

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. N. Roewer

**Studie zur Bedeutung von „Oxidativem Stress“ bei Patienten mit
Fibromyalgiesyndrom und dessen Beeinflussbarkeit durch
Anthocyanin/Polyphenol-reichen Fruchtsaft**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Charlotte Samwer
aus Augsburg**

Berlin, Dezember 2016

Referent: Prof. Dr. med. Dr. h. c. N. Roewer

Koreferent: Prof. Dr. med. B. v. Oorschot

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.2017

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Chronischer multilokulärer Schmerz und Fibromyalgiesyndrom	2
2.1	Reizdarmsyndrom	5
2.2	Chronisches Müdigkeitssyndrom	6
2.3	Depression	7
2.4	Oxidativer Stress	7
2.5	Zytokine.....	9
2.6	Zielsetzung der Studie	9
3	Material und Methoden	11
3.1	Studiendesign	11
3.1.1	Patienten- und Kontrollkollektiv.....	11
3.1.1.1	Einschlusskriterien	11
3.1.1.2	Ausschlusskriterien	11
3.1.2	Studienverlauf	12
3.1.3	Anthocyanin/Polyphenol-haltiger Fruchtsaft.....	13
3.2	Schmerz.....	15
3.3	Reizdarmsyndrom	16
3.4	Chronisches Müdigkeitssyndrom	16
3.5	Depression und Ängstlichkeit	17
3.6	Oxidativer Stress	18
3.6.1	Oxidativer DNA- und RNA-Schaden	19
3.6.2	Lipidperoxidation.....	19
3.6.3	Gesamtglutathion	20
3.7	Zytokine.....	20
3.8	Statistische Analyse.....	21
4	Ergebnisse.....	22
4.1	Schmerz.....	22
4.1.1	Stärkster Schmerz zum Zeitpunkt t0.....	23
4.1.2	Beste Schmerzreduktion zum Zeitpunkt t1	24
4.2	Reizdarmsyndrom	24

4.2.1	RDS-Durchfall	25
4.2.2	Andere Symptome des RDS	26
4.2.3	Calprotectin.....	28
4.3	Chronisches Müdigkeitssyndrom.....	29
4.4	Depression und Ängstlichkeit	30
4.5	Responder-Übersicht	31
4.6	Oxidativer Stress	32
4.6.1	Oxidativer DNA- und RNA-Schaden	32
4.6.2	Lipidperoxidation.....	34
4.6.3	Gesamtglutathion	35
4.7	Zytokine.....	36
4.7.1	Zytokine des Gesamtkollektivs.....	37
4.7.2	Zytokine der klinischen Responder.....	39
4.7.2.1	Gesamt-Responder vs. Non-Responder	39
4.7.2.2	Responder-Schmerz vs. Non-Responder	40
4.7.3	Zytokine im Vergleich Patienten und gesunde Probanden	40
5	Diskussion	42
5.1	Schmerz.....	42
5.2	Reizdarmsyndrom	43
5.3	Chronische Müdigkeitssyndrom.....	46
5.4	Depression und Ängstlichkeit	46
5.5	Oxidativer Stress	47
5.6	Zytokine.....	49
5.6.1	Zytokine des Gesamtkollektivs.....	50
5.6.2	Zytokine der klinischen Responder.....	51
5.6.3	Zytokine im Vergleich Patienten und gesunde Probanden	51
5.7	Limitationen der Studie	53
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	56
7	Literaturverzeichnis	58
8	Abkürzungsverzeichnis	66
9	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	68

10	Anhang.....	71
10.1	Ernährungsempfehlung	71
10.2	Muster-Schmerztagebuch.....	72
10.3	„The Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Irritable Bowel Syndrom Version“	74
10.4	„Chronic-Fatigue-Syndrom: Schweregradeinteilung und Verlaufskurve“	79
10.5	„Hospital Anxiety and Depression Score“	81
10.6	Ergebnisse der HADS-Fragebögen für Depression und Ängstlichkeit.....	82
10.7	Zytokin-Daten	83

1 Einleitung

In Deutschland leiden etwa 28,4 % aller Bürger (insgesamt etwa 23 Millionen) an lang anhaltenden, chronischen Schmerzen [1]. Bei mehr als der Hälfte aller chronischen Schmerzpatienten dauert es mehr als zwei Jahre bis die richtige Diagnose gestellt wird [2]. Auch Patienten mit Fibromyalgiesyndrom (FMS) haben meist eine langjährige Odyssee von Arzt zu Arzt hinter sich bis zur Diagnosestellung. Dabei ist das FMS keine seltene oder unbekannte Krankheit. In Deutschland leiden etwa zweieinhalb Millionen Menschen am FMS [3]. Erstmals beschrieben wurde das Krankheitsbild bereits 1904 als „Fibrositis“ [3]. Selbst im Kindes- und Jugendalter ist die Erkrankung keine Seltenheit [4]. Trotzdem sind Ätiologie und Pathogenese noch unklar und es steht bis zum heutigen Tag keine kausale Therapie zur Verfügung [5].

Verschiedene Forschungsansätze versuchen Ätiologie und Pathogenese des FMS aufzuklären. Patienten mit FMS weisen eine veränderte zentrale Schmerzverarbeitung auf. Es kommt bei gleichen Schmerzreizen zu einer signifikant stärkeren Aktivierung der schmerzverarbeitenden Areale im Gehirn [6]. Die absteigende hemmende Komponente der Schmerzverarbeitung bei Patienten mit FMS ist weniger aktiv. Hinzu kommt eine verstärkte zeitliche Summation bei aufeinanderfolgenden Schmerzreizen [6-9]. Die Schmerzverarbeitung ist dementsprechend bei Patienten mit FMS deutlich von der Norm abweichend.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Patienten mit FMS unter erhöhtem zellulärem oxidativem Stress leiden [10-14]. Das chronische Müdigkeitssyndrom, welches zu den assoziierten Begleiterkrankungen des Fibromyalgiesyndroms gehört, wird in Zusammenhang mit „oxidativem Stress“ gebracht [15]. Einige Symptome des FMS könnten somit im Zusammenhang mit oxidativem Stress stehen.

2 Chronischer multilokulärer Schmerz und Fibromyalgiesyndrom

Im Allgemeinen wird Schmerz von der Internationalen Gesellschaft zum Studium gegen den Schmerz als „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verbunden ist oder mit Begriffen einer solchen umschrieben wird“ [16] definiert. Eine klinische Unterteilung des Schmerzes kann anhand verschiedener Aspekte wie z. B. Lokalisation, Schmerzcharakter und Dauer erfolgen. Chronischer multilokulärer Schmerz (englisch: Chronic Widespread Pain, CWP) beschreibt einen Schmerz, der in jedem der vier Körperquadranten als auch im Achsenskelett auftritt und länger als drei Monate anhält [17].

Das FMS ist aus dem Griechischen als „Faser-Muskel-Schmerz“ zu übersetzen und wurde erstmalig im Jahre 1976 von *Hench* gebraucht [18]. Es bezeichnet einen Beschwerdezustand, der durch anhaltende generalisierte multilokuläre Ruhe- und Belastungsschmerzen in Verbindung mit einer vegetativen Symptomatik und funktionellen Beschwerden gekennzeichnet ist. Dazu gehören u. a. das Reizdarmsyndrom (RDS), das chronische Müdigkeitssyndrom (englisch: Chronic Fatigue Syndrom, CFS), Migräne- oder Spannungskopfschmerzen, Steifigkeitsgefühl und Depression [19]. Beim FMS handelt es sich um ein funktionelles somatisches Syndrom [20]. Die American College of Rheumatology (ACR)-Kriterien aus dem Jahr 1990 definieren das FMS durch die anamnestiche Erhebung eines CWP sowie die Druckschmerzhaftigkeit von mindestens 11 von 18 speziell festgelegten „Tenderpoints“ (s. Abb. 1) [17].

In der modifizierten Version der ACR-Kriterien aus dem Jahr 2010 nehmen die Autoren Abstand von der Untersuchung der Tenderpoints [21]. In der Erstversorgung wurden diese entweder gar nicht oder falsch untersucht, sodass die Diagnosestellung lediglich Symptom-basiert stattfand [22, 23]. Die überarbeiteten Diagnosekriterien des FMS beinhalten nun einen sog. „Widespread Pain Index“ (WPI) und einen „Symptom Severity Scale Score“ (SSSS) [21]. Beide Klassifikationskriterien können zur Diagnosestellung genutzt werden und zeigen eine gute Übereinstimmung [24].

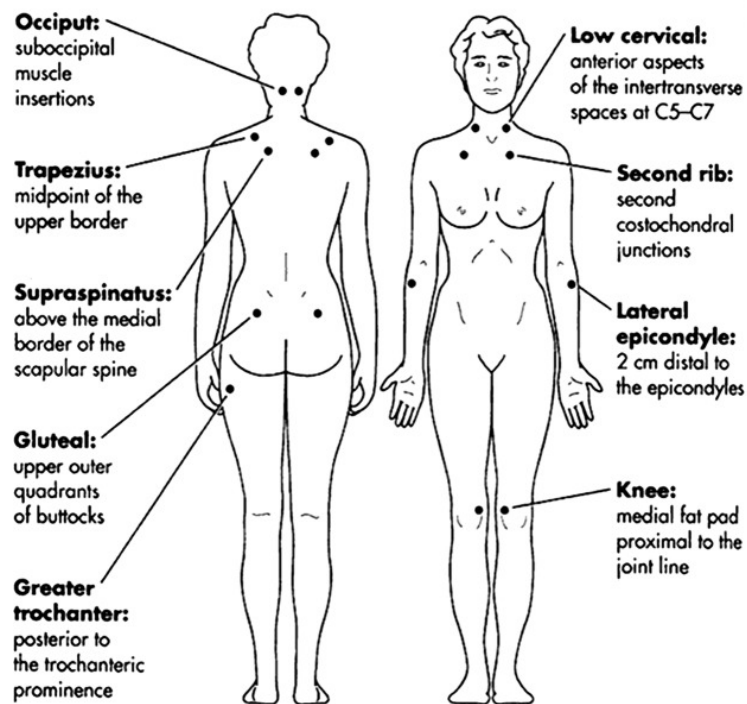


Abbildung 1: Lokalisation der 18 Tenderpoints [25]

Betroffen sind etwa 1-3% der westlichen Bevölkerung, wobei Frauen siebenmal häufiger erkranken als Männer [26-28]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen dem 24. und 50. Lebensjahr mit einem Gipfel um das 35. Lebensjahr [29].

Die Ätiologie ist unbekannt. Laut *Sommer et al.* [18] sind mögliche Risikofaktoren entzündlich-rheumatische Erkrankungen, besonders die rheumatoide Arthritis oder Genpolymorphismen des 5-HT₂-Rezeptors. Eine amerikanische Untersuchung stellte fest, dass Verwandte von FMS-Betroffenen ein erhöhtes Risiko haben selbst zu erkranken. Dies lässt eine genetische Disposition vermuten [30]. Aber auch Lebensstilfaktoren wie Rauchen, mangelnde körperliche Aktivität und psychische Faktoren wie körperliche oder sexuelle Misshandlung könnten die Entstehung begünstigen [18, 31].

Die Pathophysiologie ist ebenso unklar. Es wird vermutet, dass u. a. eine veränderte zentrale Schmerzverarbeitung, eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse oder veränderte periphere Schmerzgeneratoren eine pathophysiologische Bedeutung haben [18]. Es werden zahlreiche weitere Untersuchungsansätze verfolgt. Augenmerk liegt dabei u. a. auf dem Immunsystem, der Funktion von Neurotransmittern und der endogenen Schmerzhemmung [29, 32-37].

Einen kausalen Therapieansatz gibt es nicht. Bei leichten Formen wird angemessene körperliche und psychosoziale Aktivierung empfohlen und bei schwereren Verläufen ein multimodales Therapiekonzept [5]. Dieses Therapiekonzept beinhaltet einen interdisziplinären Behandlungsansatz, der Behandlungsstrategien der Psychologie, der medikamentösen Schmerztherapie und der speziellen Physiotherapie vereint [38]. Unter dem psychologischen Aspekt fallen Patientenschulungen bezüglich Arbeitsplatzabläufen, Stressreduktionstechniken und Entspannungsverfahren, aber auch kognitive Verhaltenstherapien zum besseren Umgang mit dem Schmerz. Ziel dieser Schulungen ist eine dauerhafte Verhaltensänderung der Patienten [34, 39-41]. Medikamentös ist kein Präparat speziell zur Behandlung des FMS zugelassen. Das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin ist zur Therapie chronischer Schmerzen im Rahmen eines Gesamtherapiekonzepts einsetzbar [42]. Die schmerzlindernde Wirkungsweise der Antidepressiva wird durch eine Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin vermittelt [43]. Es kommt zu einer Erhöhung der Konzentration der Neurotransmitter an den Synapsen der absteigenden Schmerzbahnen im Bereich der Umschaltstellen der Schmerzbahn am Hinterhorn des Rückenmarks und so u. a. zu einer Verstärkung der endogenen Schmerzhemmung [43, 44]. Auch der Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer Duloxetine wirkt wahrscheinlich über den gleichen molekularen Mechanismus. Seine Anwendung wird zeitlich befristet bei Patienten mit komorbiden depressiven Störungen, Depression und/oder generalisierter Angststörung empfohlen. Weitere offene Empfehlungen gibt es für selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer wie Fluoxetine und das Antikonvulsivum Pregabalin. Alle Medikamente sollten nicht dauerhaft eingesetzt werden [42]. Die aktuelle Leitlinie rät vom Einsatz antiviraler Substanzen, Anxiolytika, Dopamin-Agonisten, verschiedener Hormone, Hypnotika, Interferonen, intravenösen Ketamin und Lokalanästhetika, Natriumoxybat, Neuroleptika, Cannabinoiden, Flupirtin, Milnacipran, Monoaminoxidasehemmer, Muskelrelaxanzien und nicht-steroidalen Antiphlogistika eindeutig ab [42]. Bei den physiotherapeutischen Maßnahmen kommen auf die Patienten zugeschnittene Kraft-, Ausdauer- und Flexibilitätsübungen zur Kräftigung und körperlichen Aktivierung zum Einsatz. Dies ist ein wichtiger Bestandteil der Therapie, da durch die richtige Aktivierung und Belastung der Muskelgruppen Schmerzen verringert werden können [45]. Besonderer Nachdruck

wird dieser körperlichen Aktivierung durch die Feststellung von *Jones et al.* verliehen laut der „eine durchschnittliche 46-jährige Patientin mit Fibromyalgiesyndrom das Fitnesslevel aufweist, das für eine 60 Jahre alte Frau in schlechter körperlicher Verfassung vorausgesagt wird.“ [45, 46]. Auch alternative Heilverfahren wie Qigong, Akupunktur, Yoga oder Hypnose können eingesetzt werden. Der Behandlungserfolg ist jedoch unsicher [47, 48].

Die Prognose ist unbefriedigend. Findet eine frühzeitige Diagnostik und Therapie in den ersten beiden Krankheitsjahren statt, wird eine bis zu 50 %-ige Remissionsrate beobachtet. Mit zunehmender Krankheitsdauer nimmt diese jedoch ab [3]. Eine Langezeitstudie von *Wolfe et al.* zeigt, dass sich die Symptome wie Schmerz, chronische Müdigkeit und Schlaf im Krankheitsverlauf nicht verändern, sondern über die Jahre konstant Beschwerden bereiten [49]. Nach dem 60. Lebensjahr wird eine Abnahme der Beschwerden beschrieben [3]. Die Mortalität bei Patienten mit FMS scheint nicht erhöht zu sein [27].

2.1 Reizdarmsyndrom

Das Reizdarmsyndrom gehört zu den mit dem FMS assoziierten funktionellen Beschwerden [50-52]. Mindestens jeder vierte Patient mit FMS leidet am RDS [51]. Es handelt sich um eine chronische funktionelle Darmerkrankung [53]. Definiert wird das RDS laut der ROM III-Kriterien durch Bauchschmerzen oder Beschwerden, die in den letzten drei Monaten mindestens dreimal pro Monat auftraten. Diese sind durch Beschwerdelinderung nach Defäkation oder Beschwerdebeginn nach Änderung der Stuhlfrequenz oder -konsistenz gekennzeichnet. Diese Symptome lassen sich nicht durch eine strukturelle oder biochemische Veränderung erklären [54, 55]. Die Prävalenz wird in der allgemeinen Bevölkerung zwischen 6-12% angegeben, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer. Ein Altershöhepunkt lässt sich zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt erkennen [52, 53, 56, 57]. Zu den klinischen Symptomen gehören z.B. abdominale Schmerzen, Blähungen, Obstipation u./o. Durchfall und Völlegefühl. Der Stuhlgang kann schafskotartig und mit Schleimbeimengungen sein, jedoch stets unblutig. Nächtlicher Stuhlgang tritt nicht auf. Eine Gewichtsabnahme liegt bei den Betroffenen nicht vor [3]. Das RDS lässt sich in einen Verstopfungs-, Durchfall- oder

gemischten Typ einteilen [3]. Die Symptome können in ihrer Ausprägung und Stärke im zeitlichen Verlauf schwanken. Die Entzündungswerte im Blut wie C-reaktives Protein oder die Blutsenkungsgeschwindigkeit sind unauffällig. Im Stuhl kann Calprotectin bestimmt werden. Es handelt sich um ein Protein, das direkt im Stuhl bestimmt wird und eine Aussage über die Entzündungsaktivität oder einen Defekt der Mukosa im Magen-Darm-Trakt ermöglicht [58]. Beim RDS sind die Calprotectin-Werte normal. Dies ermöglicht die Abgrenzung zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, bei denen das Calprotectin regelhaft erhöht ist [3]. Zum Ausschluss einer chronisch-entzündlichen oder tumorösen Erkrankung muss eine invasive Magen- und Darmdiagnostik durchgeführt werden. Da die Ätiologie und Pathogenese unklar sind, setzen die Therapiemaßnahmen an den klinischen Symptomen an. Je nach Ausprägung kommen daher z. B. diätetische Maßnahmen, Quellmittel, Spasmolytika, Antidiarrhoika oder Antidepressiva zum Einsatz [53, 59, 60].

2.2 Chronisches Müdigkeitssyndrom

Auch das chronische Müdigkeitssyndrom gehört zu den funktionell assoziierten Begleiterkrankungen des Fibromyalgiesyndroms. Es handelt sich um eine Erkrankung, die derzeit durch ihre klinischen Symptome definiert wird [61]. Kennzeichnend ist eine neueinsetzende geistige und körperliche verstärkte Erschöpfbarkeit. Diese tritt gehäuft nach einer Infektion wie z. B. einer Gastroenteritis oder einem einfachem Infekt der oberen Luftwege auf. Das persönliche Aktivitätsniveau der Betroffenen sinkt stark ab. Schon geringe körperliche Tätigkeiten können nicht mehr für einen längeren Zeitraum ausgeübt werden und auch Merk- und Konzentrationsfähigkeit nehmen ab. Die Patienten fühlen sich nach ausreichender Schlafdauer nicht erholt und klagen außerdem über eine verlängerte Erholungszeit nach körperlicher und geistiger Anstrengung [62, 63]. Die Beschwerden bestehen über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten und lassen sich nicht durch eine andere Erkrankung erklären [61]. Die Prävalenz des CFS wird mit 0,42% in der westlichen Bevölkerung angegeben, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer [64]. Eine kausale Behandlungsmöglichkeit steht aufgrund der ungeklärten Ätiologie und Pathogenese nicht zur Verfügung [65]. Eine ähnliche Erschöpfungssymptomatik tritt bei Tumorpatienten sowohl vor, während, als auch nach

Therapie auf. Der Auslöser kann dabei nicht immer identifiziert und behandelt werden [66].

2.3 Depression

Das FMS und depressive Episoden weisen eine hohe Komorbidität auf. Die Lebenszeitprävalenz für eine schwere depressive Episode bei FMS wird von *Arnold et al.* mit 61,5 % angegeben und ist im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv deutlich erhöht [67]. Andere Autoren zeigen sogar noch höhere Prävalenzen [68-70]. Diese enge Verzahnung der beiden Krankheitsbilder ist auffällig. Verschieden Erklärungstheorien versuchen dies mit einer gemeinsamen/ ähnlichen Pathogenese bzw. einer gegenseitigen Bedingung zu erklären [68, 71].

