertsson C, Åhrén B, Lindeberg S. A paleolithic diet is more satiating per calorie than a mediterranean-like diet in individuals with ischemic heart disease. *Nutr Metab (Lond)*. 2010 Jan;7:85.
240. Jönsson T, Granfeldt Y, Lindeberg S, Hallberg A-C. Subjective satiety and other experiences of a Paleolithic diet compared to a diabetes diet in patients with type 2 diabetes. *Nutr J*. 2013 Jan;12:105.

241. Spreadbury I. Comparison with ancestral diets suggests dense acellular carbohydrates promote an inflammatory microbiota, and may be the primary dietary cause of leptin resistance and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012 Jan;5:175–89.
242. Olendzki BC, Silverstein TD, Persuitt GM, Ma Y, Baldwin KR, Cave D. An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report. *Nutr J.* 2014;13:5.
243. Clemens Z, Kelemen A, Fogarasi A, Tóth C. Childhood Absence Epilepsy Successfully Treated with the Paleolithic Ketogenic Diet. *Neurol Ther.* 2013;2:71–6.
244. Tóth C, Clemens Z. Type 1 diabetes mellitus successfully managed with the paleolithic ketogenic diet. *Int J Case Reports Images.* 2014;5(10):699–703.
245. Tóth C, Clemens Z. Successful treatment of a patient with obesity, type 2 diabetes and hypertension with the paleolithic ketogenic diet. *Int J Case Reports Images.* 2015;6(3):161–7.
246. Tóth C, Clemens Z. Gilbert’s Syndrome Successfully Treated with the Paleolithic Ketogenic Diet. *Am J Med Case Reports.* 2015;3(4):117–20.
247. Clemens Z, Kelemen A, Tóth C. NREM-sleep Associated Epileptiform Discharges Disappeared Following a Shift toward the Paleolithic Ketogenic Diet in a Child with Extensive Cortical Malformation. *Am J Med Case Reports.* 2015;3(7):212–5.
248. Frassetto LA, Morris RC, Sebastian A. Dietary sodium chloride intake independently predicts the degree of hyperchloremic metabolic acidosis in healthy humans consuming a net acid-producing diet. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007 Aug;293(2):F521-5.
249. Frassetto LA, Shi L, Schloetter M, Sebastian A, Remer T. Established dietary estimates of net acid production do not predict measured net acid excretion in patients with Type 2 diabetes on Paleolithic-Hunter-Gatherer-type diets. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Sep;67(9):899–903.
250. Cordain L. The nutritional characteristics of a contemporary diet based upon

- Paleolithic food groups. *J Am Nutraceutical Assoc JANA*. 2002;(5):15–24.
251. Bisht B, Darling WG, Grossmann RE, Shivapour ET, Lutgendorf SK, Snetselaar LG, et al. A multimodal intervention for patients with secondary progressive multiple sclerosis: feasibility and effect on fatigue. *J Altern Complement Med*. 2014 May;20(5):347–55.
252. Wahls T. About Terry Wahls | Terry Wahls MD | Defeating Progressive Multiple Sclerosis without Drugs | MS Recovery | Food As Medicine [Internet]. [cited 2017 May 14]. Available from: <http://terrywahls.com/about/about-terry-wahls/>
253. Wahls TL, Adamson E. The Wahls protocol : how I beat progressive MS using Paleo principles and functional medicine. 421 p.
254. Lee D, Newell R, Ziegler L, Topping A. Treatment of fatigue in multiple sclerosis: A systematic review of the literature. *Int J Nurs Pract*. 2008 Apr;14(2):81–93.
255. Wahls T, Bisht B, Darling W, Shivapour ET, Lutgendorf S, Snetselaar L, et al. Multimodal intervention improves fatigue and quality of life in subjects with progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. Dove Press; 2015 Feb;5:19.
256. Lee JE, Bisht B, Hall MJ, Rubenstein LM, Louison R, Klein DT, et al. A Multimodal, Nonpharmacologic Intervention Improves Mood and Cognitive Function in People with Multiple Sclerosis. *J Am Coll Nutr*. 2017 Apr 3;36(3):150–68.
257. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*. Macmillan Publishers Limited; 2013 Aug;67(8):789–96.
258. Drenick EJ, Alvarez LC, Tamasi GC, Brickman AS. Resistance to symptomatic insulin reactions after fasting. *J Clin Invest*. 1972 Oct;51(10):2757–62.
259. Schubert F, Mekle R, Ittermann B, Bock M. Ketone Bodies and Glucose in Human Brain During Ketogenic Diet and Fasting. In: *ISMRM 2015*. 2015.
260. Kossoff E. The fat is in the fire: ketogenic diet for refractory status epilepticus. *Epilepsy Curr*. 2011 May;11(3):88–9.

261. Rahman M, Muhammad S, Khan MA, Chen H, Ridder DA, Müller-Fielitz H, et al. The β -hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective subset of macrophages. *Nat Commun.* 2014 Jan;5:3944.
262. Stafstrom CE, Rho JM. The ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders. *Front Pharmacol.* 2012 Jan;3:59.
263. Bock M, Michalsen A, Paul F. Ketogenic diet and prolonged fasting improve health-related quality of life and lipid profiles in multiple sclerosis – A randomized controlled trial. *Ectrim* 2015. 2015;1.
264. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr.* 2017 May 10;
265. Materljan E, Materljan M, Materljan B, Vlacić H, Barićev-Novaković Z, Sepčić J. Multiple sclerosis and cancers in Croatia--a possible protective role of the "Mediterranean diet". *Coll Antropol.* 2009 Jun;33(2):539–45.
266. Sedaghat F, Jessri M, Behrooz M, Mirghotbi M, Rashidkhani B. Mediterranean diet adherence and risk of multiple sclerosis: a case-control study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(2):377–84.
267. Australian Department of Health. Australia’s Physical Activity and Sedentary Behaviour Guidelines [Internet]. 10.7.2014. [cited 2017 Jan 19]. Available from: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/health-pubhlth-strateg-phys-act-guidelines>
268. Hoogstraten MC, Cats A, Minderhoud JM. Bed rest and ACTH in the treatment of exacerbations in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand.* 1987 Nov;76(5):346–50.
269. Döring A, Pfueller CF, Paul F, Dörr J. Exercise in multiple sclerosis -- an integral component of disease management. *EPMA J.* BioMed Central Ltd; 2011 Jan;3(1):1–13.
270. Motl RW, Pilutti L a. The benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* Nature Publishing Group; 2012 Sep;8(9):487–97.
271. Dettmers C. Editorial. *NeuroRehabilitation.* 2013 Jan;19(4):219.

272. Mensink G. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Bundes-Gesundheitssurvey : Körperliche Aktivität. Vol. 19. 1998.
273. Tallner A, Waschbisch A, Wenny I, Schwab S, Hentschke C, Pfeifer K, et al. Multiple sclerosis relapses are not associated with exercise. *Mult Scler*. 2012 Feb;18(2):232–5.
274. Tallner A. Körperliche Aktivität und körperliche Funktionsfähigkeit - Erfassung und Wechselwirkungen bei Personen mit Multipler Sklerose (Dissertation). Friederich-Alexander-Universität, Erlangen; 2012.
275. WHO. World Health Organisation. Global Recommendations on Physical Activity for Health. 2010.
276. Asano M, Dawes DJ, Arafah A, Moriello C, Mayo NE. What does a structured review of the effectiveness of exercise interventions for persons with multiple sclerosis tell us about the challenges of designing trials? *Mult Scler*. 2009 Apr;15(4):412–21.
277. Florindo M. Inflammatory Cytokines and Physical Activity in Multiple Sclerosis. *ISRN Neurol*. Hindawi Publishing Corporation; 2014 Jan;2014(151572):1–8.
278. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005 Apr;98(4):1154–62.
279. Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2010 Jan;2010:1–6.
280. Leggate M, Nowell MA, Jones SA, Nimmo MA. The response of interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor isoforms following intermittent high intensity and continuous moderate intensity cycling. *Cell Stress Chaperones*. 2010 Nov;15(6):827–33.
281. White LJ, Castellano V. Exercise and brain health--implications for multiple sclerosis: Part 1--neuronal growth factors. *Sports Med*. 2008 Jan;38(2):91–100.
282. Gold SM, Schulz K-H, Hartmann S, Mladek M, Lang UE, Hellweg R, et al. Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and

- controls. *J Neuroimmunol*. 2003 May;138(1–2):99–105.
283. de Sa JCC, Airas L, Bartholome E, Grigoriadis N, Mattle H, Oreja-Guevara C, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 May;4(3):139–68.
284. Bütefisch C, Hummelsheim H, Denzler P, Mauritz KH. Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neurol Sci*. 1995 May;130(1):59–68.
285. Amatya B, Khan F, La Mantia L, Demetrios M, Wade D. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2(1–43).
286. Velikonja O, Curić K, Ozura A, Jazbec SS. Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Sep;112(7):597–601.
287. Tarakci E, Yeldan I, Huseyinsinoglu BE, Zenginler Y, Eraksoy M. Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2013 Sep;27(9):813–22.
288. Kjølhede T, Vissing K, Dalgas U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Mult Scler*. 2012 Sep;18(9):1215–28.
289. Larocca NG. Impact of walking impairment in multiple sclerosis: perspectives of patients and care partners. *Patient*. 2011 Jan;4(3):189–201.
290. Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009 Feb 1;23(2):108–16.
291. Kjølhede T, Vissing K, de Place L, Pedersen BG, Ringgaard S, Stenager E, et al. Neuromuscular adaptations to long-term progressive resistance training translates to improved functional capacity for people with multiple sclerosis and is maintained at follow-up. *Mult Scler J*. 2015 Apr;21(5):599–611.
292. Gutierrez GM, Chow JW, Tillman MD, McCoy SC, Castellano V, White LJ. Resistance training improves gait kinematics in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 Sep;86(9):1824–9.

293. Beeney JE, Arnett PA. Endorsement of self-report neurovegetative items of depression is associated with multiple sclerosis disease symptoms. *J Int Neuropsychol Soc.* 2008 Nov;14(6):1057–62.
294. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, et al. Exercise for depression. *Cochrane database Syst Rev.* 2013 Jan;9:1057–62.
295. Carvalho A, Rea IM, Parimon T, Cusack BJ. Physical activity and cognitive function in individuals over 60 years of age: a systematic review. *Clin Interv Aging.* 2014 Jan;9:661–82.
296. Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, Bourdette D, Carlsen J, Haas M, et al. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology.* 2004 Jun 8;62:2058–64.
297. Briken S, Gold SM, Patra S, Vettorazzi E, Harbs D, Tallner A, et al. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler.* 2014 Mar;20(3):382–90.
298. Miller A, Dishon S. Health-related quality of life in multiple sclerosis: The impact of disability, gender and employment status. *Qual Life Res.* 2006 Mar;15(2):259–71.
299. Mitchell AJ, Benito-León J, González J-MM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol.* 2005 Sep;4(9):556–66.
300. Motl RW, Gosney JL. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler.* 2008 Jan;14(1):556–66.
301. Heesen C, Gold S. Don't stress about it! *Neurology.* 2012;79:398–9.
302. Sapolsky RM. Chapter 8. Immunity, Stress and Disease. In: *Why Zebras don't get Ulcers* 3rd ed. St. Martins's Griffin; 2004. p. 144–85.
303. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. *JAMA.* 2007 Oct 10;298(14):1685–7.
304. Boersma B, Wit JM. Catch-up growth. *Endocr Rev.* 1997 Oct;18(5):646–61.
305. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in

- neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006 Jan;8(4):383–95.
306. McEwen BS, Biron CA, Brunson KW, Bulloch K, Chambers WH, Dhabhar FS, et al. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. *Brain Res Brain Res Rev*. 1997 Feb;23(1–2):79–133.
307. Bachen EA, Manuck SB, Cohen S, Muldoon MF, Raible R, Herbert TB, et al. Adrenergic blockade ameliorates cellular immune responses to mental stress in humans. *Psychosom Med*. 1995;57(4):366–72.
308. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmborg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science*. 1995 Oct 13;270(5234):286–90.
309. Wyllie AH. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature*. 1980 Apr 10;284(5756):555–6.
310. Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science*. 1987 Oct 23;238(4826):522–4.
311. Wick G, Hu Y, Schwarz S, Kroemer G. Immunoendocrine communication via the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in autoimmune diseases. *Endocr Rev*. 1993 Oct;14(5):539–63.
312. Takasu N, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T, Yamada T. Exacerbation of autoimmune thyroid dysfunction after unilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome due to an adrenocortical adenoma. *N Engl J Med*. 1990 Jun 14;322(24):1708–12.
313. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Apr 17;109(16):5995–9.
314. Karagkouni A, Alevizos M, Theoharides TC. Effect of stress on brain in inflammation and multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):947–53.
315. Mohr DC, Pelletier D. A temporal framework for understanding the effects of