Eine depressive Episode gehört laut *ICD-10* zur Gruppe der affektiven Störungen [72]. Sie ist durch drei Hauptsymptome gekennzeichnet: gedrückte Stimmung, Interesse-/ Freudlosigkeit und Antriebsstörung. Zu den Nebensymptomen gehören z. B. Konzentrationsschwierigkeiten, Verlust des Selbstwertgefühls, Schuldgefühle, Schlafstörung, suizidale Ideation und Appetit-/Libidoverlust [72]. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb von zwölf Monaten an einer depressiven Episode zu erkranken liegt für die Normalbevölkerung bei 7,7% [73, 74]. An einer schweren depressiven Episode im Leben erkranken in der Normalbevölkerung 13,2 %, wobei Frauen doppelt so oft betroffen sind wie Männer [75]. Diese Wahrscheinlichkeiten unterscheiden sich deutlich zwischen Normalbevölkerung und Patienten mit FMS.

2.4 Oxidativer Stress

Oxidativer Stress wird seit längerem mit dem FMS in Verbindung gebracht [10]. Oxidativer Stress bedeutet, dass eine Stoffwechsellage vorliegt, bei der über der Norm liegende Mengen an reaktiven Sauerstoffspezies (englisch: Reactive Oxygen Species, ROS)/ freien Radikalen im Körper vorhanden sind. ROS entstehen im Körper bei physiologischen Prozessen. In den Mitochondrien wird bei den Reaktionen der Elektronentransportkette und der NAD(P)H-Oxidase ROS in geringen Konzentrationen produziert. Einen positiven Aspekt beinhalten ROS in der zellulären Antwort auf

Noxen. Hierbei übernehmen sie eine zentrale Rolle in der Abwehr von Infektionserregern und in der zellulären Signalvermittlung [76]. Ein schädlicher Überschuss an ROS kann auf zwei Wegen entstehen. Auf der einen Seite steht die Überproduktion an ROS durch z. B. eine exzessive Stimulation der NAD(P)H-Oxidase, auf der anderen Seite ein Mangel an nivellierenden enzymatischen oder nicht-enzymatischen Antioxidantien. Zu den enzymatischen Antioxidantien gehören Enzyme wie die Glutathion-Peroxidase, die Katalase und die Superoxid-Dismutase. Zu den nicht-enzymatischen Antioxidantien gehören Glutathion, Ascorbinsäure, α -Tocopherol, Carotenoide und einige weitere [76, 77]. Auch Anthocyane zählen zu den Antioxidantien. Sie gehören zu der Subklasse der Flavonoide und der Klasse der Polyphenole. Sie stellen in der Pflanzenwelt ein weites Spektrum an über 500 roten, lila und blauen Farbpigmenten dar und werden mit dem Verzehr von farbigem Obst und Gemüse dem Körper zugeführt [78, 79].

Durch ein Übermaß an ROS können Zelllipide, Proteine und DNA geschädigt werden [76, 77]. Bekannte Krankheiten wie die Alzheimer-Demenz, Krebs, Diabetes mellitus, Arteriosklerose und viele andere werden in Verbindung mit oxidativen Stress gebracht [76, 77, 80-82].

Untersuchungen bei Patienten mit FMS konnten zeigen, dass diese ein erhöhtes Maß an freien Radikalen/ROS und eine verminderte Konzentrationen der antioxidativ-wirksamen Enzyme und Stoffe aufweisen [12, 14, 83, 84]. Auch beim CFS an dem viele FMS-Patienten leiden, spielt oxidativer Stress eine Rolle. *Kennedy et al.* konnten eine signifikante Korrelation zwischen oxidativem Stress und der CFS-Symptomatik nachweisen [15].

Eine ausgewogene Ernährung mit erhöhtem Verzehr von Obst und Gemüse mit hohem antioxidativem Potential bestätigt, dass die antioxidative Kapazität des Körpers gesteigert werden kann [85]. Antioxidative Effekte von Anthocyanin/Polyphenol-haltigem Fruchtsaft konnten bereits in Zellkultur, im Tiermodell, bei gesunden Menschen und auch bei Hämodialyse-Patienten nachgewiesen werden [86-89].

2.5 Zytokine

Bei der Suche nach Auslösern für die Symptomatik des FMS wurden veränderte Zytokinkonzentrationen im Blut der Betroffenen festgestellt. Zytokine sind Zellbotenstoffe. Es handelt sich um kleine Polypeptide. Hauptsächlich werden Zytokine von weißen Blutzellen wie Lymphozyten produziert. Andere Zellen, wie Fibroblasten und Makrophagen, können diese aber auch bilden [90]. Die Zytokine können in verschiedene Klassen eingeteilt werden. Es gibt z. B. Interleukine, Interferone, Tumornekrosefaktoren und Chemokine. Die Funktion der Zytokine besteht in der Zellkommunikation. Dabei können sie para- und autokrin wirksam werden. Je nach Zytokin und Zytokinrezeptor können pro- oder antiinflammatorische Signale weitergegeben werden [90]. Zu den proinflammatorischen Zytokinen gehören z. B. IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- α . Zu den antiinflammatorischen Zytokinen gehören z. B. IL-4, IL-10 und IL-13 [91]. Im Normalzustand besteht ein Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen. Gerät dieses Gleichgewicht aus den Fugen, können chronisch entzündliche Erkrankungen, wie z. B. die rheumatoide Arthritis, entstehen. Auch bei chronischen Schmerzen wurden dauerhaft erhöhte Zytokinkonzentrationen gefunden [92]. In Bezug auf das FMS wurde festgestellt, dass die Blutserum- bzw. -plasmawerte für die proinflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-8 erhöht sind [36, 93, 94]. *Wang et al.* konnten außerdem einen Zusammenhang zwischen der IL-8 Konzentrationen und der Schmerzstärke feststellen [95]. Eine Vielzahl von anderen Studien untersuchte die Zusammenhänge zwischen dem FMS und anderen Interleukinen und Chemokinen [96].

2.6 Zielsetzung der Studie

Der Einfluss eines Anthocyanin/Polyphenol-reichen Fruchtsaftes auf die Haupt- und Begleitsymptome des FMS war zum Zeitpunkt der Studie unbekannt. Der Schmerzambulanz des Schmerzzentrums des Universitätsklinikums Würzburg wurde vom Instituts für Weinanalytik und Getränkeforschung in Geisenheim (Leiter: Prof. Dr. Helmut Dietrich) ein Anthocyanin/Polyphenol-reicher Fruchtsaft zur Verfügung gestellt, um den Einfluss des Fruchtsaftes auf die Schmerzintensität sowie auf die funktionellen Begleitsymptome (RDS, CFS, Stimmung) von Fibromyalgiepatienten zu

untersuchen. Außerdem sollte der Einfluss des Fruchtsaftes auf laborchemische Parameter in Blut und Urin untersucht werden. Etwaige Effekte des Fruchtsaftes auf die klinischen Symptome des FMS sollten mit den gemessenen labor-chemischen Parametern korreliert werden. Die labor-chemischen Analysen wurden in Kooperation mit dem toxikologischen Labor von Prof. Dr. rer. nat. Stopper (Institut für Toxikologie der Universität Würzburg) und dem Labor der molekularen Onkoimmunologie Prof. Dr. rer. nat. Waaga-Gasser (Chirurgische Klinik I des Universitätsklinikums Würzburg) durchgeführt.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg hatte keine ethischen Bedenken gegen die Durchführung der Studie (Zeichen 81/12). Es handelte sich um eine prospektive Interventionsstudie zu den Effekten eines Anthocyanin/Polyphenol-haltigen Fruchtsaftes auf die Schmerzintensität und die Begleitsymptome des FMS (RDS, CFS und Depression).

3.1.1 Patienten- und Kontrollkollektiv

Die Studienteilnehmer wurden in der Schmerzambulanz des Schmerzzentrums des Universitätsklinikums Würzburg rekrutiert.

3.1.1.1 Einschlusskriterien

- Alter zwischen 18 und 75 Jahren
- Diagnose des Fibromyalgiesyndroms anhand ACR-1990 Kriterien inklusive Reizdarmsymptomatik und/oder chronisches Müdigkeitssyndrom (ROM III-Kriterien, CDC-Kriterien) [17, 50, 54]
- Schriftlich dokumentierte Einwilligungserklärung

3.1.1.2 Ausschlusskriterien

- Allergie oder Unverträglichkeit gegen das eingesetzte Studienpräparat
- Einnahme antioxidativ-wirksamer Medikamente/Nahrungsergänzungsmittel (z.B. Vitamin C- oder Vitamin E-haltige Präparate)
- Nikotinkonsum

Insgesamt wurden 20 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei es sich um 19 weibliche und einen männlichen Teilnehmer im Durchschnittsalter (SD) von 55 (7,5) Jahren handelte. Einige Teilnehmer der Studie nahmen eine regelmäßige Dauermedikation ein. Der Medikamentenplan der einzelnen Patienten wurde für den Studienzeitraum unverändert fortgeführt. Damit sollten plötzliche Schwankungen des klinischen Bildes aufgrund einer Veränderung der Dauermedikation vermieden werden. Einige Studienteilnehmer waren für ihre Schmerzerkrankung auf verschiedene

Schmerzmedikamente eingestellt. Acht Patienten wurden mit Amitriptylin (n= 8), jeweils zwei Patienten mit Duloxetin (n= 2), Pregabalin (n= 2), Opioidanalgetika (n= 2) und NSAID (n= 2) behandelt. Beim Reizdarmsyndrom handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose. Für die definitive Diagnose muss eine Magen-/Darmdiagnostik inklusive Gastroskopie und Koloskopie vorliegen. Diese lag nicht bei allen Patienten vor. Die Diagnose wurde somit anhand der klinischen Kriterien gestellt. Die invasive Diagnostik konnte im Rahmen dieser prospektiven Studie nicht durchgeführt werden. Alle Patienten wurden durch den Studienleiter (Oberarzt PD Dr. Brede) oder dessen Vertreter (Funktionsoberarzt Dr. Schenk) über die Studie aufgeklärt und willigten in die Teilnahme schriftlich ein. Zum Schutz der Patientendaten wurde jedem Studienteilnehmer direkt zu Beginn der Studie ein Pseudonym zugeordnet.

Außerdem nahm an der Studie ein Kontrollkollektiv, bestehend aus gesunden Probanden teil. Diese Kontrollgruppe nahm das gleiche Studienpräparat ein und gab zu den gleichen Zeitpunkten Blut- und Urinproben ab. Da es sich um gesunde Probanden handelte, fand keine Befragung bezüglich FMS-spezifischer Symptomatik anhand Fragebögen statt. Die Probanden wurden aus der Schmerzambulanz und der Schmerztagesklinik der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Würzburg rekrutiert. Es nahmen 5 männliche und 5 weibliche Probanden im Durchschnittsalter von 38,25 Jahren teil und willigten zur Teilnahme an der Studie ein. Das Kontrollkollektiv wurde auf Wunsch des toxikologischen Labors der Universität Würzburg in die Studie integriert. Das toxikologische Labor nutzte die gemessenen Parameter (s. 3.6) des Kontrollkollektivs als Normal-/Referenzwerte. Außerdem wurden im Labor der molekularen Onkoimmunologie des Universitätsklinikums Würzburg aus dem Blutplasma der Probanden Zytokin-Profile erstellt, die ebenfalls als Normal-/Referenzwerte genutzt wurden.

3.1.2 Studienverlauf

Für jeden der zwanzig eingeschlossenen Patienten umfasste der Studienzeitraum zehn Wochen. Die ersten 14 Tage gestalteten sich ohne Einnahme des Studienpräparats. Die Patienten wurden dazu angehalten, die ausgehändigten Ernährungsempfehlungen einzuhalten. Diese hatten den Zweck, die Menge an Anthocyanen/Polyphenolen gering

zu halten, die nicht aus dem Studienpräparat stammten (s. Anhang). Der Tag 15 wurde als Zeitpunkt t0 definiert und stellte den Ausgangswert dar. Darauf folgte über 28 Tage die Einnahme des Studienpräparats. Der Tag 43 wurde als Zeitpunkt t1 definiert. Danach gab es weitere 28 Tage ohne Einnahme des Studienpräparats. Der Tag 70 wurde als Zeitpunkt t2 definiert.

Studienverlauf

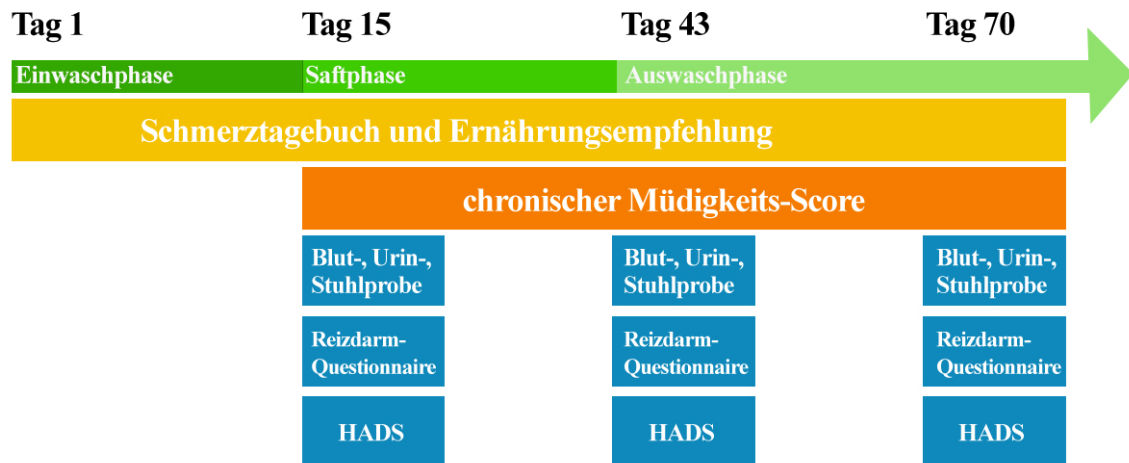


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der Studie

3.1.3 Anthocyanin/Polyphenol-haltiger Fruchtsaft

Bei dem Studienpräparat handelte es sich um einen natürlichen Mehrfruchtsaft. Dieser Anthocyanin/Polyphenol-reiche Fruchtsaft wurde ausgewählt, weil es bereits Studien gab, die zeigen konnten, dass es durch die Einnahme eines ähnlichen Anthocyanin/Polyphenol-reiche Fruchtstoffes zur Minderung des oxidativen Zellstress im Tierversuch, bei gesunden Probanden und Erkrankten (Hämodialyse-pflichtigen Patienten) kam [86-89]. Das Studienpräparat wurde der Schmerzambulanz des Universitätsklinikums Würzburg kostenfrei durch das Institut für Weinanalytik und Getränkeforschung in Geisenheim (Leiter: Prof. Dr. Helmut Dietrich) zur Verfügung gestellt. Es enthielt anteilig roten Traubensaft (54%), Himbeersaft (17%), Sauerkirschsaft (10%), Holundersaft (8%), Johannisbeersaft (6%), Wildheidelbeersaft (3%) und Aroniasaft (3%). Das exakte Mischungsverhältnis wurde standardmäßig für diesen Jahrgangssaft 2012 durch die Forschungsanstalt ermittelt. Von einer weiteren Anreicherung von Anthocyanin/Polyphenolen wurde abgesehen. Die Informationen und

Nährwerte des Fruchtsaftes lassen sich in der folgenden Tabelle 1 ablesen.

Projekt Universität Würzburg		Mehrfruchtsaft
Glücksnummer		18625
MHD		14.03.13
	Einheit	Messwerte
Dichte	20/20	1,06241
lösliche Trockensubstanz, Brix	°	15,1
Extrakt	g/L	162,23
zuckerfreier Extrakt	g/L	34,4
Glucose	g/L	62,2
Fructose	g/L	65,7
Saccharose	g/L	n.n.
pH - Wert		3,25
Gesamtsäure pH 8,1 ber.Citronensäure	g/L	11,02
Ascorbinsäure	mg/L	126
Essigsäure	g/L	0,11
L-Milchsäure	g/L	0,05
D-Milchsäure	g/L	0,02
L-Äpfelsäure	g/L	5,26
Citronensäure	g/L	5,53
Ethanol	g/L	0,21
Sorbit	g/L	4,47
Farbe 420		5,09
Farbe 520		7,96
Farbe 620		1,37
Calcium	mg/L	128
Kalium	mg/L	1943
Magnesium	mg/L	101
Kupfer	mg/L	0,15
Eisen	mg/L	1,4
Zink	mg/L	0,81
Natrium	mg/L	13,5
Chlorid	mg/L	47
Sulfat	mg/L	68
Phosphat	mg/L	165
Nitrat	mg/L	19
Antioxidative Kapazität (TEAC)	mmol/L Trolox	17,2
Gesamtphenole	mg/L	1760
Anthocyane	mg/L	123,2

Tabelle 1: Nährwertanalyse des Anthocyanin/Polyphenol-haltigen Fruchtsaftes

Eine genaue Anthocyanin-Analyse ist in Tabelle 2 dargestellt. Insgesamt waren pro

Liter Fruchtsaft 123,2 mg Anthocyane enthalten.

Substanz	Anthocyane [mg/L]
Cyanidin-3-sambubiosid-5-glucosid	3.6
Petunidin-3,5-diglucosid	2.8
Delphinidin-3-glucosid	16.0
Peonidin-3,5-diglucosid	9.0
Cyanidin-3,5-diglucosid	37.4
Malvidin-3,5-diglucosid	16.7
Cyanidin-3-(coumaroyl)glucosid	20.0
Peonidin-3-glucosid	5.4
Malvidin-3-glucosid	6.4
Malvidin-3-(coumaroyl)-5-diglucosid	2.3
Malvidin-3-(acetyl)glucosid	3.5
Gesamt	123,2

Tabelle 2: Anthocyanin-Analyse des Anthocyanin/Polyphenol-haltigen Fruchtsaftes

3.2 Schmerz

Der Einfluss von Anthocyanin/Polyphenol-reichem Fruchtsaft auf die Schmerzsymptomatik des FSM war unbekannt. Deshalb sollten die Patienten über den gesamten Studienzeitraum ein Schmerztagebuch führen (s. Anhang). Hierbei handelt es sich um ein Kalendarium, in welchem Schmerzlokalisierung, Schmerzstärke, Dauermedikation, eingenommene Bedarfsmedikation und eventuelle Bemerkungen zu Besonderheiten täglich dokumentiert werden. Die Schmerzstärke wird in einer elfstufigen numerischen Rangskala (NRS) von 0 bis 10 Punkten angegeben, wobei 0 NRS-Punkte in Worten „kein Schmerz“ und 10 NRS-Punkte dem „stärksten vorstellbaren Schmerz“ entsprechen. Die Patienten wurden bei Ausgabe des Schmerztagebuchs in den Umgang mit diesem eingewiesen und mit der Graduierung der Schmerzstärke vertraut gemacht. Die Werte für die Zeitpunkte t0, t1 und t2 wurden als Mittelwert der drei letzten „Phasentage“ errechnet.

Wenn zum Zeitpunkt t1 eine Verbesserung der Symptomatik um zwei NRS-Punkte stattfand wurde der Patient als klinischer „Responder“ auf das Studienpräparat definiert.

3.3 Reizdarmsyndrom

Auch der Einfluss eines Anthocyanin/Polyphenol-reichen Fruchtsaftes auf die Begleitsymptome des FMS war unklar. Der Effekt des Anthocyanin/Polyphenol-reichen Fruchtsaftes auf das Reizdarmsyndrom der Patienten sollte über den Studienzeitraum beobachtet werden. Um die Stärke des RDS festzustellen wurden die Patienten zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 durch einen ärztlichen Mitarbeiter befragt. Die Befragung fand mittels des Fragebogens „The Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Irritable Bowel Syndrom Version“ (GSRS) statt [97]. Dabei wurden 13 Fragen zu Schmerz, Blähung, Verstopfung, Durchfall und Völlegefühl gestellt (s. Anhang). Die Antwortmöglichkeiten wurden in einer siebenstufigen Likert-Skala vorgegeben, wobei der Punktwert von 1 („no discomfort at all“) den besten, ein Wert von 7 („very severe discomfort“) den schlechtesten Zustand beschreibt. Die Auswertung der Fragebögen fand mittels einer vorgegebenen Auswertungsmaske im Anschluss an die Befragung statt. Diese ergibt für jedes Symptom einen Einzelwert [97].

Wenn zum Zeitpunkt t1 eine Verbesserung der Symptomatik um zwei RDS-Punkte stattfand, wurde der Patient als klinischer „Responder“ auf das Studienpräparat definiert.

Außerdem gaben die Patienten zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 nach Möglichkeit eine frische Stuhlprobe (5g) ab. Aus dieser Stuhlprobe wurde das Protein Calprotectin bestimmt. Calprotectin gilt als Surrogatmarker für einen Defekt oder eine Entzündung der intestinalen Mukosa-Barriere.

- Normwerte : 0-50 mg/l Stuhl
- Toleranz bei Reizdarmsyndrom: ≤ 150 mg/l Stuhl
- Hinweis auf eine entzündliche Darmerkrankung : >150 mg/l Stuhl [58].