- stressful life events on inflammation in patients with multiple sclerosis. *Brain Behav Immun*. 2006 Jan;20(1):27–36.
316. Esposito P, Chandler N, Kandere K, Basu S, Jacobson S, Connolly R, et al. Corticotropin-releasing hormone and brain mast cells regulate blood-brain-barrier permeability induced by acute stress. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Dec;303(3):1061–6.
317. Mohr DC, Goodkin DE, Bacchetti P, Boudewyn a. C, Huang L, Marrietta P, et al. Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions in MS. *Neurology*. 2000 Jul 12;55(1):55–61.
318. Warren S, Greenhill S, Warren KG. Emotional stress and the development of multiple sclerosis: case-control evidence of a relationship. *J Chronic Dis*. 1982 Jan;35(11):821–31.
319. Warren S, Warren KG, Cockerill R. Emotional stress and coping in multiple sclerosis (MS) exacerbations. *J Psychosom Res*. 1991 Jan;35(1):37–47.
320. Li J, Johansen C, Brønnum-Hansen H, Stenager E, Koch-Henriksen N, Olsen J. The risk of multiple sclerosis in bereaved parents: A nationwide cohort study in Denmark. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5):726–9.
321. Nisipeanu P, Korczyn AD. Psychological stress as risk factor for exacerbations in multiple sclerosis. *Neurology*. 1993 Jul;43(7):1311–2.
322. Grossman R. Magnetic Resonance Imaging: Current Status and Strategies for Improving Multiple Sclerosis Clinical Trial Design. In: Goodkin DE, Rudick RA, editors. *Multiple Sclerosis*. London: Springer London; 1996. p. 161–86.
323. Burns MN, Nawacki E, Kwasny MJ, Pelletier D, Mohr DC. Do positive or negative stressful events predict the development of new brain lesions in people with multiple sclerosis? *Psychol Med*. 2014 Jan;44(2):349–59.
324. Mohr DC, Lovera J, Brown T, Cohen B, Neylan T, Henry R, et al. A randomized trial of stress management for the prevention of new brain lesions in MS. *Neurology*. 2012 Jul 31;79(5):412–9.
325. Rudick RA, Lee J-C, Simon J, Fisher E. Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: A 13-year longitudinal study. *Ann Neurol*. 2006 Aug;60(2):236–342.

326. Artemiadis AK, Vervainioti A a, Alexopoulos EC, Rombos A, Anagnostouli MC, Darviri C. Stress management and multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Arch Clin Neuropsychol*. 2012 Jun;27(4):406–16.
327. Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ*. 2004 Mar 27;328(731):1–5.
328. Klevan G, Jacobsen CO, Aarseth JH, Myhr K-M, Nyland H, Glad S, et al. Health related quality of life in patients recently diagnosed with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2014 Jan;129(1):21–6.
329. Grossman P, Kappos L, Gensicke H, D’Souza M, Mohr DC, Penner IK, et al. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: a randomized trial. *Neurology*. 2010 Sep 28;75(13):1141–9.
330. Simpson R, Booth J, Lawrence M, Byrne S, Mair F, Mercer S. Mindfulness based interventions in multiple sclerosis - a systematic review. *BMC Neurol*. 2014 Jan;14:15.
331. Levin AB, Hadgkiss EJ, Weiland TJ, Jelinek GA. Meditation as an Adjunct to the Management of Multiple Sclerosis. *Neurol Res Int*. 2014;2014:1–10.
332. Lemke D. Wirkung von Vitamin D auf Nerven und Gehirn. In: Reichrath J, Lehmann B, Spitz J, editors. *Vitamin D Update 2012*. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle; 2012. p. 130–55.
333. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
334. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency : a worldwide problem with health. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1080–6.
335. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005 Jul;289(1):F8-28.
336. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2009 Sep;256(9):1468–79.
337. Buell JS, Bess Dawson-Hughes. Vitamin D and Neurocognitive Dysfunction: Preventing “D”ecline? *Mol Asp Med*. 2008;29(6):415–22.

338. McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J.* 2008 Apr;22(4):982–1001.
339. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005 Jan;29(1):21–30.
340. Peelen E, Knippenberg S, Muris A-H, Thewissen M, Smolders J, Tervaert JWC, et al. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev.* 2011 Oct;10(12):733–43.
341. Allen SJ, Dawbarn D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clin Sci (Lond).* 2006 Feb;110(2):175–91.
342. Garcion E, Wion-Barbot N, N.Montero-Menei C, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system Emmanuel. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(3):100–5.
343. Wion D, MacGrogan D, Neveu I, Jehan F, Houlgatte R, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent inducer of nerve growth factor synthesis. *J Neurosci Res.* 1991 Jan;28(1):110–4.
344. Becker A, Eyles DW, McGrath JJ, Grecksch G. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. *Behav Brain Res.* 2005 Jun 20;161(2):306–12.
345. Ibi M, Sawada H, Nakanishi M, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, et al. Protective effects of 1 alpha,25-(OH)(2)D(3) against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology.* 2001 May;40(6):761–71.
346. Kauer H. Vitamin D in Immunologie und Onkologie. Doktorarbeit. 2006;
347. Barski JJ, Hartmann J, Rose CR, Hoebeek F, Mörl K, Noll-Hussong M, et al. Calbindin in cerebellar Purkinje cells is a critical determinant of the precision of motor coordination. *J Neurosci.* 2003 Apr 15;23(8):3469–77.
348. Cianferotti L, Cox M, Skorija K, Demay MB. Vitamin D receptor is essential for normal keratinocyte stem cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 May

- 29;104(22):9428–33.
349. Nimitphong H, Holick MF. Vitamin D, neurocognitive functioning and immunocompetence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 Jan;14(1):7–14.
350. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013 Jul;5(7):2502–21.
351. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004 Dec;229(11):1136–42.
352. von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol*. 2010 Apr;11(4):344–9.
353. Correale J, Ysrraelit MC, Gaitán MI. Vitamin D-mediated immune regulation in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011 Dec 15;311(1–2):23–31.
354. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006 Apr;83(4):754–9.
355. Gibson CC, Davis CT, Zhu W, Bowman-Kirigin JA, Walker AE, Tai Z, et al. Dietary Vitamin D and Its Metabolites Non-Genomically Stabilize the Endothelium. Slominski AT, editor. *PLoS One*. 2015 Oct 15;10(10):e0140370.
356. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010;9:599–612.
357. van Etten E, Gysemans C, Branisteanu DD, Verstuyf A, Bouillon R, Overbergh L, et al. Novel insights in the immune function of the vitamin D system: synergism with interferon-beta. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Mar;103(3–5):546–51.
358. Saha RN, Pahan K. Regulation of inducible nitric oxide synthase gene in glial cells. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(5–6):929–47.
359. Raghuwanshi A, Joshi SS, Christakos S. Vitamin D and Multiple Sclerosis Anita. *J Cell Biochem*. 2008;105(2):338–43.

360. Kurtzke JF, Beebe GW, Norman JE. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans : III. Migration and the risk of MS. *Neurology*. 1985;35:672–8.
361. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):60–5.
362. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006 Dec 20;296(23):2832–8.
363. Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol*. 2007 Apr;254(4):471–7.
364. van der Mei IAF, Ponsonby A-L, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor B V, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ*. 2003 Aug 9;327(7410):316.
365. Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, Mack TM. Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. *Neurology*. 2007 Jul 24;69(4):381–8.
366. Auer DP, Trenkwalder C. Seasonal Fluctuations of Gadolinium-Enhancing Magnetic Resonance Imaging Lesions in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2000;47(2):276–7.
367. Embry AF, Snowdon LR, Vieth R. Vitamin D and Seasonal Fluctuations of Gadolinium-Enhancing Magnetic Resonance Imaging Lesions in Multiple Sclerosis. *Ann Epidemiol*. 2000;48(2):271–2.
368. Tremlett H, van der Mei IAF, Pittas F, Blizzard L, Paley G, Mesaros D, et al. Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2008 Jan;31(4):271–9.
369. Willer CJ, Dyment D a, Sadovnick a D, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ*. 2005 Jan 15;330(7483):120.
370. Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. Multiple sclerosis: decreased relapse rate

- through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses*. 1986 Oct;21(2):193–200.
371. Wingerchuk DM, Lesaux J, Rice GP a, Kremenchutzky M, Ebers GC. A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Sep;76(9):1294–6.
 372. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2007 Sep;86(3):645–51.
 373. Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A, Dosch H-M, Cheung R, et al. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Jun 8;74(23):1852–9.
 374. Mosayebi G, Ghazavi A, Ghasami K, Jand Y, Kokhaei P. Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients. *Immunol Invest*. 2011 Jan;40(6):627–39.
 375. Stein MS, Liu Y, Gray OM, Baker JE, Kolbe SC, Ditchfield MR, et al. A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2011 Oct 25;77(17):1611–8.
 376. Kampman MT, Steffensen LH, Mellgren SI, Jørgensen L. Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. *Mult Scler*. 2012 Aug;18(8):1144–51.
 377. Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström B-M, Elovaara I, Sumelahti M-L, Färkkilä M, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 May;83(5):565–71.
 378. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Dehghan H. Effects of adjunct low-dose vitamin d on relapsing-remitting multiple sclerosis progression: preliminary findings of a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler Int*. 2012 Jan;2012(452541):1–7.
 379. Dörr J, Döring A, Paul F. Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualised vitamin D supply? *EPMA J*. 2013 Jan;4(1):4.

380. Pozuelo-moyano B, Benito-Leon J, Mitchell AJ, Hernandez-Gallego J. A Systematic Review of Randomized , Double-Blind , Placebo-Controlled Trials Examining the Clinical Efficacy of Vitamin D in Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2013;40:147–53.
381. Ashtari F, Toghianifar N, Zarkesh-Esfahani SH, Mansourian M. High dose Vitamin D intake and quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurol Res*. 2016 Oct 2;38(10):888–92.
382. Toghianifar N, Ashtari F, Zarkesh-Esfahani SH, Mansourian M. Effect of high dose vitamin D intake on interleukin-17 levels in multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Neuroimmunol*. 2015 Aug 15;285:125–8.
383. Ashtari F, Toghianifar N, Zarkesh-Esfahani SH, Mansourian M. Short-Term Effect of High-Dose Vitamin D on the Level of Interleukin 10 in Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Neuroimmunomodulation*. 2015 Sep 25;22(6):400–4.
384. Røsjø E, Steffensen LH, Jørgensen L, Lindstrøm JC, Šaltytė Benth J, Michelsen AE, et al. Vitamin D supplementation and systemic inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2015 Dec 1;262(12):2713–21.
385. Achiron A, Givon U, Magalashvili D, Dolev M, Liraz Zaltzman S, Kalron A, et al. Effect of Alfacalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Mult Scler J*. 2015 May;21(6):767–75.
386. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, Holmøy T, Marhardt K, Schlupe M, et al. High dose cholecalciferol (vitamin D3) oil as add-on therapy in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) receiving subcutaneous interferon β -1a (scIFN β -1a) (S44.005). *Neurology*. 2017;88(16 Supplement).
387. Hongell K, Silva DG, Ritter S, Meier DP, Soilu-Hänninen M. Efficacy and safety outcomes in vitamin D supplement users in the fingolimod phase 3 trials. *J Neurol*. 2018 Feb;265(2):348–55.
388. Dörr J, Ohlraun S, Skarabis H, Paul F. Efficacy of Vitamin D Supplementation in