Der Calprotectin-Wert wurde im gastroenterologischen Labor des Universitätsklinikums Würzburg anhand Enzym-linked Immunosorbent Assay bestimmt und in mg/l Stuhl angegeben [58].

3.4 Chronisches Müdigkeitssyndrom

Ebenso wie das RDS gehört auch das chronische Müdigkeitssyndrom zu den

assoziierten Begleiterkrankungen des FMS. Das CFS wird wie das FMS in Zusammenhang mit oxidativem Zellstress gebracht [15]. Um den Einfluss des an natürlichen Antioxidantien reichen Studienpräparats auf das CFS zu bestimmen, führten die Patienten eine Verlaufsbeobachtung ab dem Zeitpunkt t0 bis zum Ende der Studie durch. Das chronische Müdigkeitssyndrom wurde anhand des „Chronischer Fatigue Syndrom-Score“ von Hans-Michael Sobetzko (Krankenhaus Rissen, Abteilung f. Psychiatrie und Psychotherapie, Hamburg) bewertet (s. Anhang). Dieser orientiert sich an einem Vorschlag von David S. Bell. Der Schweregrad wird an einer einfachen Punktskala von null bis 100 Punkten festgelegt [98].

- 0 Punkte : „In Ruhe und bei Anstrengung kontinuierlich schwere Symptome; konstant bettlägerig; unfähig für sich selbst zu sorgen“
- 50 Punkte : „In Ruhe mäßige Beschwerden, bei Anstrengung mäßige bis schwere; Aktivität auf 70 % des Gewohnten reduziert; unfähig anstrengendere Aufgaben auszuführen; imstande, leichtere Aufgaben 3-4 Stunden am Tag auszuführen; Ruhepausen werden benötigt“
- 100 Punkte : „Keine Beschwerden; normale Aktivität; Arbeit und Belastung problemfrei“

Die Patienten wurden bei Aushändigung der Verlaufskurve zum Zeitpunkt t0 der Studie bezüglich der Anwendung geschult. Die Patienten legten nach Selbsteinschätzung den t0-Wert vor Beginn der Einnahme des Studienpräparats fest. Im weiteren Verlauf wurde täglich ein Wert notiert. Der t1- und t2-Wert wurde als Mittelwert der drei letzten „Phasentage“ errechnet.

Wenn zum Zeitpunkt t1 eine Verbesserung der Symptomatik um 20 CFS-Punkte stattfand, wurde der Patient als klinischer „Responder“ auf das Studienpräparat definiert.

3.5 Depression und Ängstlichkeit

Als letzte assoziierte Erkrankung wurde die Stimmung der Studienteilnehmer beobachtet. Die enge Verzahnung von Depression und FMS ließ vermuten, dass es durch Verbesserung der FMS-Symptomatik auch zu einer Aufhellung der Stimmung

käme. Deshalb wurden die Patienten zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 zu ihrer Stimmung befragt. Die Befragung fand anhand des „Hospital Anxiety and Depression Score“ (HADS) nach *Herrmann et al.* [99] statt. Dieser Fragebogen stellt jeweils sieben Fragen zu Ängstlichkeit und Depression mit einer vierstufigen Antwortmöglichkeit (s. Anhang).

Bsp.: Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen

- Ja, so viel wie immer
- Nicht mehr ganz so viel
- Inzwischen viel weniger
- Überhaupt nicht [99]

Auswertung:

- < 8 Punkte : unauffällig
- 8-10 Punkte: suspekt
- > 10 Punkte: auffällig [99].

Die Sensitivität und Spezifität des HADS wird in der Literatur als sehr gut beschrieben [100]. Vorteilhaft bei der Verwendung des HADS ist, dass störende Einflussfaktoren von somatischen Beschwerden getrennt werden [100]. Dies ist besonders in Bezug auf das FMS wichtig, da somatische Beschwerden wie z. B. Kopfschmerzen und Müdigkeit zum Krankheitsbild gehören und zu einer Verfälschung des Ergebnisses führen könnten. *Bjelland et al.* validierten mit Hilfe eines systematischen Reviews den Cut-off Wert für pathologische Ängstlichkeit und Depression bei 9 Punkten [100]. Mit den Studienergebnissen der HADS-Fragebögen wurde folgendermaßen verfahren. Ergab die Auswertung der HADS-Fragebögen für Ängstlichkeit oder Depression einen Wert ≥ 9 Punkten, so wurde das Merkmal als pathologisch vorhanden gewertet und im Binärsystem die Binärzahl 1 zugeordnet. War der Wert < 9 Punkte, wurde das Merkmal als nicht pathologisch vorhanden gewertet und die Binärzahl 0 zugeordnet.

3.6 Oxidativer Stress

Oxidativer Stress wird in Verbindung mit dem FMS und seiner assoziierten

Begleiterkrankungen wie dem CFS gebracht [10, 15]. Es gibt Studien, die zeigen, dass Patienten mit FMS erhöhte Spiegel an ROS und erniedrigte Spiegel der antioxidativen Schutzsysteme wie Glutathion aufweisen [12, 14, 83, 84]. In dieser Studie sollte herausgefunden werden, ob es durch die Einnahme des antioxidativ-wirksamen Studienpräparats zu einer Veränderung der Parameter des oxidativen Stresses kommt und ob diese mit den klinischen Symptomen in Verbindung gebracht werden können.

3.6.1 Oxidativer DNA- und RNA-Schaden

Oxidativer Stress lässt sich indirekt durch verschiedene Parameter messen. Zwei dieser Parameter sind DNA- und RNA-Veränderungen. Oxidativer Stress spiegelt sich in der Schädigung von DNA und RNA wider. Durch Reaktionen von freien Radikalen/ROS mit der DNA/RNA werden die Nukleinbasen verändert. Sie werden oxidiert. Häufig betrifft dies die Base Guanin/Guanosin. Hierbei entsteht 8-Hydroxydesoxyguanosin/8-Hydroxyguanosin [101]. 8-Hydroxydesoxyguanosin (8-oxodG) und 8-Hydroxyguanosin (8-oxoguo) werden ohne weitere Metabolisierung im Urin ausgeschieden und eignen sich daher als quantitatives Kennzeichen des oxidativen Stresses [101, 102]. Sie wurden mittels Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry zu den Zeitpunkten t₀, t₁ und t₂ aus dem 24-Stundensammelurin bestimmt und in ng/mg Kreatinin (crea) angegeben [103, 104]. Die Messung fand im Labor des Instituts für Toxikologie der Universität Würzburg statt.

3.6.2 Lipidperoxidation

Im Urin wurde als weiterer Parameter des oxidativen Stresses Malondialdehyd (MDA) gemessen. Durch freie Radikale/ROS kommt es im Körper zur Oxidation von Lipiden. Bei dieser Reaktion entsteht unter anderem MDA als Endprodukt der Oxidation vielfach ungesättigter Fettsäuren, die sich z. B. in der Zellmembran befinden [105]. Ein hoher MDA-Wert im Urin weist auf eine erhöhte Produktion hin und kann eine Einschätzung zum oxidativen Stressniveau des Körpers geben [106]. MDA wurde anhand der Methode des Thiobarbituric Acid Assay bestimmt [107]. Es wurde im 24-Stunden Sammelurin zu den Zeitpunkten t₀, t₁ und t₂ bestimmt und in millimol/24h Sammelurin

angegeben. Die Messung fand im Labor des Instituts für Toxikologie der Universität Würzburg statt.

3.6.3 Gesamtglutathion

Auch anhand von Blutwerten kann der „oxidative Stress“ eingeschätzt werden. Glutathion gehört zu den nicht-enzymatischen Antioxidantien und ist somit ein Gegenspieler zum oxidativen Stress. Es zeigt an, wie hoch die Abwehrkraft des Körpers gegen reaktive Sauerstoffspezies ist. Ein hoher Gesamtglutathion (tGSH)-Wert im Blut spricht hierbei für ein hohes Abwehrpotential gegenüber ROS [108]. tGSH wurde im EDTA-Vollblut mittels der enzymatischen Recycling-Methode nach *Tietze et al.* zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 bestimmt und in ng/mg Hämoglobin (Hb) angegeben [109]. Die Messung fand im Labor des Instituts für Toxikologie der Universität Würzburg statt.

3.7 Zytokine

Zytokine sollen im Zusammenhang mit der Entstehung von Schmerz und dem FMS stehen. Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass z. B. der IL-8 Wert bei Patienten mit FMS im Blutplasma erhöht ist [36, 93, 94]. Für das hier vorliegende Patientenkollektiv sollten die Kenntnisse der Literatur wenn möglich bestätigt werden und eventuelle Veränderungen durch die Einnahme des Anthocyanin/Polyphenol-reichen Fruchtsaftes festgestellt werden. Die folgenden Zytokine (Tab. 3) wurden im Blutplasma mit Hilfe der Luminex® xMAP™-Technologie bestimmt. Die Konzentration der Zytokine wurden zum Zeitpunkt t0, t1 und t2 bestimmt und in pg/ml angegeben. Die Bestimmung fand im Labor der molekularen Onkoimmunologie des Universitätsklinikums Würzburg statt.

Interleukine (IL)	IL-1a, IL-1b, IL-1 Rezeptorantagonist (RA), IL-2, IL-2 Rezeptor (R), IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17
-------------------	--

Interferone (IFN)	INF- α , IFN- γ
Tumornekrosefaktoren (TNF)	TNF- α , TNF-Rezeptor I, TNF-Rezeptor II
Granulozyten-Makrophagen Colony Stimulating Factor (GM-CSF)	GM-CSF
Chemokine (CXCL, CCL)	RANTES/CCL5, MIP-1 α /CCL3, MIP-1 β /CCL4, MCP-1/CCL2, Eotaxin/CCL11, IP-10/CXCL10, MIG/CXCL9
sonstige	sRAGE

Tabelle 3: Untersuchte Zytokine im Blutplasma der Patienten und Probanden

3.8 Statistische Analyse

Die Darstellung, Auswertung und Analyse der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe des statistischen Programms IBM® SPSS® Statistics 21 und 23 (International Business Machines Corporation, Armonk, State of New York, United States of America). Die Daten wurden als Median beschrieben. Nach Rücksprache mit der statistischen Beratung der Universität Würzburg (Frau C. Malsch) fand die Analyse auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk Test statt. Die Auswertung aller Daten bis auf die Ergebnisse des HADS-Fragebogens wurde mittels nicht-parametrischen Friedman's 2-way ANOVA by Ranking Test durchgeführt. Es wurde ein paarweiser Vergleich mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Die Post-Hoc Analyse fand mittels Wilcoxon Signed Rang Test statt. Es wurden Vergleiche zwischen Probanden, Gesamt-Respondern, Responder-Schmerz und Non-Respondern durchgeführt. Diese Vergleiche wurden mittels Mann-Whitney U Tests erstellt. Bei den Ergebnissen der HADS-Fragebögen handelte es sich um dichotome Werte. Daher fand der paarweise Vergleich der einzelnen Zeitpunkte mittels exaktem McNemar Test ($n < 25$) statt. Als statistisch signifikant wurde ein p-Werte $< 0,05$ erachtet und mit einem * gekennzeichnet.

4 Ergebnisse

Urin- und Stuhlprobenabgabe, Blutentnahme und Befragung der Patienten fand zu den festgelegten Zeitpunkten des Studienprotokolls statt. Eine Abweichung vom Studienprotokoll fand bei einer Patientin aufgrund der Osterfeiertage 2013 statt (Zeitpunkt t2 vier Tage früher). Diese minimale Abweichung wurde für die Wertigkeit der Daten als unkritisch angesehen. Es traten keine Komplikationen oder Zwischenfälle auf. Zwei der Patienten (AL, AQ) brachen die Studie ohne Angabe eines Grundes ab. Da bei einer Patientin der Studienabbruch kurz vor dem Zeitpunkt t2 stattfand, konnten die Studiendaten bis zum Zeitpunkt t1 ausgewertet werden.

An der Studie nahm ebenfalls eine Gruppe Probanden teil. Diese nahmen das gleiche Studienpräparat ein und gaben zu den gleichen Zeitpunkten Urin- und Blutproben ab. Die gemessenen labor-chemischen Werte wurden zum Vergleich als Referenz-Werte herangezogen. Ein Symptom-Assessment fand für das gesunde Kollektiv nicht statt. Lediglich bei einigen Zytokinen (s. 4.7.3) konnten signifikante Unterschiede zwischen dem gesunden und kranken Kollektiv festgestellt werden. Sonst zeigten sich zwischen den beiden Kollektiven keine statistisch signifikanten Unterschiede, sodass die labor-chemischen Daten der gesunden Probanden im Einzelnen nicht aufgeführt sind.

4.1 Schmerz

Als erster klinischer Parameter wurde die Schmerzstärke der Patienten mit FMS beobachtet. Der Effekt eines Anthocyanin/Polyphenol-reichen Fruchtsaftes auf die klinische Schmerzstärke beim FMS war vor Studienbeginn unklar. Deshalb notierten die Studienteilnehmer in ihren Schmerztagebüchern täglich ihre Schmerzstärke in NRS-Punkten. Dabei machten die Teilnehmer Angaben zu verschiedenen Schmerzlokalisationen. Einige nannten fünf Lokalisationen, andere weniger. Dadurch, dass nicht nur eine Angabe zur Schmerzstärke gemacht wurde, konnte eine detailliertere Auswertung stattfinden. Es wurde die Schmerzlokalisation mit dem stärksten Schmerz zum Zeitpunkt t0 untersucht. Außerdem wurde die Lokalisation mit der besten Schmerzreduktion zum Zeitpunkt t1 betrachtet. Die genannten Einteilungskriterien wurden bei einigen Patienten durch dieselbe Schmerzlokalisation erfüllt. Die Angaben wurden dann in beiden Auswertungen herangezogen. Leider standen zur Auswertung

lediglich 14 Schmerztagebücher zur Verfügung (s. Limitationen der Studie 5.7).

4.1.1 Stärkster Schmerz zum Zeitpunkt t0

Nach Durchsicht der Schmerztagebücher wurde für jeden Patienten eine Schmerzlokalisierung identifiziert, bei der zum Zeitpunkt t0 der höchste Schmerzwert angegeben wurde. Die folgende Tabelle 4 zeigt die NRS-Werte zu den drei Zeitpunkten für die Lokalisation, die für den Patienten am schmerzhaftesten war.

Die t0-Werte (Median (M)) variierten zwischen 2,33 und 9,33 (6,34) NRS-Punkten. Der geringste t1-Wert war 2,33 NRS-Punkte, der höchste 8,67 NRS-Punkte. Der Median sank auf 5,84 NRS-Punkte ab. Die t2-Werte (M) lagen zwischen 2 und 10 (5,5) NRS-Punkten.

Es konnte eine statistisch signifikanter Abfall zwischen den t0- und t1-Werten ($p=0,022$) nachgewiesen werden.

Patient	Lokalisation	t0	t1	t2
		Stärke in NRS	Stärke in NRS	Stärke in NRS
AB	Knie	6	4	5
AC	Hände	5	5	5
AD	Körperschmerz	6	4	4,67
AE	nicht näher bezeichnet	9,33	8	8,67
AG	untere Extremität	9	8	10
AI	HWS	5	4,33	4,33
AJ	Rücken	8	6,67	7,33
AK	nicht näher bezeichnet	4	6	4,33
AM	Schulter	2,33	2,67	2
AO	Knie	6,67	6	8
AP	Knie	5	2,33	2
AR	Rücken Schulter	8	5,67	6
AS	Rücken	8,67	8,67	7,33
AT	Kopf, Rücken	8	7,33	8,33
MW		6,5	5,62	5,93
SD		2,09	1,99	2,44
Median		6,34	*5,84	5,5

Tabelle 4: NRS-Schmerzwerte für die schmerzhafteste Lokalisation zum Zeitpunkt t0; * $p=0,022$

Bei vier Patienten (AB, AD, AP, AR) verringerte sich das Schmerzniveau um 2 NRS-Punkte. Diese wurden als klinische Responder berücksichtigt werden.

4.1.2 Beste Schmerzreduktion zum Zeitpunkt t1

Das gleiche Procedere wurde für die Schmerzlokalisierung mit der besten Schmerzreduktion durchgeführt. Die so ausgesuchten Lokalisationen und die dazugehörigen Werte zu den drei Zeitpunkten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Die t0-Werte (M) variierten zwischen 2,33 und 9,33 (6,34) NRS-Punkten. Der geringste t1-Wert war 1 NRS-Punkt, der Stärkste 8,67 NRS-Punkte. Der Median sank auf 4,5 NRS-Punkte ab. Die t2-Werte (M) lagen zwischen 1 und 8,67 (4,84) NRS-Punkten.

Es fand ein statistisch signifikanter Abfall zwischen t0- und t1-Werten ($p=0,018$) und zwischen t0- und t2-Werten ($p=0,025$) statt.

Patient	Lokalisation	t0 Stärke in NRS	t1 Stärke in NRS	t2 Stärke in NRS
AB	Knie	6	4	5
AC	Schulter / Arm	4	3	4
AD	Körperschmerz	6	4	4,67
AE	nicht näher bezeichnet	9,33	8	8,67
AG	obere Extremität	7	5	7
AI	HWS	5	4,33	4,33
AJ	Rücken	8	6,67	7,33
AK	nicht näher bezeichnet	4	6	4,33
AM	Schulter	2,33	2,67	2
AO	Knie	6,67	6	8
AP	Muskeln	4	1	1
AR	Hände	7	4	6
AS	Rücken	8,67	8,67	7,33
AT	untere Extremität	6,67	4,67	3
MW		6,05	4,88	5,19
SD		1,99	2,05	2,30
Median		6,34	*4,5	* ² 4,84

Tabelle 5: NRS-Schmerzwerte für die Lokalisation mit der besten Schmerzreduktion zum Zeitpunkt t1; * $p=0,018$; *² $p=0,025$

Sechs Patienten (AB, AD, AG, AP, AR, AT) zeigten ein Absinken der Schmerzstärke um 2 NRS-Schmerzpunkte. Diese Patienten wurden als klinische Responder angesehen.

4.2 Reizdarmsyndrom

Das RDS gehört zu den funktionell assoziierten Erkrankungen des FMS. Die Stärke des RDS wurde mittels „The Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Irritable Bowel

Syndrom Version“-Fragebogen erhoben. Bei der Auswertung wurde in fünf Symptome des RDS (Durchfall, Schmerz, Blähung, Verstopfung, Völlegefühl) unterteilt. Es entsteht ein Einzelwert für jedes Symptom. Die Einzelwerte zu den drei Zeitpunkten sind in den folgenden Tabellen 6-10 zu finden.

4.2.1 RDS-Durchfall

Für das Symptom Durchfall ergaben sich die folgenden Werte in Tabelle 6.

Patient	t0	t1	t2
	Durchfall-Score	Durchfall-Score	Durchfall-Score
AA	x	x	x
AB	3,75	1,75	3
AC	1	1	1
AD	1,5	1,25	1,25
AE	3,75	1,75	1
AF	2,75	1,5	1,25
AG	x	x	4,75
AH	2,5	3	2,25
AI	1,75	2	2,25
AJ	6,25	4,75	4,5
AK	1,5	1	1
AL	1	x	x
AM	1	1	1
AN	1,75	4,25	3,5
AO	4,75	3,5	2
AP	1,5	1	1
AQ	3,25	2,25	x
AR	1,75	1,75	3,25
AS	3	2,5	3
AT	2,75	2	1,25
MW	2,58	2,12	2,03
SD	1,45	1,18	1,12
Median	2,13	* 1,75	2,0

Tabelle 6: Ergebnisse des GSRS: Durchfall-Score der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; *p=0,041

Die t0-Werte (M) lagen zwischen 1 und 6,25 (2,13) Punkten. Nach Absetzen des Studienpräparats (t1) lagen die Werte (M) zwischen 1 und 4,75 (1,75) Punkten. Die t2-Werte (M) variierten zwischen 1 und 4,75 (2) Punkten.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Abfall zwischen den t0- und t1-Werten (p=0,041).

4.2.2 Andere Symptome des RDS

Für die anderen Symptome des RDS (Schmerz, Blähung, Verstopfung, Völlegefühl) zeigten sich über den Studienverlauf hinweg gleichbleibende Ausprägungen. Es gab keine statistisch signifikante Veränderung. Eine Verbesserung um 2 Punkte erreichte in der Kategorie Schmerz zwei Patienten (AB, AE), in der Kategorie Blähung drei Patienten (AB, AC, AF), in der Kategorie Verstopfung vier Patienten (AF, AI, AO, AQ), in der Kategorie Durchfall zwei Patienten (AB, AE) und in der Kategorie Völlegefühl vier Patienten (AD, AF, AN, AT). Diese Patienten galten als klinische Responder auf das Studienpräparat.