- Multiple Sclerosis (EVIDIMS Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. BioMed Central; 2012;13(1).
389. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A Higher Dose of Vitamin D Reduces the Risk of Falls in Nursing Home Residents: A Randomized, Multiple-Dose Study. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Feb;55(2):234–9.
390. Bischoff-ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):551–61.
391. Batchelor F, Hill K, Mackintosh S, Said C. What Works in Falls Prevention After Stroke?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2010 Aug 1;41(8):1715–22.
392. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, Maalouf J, Salamoun M, Khalife H, et al. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb;91(2):405–12.
393. Guirguis-Blake JM, Michael YL, Perdue LA, Coppola EL, Beil TL. Interventions to Prevent Falls in Older Adults. *JAMA*. 2018 Apr 24;319(16):1705.
394. Michos ED, Mitchell CM, Miller ER, Sternberg AL, Juraschek SP, Schrack JA, et al. Rationale and design of the Study To Understand Fall Reduction and Vitamin D in You (STURDY): A randomized clinical trial of Vitamin D supplement doses for the prevention of falls in older adults. *Contemp Clin Trials*. 2018 Oct;73:111–22.
395. Giuliani A, Pirri G, Nicoletto S. Antimicrobial peptides: an overview of a promising class of therapeutics. *Open Life Sci*. Versita; 2007 Jan 1;2(1):1–33.
396. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006 Mar 24;311(5768):1770–3.
397. Hertting O, Holm Å, Lüthje P, Brauner H, Dyrdak R, Jonasson AF, et al. Vitamin D induction of the human antimicrobial Peptide cathelicidin in the urinary

- bladder. PLoS One. 2010 Jan;5(12):e15580.
398. Ginde A a, Mansbach JM, Camargo C a. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med. 2009 Feb 23;169(4):384–90.
399. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Yeh J. A Randomized Controlled Trial of Vitamin D3 Supplementation in African American Women. Arch Intern Med. 2005 Jul 25;165(14):1618.
400. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. British Medical Journal Publishing Group; 2017 Feb 15;356:i6583.
401. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiríksdóttir G, Gaksch M, Grübler M, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. Slominski AT, editor. PLoS One. 2017 Jul 7;12(7):e0180512.
402. Rolf L, Muris A-H, Bol Y, Damoiseaux J, Smolders J, Hupperts R. Vitamin D 3 supplementation in multiple sclerosis: Symptoms and biomarkers of depression. J Neurol Sci. 2017 Jul 15;378:30–5.
403. Darwish H, Haddad R, Osman S, Ghassan S, Yamout B, Tamim H, et al. Effect of Vitamin D Replacement on Cognition in Multiple Sclerosis Patients. Sci Rep. 2017 Dec 4;7(1):45926.
404. Braley TJ, Boudreau EA. Sleep Disorders in Multiple Sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016 May 12;16(5):50.
405. Veauthier C, Radbruch H, Gaede G, Pfueller CF, Dörr J, Bellmann-Strobl J, et al. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. Mult Scler. 2011 May;17(5):613–22.
406. Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Wernecke K-D, Paul F. Sleep Disorders Reduce Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis (Nottingham Health Profile Data in Patients with Multiple Sclerosis). Int J Mol Sci. 2015 Jul

- 21;16(7):16514–28.
407. Côté I, Trojan D, Kaminska M, Cardoso M, Benedetti A, Weiss D, et al. Impact of sleep disorder treatment on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2013 Apr;19(4):480–9.
 408. Braley TJ, Kratz AL, Kaplish N, Chervin RD. Sleep and Cognitive Function in Multiple Sclerosis. *Sleep*. 2016 Aug 1;39(08):1525–33.
 409. Abbasi S, Alimohammadi N, Pahlavanzadeh S. Effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy on the Quality of Sleep in Women with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial Study. *Int J community based Nurs midwifery*. 2016 Oct;4(4):320–8.
 410. Giovannoni G, Cutter GR, Lunemann J, Martin R, Münz C, Siriam S, et al. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2006;5(October):887–94.
 411. Ascherio A, Munger KL. Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis. Part I: The Role of Infection. *Ann Neurol*. 2007 Apr;61(4):288–99.
 412. O’Gorman C, Lucas R, Taylor B. Environmental risk factors for multiple sclerosis: a review with a focus on molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2012 Jan;13(9):11718–52.
 413. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Multiple sclerosis: autoimmunity and viruses. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Jul;25(4):496–501.
 414. Tzartos JS, Khan G, Vossenkamper A, Cruz-Sadaba M, Lonardi S, Sefia E, et al. Association of innate immune activation with latent Epstein-Barr virus in active MS lesions. *Neurology*. 2012 Jan 3;78(1):15–23.
 415. Virtanen JO, Jacobson S. Viruses and multiple sclerosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012 Aug;11(5):528–454.
 416. Magliozzi R, Serafini B, Rosicarelli B, Chiappetta G, Veroni C, Reynolds R, et al. B-cell enrichment and Epstein-Barr virus infection in inflammatory cortical lesions in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013 Jan;72(1):29–41.
 417. Kang J-H, Sheu J-J, Kao S, Lin H-C. Increased risk of multiple sclerosis following herpes zoster: a nationwide, population-based study. *J Infect Dis*. 2011

- Jul 15;204(2):188–92.
418. Rumah KR, Linden J, Fischetti VA, Vartanian T. Isolation of *Clostridium perfringens* type B in an individual at first clinical presentation of multiple sclerosis provides clues for environmental triggers of the disease. *PLoS One*. 2013 Jan;8(10):e76359.
 419. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2007 Jun;13(5):610–5.
 420. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *Eur J Epidemiol*. 2013 Nov;28(11):867–74.
 421. Healy BC, Ali EN, Guttmann CRG, Chitnis T, Glanz BI, Buckle G, et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 Jul;66(7):858–64.
 422. Manouchehrinia A, Tench CR, Maxted J, Bibani RH, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain*. 2013 Jul;136(Pt 7):2298–304.
 423. Gold R et al. DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose; Stand 08/2012. AWMF online. 2012;1–96.
 424. Mattle H, Mumenthaler M. Kapitel 8. Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen. In: *Kurzlehrbuch Neurologie 3 Auflage*. Georg Thieme Verlag; 2011. p. 223–32.
 425. Patten SB, Beck CA, Williams JVA, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology*. 2003 Dec 9;61(11):1524–7.
 426. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444–52.
 427. Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D'Amelio M, Savettieri G. Mortality in multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol*. 2008 Feb;15(2):123–1277.
 428. AMB. Neuere Therapieformen der Multiplen Sklerose. *Der Arzneimittelbr*. 1998;32(9).