Patient	t0 Schmerz-Score	t1 Schmerz-Score	t2 Schmerz-Score
AA	x	x	x
AB	6	1	1
AC	1	1	1
AD	4	4	1
AE	4,5	1	1
AF	1	1	4
AG	x	x	3,5
AH	3	5	3
AI	3	4	3,5
AJ	2,5	4,5	3,5
AK	1	1	1
AL	1	x	x
AM	1	1	1
AN	1	4,5	6
AO	5,5	5,5	5,5
AP	1	1	1
AQ	5,5	5	x
AR	1	1	1
AS	2	1,5	4
AT	3	2	1
MW	2,53	2,44	2,41
SD	1,72	1,77	1,79
Median	2,25	1,5	1

Tabelle 7: Ergebnisse des GSRS: Schmerz-Score der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; p=0,92

Patient	t0 Blähungs-Score	t1 Blähungs-Score	t2 Blähungs-Score
AA	x	x	x
AB	4,67	1	1
AC	3	1	1
AD	3,33	1,67	1

AE	3	1,33	2
AF	3,67	1,67	3
AG	x	x	6
AH	5	5	2,33
AI	2	3,33	3
AJ	4,33	5	4,33
AK	2	1,33	1
AL	2	x	x
AM	1	3,33	1
AN	5	6	5,67
AO	4,33	3,33	5,33
AP	1,67	1	1,33
AQ	4,67	3	x
AR	2	4	3,66
AS	1,67	2,33	3
AT	2,67	1,33	1,33
MW	3,08	2,67	2,50
SD	1,30	1,65	1,59
Median	3,0	2,33	2,33

Tabelle 8: Ergebnisse des GSRS: Blähungs-Score der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; p=0,43

Patient	t0	t1	t2
	Verstopfungs-Score	Verstopfungs-Score	Verstopfungs-Score
AA	x	x	x
AB	1	1	1
AC	1	2,5	3
AD	2,5	1	1
AE	1	1	1
AF	6	2	4
AG	x	x	5,5
AH	2	2	2
AI	3	1	1
AJ	1	1	1
AK	1	1	1,5
AL	1,5	x	x
AM	1	2	1
AN	1	1	1
AO	5	2,5	5
AP	2	1	1
AQ	5,5	3	x
AR	1	1	1
AS	1	1,5	1
AT	1	1	1
MW	1,91	1,41	1,66
SD	1,55	0,58	1,25
Median	1,0	1,0	1,0

Tabelle 9: Ergebnisse des GSRS: Verstopfungs-Score der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; p=0,58

Patient	t0	t1	t2
	Völlegefühl-Score	Völlegefühl-Score	Völlegefühl-Score
AA	x	x	x
AB	2,5	3	1
AC	1	1	1
AD	5	1	2
AE	1	1	1
AF	5,5	1	1
AG	x	x	3
AH	2,5	3,5	4
AI	1	2,5	2
AJ	1	2,5	3
AK	1	1	1
AL	1	x	x
AM	1	1	1
AN	5	3	2,5
AO	3	3	2,5
AP	3,5	1	1
AQ	5,5	4,5	x
AR	1	1	1
AS	1	1	1
AT	3	1	1
MW	2,38	1,72	1,63
SD	1,65	0,98	0,94
Median	1,75	1,0	1,0

Tabelle 10: Ergebnisse des GSRS: Völlegefühl-Score der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; p=0,49

4.2.3 Calprotectin

Das Protein Calprotectin wurde aus den Stuhlproben bestimmt. Es zeigt Defekte oder Entzündungen der intestinalen Mukosa an [58]. Die Calprotectin-Konzentrationen der Patienten sind in Tabelle 11 dargestellt. Die t0-Calprotectin-Werte variierten zwischen 29 und 301 mg/l. Vier Patienten (AB, AF, AN, AO) zeigten zu Beginn Calprotectin-Werte >150 mg/l. Bei AB und AO normalisierten sich die Werte im Verlauf. Trotzdem wurden alle vier Patienten über den erhöhten Calprotectin-Ausgangswert informiert und die Durchführung entsprechender Magen- und Darmdiagnostik empfohlen, falls diese noch nicht stattgefunden hatte. Zum Zeitpunkt t1 und t2 zeigten sich bei vielen Studienteilnehmern starke Schwankungen der Calprotectin-Werte.

Patient	t0	t1	t2
	Calprotectin in mg/l Stuhl	Calprotectin in mg/l Stuhl	Calprotectin in mg/l Stuhl
AA	94	73	301
AB	251	45	29
AC	34	54	94
AD	29	241	29
AE	42	77	227
AF	157	273	x
AG	29	31	29
AH	29	29	85
AI	48	102	29
AJ	29	29	29
AK	32	29	38
AL	29	x	x
AM	63	29	57
AN	299	29	177
AO	301	43	29
AP	29	63	29
AQ	29	29	29
AR	29	29	29
AS	29	29	29
AT	29	29	29

Tabelle 11: Calprotectin-Werte der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; Dickgedruckt sind die zum Zeitpunkt t0 auffälligen Calprotectin-Werte

4.3 Chronisches Müdigkeitssyndrom

Der Effekt des Anthocyanin/Polyphenol-reichen Fruchtsaft auf die chronische Müdigkeit wurde in dieser Studie untersucht. Die Ausprägung des chronischen Müdigkeitssyndroms wurde mit Hilfe des Chronischen-Fatigue-Syndrom-Scores bestimmt. Im Studienverlauf blieb das Aktivitätsniveau der Patienten gleich (Tab. 12).

Es gab keine statistisch signifikante Veränderung ($p=0,575$). Nur ein Patient (AP) hatte eine Verbesserung um 20 Aktivitätspunkte und wurde als klinischer Responder angesehen.

Patient	t0	t1	t2
	CFS-Score	CFS-Score	CFS-Score
AA	25	32	x
AB	60	56,67	56,67
AC	65	59,67	51
AD	40	50	43,33
AE	30	33	31,33
AF	30	46,67	26,67
AG	50	50	50
AH	30	40	39,33
AI	40	43,33	40
AJ	30	48	58,33

AK	50	46,67	50,67
AL	40	40	40
AM	80	80	83,33
AN	40	40	40
AO	40	26,67	23,33
AP	20	40	40
AR	55	43	26,67
AS	40	40,67	42
AT	45	40	50
MW	43,43	45,90	43,91
SD	15,46	12,13	14,84
Median	40,0	43,0	41,0

Tabelle 12: Chronischer Müdigkeitsscore der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; p=0,57

4.4 Depression und Ängstlichkeit

Letzter klinischer Untersuchungspunkt war eine mögliche Beeinflussung der Stimmungslage der Studienteilnehmer durch den Anthocyanin/Polyphenol-reichen Fruchtsaft. Die Stimmung von Patienten mit FMS ist nachweislich in eine depressive und ängstliche Richtung verschoben [67]. Nach Auswertung der HADS-Fragebögen konnten die folgenden Werte in Tabelle 13 für Depression und Tabelle 14 für Ängstlichkeit festgestellt werden (s. auch Anhang).

Über den Studienzeitraum zeigten sich keine statistisch signifikanten Änderungen hinsichtlich Depression und Ängstlichkeit durch die Einnahme des Anthocyanin/Polyphenol-reichen Fruchtsaftes.

Patient	t0 HADS-D	t1 HADS-D	t2 HADS-D
AA	1	x	1
AB	1	1	1
AC	1	0	0
AD	0	0	1
AE	0	1	1
AF	1	1	1
AG	0	0	0
AH	1	1	0
AI	1	1	1
AJ	0	0	0
AK	1	1	x
AL	x	x	x
AM	0	0	0
AN	0	1	x

AO	1	1	1
AP	0	0	0
AQ	x	x	x
AR	0	0	0
AS	0	0	1
AT	1	1	0

Tabelle 13: Ergebnisse des HADS-Fragebogen für Depression; 0=Depression nicht vorhanden, 1=Depression vorhanden, x=keine Daten; p(t0_t1)=1,0; p(t0_t2)=1,0; p(t1_t2)=1,0

Patient	t0 HADS-A	t1 HADS-A	t2 HADS-A
AA	0	x	0
AB	1	1	1
AC	0	0	0
AD	0	0	1
AE	1	1	1
AF	1	1	1
AG	0	0	0
AH	1	1	0
AI	1	1	1
AJ	1	0	0
AK	0	0	x
AL	x		x
AM	0	0	0
AN	0	1	
AO	1	1	1
AP	0	0	0
AQ	x	x	x
AR	0	0	0
AS	0	0	1
AT	0	0	1

Tabelle 14: Ergebnisse des HADS-Fragebogen für Ängstlichkeit; 0=Ängstlichkeit nicht vorhanden, 1=Ängstlichkeit vorhanden, x=keine Daten; p(t0_t1)=1,0 ; p(t0_t2)=1,0; p(t1_t2)=0,62

4.5 Responder-Übersicht

Für jede assoziierte Begleiterkrankung und für die Schmerzstärke wurden Kriterien festgelegt, nach denen ein Patient als klinischer Responder auf die Einnahme des Studienpräparats galt. Nach Auswertung der Schmerztagebücher, Fragebögen und Verlaufskurven konnten die Studienteilnehmer in Responder und Non-Responder eingeteilt werden. Die Tabelle 15 zeigt alle Patienten, die als Responder auf das Studienpräparat galten. Anhand dieser Einteilung wurden im Verlauf die laborchemisch erhobenen Daten gesondert ausgewertet. Die Hypothese war, dass sich die labor-chemischen Werte der Studien-Responder von denen der Non-Responder

unterscheiden. Es wurden die Gruppen „Gesamt-Responder“, „Responder-Schmerz“ und „Non-Responder“ gebildet und Vergleiche durchgeführt.

Patient	Schmerz		RDS					CFS
	höchster	stärkste Reduktion	Schmerz	Blähung	Verstopfung	Durchfall	Völlegefühl	
AB	√	√	√	√		√		
AC				√				
AD	√	√					√	
AE			√			√		
AF				√	√		√	
AG		√						
AI					√			
AN							√	
AO					√			
AP	√	√						√
AQ					√			
AR	√	√						
AT		√					√	

Tabelle 15: Responder-Übersicht mit Einteilung in die Gruppen „Gesamt-Responder“ und „Responder-Schmerz“

4.6 Oxidativer Stress

Um eine Aussage über den „oxidativen Stress“ treffen zu können, wurden vier Parameter herangezogen, die indirekt eine Aussage über diesen machen. Davon wurden drei Parameter im Urin (8-oxodG, 8-oxoguo und MDA) und ein Parameter im Blut (tGSH) bestimmt. Die Parameter wurden zu drei Zeitpunkten bestimmt, um einen möglichen Einfluss des Anthocyanin/Polyphenol-reichen Fruchtsaftes auf den „oxidativen Stress“ und im Fall von tGSH auf das Abwehrsystem gegen freie Radikale zu erkennen.

4.6.1 Oxidativer DNA- und RNA-Schaden

8-Hydroxydeoxyguanosin (8-oxodG) und 8-oxo-Guanosin (8-oxoguo) wurden als Marker der DNA- bzw. RNA-Schädigung bestimmt (Tab. 16 und 17). Hohe Konzentrationen der oxidierten DNA/RNA im Urin sprechen für vermehrten oxidativen Schaden.

Patient	t0	t1	t2
	8oxodG (ng/mg crea)	8oxodG (ng/mg crea)	8oxodG (ng/mg crea)
AA	2,75	3,94	2,51
AB	2,97	5,67	7,19
AC	18,90	13,66	5,72
AD	3,95	3,40	4,74
AE	5,93	5,02	3,47
AF	2,73	1,88	2,52
AG	5,73	6,81	4,26
AH	3,10	4,08	3,09
AI	3,76	4,04	4,47
AJ	0,38	0,98	0,50
AK	4,93	9,61	5,15
AM	2,51	3,56	2,05
AN	25,19	15,89	7,37
AO	4,39	4,94	5,12
AP	3,32	3,12	4,15
AR	3,18	3,45	2,26
AS	3,82	3,59	8,28
AT	3,89	6,36	4,17
MW	5,63	5,56	4,28
SD	6,19	3,88	2,02
Median	3,79	4,06	4,22

Tabelle 16: Oxidativer DNA-Schaden: 8-oxodG-Werte der Patienten zu den drei Zeitpunkten; crea=Kreatinin; p=0,51

Bei einigen Patienten wie AC, AF und AN sanken die 8-oxodG-Werte zum Zeitpunkt t1 ab. Andere Patienten wie AB, AH, AK zeigten jedoch im Vergleich zum t0-Wert erhöhte Konzentrationen.

Es ließ sich kein statistisch signifikanter Abfall der oxidierten DNA-Base für das Patientenkollektiv (p=0,51) und die Gruppe der Gesamt-Responder (p=1,0) erkennen. In dieser Untersuchung nahm der Anthocyanin/Polyphenol-reiche Fruchtsaft keinen Einfluss auf den „oxidativen Stress“.

Patient	t0	t1	t2
	8-oxoguo (pmol/mg crea)	8-oxoguo (pmol/mg crea)	8-oxoguo (pmol/mg crea)
AA	17,29	23,23	4,48
AB	22,38	31,28	37,70
AC	137,21	127,95	85,79
AD	132,29	37,40	52,90
AE	8,88	3,06	9,06
AF	0,00	1,80	3,37
AG	44,05	12,12	88,57
AH	11,13	14,23	24,28
AI	64,71	17,00	19,42

AJ	74,49	79,84	512,51
AK	6,00	2,19	2,45
AM	17,46	76,90	24,32
AN	32,15	29,72	19,39
AO	4,79	12,92	4,28
AP	21,24	41,39	40,63
AR	10,36	8,22	9,41
AS	20,82	66,49	365,09
AT	29,29	40,40	124,45
MW	36,36	34,79	79,34
SD	40,91	33,73	137,49
Median	21,03	26,47	24,30

Tabelle 17: Oxidativer RNA-Schaden: 8-oxoguo-Werte der Patienten zu den drei Zeitpunkten; crea=Kreatinin; p=0,51

Gleiches galt für die oxidierten RNA-Basen. Bei einigen Patienten wie AD, AE, AG fielen die t1-Werte deutlich ab, bei anderen wie AP, AS, AT stiegen sie jedoch an.

Es fand, ebenso wie für die oxidierten DNA-Basen, keine statistisch signifikante Veränderung der oxidierten RNA-Basen-Konzentration für das Patientenkollektiv ($p=0,51$) und die Gruppe der Gesamt-Responder ($p=0,59$) statt. In dieser Untersuchung nahm der Anthocyanin/Polyphenol-reiche Fruchtsaft keinen Einfluss auf den „oxidativen Stress“.

4.6.2 Lipidperoxidation

Im Sammelurin (SU) wurde weiterhin Malondialdehyd bestimmt. Es gibt Auskunft über die Zellmembranschädigung durch freie Radikale/ROS. Dabei spricht ein hoher MDA-Wert für vermehrten oxidativen Zelllipidschaden. Folgende Werte (Tab. 18) ergaben sich hierbei für die Patienten.

Die t0-Werte (M) lagen zwischen 0,83 und 33,52 (13,38) mM/24 h SU. Die t1-Werte (M) variierten zwischen 4,70 und 26,67 (16,23) mM/24 h SU. Die t2-Werte (M) lagen zwischen 1,78 und 16,28 (6,90) mM/24 h SU.

Es fand ein statistisch signifikanter Abfall zwischen t0- und t2-Werten ($p=0,023$) und zwischen t1- und t2-Werten ($p=0,010$) statt.

Patient	t0	t1	t2
	MDA (mM/24h Sammelurin)	MDA(mM/24h Sammelurin)	MDA(mM/24h Sammelurin)
AA	19,88	7,41	13,51
AB	13,64	15,93	12,09
AC	16,01	14,81	15,00
AD	x	x	x
AE	33,52	26,67	2,96
AF	12,42	18,69	16,28
AG	10,99	18,77	15,45
AH	13,11	16,52	2,17
AI	23,58	19,60	7,27
AJ	18,06	16,72	3,55
AK	16,50	11,78	9,92
AM	4,82	5,97	12,96
AN	x	x	x
AO	12,09	4,70	1,78
AP	12,45	10,15	1,87
AR	0,83	9,76	4,89
AS	28,28	24,13	3,74
AT	9,62	21,18	6,54
MW	15,36	15,17	8,12
SD	8,18	6,42	5,38
Median	13,38	16,23	**26,90

Tabelle 18: Lipidperoxidation: Malondialdehyd-Werte der Patienten zu den drei Zeitpunkten;
x=keine Daten; *p=0,023 *²p=0,01

Es gab keine statistisch signifikante Veränderung für die Gruppe der Gesamt-Responder (p=0,06). Bei der Analyse für die Gruppe Responder-Schmerz zeigte sich, dass sie im Vergleich zu der Gruppe Non-Responder statistisch signifikant erniedrigte MDA-Werte zum Zeitpunkt t0 aufwiesen (p=0,038) (s. Tab.19)

MDA	Responder-Schmerz	Non-Responder	p-Wert
MW (SD) [Median] (mM/24h SU)			
Zeitpunkt t0	9,51 (5,08) [10,99]	18,02 (8,07) [16,5]	*0,038

Tabelle 19: Vergleich der Lipidperoxidations-Werte zwischen Responder-Schmerz und Non-Respondern am Zeitpunkt t0

4.6.3 Gesamtglutathion

Als letzter Parameter zur Einschätzung des oxidativen Stresses wurde das Gesamtglutathion im Blut bestimmt. Glutathion ist ein körpereigenes Antioxidans und Gegenspieler zu ROS. Eine hohe Konzentration an tGSH spricht für ein besseres

Abwehrpotential des Körpers gegen ROS. Für die Patienten ließen sich dabei die folgenden Werte in Tabelle 20 ermitteln.

Patient	t0	t1	t2
	tGSH (nmol/mg Hb)	tGSH (nmol/mg Hb)	tGSH (nmol/mg Hb)
AA	2,33	3,60	3,52
AB	3,57	3,97	3,35
AC	2,67	2,28	3,12
AD	4,13	5,02	3,63
AE	3,58	3,31	2,22
AF	1,60	3,26	2,19
AG	4,45	5,07	7,01
AH	2,29	4,52	3,48
AI	4,98	5,60	5,58
AJ	1,41	3,42	2,14
AK	3,59	4,39	3,53
AM	3,95	3,13	4,11
AN	2,68	5,49	3,90
AO	2,86	2,81	4,97
AP	3,11	3,28	3,44
AQ	3,48	5,45	x
AR	1,97	3,19	2,82
AS	2,43	2,72	2,23
AT	2,97	2,36	2,39
MW	3,03	3,74	3,53
SD	0,98	1,04	1,28
Median	2,97	3,42	3,46

Tabelle 20: tGSH-Werte der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; Hb=Hämoglobin; p=0,66

Die t0-Werte (M) lagen zwischen 1,41 und 4,98 (2,97) nmol/mg Hb. Die t1-Werte (M) variierten zwischen 2,28 und 5,60 (3,42) nmol/mg Hb. Die t2-Werte (M) lagen zwischen 2,19 und 7,01 (3,46) nmol/mg Hb.

Es fand keine statistisch signifikante Veränderung für das Patientenkollektiv (p=0,66) oder die Gruppe der Gesamt-Responder (p=0,34) statt.

4.7 Zytokine

Bei Zytokinen handelt es sich um Zellbotenstoffe, die hauptsächlich von Leukozyten produziert werden. Sie werden in pro- und antiinflammatorische Zytokine unterteilt [90] und spielen eine elementare Rolle in der Induktion und Aufrechterhaltung von Schmerzen [110] [111]. Um eine mögliche Beeinflussung des Anthocyanin/Polyphenol-

haltigen Fruchtsaftes auf Zytokine festzustellen, wurden verschiedene Interleukine, Interferone, Tumornekrosefaktoren, Granulozyten-Makrophagen Colony Stimulating Factor und Chemokine bestimmt (s. 2.7).

4.7.1 Zytokine des Gesamtkollektivs

Bei der Messung und Auswertung der erhobenen Zytokin-Daten fiel das Chemokin RANTES/CCL5 auf. Die t0-Werte (M) von RANTES/CCL5 lagen zwischen 1640,0 und 9401,0 (2912,0) pg/ml. Die t1-Werte (M) waren zwischen 1487,0 und 7687,0 (2787,0) pg/ml. Die t2-Werte variierten zwischen 1501,0 und 10212,0 (2826,5) pg/ml. Einen statistisch signifikanten Abfall gab es zwischen den t0- und t1-Werten ($p=0,003$).