429. EMA. Tecfidera dimethyl fumarate. EMA. 2013;EMA/204830:1–3.
430. EMA. Aubagio Teriflunomide. EMA. 2013;EMA/529790:1–3.
431. AMB. Teriflunomid bei Multipler Sklerose. Eine plazebokontrollierte Studie. *Der Arzneimittelbr.* 2011;45(91).
432. Oh J, and, O’Connor PW. An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2013 Jan;9:177–190.
433. Damal K, Stoker E, Foley JF. Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: a review of drug efficacy, dosing, and mechanisms of action. *Biologics.* 2013 Jan;7:247–58.
434. AMB. Übereilte Arzneimittelzulassung : Schneller Aufstieg und schneller Fall des Natalizumab (Tysabri). *Der Arzneimittelbr.* 2005;39(49).
435. Polman CH, O’Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006 Mar 2;354(9):899–910.
436. BfArM. Angaben zur Inzidenz der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie unter Natalizumab (Tysabri®) in den USA und Europa. *Bull zur Arzneimittelsicherheit.* 2012;1:34.
437. AMB. Pressemitteilung 15.10.2012. *Der Arzneimittelbr.* 2012;
438. Osterloh F. Multiple Sklerose: Neuer Wirkstoff reduziert Schubrate. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(46):A-2219.
439. Coles AJ. Alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2013 Jan;10(1):29–33.
440. DiMarco DM, Norris GH, Millar CL, Blesso CN, Fernandez ML. Intake of up to 3 Eggs per Day Is Associated with Changes in HDL Function and Increased Plasma Antioxidants in Healthy, Young Adults. *J Nutr.* 2017 Jan 11;
441. Zeisel SH, da Costa K-A. Choline: an essential nutrient for public health. *Nutr Rev.* 2009 Nov;67(11):615–23.
442. Jakobsen MU, Dethlefsen C, Joensen AM, Stegger J, Tjønneland A, Schmidt EB, et al. Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and

- risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jun 1;91(6):1764–8.
443. Kugelberg E. Inflammasome: Starving inflammation. *Nat Rev Immunol.* Nature Research; 2015 Mar 6;15(4):199–199.
444. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology.* 2009 Nov 3;73(18):1478–84.
445. MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *J Physiol.* 2016 Dec 17;
446. Gallant SN. Mindfulness meditation practice and executive functioning: Breaking down the benefit. *Conscious Cogn.* 2016 Feb;40:116–30.
447. Khoury B, Knäuper B, Schlosser M, Carrière K, Chiesa A. Effectiveness of traditional meditation retreats: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2017 Jan;92:16–25.
448. Carlberg C, Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Dec 26;
449. Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin. Schlafstörungen - Ratgeber für Patienten [Internet]. 2015. Available from: http://www.dgsm.de/patienteninformationen_ratgeber.php?language=german
450. Kresser C. 8 Tips for Beating Insomnia and Improving Your Sleep [Internet]. 2015 [cited 2017 Jan 18]. Available from: <https://chriskresser.com/8-tips-for-beating-insomnia-and-improving-your-sleep/>
451. Kimberly B, James R. P. AMBER LENSES TO BLOCK BLUE LIGHT AND IMPROVE SLEEP: A RANDOMIZED TRIAL. *Chronobiol Int.* 2009 Dec 23;26(8):1602–12.
452. Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin. Fachinformation: Fragebögen [Internet]. [cited 2017 Jan 18]. Available from: http://www.dgsm.de/fachinformationen_frageboegen.php?language=german
453. DGSM. S3-Leitlinie. Somnologie - Schlafforsch und Schlafmedizin. 2009 Nov 6;13(S1):1–160.

454. Jelinek GA. Overcoming MS about [Internet]. overcomingms.org. 2017. Available from: <https://overcomingms.org/about-oms/>
455. Jelinek GA. Overcoming MS about Jelinek [Internet]. overcomingms.org. 2017. Available from: <https://overcomingms.org/about-oms/about-prof-jelinek>
456. Jelinek GA. Overcoming MS Recovery-program [Internet]. overcomingms.org. 2017. Available from: <https://overcomingms.org/recovery-program>
457. Li MP-M, Jelinek GA, Weiland TJ, Mackinlay CA, Dye S, Gawler I. Effect of a residential retreat promoting lifestyle modifications on health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Qual Prim Care*. 2010 Jan;18(6):379–89.
458. Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, Pereira NG, Marck CH, van der Meer DM. Methodology of an International Study of People with Multiple Sclerosis Recruited through Web 2.0 Platforms: Demographics, Lifestyle, and Disease Characteristics. *Neurol Res Int*. 2013 Jan;2013:580596.
459. Jelinek GA, Marck CH, Weiland TJ, Pereira N, van der Meer DM, Hadgkiss EJ. Latitude, sun exposure and vitamin D supplementation: associations with quality of life and disease outcomes in a large international cohort of people with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2015 Jan;15:132.
460. Marck CH, Hadgkiss EJ, Weiland TJ, van der Meer DM, Pereira NG, Jelinek GA. Physical activity and associated levels of disability and quality of life in people with multiple sclerosis: a large international survey. *BMC Neurol*. 2014 Jan;14:143.
461. Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, Pereira NG, Marck CH, van der Meer DM. The association of diet with quality of life, disability, and relapse rate in an international sample of people with multiple sclerosis. *Nutr Neurosci*. 2015 Apr;18(3):125–36.
462. Weiland TJ, Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Pereira NG, Marck CH, van der Meer DM. The association of alcohol consumption and smoking with quality of life, disability and disease activity in an international sample of people with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014 Jan 15;336(1–2):211–9.
463. Weiland TJ, Jelinek GA, Marck CH, Hadgkiss EJ, van der Meer DM, Pereira NG,