Patient	t0 RANTES/CCL5 (pg/ml)	t1 RANTES/CCL5 (pg/ml)	t2 RANTES/CCL5 (pg/ml)
AA	5468,0	5051,0	3802,0
AB	2513,0	2057,0	2687,0
AC	3576,0	6979,0	5405,0
AD	7348,0	5927,0	5658,0
AE	6260,0	5368,0	6064,0
AF	4085,0	3608,0	3986,0
AG	9401,0	7687,0	10212,0
AH	1986,0	1736,0	1741,0
AI	1723,0	1650,0	1792,0
AJ	2368,0	2152,0	2733,0
AK	2027,0	2045,0	1797,0
AL	2018,0	x	x
AM	1946,0	1757,0	1783,0
AN	1876,0	1823,0	1951,0
AO	2025,0	1836,0	2155,0
AP	3311,0	2787,0	2920,0
AQ	5327,0	4451,0	x
AR	1640,0	1487,0	1501,0
AS	3991,0	3277,0	2956,0
AT	3789,0	3758,0	4022,0
MW	3633,90	3444,0	3509,17
SD	2146,80	1945,41	2202,34
Median	2912,0	*2787,0	2826,50

Tabelle 21: RANTES/CCL5 Werte der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten;

*** $p=0,003$**

Außer RANTES/CCL5 war ein weiterer Zytokin-Rezeptor auffällig. Die t0-Werte (M) des TNF-Rezeptor I lagen zwischen 0 und 583,69 (279,55) pg/ml. Die t1-Werte (M) waren zwischen 0 und 636,93 (301,13) pg/ml. Die t2-Werte lagen zwischen 0 und

631,23 (265,26) pg/ml. Auffallend waren dabei die gemessenen „0“-Werte. Es handelt sich hierbei nicht um eine fehlerhafte Messung, sondern der TNF-Rezeptor I konnte in denjenigen Proben nicht nachgewiesen werden.

Die Werte für den TNF-Rezeptor I sanken zwischen dem Zeitpunkt t1 und t2 statistisch signifikant ab ($p=0,012$).

Patient	t0 TNF-R I (pg/ml)	t1 TNF-R I (pg/ml)	t2 TNF-R I (pg/ml)
AA	0	0	0
AB	464,58	467,24	409,63
AC	0	0	0
AD	0	0	0
AE	0	0	0
AF	0	0	0
AG	0	0	0
AH	310,5	328,35	312,49
AI	474,2	467,9	443,38
AJ	583,69	636,93	631,23
AK	369,97	345,19	260,55
AL	305,55	x	x
AM	260,55	316,45	303,89
AN	349,16	399,05	317,44
AO	425,51	424,52	455,31
AP	228,53	215,94	210,17
AQ	231,3	259,99	x
AR	476,52	505,73	393,1
AS	189,97	208,67	181,53
AT	298,55	301,13	269,97
MW	248,43	256,69	232,71
SD	192,3	205,72	196,83
Median	279,55	301,13	*265,26

Tabelle 22: TNF-Rezeptor I Werte der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten;

*** $p=0,012$**

Außer den beiden genannten Zytokinen gab es keine statistisch signifikanten Veränderungen für das Gesamtkollektiv. Es zeigten sich gleichbleibende Konzentrationen der übrigen Zytokine im Blut, sodass von keinem Einfluss des Anthocyanin/Polyphenol-reichen Fruchtsaftes auf die übrigen Zytokine ausgegangen wird. Die restlichen Zytokin-Daten befinden sich im Anhang (s. 10.7).

4.7.2 Zytokine der klinischen Responder

Die Zytokine wurden auch gesondert nach Einteilung in die Gruppen der Responder betrachtet und ausgewertet. Dabei ließ sich erkennen, dass ebenfalls für die Gruppe der Gesamt-Responder die Werte des Chemokin RANTES/CCL5 zwischen dem Zeitpunkt t0 und t1 statistisch signifikant absanken ($p=0,023$).

4.7.2.1 Gesamt-Responder vs. Non-Responder

Im nächsten Schritt wurden die Werte der Gesamt-Responder und der Non-Responder verglichen. Dabei zeigte sich, dass die t0-Werte für IL-17, IL-1 Rezeptorantagonisten und IL-7 statistisch signifikant verschieden waren (Tab. 23). Die Gesamt-Responder hatten höhere Werte für IL-17 und niedrigere Werte für IL-1 RA und IL-7 als die Non-Responder (Daten s. Anhang).

Zytokine Zeitpunkt t0 MW (SD) [Median] (pg/ml)	Gesamt-Responder	Non-Responder	p-Wert
IL-17	9,84 (2,91) [9,8]	4,62 (4,3) [4,36]	* 0,024
IL-1 RA	75,5 (15,25) [71,13]	89,45 (14,04) [85,43]	* 0,046
IL-7	9,3 (5,01) [8,61]	18,82 (10,84) [18,89]	* 0,030

Tabelle 23: Vergleich der Zytokin-Werte von IL-17, IL 1 RA und IL-7 zwischen den Gesamt-Respondern und Non-Respondern zum Zeitpunkt t0

Zum Zeitpunkt t1 waren weiterhin IL-17 und IL-7 signifikant verändert. Außerdem noch IL-10 und IL-12.

Zytokine Zeitpunkt t1 MW (SD) [Median] (pg/ml)	Gesamt-Responder	Non-Responder	p-Wert
IL-17	10,45 (2,11) [10,03]	4,91 (4,8) [4,9]	*0,012
IL-7	9,54 (5,3) [9,13]	17,52 (7,03) [18,9]	*0,022

IL-10	15,32 (2,01) [15,08]	13,64 (1,27) [13,16]	*0,046
IL-12	80,7 (16,39) [76,14]	105,74 (25,53) [95,91]	*0,036

Tabelle 24: Vergleich der Zytokine IL-17, IL-7, IL-10, IL-12 zum Zeitpunkt t1 zwischen den Gesamt-Respondern und Non-Respondern

4.7.2.2 Responder-Schmerz vs. Non-Responder

Als Nächstes wurde die Gruppe Responder-Schmerz mit den Non-Respondern verglichen. Es zeigten sich für die Gruppe Responder-Schmerz signifikant erhöhte MIP-1 α Werte zum Zeitpunkt t0 und erhöhte IL-10 Werte zum Zeitpunkt t1.

Zytokine Zeitpunkt t0	Responder-Schmerz	Non-Responder	p-Wert
MW (SD) [Median] (pg/ml)			
MIP-1 α	30,9 (3,45) [29,84]	26,32 (4,29) [25,86]	* 0,006

Tabelle 25: Vergleich der Werte von MIP-1 α zum Zeitpunkt t0 zwischen Responder-Schmerz und Non-Respondern

Zytokine Zeitpunkt t1	Responder-Schmerz	Non-Responder	p-Wert
MW (SD) [Median] (pg/ml)			
IL-10	16,43 (2,02) [15,66]	14,03 (1,42) [13,5]	* 0,017

Tabelle 26: Vergleich der IL-10-Werte zwischen Responder-Schmerz und Non-Respondern zum Zeitpunkt t1

4.7.3 Zytokine im Vergleich Patienten und gesunde Probanden

An der Studie nahmen auch zehn gesunde Probanden teil, die das gleiche Studienpräparat einnahmen und zu den gleichen Zeitpunkten Blutproben abgaben. Dies ermöglichte einen Vergleich der Patientenwerte mit Werten von gesunden Probanden. Dabei zeigte sich, dass die t0-Werte des TNF-Rezeptor II (TNF-R II) bei den Patienten statistisch signifikant höher (p=0,019) waren. Auch bei der Messung des TNF-RII gab

es bei den Patienten und Probanden „0“-Werte (Daten s. Anhang). Hierbei handelte es sich, wie zuvor beim TNF-R I, nicht um fehlerhafte Messungen, so dass die Daten in die statistische Analyse eingeschlossen werden konnten.

TNF-RII MW (SD) [Median] (pg/ml)	t0	t1	t2
Patienten	319,38 (240,04) [377,65]	333,30 (270,88) [369,87]	294,25 (242,43) [358,57]
Probanden	108,78 (145,25) [0,0]	129,06 (181,14) [0,0]	112,21 (150,56) [0,0]
p-Werte	*0,019	0,050	0,057

Tabelle 27: Vergleich der TNF-Rezeptor II Werte zwischen Patienten und gesunden Probanden zu den drei Zeitpunkten

Zwischen den gesunden Probanden und Patienten gab es sonst keine statistisch signifikanten Unterschiede.

5 Diskussion

In der durchgeführten Studie sollte der Einfluss eines Anthocyanin/Polyphenol-reichen Fruchtsaftes auf die klinischen Symptome der assoziierten Begleiterkrankungen und die Schmerzsymptomatik bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom festgestellt werden. Außer klinischen Daten wurden auch labor-chemische Daten erhoben, die eine Einschätzung über den „oxidativen Stress“ bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom geben sollten. Des Weiteren wurden aus dem Blutplasma Zytokinprofile erstellt. Anhand dieser Untersuchungen sollten mögliche Veränderungen der klinischen Parameter von Patienten, die an einem Fibromyalgiesyndrom leiden und über mehrere Wochen einen Anthocyanin/Polyphenol-reichen Fruchtsaft tranken, mit etwaigen Veränderungen von laborchemischen Parametern korreliert werden.

5.1 Schmerz

Der chronische, multilokuläre Schmerz ist ein zentrales Symptom des FMS. Der Einfluss eines Anthocyanin/Polyphenol-reichen Fruchtsaftes auf die Schmerzstärke war unklar. In dieser Studie gab das Patientenkollektiv nach Absetzen des Studienpräparats und vier Wochen später signifikant weniger starke Schmerzen an. Eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik um zwei NRS-Punkte konnte insgesamt bei sechs Patienten festgestellt werden. Es gibt Studien, die zeigen, dass Ernährung keinen Einfluss auf das Ausmaß der Schmerzstärke nimmt [112]. In dieser Untersuchung kam es zu einer Verbesserung der Schmerzstärke, die im Zusammenhang mit der Reduktion des oxidativen Stresses stehen könnte (s. 5.5). Nach Auswertung der Zytokinprofile fiel außerdem auf, dass RANTES/CCL5 und TNF-Rezeptor I nach Absetzen des Studienpräparats in signifikant niedrigeren Konzentrationen vorlagen. Diesen Zytokinen wird Schmerz-induzierendes Potential zugeschrieben (s. 5.6). Es könnte somit diskutiert werden, dass es einen Zusammenhang zwischen der Einnahme des Anthocyanin/Polyphenol-haltigen Fruchtsaftes und der Reduktion der Schmerz-induzierenden Zytokine gibt. Um diesen Zusammenhang genauer zu verstehen, könnte man die Schmerzstärke von Patienten mit FMS dokumentieren, die aufgrund einer neu aufgetretenen Komorbidität, therapeutisch z. B. mit TNF- α Blockern behandelt werden. Ließe sich dabei ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der neuen Medikation und der

Veränderung der Schmerzstärke feststellen, würde dies die Theorie stützen, dass der TNF-Rezeptor im Zusammenhang mit den für das Fibromyalgiesyndrom typischen Schmerz steht.

5.2 Reizdarmsyndrom

Das Reizdarmsyndrom gehört zu den funktionellen Beschwerden des Fibromyalgiesyndroms. Die Wahrscheinlichkeit an einem RDS zu erkranken, wenn ebenso ein FMS besteht, ist fünfmal höher im Vergleich zu Gesunden [51]. Die Ausprägungen des RDS sind für die Patienten im alltäglichen und öffentlichen Leben sehr einschränkend. Nach Auswertung der Studienergebnisse konnte beim RDS die höchste Responder-Rate gesehen werden. Elf Patienten verspürten durch die Einnahme des Studienpräparats eine Besserung ihrer Reizdarmsymptomatik. In der Untergruppe „Durchfall“ konnte eine signifikante Verbesserung der Symptome festgestellt werden. Der Anthocyanin/Polyphenol-haltige Fruchtsaft bestand aus vielen verschiedenen Früchten und enthielt daher sog. Gerbstoffe (kondensierte Proanthocyanidine und Gallotannine). Diesen Gerbstoffen wird eine adstringierende Wirkung im Kontakt mit der Mukosa des Gastrointestinaltraktes zugeschrieben. Der Mechanismus soll über die Bildung von wasserunlöslichen Verbindungen mit den Proteinen der Mukosa vorstattengehen. So soll es zu einer Hemmung der Flüssigkeitssekretion und der Peristaltik kommen [113]. Dieser Wirkmechanismus könnte den guten Effekt des Studienpräparats auf den Durchfall erklären. Durch die regelmäßige Zufuhr des Fruchtsaftes kommt es zur adstringierenden und antisekretorischen Wirkung. Die Symptome häufiger und flüssiger Stuhlgang wurden verringert.

Insgesamt konnte ein Trend zur Besserung aller Symptome des RDS erkannt werden. Dem könnte ein topischer Effekt des Anthocyanin/Polyphenol-haltigen Fruchtsaftes zu Grunde liegen. Der Anthocyanin-Gehalt des Fruchtsaftes lag bei 123,2 mg/L. Die täglich zugeführte Dosis an Anthocyanen war 1,17 mg/kg Körpergewicht (KG). Ein höherer Verzehr an Saft pro Tag war jedoch aufgrund des hohen Säuregehaltes (pH=3,25) und der Kalorienzufuhr nicht zumutbar. Die Anthocyane traten nach Trinken des Fruchtsaftes in Interaktion mit der Mukosa des Gastrointestinaltraktes. Dies ist der erste Wirkort. Wie *in vivo*- und *in vitro* Studien gezeigt werden konnte, üben die

verschiedenen Anthocyane dort antiinflammatorischen Wirkungen aus [114]. *Serra et al.* konnten *in vitro* an Kolon-Zellen, zeigen, dass Anthocyane einen signifikanten inhibitorischen Effekt auf Zytokin-induzierte Inflammation vermitteln. Es konnte eine Reduktion proinflammatorischer Mediatoren nachgewiesen werden [115]. Andere Untersuchungen zeigten, dass Anthocyane das Ausmaß von ROS-Produktionen von *Helicobacter pylori*-infizierten Zellen reduzieren und den MAP-Kinase-Signalweg erfolgreich blockieren [116]. Obwohl es sich beim FMS und RDS definitionsgemäß nicht um eine entzündliche Erkrankung handelt, könnte eine Reduktion der proinflammatorischen Zytokine und des oxidativen Stresses direkt an der Mukosa zu einer Verbesserung der Symptomatik geführt haben.

Anthocyane und Polyphenole nehmen auch Einfluss auf das Mikrobiom. Das Mikrobiom bezeichnet definitionsgemäß alle Mikroorganismen, die den menschlichen Körper besiedeln. Diese unterscheiden sich je nach Lokalisation am Körper stark. Im „*Human Microbiome Project*“ wurden große Mengen an Proben von verschiedenen Körperstellen gesammelt und auf ihre mikrobielle Zusammensetzung untersucht um einen Überblick über ein „Norm“-Mikrobiom zu bekommen [117]. Das Mikrobiom des Gastrointestinaltraktes ist von essentieller Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass Familienmitglieder einen Teil des Mikrobioms teilen, es jedoch auch interindividuelle Unterschiede gibt [118]. Die Bedeutung des Mikrobioms wird in Studien ersichtlich, die zeigten, dass z. B. eine geringe Diversität des Mikrobioms mit Übergewicht und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Verbindung steht [118, 119]. Wie *David et al.* feststellten, nehmen Ernährungsgewohnheiten maßgeblichen Einfluss auf die Zusammensetzung des Mikrobioms [120]. Das Mikrobiom von rein pflanzlich bzw. rein tierischen ernährten Versuchspersonen unterscheidet sich signifikant in seiner mikrobiellen Formation. Außerdem ändert sich die Zusammensetzung des Mikrobioms rasch, abhängig von der zugeführten Nahrungszusammensetzung [120]. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass eine Polyphenol/Anthocyanin-reiche Ernährung potentiell pathogene Keime wie z. B. *Clostridium perfringens* dezimieren und gleichzeitig positiven Einfluss auf Bifidobakterien und Lactobazillen nehmen kann [121, 122]. Es könnte vermutet werden, dass durch das eingesetzte Studienpräparat eine günstige Veränderung des Mikrobioms der Patienten induziert werden konnte. Die veränderte Zusammensetzung könnte sich auf die Symptomatik des RDS ausgewirkt haben, so dass

es zu einer Linderung der Beschwerden kam. Ob die Verringerung der Schmerzstärke im Zusammenhang mit einer Veränderung der Mikrobiom-Zusammensetzung steht, kann mit dieser Studie nicht bewiesen werden. Zukünftige Forschungsprojekte, die das Mikrobiom bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom untersuchen, könnten spannende Resultate liefern, wie zuletzt bei der Parkinson-Krankheit [123].

Ein weiterer Aspekt darf nicht außer Acht gelassen werden. Der GSRS-Fragebogen fragt subjektive Kriterien ab. Der Patient wird gefragt, ob er in den letzten sieben Tagen z. B. von Durchfall geplagt wurde und wie stark diese Beschwerden waren. Durch den GSRS-Fragebogen werden keine objektiven Kriterien wie z. B. die Frequenz des Stuhlgangs in den letzten sieben Tagen erhoben. Daher könnte die statistische signifikante Verbesserung des Symptoms Durchfall, aber auch der generelle Trend zur Besserung der RDS-Symptomatik nicht nur mit den oben beschriebenen Überlegungen zusammen hängen, sondern auch durch eine Neubewertung der Krankheitssituation zustande kommen. Im *Stressmodell nach Lazarus* gilt eine Krankheit z. B. das Reizdarmsyndrom als Stressor einer Person und ruft eine Stresssituation hervor. Diese muss die Person bewerten und mit ihr umgehen. *Lazarus* gibt dafür drei Ebenen der Bewertung an. Die primäre Bewertung der Situation teilt diese in eine Herausforderung, eine Bedrohung oder eine Schädigung ein. Bei der sekundären Bewertung überprüft die Person, ob sie die Situation bewältigen kann und verwendet dafür eine Bewältigungsstrategie, auch Coping genannt. Auf der dritten Ebene findet eine Neubewertung der Stresssituation nach Anwendung der Copingmechanismen statt. Die Copingmechanismen werden von Lazarus nach einer bestimmten Klassifikation eingeteilt [124]. Bei dem hier vorliegenden Patientenkollektiv könnten folgende Copingmechanismen zum Einsatz gekommen sein. Die Studienteilnahme per se könnte eine „aktive Bewältigung“ des Stressors Reizdarmsyndrom für den Patienten darstellen [125]. Durch die Teilnahme hat der Patient das Gefühl aktiv etwas gegen seine Krankheit und für seine Heilung zu tun. Die Einnahme des Studienpräparats könnte in die Kategorie „instrumentelle Unterstützung“ fallen [125]. Der Patient könnte in der Einnahme des Studienpräparats eine Hilfestellung bezüglich seiner Krankheitsbewältigung sehen. Schließlich wurde dem Patienten dieser „Rat“ von einer spezialisierten Einrichtung, der Schmerzambulanz des Universitätsklinikums Würzburg, vorgeschlagen. Außerdem könnte es auch durch die festgelegten Termine und

Gespräche mit dem ärztlichen und pflegerischen Personal der Schmerzambulanz des Universitätsklinikums Würzburg zu einer „emotionalen Unterstützung“ gekommen sein [125]. Diese Copingmechanismen könnten eine Neubewertung des Stressors „Reizdarmsyndrom“ zur Folge gehabt haben, sodass die Patienten subjektiv weniger Beschwerden angaben. Es ist nicht auszuschließen, dass dies die signifikante Verbesserung des Symptoms Durchfall und die Tendenz der generellen Symptomverbesserung erklären könnte.

5.3 Chronische Müdigkeitssyndrom

Auch die chronische Müdigkeit und Erschöpfung schränken die Patienten mit FMS ein. Die Patienten gaben zu allen Zeitpunkten ein Aktivitätsniveau von circa 40 Punkten an. Dies entspricht in Worten „in Ruhe mäßige Beschwerden, bei Anstrengung mäßige bis schwere; Aktivität auf 50-70% des Gewohnten reduziert; nicht auf das Haus beschränkt; unfähig, anstrengendere Aufgaben auszuführen; imstande, leichtere Aufgaben 3-4 Stunden am Tag auszuführen; Ruhepausen werden benötigt.“ [98]. Das verdeutlicht nochmals die enorme Einschränkung der Patienten. Die chronische Müdigkeit der Studienteilnehmer blieb durch die Einnahme des Anthocyanin/Polyphenol-reichen Fruchtsaftes unverändert. Da das chronische Müdigkeitssyndrom durch *Kennedy et al.* in Verbindung mit „oxidativen Stress“ gebracht wurde, hatten wir eine Verbesserung des chronischen Müdigkeitssyndroms durch die Einnahme des antioxidativ-wirksamen Studienpräparats vermutet [15]. Diese Hypothese ließ sich jedoch in unserer Studie nicht bestätigen.

5.4 Depression und Ängstlichkeit

Ebenso unverändert blieben die Stimmung und Ängstlichkeit der Patienten. Die Stimmung der Patienten wurde über den Studienzeitraum hinweg anhand eines wiederholten Fragebogenscreenings beobachtet. Die ermittelten Werte für Depression und Ängstlichkeit bewegten sich zu allen drei Zeitpunkten in einem auffälligem Rahmen (acht bis neun Punkte im verwendeten HADS-Fragebogen). Werte in dieser Höhe geben Hinweis auf eine pathologische Verstimmung/Ängstlichkeit. Der Cut-off

Wert nach *Bjelland et al.* wurde für Depression und Ängstlichkeit zu allen Zeitpunkten durch einige Patienten erreicht [100]. Durch die Einnahme des Studienpräparats kam es zu keiner Verbesserung der Stimmung und Ängstlichkeit. Die depressive Verstimmung ist für Patienten mit FMS typisch. In einer schwedischen Studie von *Kato et al.* gaben 40,2 % der Befragten eine aktuelle depressive Verstimmung an. 36,2% hatten bereits eine schwere depressive Episode durchlebt [51]. Zu den Hauptkriterien einer depressiven Episode zählt die Antriebsstörung [72]. Die Betroffenen können sich nicht „aufraffen“ und fühlten sich motivationslos. Diese Antriebslosigkeit könnte das Aktivitätsniveau der Patienten gesenkt haben.

5.5 Oxidativer Stress

Bei Patienten mit FMS gibt es Hinweise auf erhöhten oxidativen Stress [10, 14, 83, 84]. Es ist weiterhin unklar, ob der oxidative Stress im Zusammenhang mit der Schmerzsymptomatik und den Begleiterkrankungen des FMS steht. In dieser Studie wurde anhand drei verschiedener Biomarker (8-Hydroxydesoxyguanosin, 8-Hydroxyguanosin, Malondialdehyd) der oxidative Stress im zeitlichen Verlauf gemessen. Die Messung von Glutathion als Gegenspieler von reaktiven Sauerstoffspezies wurde durchgeführt, um die „Abwehrkraft“ gegen den oxidativen Stress zu bestimmen. Es sollte untersucht werden, ob es durch die Einnahme des Studienpräparats zu einer Reduktion des oxidativen Stresses und einer Verbesserung der Abwehrmechanismen gegen ROS kommt. MDA ist ein oft genutzter und weit verbreiteter Parameter zur Bestimmung des oxidativen Stresses. Er unterliegt jedoch interindividuellen Schwankungen und einer gewissen Störanfälligkeit während des Bestimmungsprozesses [126]. Frauen haben deutlich höhere MDA-Werte als Männer. Zudem beeinflusst die Ernährung die MDA-Konzentration. Besonders der Verzehr von Obst geht mit niedrigeren MDA-Werten einher [127, 128]. Im Vergleich zu beiden vorherigen Messungen waren die MDA-Werte bei den Patienten zum Zeitpunkt t2 statistisch signifikant niedriger. Das könnte einen Hinweis auf eine Reduktion des oxidativen Stresses durch die Einnahme des Studienpräparats geben. Die Veränderung war jedoch erst nach Absetzen des Fruchtsaftes sichtbar. Erklärungen dafür könnten sein, dass ein möglicher Wirkort der Anthocyane/Polyphenole die Lipiddoppelschicht

der Zellmembran ist. Nach der enteralen Ingestion muss es zu einer Resorption kommen. Wie viel der Anthocyane/Polyphenole aufgenommen werden, ist nicht eindeutig zu sagen. Nach der Aufnahme in den Körperkreislauf gelangen sie über verschiedene Kompartimente (Blut, Leber, Interstitium) zur Zellmembran. Dort müssten sie in ausreichend hoher Konzentration vorliegen, um ihre antioxidative Wirkung zu entfalten. Bei dem durchschnittlichen Gewicht der Studienteilnehmer von 78,8 kg entspricht die tägliche Konzentration 1,17 mg Anthocyanin/Polyphenole/kg KG. Die resorbierte Menge ist sicherlich um einiges geringer. Es könnte spekuliert werden, dass die verspätete Wirkung über die eingenommene „Kumulativedosis“ der Anthocyane/Polyphenole erzielt wird. Erst nach einer Gesamtmenge von mehr als 30 mg Anthocyane/Polyphenole/kg KG ist möglicherweise eine Beeinflussung des oxidativen Stresses zu erreichen. Die chemische Peroxidation von Lipiden findet in mehreren, aufeinander folgenden Schritten statt. ROS sind dabei als Reaktionspartner aktiv und treiben die Kettenreaktion voran. Als Endprodukte entstehen sowohl MDA als auch Isoprostane [105]. Es könnte vermutet werden, dass durch die Anthocyane/Polyphenole ROS „abgefangen“ und „neutralisiert“ werden. Dadurch stehen sie als Reaktionspartner der Lipidperoxidation nicht mehr zur Verfügung und können diese Reaktion nicht mehr katalysieren. Es entsteht somit weniger Schaden an der Lipiddoppelschicht und es wird somit auch weniger MDA produziert. Es könnte sein, dass die MDA-Ausscheidung im Urin nachhinkt und es Zeit braucht bis der Effekt des Studienpräparats labor-chemisch sichtbar wird.

Des Weiteren hatten *Block et al.* festgestellt, dass es einen Zusammenhang zwischen einer Obst-reichen Ernährung und niedrigeren MDA Spiegeln gibt [127]. Man könnte behaupten, dass die Patienten durch das Trinken des Mehrfruchtsaftes ihren täglichen Verzehr an Obst „aufbessern“. So könnte dieser „Obst-Effekt“, vielleicht auch auf lange Sicht, eine Reduktion des oxidativen Stresses und der MDA-Werte bewirken. Ob dieser Effekt über das Ende der Studie dauerhaft hinaus anhält, ist unsicher. Eine weitere MDA-Wert Kontrolle gibt es aufgrund des Studiendesigns zeitlich später nicht.

Der MDA-Wert ist der einzige Marker des oxidativen Stresses, der statistisch signifikant abfiel. Die beiden Biomarker für DNA- und RNA-Schaden zeigten keine Veränderung. Das Abwehrpotential des Körpers gegen ROS sollte durch die Bestimmung von Glutathion bewertet werden. Nach Absetzen des Studienpräparats

stieg der Gehalt des Gesamt-Glutathions des Patientenkollektivs leicht von 2,97 auf 3,42 nmol/mg Hb an. Der Glutathion-Gehalt im Blutplasma wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. So stellten *Flagg et al.* fest, dass Geschlecht, Rasse und Ernährungsweise modellierend wirken [129]. Männer haben höhere Glutathion-Spiegel als Frauen, Menschen über 60 Jahre geringere Spiegel als Jüngere, Dunkelhäutige haben höhere Spiegel als Hellhäutige und Vegetarier höhere Spiegel als nicht-Vegetarier [108, 129]. Der Körper FMS-Erkrankter leidet unter einem höheren Maß an oxidativem Stress im Vergleich zum gesunden Normalzustand. Um diesem theoretisch entgegenzuwirken, sind größere Mengen an antioxidativen Stoffen wie Glutathion nötig. Unter der Einnahme des Studienpräparats zeigte sich eine Tendenz zu höheren tGSH-Werten sowohl bei den gesunden Probanden als auch den Patienten. Dies könnte dafür sprechen, dass es, wie bereits von *Myhrstad et al.* und *Moskaug et al.* [130, 131] beschrieben, zu einer Enzyminduktion der γ -Glutamylcystein-Synthetase (γ -GCS) durch den Fruchtsaftkonsum kommt. Auf der genetischen Ebene könnte es zu einer Induktion des Promoters der γ -GCS und zu einer vermehrten Produktion dieses Enzyms gekommen sein [130, 131]. Die γ -GCS wiederum ist beteiligt an der Synthese von Glutathion und gilt dort als limitierender Faktor. Durch ihre Mengenerhöhung kommt es konsekutiv auch zu einer Erhöhung des Glutathion-Gehaltes in den Zellen [132]. Das antioxidative Potential des Körpers steigt demnach an.

Eine statistisch signifikante Erhöhung des tGSH-Spiegels konnte durch das Studienpräparat jedoch nicht nachgewiesen werden. Ob die gesehene Tendenz der tGSH-Werte und der Abfall der MDA-Werte Einfluss auf die Beschwerdesymptomatik des FMS nimmt und die Verbesserung der einzelnen klinischen Manifestationen erklären könnte, bleibt somit offen.

5.6 Zytokine

Als weitere labor-chemische Parameter wurden Zytokinprofile aus dem Blutplasma der Studienteilnehmer bestimmt. Zytokine sind Zellbotenstoffe, die Signale zwischen den Zellen vermitteln. Sie können in pro- und antiinflammatorische Zytokine unterteilt werden. Veränderte Zytokinprofile sollen im Zusammenhang mit dem FMS stehen [36, 93-96]. In dieser Studie wurden unterschiedliche Zytokine zu drei Zeitpunkten

bestimmt. Im folgenden werden die Zytokine diskutiert, die bei der statistischen Analyse signifikante Änderungen zeigten. Alle weiteren Daten befinden sich im Anhang.

5.6.1 Zytokine des Gesamtkollektivs

Die Konzentrationen des Zytokins RANTES/CCL5 fielen zum Zeitpunkt t1 signifikant ab. RANTES/CCL5 gehört zu der Gruppe der CC-Chemokine und ist Ligand am CC Rezeptor 1 (CCR1) [133]. Insbesondere ist RANTES/CCL5 an der Chemotaxis von Monozyten beteiligt [134]. Es kann außerdem die Degranulation und den sog. „Respiratory Burst“ der eosinophilen Granulozyten und auch eine T-Zell Aktivierung bewirken [135]. Bei Untersuchungen in Bezug auf neuropathische Schmerzen konnte festgestellt werden, dass sich CCR1 in spinalen Hinterhorn ganglien befindet und CCL5 dort eine sogenannte Hyperalgesie auslösen kann [136, 137]. Im Tiermodell mit CCL5 „knock out“-Mäusen zeigten diese weniger Hypersensitivität als die Wildtyp-Mäuse mit CCL5 [138]. In unserer Studie konnte nach Absetzen des Studienpräparats ein Absinken der RANTES/CCL5-Konzentration gesehen werden. Die signifikante Verminderung der Schmerzen könnte im Zusammenhang mit der geringeren Konzentration von RANTES/CCL5 stehen. Eine veränderte Aktivierung der spinalen Hinterhorn ganglien könnte die Schmerzstärke modulieren. Diese Überlegung erscheint plausibel, da die zur Behandlung, wenn auch nicht mit optimalen Erfolg, eingesetzten Antidepressiva ebenso modulierend an den absteigenden schmerzhemmenden Bahnen in den Hinterhorn ganglien des Rückenmarks wirken [43, 44].

Der TNF-Rezeptor I ist ein Membran-gebundener Rezeptor, der nahezu ubiquitär auf menschlichen Zellen vorkommt. Bei Aktivierung durch Liganden wie TNF- α kann er in der Zelle Apoptose induzieren, akute oder chronische Entzündung durch Aktivierung von neutrophilen Granulozyten auslösen oder andere Signalkaskaden wie z. B. die Aktivierung der MAP-Kinase einleiten [139, 140]. Bei seiner Aktivierung durch TNF- α kann der TNF-R I Schmerz-assoziiertes Verhalten auslösen [141]. Im Tiermodell wurde festgestellt, dass hohe TNF-R I Konzentrationen nach einer peripheren, iatrogenen Nervenschädigung mit stärkerem Schmerzverhalten assoziiert sind [142, 143]. Die signifikante Verminderung der TNF-R I-Konzentration bei den Patienten zum Zeitpunkt

t2 könnte für eine Art „Desensibilisierung“ des Körpers gegenüber Schmerz-induzierenden Zytokinen sprechen. Dieser Effekt manifestierte sich erst zum dritten Studienzeitpunkt. Dies könnte daran liegen, dass es sich um einen posttranslationalen Wirkungseintritt handelt. Es könnte zu einer Reduktion der Expressionsfrequenz von TNF-R I gekommen sein. Hypothetisch läge der Rezeptor dann weniger oft vor und könnte somit weniger Schmerz vermitteln.

5.6.2 Zytokine der klinischen Responder

Die Patienten konnten anhand der Klinik in unterschiedliche Responder-Gruppen eingeteilt werden. Bei der statistischen Analyse zeigte sich für die Gruppe der Gesamt-Responder zum Zeitpunkt t1 eine signifikante Erniedrigung von RANTES/CCL5.

Im Vergleich der Gruppen Gesamt-Responder und Non-Responder zeigten sich erhöhte t0-Werte für IL-17 und niedrigere t0-Werte für IL-1RA und IL-7. Zum Zeitpunkt t1 konnten ebenfalls erhöhte IL-17- und IL-10-Werte und erniedrigte IL-7- und IL-12-Werte gezeigt werden.

Die Gruppe Responder-Schmerz hatte im Vergleich zu den Non-Respondern einen erhöhten t0-Wert für MIP-1 α und einen erhöhten t1-Wert für IL-10. Dieser statistisch signifikante Unterschied für die Zytokin-Konzentration von MIP-1 α zum Zeitpunkt t0 könnte für zukünftige Studien möglicherweise die Funktion eines Vorhersageparameters (Prädiktor) für das Ansprechen auf das Studienpräparat darstellen.

5.6.3 Zytokine im Vergleich Patienten und gesunde Probanden

In dieser Studie wurden verschiedene Zytokine sowohl bei gesunden Probanden als auch Patienten mit FMS gemessen. Die gemessenen Werte der gesunden Probanden wurden als Normalwerte angesehen und zum Vergleich herangezogen. Dabei fiel auf, dass die Werte für den TNF-Rezeptor II zum Zeitpunkt t0 statistisch signifikant unterschiedlichen zwischen den Patienten und Probanden waren. Die Patienten mit FMS wiesen höhere Konzentrationen im Blutplasma als die gesunden Probanden auf (Tab. 28).

TNF-R II	t0	t1	t2
MW (SD) [Median] in pg/ml			
Patienten	319,38 (240,04) [377,65]	333,30 (270,88) [369,87]	294,25 (242,43) [358,57]
Probanden	108,78 (145,25) [0,0]	129,06 (181,14) [0,0]	112,21 (150,56) [0,0]
p-Werte	*0,019	0,050	0,057

Tabelle 28: Vergleich der TNF-R II Werte zwischen Patienten und gesunden Probanden zu den drei Zeitpunkten

Der TNF-Rezeptor II ist ein Oberflächenprotein, das vorwiegend auf Zellen des Immunsystems und des Endothels exprimiert wird und mit hoher Affinität Membran-gebundenes TNF- α bindet [139]. Seine genaue Funktion ist nur teilweise aufgeklärt. Bei Aktivierung des Rezeptors können je nach Zellart sowohl proliferative als auch apoptotische Kaskaden induziert werden. Außerdem soll er indirekt als „Katalysator“ für seinen Schwesterrezeptor TNF-Rezeptor I dienen und sogenanntes „Ligand Passing“ für den TNF-Rezeptor I durchführen [144, 145]. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass eine hohe Expressionsfrequenz von TNF-R I mit verstärktem Schmerzverhalten einhergeht. Hingegen eine hohe Konzentration an TNF-R II konnte mit besserem Recovery und geringerem Schmerzverhalten in Verbindung gebracht werden, obwohl in frühen Phasen der Schmerzinduktion auch TNF-R II Schmerz vermittelte [143, 146]. Es gibt Untersuchungen, die eine hohe Expressionsfrequenz von TNF-R II als eine Art „Escape“-Mechanismus des Körpers gegen Schmerz darstellen [142, 143]. In Tiermodellen zum neuropathischen Schmerz wurden hohe TNF-R II Konzentrationen zu Zeitpunkten festgestellt, die in die Phase der Nerven-Regeneration eingeordnet werden. Der TNF-R II könnte somit auch an der Regeneration von Nerven beteiligt sein [147]. Eine im Vergleich zu Gesunden erhöhte Expressionsfrequenz des TNF-R II, wie sie bei den Patienten gesehen wurde, könnte als Kompensationsmechanismus des Körpers gegen Schmerzen diskutiert werden.

In einer großen Meta-Analyse von 2011 zeigten *Üçeyler et al.*, dass Fibromyalgie-Patienten erhöhte IL-6- und IL-8-Werte im Blutplasma haben [36]. Dies sollte auch für

das Studienkollektiv überprüft werden. Die Zytokine IL-6 und IL-8 lagen zu allen drei Zeitpunkten bei den Patienten und Probanden in gleicher Konzentration vor. Es konnten für die Patienten mit FMS keine statistisch signifikant höheren Werte bestätigt werden (s. Tab. 29).

IL-6	t0	t1	t2
MW (SD) [Median] (pg/ml)			
Patienten	4,02 (0,52) [3,91]	4,72 (2,78) [4,03]	4,02 (0,67) [3,93]
Probanden	4,08 (0,93) [3,88]	3,88 (1,03) [3,62]	4,01 (0,86) [3,96]
p-Werte	0,75	0,08	0,98
IL-8			
MW (SD) [Median] (pg/ml)			
Patienten	13,02 (3,45) [13,02]	12,63 (4,30) [12,44]	12,71 (3,88) [13,06]
Probanden	12,31 (4,69) [12,75]	16,01 (4,79) [16,3]	15,35 (4,99) [15,56]
p-Werte	0,65	0,09	0,12

Tabelle 29: Vergleich IL-6, IL-8 Blutplasmawerte zwischen Patienten und Probanden zu den drei Zeitpunkten

5.7 Limitationen der Studie

Ein wichtiger Einflussfaktor dieser Studie war die Compliance der Patienten. Sowohl der Studienaufbau als auch die Einnahme des Studienpräparats verlangte den Teilnehmern viel ab. Der Studienzeitraum betrug insgesamt zehn Wochen. In diesen zehn Wochen sollten die Teilnehmer als Grundlage eine bestimmte Ernährung einhalten und dabei auf einige Lebensmittel verzichten. Dieser Verzicht war für einige Patienten sicherlich nicht einfach. Hinzu kam der Zeitraum der Einnahme des Studienpräparats, in dem täglich 750 ml Anthocyanin/Polyphenol-haltiger Fruchtsaft getrunken werden musste. Mit 750 ml handelte es sich um eine große Trinkmenge. Außerdem handelte es sich um einen intensiv schmeckenden, sauren Fruchtsaft. Da die Patienten diesen zuhause und nicht unter kontrollierten Bedingungen, tranken, ist unklar, ob tatsächlich

die gesamte Tagesmenge konsumiert wurde. Weiterhin wurde die Menge von 750 ml willkürlich festgesetzt, da diese dem Inhalt einer Flasche entsprach. Zudem musste täglich das Schmerztagebuch und die Verlaufskurve zur chronischen Müdigkeit eigenverantwortlich geführt werden. Bei der Durchsicht der Schmerztagebücher ließen sich teilweise Lücken erkennen. Die Patienten gaben als Begründung dafür an, dass sie „vergessen hatten“ einen Wert einzutragen oder einfach „keine Zeit“ hatten. Am Ende der Studie war die Dokumentation nicht in allen Bereichen vollständig auswertbar. Auch ist es mehrfach zum Verlust des Schmerztagebuchs gekommen. Dieser Verlust bzw. Non-Compliance nahm großen Einfluss auf die Auswertbarkeit und Aussagekraft der Studie. Bei einem kleinen Studienkollektiv ist es von höchster Bedeutung, dass die Compliance-Rate möglichst hoch ist. Dazu zählt nicht nur, dass täglich ein Wert notiert wird, sondern auch, dass es vor dem Notieren zu einer achtsamen Überlegung und Abwägung z. B. der aktuellen Schmerzstärke kommt. Wird einfach „irgendein“ Wert notiert, so verliert dieser Wert seine Aussagekraft und folglich auch die Auswertung dieses Wertes.

An der Studie nahm auch eine Gruppe gesunder Probanden teil. Auch diese absolvierten den 10-wöchigen Studienzeitraum und mussten ebenfalls 28 Tage lang das Studienpräparat einnehmen. Auch dies fand unter unkontrollierten Bedingungen statt, sodass auch hier nicht sicher gesagt werden kann, ob das Studienpräparat regelmäßig und vollständig eingenommen wurde. Die Probanden gaben Urin- und Blutproben ab. Es fand keine Befragung bezüglich einer Reizdarmsymptomatik, chronischen Müdigkeit oder Schmerzen statt. Retrospektiv gesehen, wäre eine Befragung anhand der „Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Irritable Bowel Syndrome Version“ und das Führen einer Verlaufskurve mit Hilfe des „Chronischen Fatigue Syndrom-Score“ interessant gewesen, um die Einflussnahme des Studienpräparats bei Gesunden bewerten zu können.