- et al. Clinically significant fatigue: prevalence and associated factors in an international sample of adults with multiple sclerosis recruited via the internet. *PLoS One*. 2015 Jan;10(2):e0115541.
464. Taylor KL, Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, Pereira NG, Marck CH, et al. Lifestyle factors, demographics and medications associated with depression risk in an international sample of people with multiple sclerosis. *BMC Psychiatry*. 2014 Jan;14:327.
465. Jelinek GA, Hadgkiss EJ, Weiland TJ, Pereira NG, Marck CH, van der Meer DM. Association of fish consumption and Ω 3 supplementation with quality of life, disability and disease activity in an international cohort of people with multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 2013 Nov;123(11):792–800.
466. Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Taylor KL, Marck CH, van der Meer DM, Pereira NG, et al. Engagement in a program promoting lifestyle modification is associated with better patient-reported outcomes for people with MS. *Neurol Sci*. 2015 Jun;36(6):845–52.
467. Spitz J, Jordan A. Die Life-SMS-Methodik. *Erfahrungsheilkunde*. 2014;63(3):332–9.
468. Spitz J, Jordan A. Life-SMS Lifestyle Strategies in MS Taschenratgeber: Spitzen-Prävention für eine menschliche Medizin – auch bei MS. lifesms.wordpress.com. 2014.
469. Jordan A. Sonne ist mehr als Vitamin D [Internet]. lsms.info. 2016 [cited 2016 Nov 21]. Available from: <https://lsms.info/index.php?id=104>
470. Jordan A. Interferon- β , Tysabri® und Vitamin D [Internet]. lsms.info. 2016 [cited 2016 Nov 21]. Available from: <https://lsms.info/index.php?id=37>
471. Jordan A. Empfehlungen zum Vitamin D-Management [Internet]. lsms.info. 2016 [cited 2016 Nov 21]. Available from: <https://lsms.info/index.php?id=36>
472. Jordan A. Ernährung/ Grundnahrung [Internet]. lsms.info. 2016 [cited 2016 Nov 21]. Available from: <https://lsms.info/index.php?id=12>
473. Jordan A. Zucker und Multiple Sklerose [Internet]. lsms.info. 2016 [cited 2016 Nov 22]. Available from: <https://lsms.info/index.php?id=89>

474. Jordan A. Kaffee [Internet]. lsms.info. 2016 [cited 2016 Nov 22]. Available from: <https://lsms.info/index.php?id=158>
475. Jordan A, Spitz J. Milch [Internet]. lsms.info. 2016 [cited 2016 Nov 2]. Available from: <https://lsms.info/index.php?id=15>
476. Jordan A. Gesättigt vs. ungesättigt [Internet]. lsms.info. 2016 [cited 2016 Nov 22]. Available from: <https://lsms.info/index.php?id=21>
477. Jordan A. Propionate können Entzündungsreaktionen bei MS unterdrücken [Internet]. lsms.info. 2016 [cited 2016 Nov 22]. Available from: <https://lsms.info/index.php?id=181>
478. Bredesen DE. Reversal of cognitive decline: A novel therapeutic program. *Aging (Albany NY)*. 2014 Sep 27;6(9):707–17.
479. Bredesen D, Amos E, Canick J, Ackerley M, Raji C, Fiala M, et al. Reversal of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2016 Jun 12;8(6):1250–8.
480. Jordan A, Spitz J. Life-SMS/ About/Info [Internet]. [lifesms.wordpress.com](https://lifesms.wordpress.com/about/info/). 2017. Available from: <https://lifesms.wordpress.com/about/info/>
481. Deci EL, Ryan RM. Self-determination theory in health care and its relations to motivational interviewing: a few comments. *Int J Behav Nutr Phys Act. BioMed Central*; 2012 Mar 2;9:24.
482. Parker RM. What an Informed Patient Means for the Future of Healthcare. *Pharmacoeconomics*. 2006 Dec 7;24(S2):29–33.
483. Jelinek GA. Overcomingms Research News [Internet]. [overcomingms.org](https://overcomingms.org/news-research/news/). 2017. Available from: <https://overcomingms.org/news-research/news/>
484. Jordan A, Spitz J, Böttcher S. lsms Info-Seite [Internet]. lsms.info. 2017. Available from: <https://lsms.info/>
485. Jordan A, Spitz J. Life-SMS Faktenblatt Fettsäuren und MS" [Internet]. lsms.info Faktenblatt Fettsäuren und MS". 2017. Available from: <https://lsms.info/index.php?id=137&L=0%27A%3D0>
486. Mason RP, Sherratt SCR. Omega-3 fatty acid fish oil dietary supplements

- contain saturated fats and oxidized lipids that may interfere with their intended biological benefits. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Jan 29;483(1):425–9.
487. Albert BB, Derraik JGB, Cameron-Smith D, Hofman PL, Tumanov S, Villas-Boas SG, et al. Fish oil supplements in New Zealand are highly oxidised and do not meet label content of n-3 PUFA. *Sci Rep*. 2015 Jul 21;5(1):7928.
488. Sun GY, Simonyi A, Fritsche KL, Chuang DY, Hannink M, Gu Z, et al. Docosahexaenoic acid (DHA): An essential nutrient and a nutraceutical for brain health and diseases. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids*. 2018 Sep;136:3–13.
489. Spiteller G, Afzal M. The action of peroxy radicals, powerful deleterious reagents, explains why neither cholesterol nor saturated fatty acids cause atherogenesis and age-related diseases. *Chemistry*. 2014 Nov 10;20(46):14928–45.
490. Thomas S, Izard J, Walsh E, Batich K, Chongsathidkiet P, Clarke G, et al. The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health: A Primer and Perspective for Non-Microbiologists. *Cancer Res*. NIH Public Access; 2017 Apr 15;77(8):1783–812.
491. Winek K, Dirnagl U, Meisel A. The Gut Microbiome as Therapeutic Target in Central Nervous System Diseases: Implications for Stroke. *Neurotherapeutics*. 2016 Oct 6;13(4):762–74.
492. Jordan A, Spitz J. Life SMS “Faktenblatt Darmflora und MS.” *lsms.info*. 2017.
493. Friedrich B, Jordan A, Spitz J. Life SMS Faktenblatt Sport und MS [Internet]. *sms.info*. 2017. Available from: <https://lsms.info/index.php?id=188>
494. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2017 Nov 4;390(10107):2050–62.
495. Deutsches Ärzteblatt: Gie/aerzteblatt.de. DA-Neue Ernährungsregeln: Mehr Fett, weniger Kohlenhydrate könnten Sterblichkeit verringern [Internet]. 5.9.2017. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=1&nid=77869&s=kohle>