Beim FMS handelt es sich um ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Besonders aufgrund der fehlenden Kenntnis zu Ätiologie und Pathogenese gibt es keine weitere Unterteilung des Krankheitsbildes. Die Klassifikationskriterien sind zwar eindeutig, schließen aber eine große Bandbreite an Variationsmöglichkeiten mit ein. Das Gleiche gilt somit auch für die Betroffenen. Bei einer kleinen Studie wie dieser mit weniger als 20 Teilnehmern bestand die Gefahr, dass die geringe Anzahl der Patienten nicht repräsentativ für das

gesamte heterogene Krankheitsbild war. Abschließend ist zu sagen, dass es sich bei dieser Pilotstudie nicht um eine Doppel-Blind-Studie mit Verum- und Placeboarm handelte, sodass der Placebo-Effekt auf die Ansprechrate Einfluss genommen haben könnte.

6 Zusammenfassung und Ausblick

In der durchgeführten Studie wurde der Einfluss eines Anthocyanin/Polyphenolhaltigen Fruchtsaftes auf die Begleiterkrankungen (chronisches Müdigkeitssyndrom, Reizdarmsyndrom, Depression und Ängstlichkeit) und die Schmerzstärke bei Fibromyalgiesyndrom untersucht. Es nahm eine Patienten- und eine Probandengruppe teil. Es zeigte sich, dass eine Verbesserung der Reizdarmsymptomatik durch Einnahme des Studienpräparats eintrat. Das chronische Müdigkeitssyndrom und die depressive Verstimmung blieben unbeeinflusst. Allerdings gaben die Patienten durch die vierwöchige Einnahme des Fruchtsaftes signifikant weniger Schmerzen an. Vier Wochen nach Absetzen des Studienpräparats zeigte sich in den Laboruntersuchungen ein statistisch signifikanter Abfall des oxidativen Stresses. Die Malondialdehyd-Konzentrationen im Sammelurin waren signifikant geringer als zu den vorherigen Zeitpunkten. Die Konzentrationen der Zytokine RANTES/CCL5 und TNF Rezeptor I, die in Zusammenhang mit Schmerzinduktion stehen sollen, waren nach Absetzen des Studienpräparats statistisch signifikant geringer. Dieser Konzentrationsabfall könnte im Zusammenhang mit der klinischen Schmerzreduktion stehen. Von daher wäre es interessant, die Schmerzstärke von Patienten mit FMS zu dokumentieren, die aufgrund einer neuen, anderen Erkrankung therapeutisch mit TNF- α Blockern behandelt werden. Die klinische Datenerhebung ermöglichte eine Unterteilung der Studienteilnehmer nach ihrem klinischen Ansprechen („Gesamt-Responder, Responder-Schmerz, Non-Responder“). Die „Gesamt-Responder“ hatten signifikante Unterschiede in den t0-Werten für IL-17, IL-1 Rezeptorantagonist und IL-7. Die Gruppe „Responder-Schmerz“ zeigte höhere t0-Werte für MIP-1 α . Die genannten Zytokine könnten das Ansprechen auf eine Therapie mit einem Anthocyanin/Polyphenolhaltigen Fruchtsaft möglicherweise voraussagen. Dies gilt es jedoch in einer Studie mit höherer Fallzahl zu verifizieren. Im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv zeigten sich bei den Patienten erhöhte t0-Werte für den TNF-Rezeptor II. Die erhöhten TNF-Rezeptor II Konzentrationen könnten als Kompensationsmechanismus des Körpers gegen den Schmerz interpretiert werden.

Die Ätiologie und Pathogenese des Fibromyalgiesyndroms bleiben weiterhin ungeklärt. Die Bedeutung der veränderten Zytokinprofile und die Untersuchungen zum „oxidativen Stress“ beim Fibromyalgiesyndrom müssen auch aufgrund der Ergebnisse

dieser Pilotuntersuchung weiter erforscht werden, um die Behandlungsmöglichkeiten dieses den Patienten stark in seiner Lebensqualität einschränkenden Krankheitsbildes zu verbessern .

7 Literaturverzeichnis

1. Hauser, W., et al., *[Chronic pain, pain disease, and satisfaction of patients with pain treatment in Germany. Results of a representative population survey]*. Schmerz, 2014. **28**(5): p. 483-92.
2. Nobis, H.G. and R. Rolke. *Herausforderung Schmerz*. 2014 [cited 2014 17.09.]; Available from: <http://www.dgss.org/patienteninformationen/herausforderung-schmerz/>.
3. Herold, G., *Innere Medizin*. 2016: Dr. med Gerd Herold.
4. Zernikow, B., et al., *Definition, Diagnostik und Therapie von chronischen Schmerzen in mehreren Körperregionen und des sog. Fibromyalgiesyndroms bei Kindern und Jugendlichen*. Schmerz, 2012. **26**: p. 318-330.
5. Eich, W., et al., *Das Fibromyalgiesyndrom- Allgemeine Behandlungsgrundsätze, Versorgungskoordination und Patientenschulung*. Schmerz, 2012. **26**: p. 268-275.
6. Gracely, R.H., et al., *Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(5): p. 1333-43.
7. Staud, R., et al., *Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome*. Pain, 2001. **91**: p. 165-175.
8. Petzke, F., *[CNS processing of pain in functional somatic syndromes]*. Schmerz, 2010. **24**(2): p. 146-55.
9. Staud, R., et al., *Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome*. Pain, 2003. **102**(1): p. 87-95.
10. Bagis, S., et al., *Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder?* Rheumatol Int, 2005. **25**(3): p. 188-90.
11. Ozgocmen, S., et al., *Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns*. Rheumatol Int, 2006. **26**(7): p. 598-603.
12. Chung, C.P., et al., *Oxidative stress in fibromyalgia and its relationship to symptoms*. Clin Rheumatol, 2009. **28**(4): p. 435-8.
13. Ozgocmen, S., et al., *Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide*. Rheumatol Int, 2006. **26**(7): p. 585-97.
14. Iqbal, R., et al., *Pathophysiology and antioxidant status of patients with fibromyalgia*. Rheumatol Int, 2011. **31**(2): p. 149-52.
15. Kennedy, G., et al., *Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms*. Free Radic Biol Med, 2005. **39**(5): p. 584-9.
16. H. Merskey and N. Bogduk, I.P., *Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage*. Classification of Chronic Pain, 1994. **2**: p. 209-214.
17. Wolfe, F.S., S.; Yunus, M.; Bennett, R.; Bombardier, C.; Goldenberg, D.; Fam, A.; Farber, S.; Fiechtner, J.; Franklin, M.; Gatter, R.; Hamaty, D.; Lessard, J.; Lichtbroun, A.; Masi, A.; McCain, G.; Reynolds, J.; Romano, T.; Russel, J.; Sheon, R.; , *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the Classification of Fibromyalgia*. Arthritis and Rheumatism, 1990. **33**(2).
18. Sommer, C.H., W.; Burgmer, M.; Engelhardt, R. et al., *Ätiologie und Pathophysiologie*

- des Fibromyalgiesyndroms*. Schmerz, 2012. **26**: p. 259-267.
19. Piper, W., *Innere Medizin*. Vol. 1. 2007, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
 20. Hennigsen, e.a., *AWMF-S3- Leitlinie „Umgang mit Patienten mit nicht-spezifischen, funktionellen und somatoformen Körperbeschwerden“*. 2012.
 21. Wolfe, F., et al., *The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(5): p. 600-10.
 22. Buskila D, N.L., Sibirski D, Shvartzman P., *Awareness of diagnostic and clinical features of fibromyalgia among family doctors*. Fam Prac 1997. **14**: p. 238-241.
 23. Fitzcharles, M.A., *Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals*. Rheumatology, 2003. **42**(2): p. 263-267.
 24. Herbert, M. and W. Meißner, *Aktuelle Schmerzmedizin-Moderne Konzepte medizinischer und psychologischer Behandlungsstrategien, akuter und chronischer Schmerz, Palliativmedizin*. Vol. 28. . 2016: ecomed. 1800.
 25. Jensen OK and N.M. Callesen J, et al., *Reproducibility of tender point examination in chronic low back pain patients as measured by intrarater and inter-rater reliability and agreement: a validation study*. BMJ Open, 2013. **3**.
 26. Lawrence, R.C., et al., *Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(1): p. 26-35.
 27. Eich, W., et al., *Definition, classification and diagnosis of fibromyalgia syndrome*. Schmerz, 2008. **22**(3): p. 255-66.
 28. Weir, P.T.H., Gregory A.; Nkoy, Flo L. ; Jones, Spencer S. ; Hegmann, Kurt T. ; Gren, Lisa H.; Lyon, Joseph L. , *The Incidence of Fibromyalgia and Its Associated Comorbidities: A Population-Based Retrospective Cohort Study Based on International Classification of Diseases, 9th Revision Codes*. Journal of Clinical Rheumatology, 2006. **12**(3): p. 124-128.
 29. Conrad, I., *Diagnosis and clinical signs of fibromyalgia*. Schmerz, 2003. **17**(6): p. 464-74.
 30. Arnold, L.M., et al., *Family study of fibromyalgia*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(3): p. 944-52.
 31. Wolfe, F., et al., *The development of fibromyalgia--I: examination of rates and predictors in patients with rheumatoid arthritis (RA)*. Pain, 2011. **152**(2): p. 291-9.
 32. McLean, S.A. and D.J. Clauw, *Biomedical models of fibromyalgia*. Disabil Rehabil, 2005. **27**(12): p. 659-65.
 33. Patarca-Montero, R., *Fibromyalgia*. Journal of Chronic Fatigue Syndrome, 2001. **Vol. 9(3/4) 2001**.
 34. Bellato, E., et al., *Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Pain Res Treat, 2012. **2012**: p. 426130.
 35. Bradley, L., *Pathophysiology of Fibromyalgia*. Am J Med, 2009. **122**(12).
 36. Uceyler, N., W. Hauser, and C. Sommer, *Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome*. BMC Musculoskelet Disord, 2011. **12**: p. 245.
 37. Wallace, J.e.a., *Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia- a hypothesis and pilot study*. Rheumatology, 2001. **40**: p. 743-749.
 38. Arnold, B., et al., *Multimodale Therapie des Fibromyalgiesyndroms*. Schmerz, 2012.

- 26: p. 287-290.
39. Sprott, H., *What can rehabilitation interventions achieve in patients with primary fibromyalgia?* Current Opinion in Rheumatology, 2003. **15**: p. 145-150.
 40. Biewer, W., I. Conrad, and W. Hauser, *Fibromyalgia*. Schmerz, 2004. **18**(2): p. 118-24.
 41. Hauser, W., et al., *Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(2): p. 216-24.
 42. Sommer, C., et al., *Medikamentöse Therapie des Fibromyalgiesyndroms- Systematische Übersicht und Metaanalyse*. Schmerz, 2012. **26**: p. 297-310.
 43. Graefe, K.H., W.K. Lutz, and H. Bönisch, *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 2011: Thieme.
 44. Bohren, Y., et al., *Antidepressants suppress neuropathic pain by a peripheral beta2-adrenoceptor mediated anti-TNFalpha mechanism*. Neurobiol Dis, 2013. **60**: p. 39-50.
 45. Jones, K.e.a., *Prescribing exercise for people with fibromyalgia*. AACN Clinical Issues, 2002. **13**(2): p. 277-293.
 46. Mannerkorpi, K.B., CS.; Bjelle, A., *Physical performance characteristics of women with fibromyalgia*. . Arthritis Care and Research, 1994. **3**: p. 123-129.
 47. Köllner, e.a., *Psychotherapie von patienten mit Fibromyalgiesyndrom*. Schmerz, 2012. **26**: p. 291-296.
 48. Langhorst, e.a., *Komplimentäre und alternative Verfahren beim Fibromyalgiesyndrom*. Schmerz, 2012. **26**: p. 311-317.
 49. Wolfe, F., et al., *Health status and disease severity in fibromyalgia*. Arthritis & Rheumatism, 1997. **40**: p. 1571- 1579.
 50. Keiji Fukuda, M., MPH; Stephen E. Straus, MD; Ian Hickie, MD, FRANZCP; Michael C. Sharpe, MRCP, MRC Psych; and P.A.K. James G. Dobbins, MD; and the International Chronic Fatigue Syndrome Study Group, *The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study*. Ann Intern Med, 1994. **4**(121): p. 953-9.
 51. Kato, K.S., P.F.; Evenga,B.; Pedersen, N.L., *Chronic Widespread Pain and Its Comorbidities*. Arch Intern Med, 2006. **166**.
 52. Spiller, R., et al., *Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management*. Gut, 2007. **56**(12): p. 1770-98.
 53. Occhipinti, K. and J.W. Smith, *Irritable bowel syndrome: a review and update*. Clin Colon Rectal Surg, 2012. **25**(1): p. 46-52.
 54. Association, A.G., *ROM III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders*. Gastroenterology 2006. **20**(5).
 55. Horwitz, B.F., R., *The irritable bowel syndrome*. The New England Journal of Medicine, 2001. **344**(24).
 56. Andrews, E.B., et al., *Prevalence and demographics of irritable bowel syndrome: results from a large web-based survey*. Aliment Pharmacol Ther, 2005. **22**(10): p. 935-42.
 57. Wilson, S.R., L.; Roalfe,A.; Bridge,P.; Singh, S., *Prevalence of irritable bowel syndrome a community survey*. British Journal of General Practice, 2004.
 58. Lundberg, J.O., et al., *Technology insight: calprotectin, lactoferrin and nitric oxide as*

- novel markers of inflammatory bowel disease.* Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2005. **2**(2): p. 96-102.
59. Brandt, L.J., et al., *An Evidence-Based Systematic Review on the Management of Irritable Bowel Syndrome.* The American Journal of Gastroenterology, 2009. **104**.
 60. Wald, A., *Irritable bowel syndrome--diarrhoea.* Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2012. **26**(5): p. 573-80.
 61. Holmes, G.P.e.a., *Chronic fatigue syndrome a working case definition.* Annals of Internal Medicine, 1988. **108**: p. 387-389.
 62. Carruthers, B.M., et al., *Myalgic Encephalomyelitis: Chronic Fatigue Syndrome Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols.* Journal of Chronic Fatigue Syndrome, 2003. **11**.
 63. Komaroff, A., *Die neueste CFS- Forschung.* 2010.
 64. Jason, L.A., et al., *A Community-Based Study of Chronic Fatigue Syndrome.* Arch Intern Med, 1999. **159**: p. 2129-2137.
 65. Niloofer Afari, P.D. and M.D. Dedra Buchwald, *Chronic Fatigue Syndrome: A Review.* Am J Psychiatry, 2003. **160**.
 66. Horneber, M., et al., *Cancer-related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment.* Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(9): p. 161-71; quiz 172.
 67. Arnold, L.M., et al., *Comorbidity of Fibromyalgia and Psychiatric Disorders.* J Clin Psychiatry, 2006. **67**: p. 1219-1225.
 68. Aguglia, A., et al., *Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates.* J Affect Disord, 2011. **128**(3): p. 262-6.
 69. Epstein, S.A., et al., *Psychiatric Disorders in Patients With Fibromyalgia.* Psychosomatics, 1999. **40**(1): p. 57-63.
 70. Fietta, P., P. Fietta, and P. Manganelli, *Fibromyalgia and psychiatric disorders.* Acta Biomed, 2007. **78**: p. 88-95.
 71. Gracely, R.H., M. Ceko, and M.C. Bushnell, *Fibromyalgia and depression.* Pain Res Treat, 2012. **2012**: p. 486590.
 72. (DIMDI), D.I.f.M.D.u.I., *ICD- 10 - GM ; Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision,* B.f. Gesundheit, Editor. 2016, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.
 73. Jacobi, F., et al., *Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH).* Int J Methods Psychiatr Res, 2014. **23**(3): p. 304-19.
 74. Jacobi, F., et al., *Twelve-months prevalence of mental disorders in the German Health Interview and Examination Survey for Adults - Mental Health Module (DEGS1-MH): a methodological addendum and correction.* Int J Methods Psychiatr Res, 2015.
 75. Hasin, D., et al., *Epidemiology of Major Depressive Disorder.* Arch Gen Psychiatry 2005. **62**: p. 1907-1106.
 76. Valko, M., et al., *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease.* The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2007. **39**(1): p. 44-84.
 77. Valko, M., et al., *Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced*

- cancer*. *Chemico-Biological Interactions*, 2006. **160**(1): p. 1-40.
78. McGhie, T.K. and M.C. Walton, *The bioavailability and absorption of anthocyanins: towards a better understanding*. *Mol Nutr Food Res*, 2007. **51**(6): p. 702-13.
 79. Kähkönen, M.H., M., *Antioxidant Activity of Anthocyanins and Their Aglycons*. *J. Agric. Food Chem.*, 2003. **51**: p. 628-633.
 80. Halliwell, B.G., J. M. C., *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press. Vol. 3. 1999.
 81. Dröge, W., *Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function*. *Physiol Rev*, 2002. **88**: p. 47-96.
 82. Patel, V.C., C., *Nuclear transport, oxidative stress, and neurodegeneration*. *Int J Clin Exp Pathol*, 2011. **4**: p. 215-229.
 83. Cordero, M.D., et al., *Mitochondrial dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease*. *Arthritis research & therapy*, 2010. **12**.
 84. Cordero, M.D., et al., *Mitochondrial dysfunction in skin biopsies and blood mononuclear cells from two cases of fibromyalgia patients*. *Clin Biochem*, 2010. **43**(13-14): p. 1174-6.
 85. Cao, G., et al., *Increases in human plasma antioxidant capacity after consumption of controlled diets high in fruit and vegetables*. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1998. **68**: p. 1081-1087.
 86. Weisel, T., et al., *An anthocyanin/polyphenolic-rich fruit juice reduces oxidative DNA damage and increases glutathione level in healthy probands*. *Biotechnol J*, 2006. **1**(4): p. 388-97.
 87. Spormann, T.M., et al., *Anthocyanin/polyphenolic-rich fruit juice reduces oxidative cell damage in an intervention study with patients on hemodialysis*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008. **17**(12): p. 3372-80.
 88. Ding, M., et al., *Cyanidin-3-glucoside, a natural product derived from blackberry, exhibits chemopreventive and chemotherapeutic activity*. *J Biol Chem*, 2006. **281**(25): p. 17359-68.
 89. Tsuda, T., F. Horio, and T. Osawa, *The role of anthocyanins as an antioxidant under oxidative stress in rats*. *Biofactors*, 2000. **13**: p. 133-139.
 90. Üçeyler, N. and C. Sommer, *Cytokine-Induced Pain: Basic Science and Clinical Implications*. *Reviews in Analgesia*, 2007. **9**: p. 87-103.
 91. Dinarello, C.A., *Proinflammatory Cytokines*. *Chest*, 2000. **118**(2): p. 503-508.
 92. Wang, H., M. Schiltenswolf, and M. Buchner, *The role of TNF-alpha in patients with chronic low back pain- a prospective comparative longitudinal Study*. *Clin J Pain*, 2008. **24**(3): p. 273-278.
 93. Wallace, D.J., et al., *Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia- a hypothesis and pilot study*. *British Society for Rheumatology*, 2001. **40**: p. 743-749.
 94. Wang, H., et al., *The Role of IL-8 in Patients with Fibromyalgia- A Prospective Longitudinal Study of 6 Months*. *Clin J Pain*, 2009. **25**: p. 1-4.
 95. Wang, H., et al., *Circulating Cytokine Levels Compared to Pain in Patients with Fibromyalgia —A Prospective Longitudinal Study Over 6 Months*. *The Journal of Rheumatology*, 2008: p. 1366-1370

96. Rodriguez-Pinto, I., et al., *Fibromyalgia and cytokines*. Immunol Lett, 2014. **161**(2): p. 200-3.
97. Wiklund IK, F.S., Hawkey CJ, Roger HJ, Longstreth GF, Peacock R, Wilson IK, *A patient based symptom questionnaire for use in irritable bowel syndrom (IBS)*. Gastroenterology, 2000. **118:Suppl 2, Part 1, A147**.
98. Bell, D.S., *The Doctor's Guide to Chronic Fatigue Syndrome*. Vol. 1. 1994: Addison-Wesley Publishing Company.
99. Herrmann, C., U. Buss, and R.P. Snaith, *HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version*. 1995, Bern: Verlag Hans Huber.
100. Bjelland, I., et al., *The validity of Hospital Anxiety and Depression Scale - An updated literature review*. Journal of Psychosomatic Research, 2002. **52**: p. 69-77.
101. Poulsen, H.E., et al., *RNA modifications by oxidation: a novel disease mechanism?* Free Radic Biol Med, 2012. **52**(8): p. 1353-61.
102. Wu, L.L., et al., *Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics*. Clinica Chimica Acta, 2004. **339**(1-2): p. 1-9.
103. Crow, B., et al., *A simple and cost effective method for the quantification of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine from urine using liquid chromatography tandem mass spectrometry*. Biomed Chromatogr, 2008. **22**(4): p. 394-401.
104. Weimann, A., D. Belling, and H.E. Poulsen, *Quantification of 8-oxo-guanine and guanine as the nucleobase, nucleoside and deoxynucleoside forms in human urine by high-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry*. Nucleic Acids Research, 2002. **30**.
105. Marnett, L.J., *Lipid peroxidation - DNA damage by malondialdehyde*. Mutation Research, 1999. **424**: p. 83-95.
106. Guichardant, M., et al., *Malondialdehyde measurment in urine*. Journal of Chromatography B, 1994. **655**: p. 112-116.
107. Gelvan, D. and P. Saltman, *Different cellular targets for Cu- and Fe-catalyzed oxidation observed using a Cu-compatible thiobarbituric acid assay*. Biochimica et Biophysica Acta, 1990. **1035**: p. 353-360.
108. Jones, D.P., L.A.S. Brown, and P. Sternberg, *Variability in glutathione-dependent detoxication in vivo and its relevance to detoxication of chemical mixtures*. Toxicology, 1995. **105**: p. 267-274.
109. Tietze, F., *Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues*. Anal Biochem, 1969. **27**(3): p. 502-22.
110. Lemmer, S., et al., *Enhanced spinal neuronal responses as a mechanism for the increased nociceptive sensitivity of interleukin-4 deficient mice*. Exp Neurol, 2015. **271**: p. 198-204.
111. Uceyler, N. and C. Sommer, *Cytokine regulation in animal models of neuropathic pain and in human diseases*. Neurosci Lett, 2008. **437**(3): p. 194-8.
112. Langhorst, J., et al., *Komplementäre und alternative Verfahren beim Fibromyalgiesyndrom. Systematische Übersicht, Metaanalyse und Leitlinie*. Schmerz, 2012. **26**: p. 311-317.