nhydrate

496. Gießelmann K. Ernährung: Regeln weitreichend überarbeitet. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(38):A-1698.
497. 10 Regeln der DGE aktualisiert [Internet]. DGE Webseite. 9AD [cited 2017 Nov 30]. Available from: <http://www.dge.de/presse/pm/10-regeln-der-dge-aktualisiert/>
498. Morell P, Quarles RH. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th edition. Chapter: Characteristic Composition of Myelin. Lippincott-Raven; 1999.
499. Saher G, Brügger B, Lappe-Siefke C, Möbius W, Tozawa R, Wehr MC, et al. High cholesterol level is essential for myelin membrane growth. Nat Neurosci. 2005 Apr 27;8(4):468–75.
500. Spitz J, Jordan A. Life SMS Faktenblatt Zucker und MS [Internet]. sms.info. 2017. Available from: <https://lsms.info/index.php?id=123&L=0>
501. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. Clin Rev Allergy Immunol. NIH Public Access; 2012 Feb;42(1):102–11.
502. Embry AF. Direct-MS-The Critical Need for Dietary Research into the Cause and Progression of Multiple Sclerosis [Internet]. Direct-MS. [cited 2017 Dec 1]. Available from: <http://www.direct-ms.org/criticalneedforresearch.html>
503. Spitz J, Jordan A. Life SMS Vitamin D Hochdosisprotokoll. lifesms.info. 2017.
504. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, Cutter G, Wiendl H. Natalizumab-associated PML. Neurology. 2017 Mar 21;88(12):1197–205.
505. Ho P-R, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. Lancet Neurol. 2017 Nov;16(11):925–33.
506. Müller CD. Lemtrada bei Multipler Sklerose: MS-Patient stirbt an Thrombozytopenie nach Alemtuzumab-Gabe [Internet]. [cited 2018 Jan 23]. Available from: <https://www.deutsche-apotheker->

zeitung.de/news/artikel/2017/11/20/ms-patient-stirbt-an-thrombozytopenie-durch-alemtuzumab

507. Daclizumab – Wikipedia [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 4]. Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Daclizumab>
508. Genetech. OCREVUS® (OCRELIZUMAB) [Internet]. PRESCRIBING INFORMATION. 2018. Available from: <https://www.gene.com/medical-professionals/medicines/ocrevus>
509. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol. Frontiers*; 2017 Nov 10;8:577.

Danksagung

Diese Arbeit ist über einen langen Zeitraum entstanden. Als voll berufstätiger Klinikarzt mit zwei sehr lebhaften, noch kleinen Jungen (6 und 7), war nur ein diskontinuierliches Arbeiten im Rahmen meiner Urlaubstage mit Pausen von etlichen Monaten möglich. Eine wissenschaftliche Arbeit zu erstellen, speziell über einen solchen Zeitraum, ist ohne die Hilfe etlicher lieber Menschen nur schwer möglich. An dieser Stelle möchte ich mich bei denen bedanken, die es mir ermöglicht haben, diese Arbeit zu Papier zu bringen:

Mein größter Dank gilt meiner Frau. Sie war es, die während der Schreibphasen alle familiären Mühen auf sich genommen hat. Auf sie konnte ich mich stets verlassen. Sie hat mir immer signalisiert für mich da zu sein und mir die Kraft gegeben, diese Arbeit zu beenden. Ohne die Hilfe meiner Frau, würde es diese Arbeit nicht geben. Danke Bekk! Danke Jungs!

Nicht minder möchte ich mich bei meinen Doktorvätern Prof. Dr. med. S und Prof. Dr. med. Sp bedanken.

Bei Prof. Dr. med. S. für seine Offenheit und seine Bereitschaft diese Arbeit zu betreuen und mit mir zu Ende zu bringen.

Prof. Dr. med. Sp. hatte die initiale Idee zu dieser Untersuchung und den Mut mit mir dieses Wagnis einzugehen. Seine Unterstützung und sein guter Rat waren mir stets gewiss, seine Kritik immer wohlwollend und konstruktiv. Er hat in den Jahren vor allem die Ruhe bewahrt, die es braucht einen Doktoranden über einen solchen Zeitraum zu bringen.

Meiner guten Freundin Frau Dr. K ist es zu verdanken, dass diese Arbeit grammatikalischen und orthografischen Ansprüchen genügt. Sie hat sich durch 150 Seiten medizinischen Textes gekämpft und nach der Nadel im Heuhaufen gesucht.

Ein weiteres Dankeschön gilt meinem gutem Freund Dr. P, der niemals den Glauben an mich verloren hat.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Dirk Lemke
geb. Bischoff

Geboren: 13.04.1970 in Dortmund

Familienstand: Verheiratet, zwei Kinder

Referenten Tätigkeiten:

Seit 2011	Referent für Ernährung und Vitamin D auf nationalen Kongressen
2007 -2010	Externer Dozent für Bewegungslehre und präventives Krafttraining am Sportinstitut der Universität Heidelberg, Prof. Roth
2009 - 2016	Referent des Bundesverbandes Deutscher Gewichtheber
2004 - 2009	Dozent an der Schule für Physiotherapie der Universitätsklinik Heidelberg für die Fächer Trainingslehre, Biomechanik und Medizinische Trainingstherapie
2013- 2016	Dozent an der Schule für Physiotherapie der Universitätsklinik Heidelberg für die Fächer Neuroanatomie und Neurophysiologie
2008 - 2009	Anatomie-Dozent am MaReCum (Mannheimer Reformiertes Curriculum für Medizin) der Universität Heidelberg, Schwerpunkt Bewegungsapparat, Leitung: Prof. Kritz/ Prof. Kinscherf

SONSTIGES

Buchkapitelautor für das Kapitel „Wirkung von Vitamin-D auf Nerven und Gehirn“ des Buches:

„Vitamin D-Update 2012“ Herausgeber: Jörg Reichrath, Bodo Lehmann und Jörg Spitz

Veröffentlichung: Die Paläoernährung und ihr Stellenwert für die Prävention und Behandlung von Krankheiten; Dirk Lemke, Rainer J Klement, Sabine Paul, Jörg Spitz; Aktuelle Ernährungsmedizin 06/2016