113. Hänsel, R. and O. Sticher, *Pharmakognosie - Phytopharmazie*. Vol. 9. 2010, Heidelberg: Springer Medizin Verlag. 1449.
114. Joseph, S.V., I. Edirisinghe, and B.M. Burton-Freeman, *Berries: anti-inflammatory effects in humans*. *J Agric Food Chem*, 2014. **62**(18): p. 3886-903.
115. Serra, D., et al., *Cyanidin-3-glucoside suppresses cytokine-induced inflammatory response in human intestinal cells: comparison with 5-aminosalicylic acid*. *PLoS One*, 2013. **8**(9): p. e73001.
116. Kim, J.M., et al., *Anthocyanins from black soybean inhibit Helicobacter pylori-induced inflammation in human gastric epithelial AGS cells*. *Microbiol Immunol*, 2013. **57**(5): p. 366-73.
117. Human Microbiome Project, C., *Structure, function and diversity of the healthy human microbiome*. *Nature*, 2012. **486**(7402): p. 207-14.
118. Turnbaugh, P.J., et al., *A core gut microbiome in obese and lean twins*. *Nature*, 2009. **457**(7228): p. 480-4.
119. Qin, J., et al., *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing*. *Nature*, 2010. **464**(7285): p. 59-65.
120. David, L.A., et al., *Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome*. *Nature*, 2014. **505**(7484): p. 559-63.
121. Duda-Chodak, A., et al., *Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review*. *Eur J Nutr*, 2015. **54**(3): p. 325-41.
122. Duenas, M., et al., *A survey of modulation of gut microbiota by dietary polyphenols*. *Biomed Res Int*, 2015. **2015**: p. 850902.
123. Sampson, T.R., et al., *Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease*. *Cell*, 2016. **167**(6): p. 1469-1480 e12.
124. Lazarus, R.S. and R. Launier, *Stressbezogene Transaktionen zwischen Person und Umwelt*, in *Stress. Theorien, Untersuchungen, Maßnahmen* J. Nitsch, Editor. 1981, Huber-Verlag: Bern.
125. Carver, C.S., J.K. Weintraub, and M.F. Scheier, *Assessing Coping Strategies: A Theoretically Based Approach*. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1989. **56**: p. 267-283.
126. Del Rio, D., A. Stewart, and N. Pellegrini, *A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress*. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*, 2005. **15**(4): p. 316-328.
127. Block, G., *Factors Associated with Oxidative Stress in Human Populations*. *American Journal of Epidemiology*, 2002. **156**(3): p. 274-285.
128. Nielsen, F., et al., *Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors*. *Clinical Chemistry*, 1997. **43**(7): p. 1209-1214.
129. Flagg, E.W., et al., *Plasma total glutathione in humans and its association with demographic and health-related factors*. *British Journal of Nutrition*, 1993. **70**: p. 797-808.
130. Moskaug, J.O., et al., *Polyphenols and glutathione synthesis regulation*. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2005. **81**: p. 277S-83S.
131. Myhrstad, M.C., et al., *Flavonoids increase the intracellular glutathione level by transactivation of the γ -glutamylcysteine synthetase catalytical subunit promoter*. *Free Radical Biology & Medicine*, 2002. **32**: p. 368-393.

132. Townsend, D.M., K.D. Tew, and H. Tapiero, *The importance of glutathione in human disease*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2003. **57**(3-4): p. 145-155.
133. Cheng, J.F. and R. Jack, *CCR1 antagonists*. Mol Divers, 2008. **12**(1): p. 17-23.
134. Schall, T., et al., *Selectiv attraction of monocytes and T lymphocytes of the memory phenotype by cytokine RANTES*. Nature, 1990. **347**: p. 669-671.
135. Song, A., T. Nikolcheva, and A. Krensky, *Transcriptional regulation of RANTES expression in T lymphocytes*. Immunological Reviews, 2000. **117**: p. 236-245.
136. Zhang, N., et al., *A proinflammatory chemokine, CCL3, sensitizes the heat- and capsaicin-gated ion channel TRPV1*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(12): p. 4536-41.
137. Oh, S., et al., *Chemokines and glycoprotein 120 produce pain hypersensitivity by directly exciting primary nociceptive neurons*. Journal of Neuroscience, 2001. **21**(14): p. 5027-5035.
138. Liou, J.-T., et al., *Absence of C–C motif chemokine ligand 5 in mice leads to decreased local macrophage recruitment and behavioral hypersensitivity in a murine neuropathic pain model*. Pain, 2012. **153**(6): p. 1283-1291.
139. Aggarwal, B.B., *Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword*. Nat Rev Immunol, 2003. **3**(9): p. 745-56.
140. Futosi, K., S. Fodor, and A. Mocsai, *Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways*. Int Immunopharmacol, 2013. **17**(3): p. 638-50.
141. Uceyler, N., M. Schafers, and C. Sommer, *Mode of action of cytokines on nociceptive neurons*. Exp Brain Res, 2009. **196**(1): p. 67-78.
142. Andrade, P., et al., *Tumor necrosis factor-alpha inhibitors alleviation of experimentally induced neuropathic pain is associated with modulation of TNF receptor expression*. J Neurosci Res, 2014. **92**(11): p. 1490-8.
143. Andrade, P., et al., *The thalidomide analgesic effect is associated with differential TNF-alpha receptor expression in the dorsal horn of the spinal cord as studied in a rat model of neuropathic pain*. Brain Res, 2012. **1450**: p. 24-32.
144. MacEwan, D., *TNF receptor subtype signalling: Differences and cellular consequences*. Cellular Signalling, 2002. **14**: p. 477-492.
145. Tartaglia, L.A., D. Pennica, and D. Goeddel, *Ligand Passing: The 75-kDa Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptor Recruits TNF for Signaling by the 55-kDa TNF' Receptor*. The Journal of Biological Chemistry, 1993. **268**(Issue of September 5): p. 18542-18548.
146. Zhang, L., et al., *TNF-alpha contributes to spinal cord synaptic plasticity and inflammatory pain: distinct role of TNF receptor subtypes 1 and 2*. Pain, 2011. **152**(2): p. 419-27.
147. George, A., A. Buehl, and C. Sommer, *Tumor necrosis factor receptor 1 and 2 proteins are differentially regulated during Wallerian degeneration of mouse sciatic nerve*. Experimental Neurology, 2005. **192**(1): p. 163-166.

8 Abkürzungsverzeichnis

8-oxoguo	8-Hydroxyguanosin
5-HT ₂ -Rezeptors	5- Hydroxytryptamin 2-Rezeptor
8-oxodG	8-Hydroxydesoxyguanosin
Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
Bzw.	beziehungsweise
CDC	Center for Disease Control and Prevention, U.S.A
CFS	chronisches Fatigue Syndrom
Crea	Kreatinin
CWP	Chronic Widespread Pain
DNA	Desoxyribonulceinacid
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EDV	elektronische Datenverarbeitung
ELISA	Enzym-linked Immunosorbent Assay
Etc.	et cetera
FMS	Fibromyalgiesyndrom
GM- CSF	Granulozyten- Makrophagen Colony Simulating Factor
GSH	Glutathion
GSRS	The Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Irritable Bowel Syndrom Version
HADS	Hospital Anxiety and Depression Score
Hb	Hämoglobin
IFN	Interferon
IL	Interleukin
MDA	Malondialdehyd
mg	miligramm
MHD	Mindesthaltbarkeitsdatum
mM	miliMolar
NAD(P)H-Oxidase	Nikotinamid Adenin Dinukleotid Phosphat-Oxidase
ng	nanogramm
NRS	numerische Rangskala
NSAID	nicht-steroidale antiinflammatorische Drugs
Pmol	picomol

RDS	Reizdarmsyndrom
RO	Reactive Oxygen Species
SD	Standard Deviation
sog.	sogenannt
SS-Scale Score	Symptom Severity Scale Score
SU	Sammelurin
t	Zeitpunkt
Tab.	Tabelle
tGSH	Gesamtglutathion
TNF	Tumornekrosefaktor
u. a.	unter anderem
vs.	versus
WPI	Widespread Pain Index

9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Lokalisation der 18 Tenderpoints [21]	3
Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der Studie	13
Abbildung 3: Schmerztagebuch Seite 1	72
Abbildung 4 : Schmerztagebuch Seite 2	73
Abbildung 5 : Schmerztagebuch Seite 3	73
Abbildung 6: „The Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Irritable Bowel Syndrom Version“; Seite 1	74
Abbildung 7: „The Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Irritable Bowel Syndrom Version“; Seite 2	75
Abbildung 8: „The Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Irritable Bowel Syndrom Version“; Seite 3	76
Abbildung 9: „The Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Irritable Bowel Syndrom Version“; Seite 4	77
Abbildung 10: „The Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Irritable Bowel Syndrom Version“; Seite 5	78
Abbildung 11: „Chronic-Fatigue-Syndrom: Schweregradeinteilung und Verlaufskurve“; Seite 1	79
Abbildung 12: „Chronic-Fatigue-Syndrom: Schweregradeinteilung und Verlaufskurve“; Seite 2	80
Tabelle 1: Nährwertanalyse des Anthocyanin/Polyphenol-haltigen Fruchtsaftes	14
Tabelle 2: Anthocyanin-Analyse des Anthocyanin/Polyphenol-haltigen Fruchtsaftes ..	15
Tabelle 3: Untersuchte Zytokine im Blutplasma der Patienten und Probanden	21
Tabelle 4: NRS-Schmerzwerte für die schmerzhafteste Lokalisation zum Zeitpunkt t0; *p=0,022	23
Tabelle 5: NRS-Schmerzwerte für die Lokalisation mit der besten Schmerzreduktion zum Zeitpunkt t1; *p=0,018; * ² p=0,025	24
Tabelle 6: Ergebnisse des GSRS: Durchfall-Score der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; *p=0,041	25
Tabelle 7: Ergebnisse des GSRS: Schmerz-Score der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; p=0,92	26

Tabelle 8: Ergebnisse des GSRS: Blähungs-Score der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; p=0,43	27
Tabelle 9: Ergebnisse des GSRS: Verstopfungs-Score der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; p=0,58	27
Tabelle 10: Ergebnisse des GSRS: Völlegefühl-Score der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; p=0,49	28
Tabelle 11: Calprotectin-Werte der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; Dick-gedruckt sind die zum Zeitpunkt t0 auffälligen Calprotectin-Werte	29
Tabelle 12: Chronischer Müdigkeitsscore der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; p=0,57	30
Tabelle 13: Ergebnisse des HADS-Fragebogen für Depression; 0=Depression nicht vorhanden, 1=Depression vorhanden, x=keine Daten; p(t0_t1)=1,0; p(t0_t2)=1,0; p(t1_t2)=1,0	31
Tabelle 14: Ergebnisse des HADS-Fragebogen für Ängstlichkeit; 0=Ängstlichkeit nicht vorhanden, 1=Ängstlichkeit vorhanden, x=keine Daten; p(t0_t1)=1,0 ; p(t0_t2)=1,0; p(t1_t2)=0,62	31
Tabelle 15: Responder-Übersicht mit Einteilung in die Gruppen „Gesamt-Responder“ und „Responder-Schmerz“	32
Tabelle 16: Oxidativer DNA-Schaden: 8-oxodG-Werte der Patienten zu den drei Zeitpunkten; crea=Kreatinin; p=0,51	33
Tabelle 17: Oxidativer RNA-Schaden: 8-oxoguo-Werte der Patienten zu den drei Zeitpunkten; crea=Kreatinin; p=0,51	34
Tabelle 18: Lipidperoxidation: Malondialdehyd-Werte der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; *p=0,023 * ² p=0,01	35
Tabelle 19: Vergleich der Lipidperoxidations-Werte zwischen Responder-Schmerz und Non-Respondern am Zeitpunkt t0	35
Tabelle 20: tGSH-Werte der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; Hb=Hämoglobin; p=0,66.....	36
Tabelle 21: RANTES/CCL5 Werte der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; *p=0,003	37
Tabelle 22: TNF-Rezeptor I Werte der Patienten zu den drei Zeitpunkten; x=keine Daten; *p=0,012	38

Tabelle 23: Vergleich der Zytokin-Werte von IL-17, IL 1 RA und IL-7 zwischen den Gesamt-Respondern und Non-Respondern zum Zeitpunkt t0.....	39
Tabelle 24: Vergleich der Zytokine IL-17, IL-7, IL-10, IL-12 zum Zeitpunkt t1 zwischen den Gesamt-Respondern und Non-Respondern.....	40
Tabelle 25: Vergleich der Werte von MIP-1 α zum Zeitpunkt t0 zwischen Responder-Schmerz und Non-Respondern.....	40
Tabelle 26: Vergleich der IL-10-Werte zwischen Responder-Schmerz und Non-Respondern zum Zeitpunkt t1.....	40
Tabelle 27: Vergleich der TNF-Rezeptor II Werte zwischen Patienten und gesunden Probanden zu den drei Zeitpunkten.....	41
Tabelle 28: Vergleich der TNF-R II Werte zwischen Patienten und gesunden Probanden zu den drei Zeitpunkten.....	52
Tabelle 29: Vergleich IL-6, IL-8 Blutplasmawerte zwischen Patienten und Probanden zu den drei Zeitpunkten.....	53
Tabelle 30: Ernährungsempfehlungen.....	71
Tabelle 31: HADS-Depression; Ergebnisse in absoluten Punktwerten; x=keine Daten	82
Tabelle 32: HADS-Ängstlichkeit; Ergebnisse in absoluten Punktwerten; x=keine Daten.....	82
Tabelle 33: Patienten-Zytokine Zeitpunkt t0.....	83
Tabelle 34: Patienten-Zytokine Zeitpunkt t1.....	84
Tabelle 35: Patienten-Zytokine Zeitpunkt t2.....	85
Tabelle 36: Probanden-Zytokine Zeitpunkt t0.....	86
Tabelle 37: Probanden-Zytokine Zeitpunkt t1.....	86
Tabelle 38: Probanden-Zytokine Zeitpunkt t2.....	87

10 Anhang

10.1 Ernährungsempfehlung

Ohne Einschränkung erlaubt sind:	Erlaubt ist ein mäßiger Konsum an:
Getränke	
Koffeinfreie Limonade, Milch, Tees (Anis, Apfel, Fenchel, Orangenschalen, Süßholz-wurzel, Zitronengras, Zitronenschalen), Spirituosen (klare), Wasser, Weißwein	Bier, Tees (Früchte, Kräuter, Rooibos), Fruchtsäfte (keine Beerensäfte oder Multivitaminsäfte)
Obst	
Apfel (geschält), Ananas, Aprikose, Avocado, Banane, Birne (geschält), Datteln, Feige, Melone, Mango, Quitte, Rosinen, Zitrone	Apfel ungeschält, Grapefruit, Kiwi, Nektarine, Orange, Pfirsich, Birne ungeschält
Gemüse	
Bohnen (weiß), Blumenkohl, Chinakohl, Eisbergsalat, grüner Salat, Gurke, Karotten, Kartoffeln, Kürbis (gelb), Linsen, Mais, Pilze, Rettich (weiß), Sellerie, Zucchini (geschält), Weißkohl	Bohnen (rot, schwarz), Buchweizen, Broccoli, Knoblauch, Oliven (schwarz, grün), rote Beete, Rotkohl, Salat mit rot gefärbten Blättern (z.B. Lollo Rosso), Sojaprodukte oder -sprossen, Tomaten, Zwiebel
Sonstige Lebensmittel	
Brot, Cashewnüsse, Ei und Ei-Produkte, Erdnüsse, Fisch, Fleisch, Fleischprodukte, Honig, Milchprodukte, Margarine, Nudeln, Rapsöl, Reis (weiß), Salz, Sonnenblumenöl, weiße Schokolade, Wurst, Zucker	Nüsse (Haselnüsse, Mandeln, Pistazien, Walnüsse, Pekannüsse, Olivenöl, Paprika, Pfefferminze, Vollmilchschokolade, sowie alle Produkte die braune Schokolade erhalten)

Tabelle 30: Ernährungsempfehlungen

10.2 Muster-Schmerztagebuch

Schmerzzentrum – Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg
Schmerzambulanz, Bau C13 Schmerztagesklinik, Bau C16
Josef-Schneider-Str. 2, Tel. 0931-20130200 Josef-Schneider-Str. 6, Tel. 0931-20130251

Schmerztagebuch

Name _____ Geb.-Datum _____

Anleitung zum Führen des Schmerztagebuches

- Führen Sie bitte das Schmerztagebuch **täglich**.
- Leiden Sie an verschiedenen Schmerzen, so ordnen Sie diese bitte
Schmerz 1
Schmerz 2
Schmerz 3 zu.
- Bewerten Sie die durchschnittliche Intensität der Schmerzen am jeweiligen Tag und die der verschiedenen Lebensqualitäten auf der Bewertungsskala von 0 bis 10.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
kein maximal
Bewertungsskala
- In der Rubrik „*Akutmedikation Analgetika*“ tragen Sie die Schmerzmittel ein, die Sie aus akutem Anlaß zusätzlich zu Ihrer Dauermedikation eingenommen haben.
- Die tägliche Dauermedikation tragen Sie auf der Rückseite des Blattes ein.
- Haben Sie bei Übelkeit und/oder Verstopfung ein Medikament eingenommen, so tragen Sie den Namen und Menge des Präparates „*Bedarfsmedikation Übelkeit*“ bzw. „*Abführmittel*“ ein.
- Aktivität bedeutet – unternehmen Sie etwas, z.B. Arbeiten, Hobbys, Spaziergehen, Besuche machen, Reisen, Musizieren, etc...
- Nutzen Sie Bewältigungsstrategien zur Minderung der Schmerzen, so geben Sie dies bitte an, z.B. Entspannungsübung, autogenes Training, Yoga, Ablenkung durch Gespräche, Spiele, und ... Vieles mehr.
Meine individuellen Strategien.....

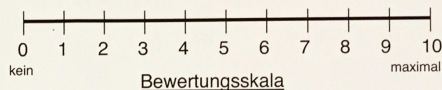
ausgegeben am: _____

gesehen am: _____
(Datum und Unterschrift Arzt)

© Schmerzzentrum Universitätsklinikum Würzburg, Vs. 3.1

Abbildung 3: Schmerztagebuch Seite 1

Schmerztagebuch



Schmerz 1.....
Schmerz 2.....
Schmerz 3.....

Name _____ Geb.-Datum _____

Datum	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Schmerzstärke (0 – 10)							
Schmerz 1							
Schmerz 2							
Schmerz 3							
Akutmedikation Analgetika (Dauermedikation auf Rückseite)							
Übelkeit (0 – 10)							
Bedarfsmedikation Übelkeit							
Körperliche Erschöpfung (0 – 10)							
Beeinträcht. Stimmung (0 – 10)							
Schlafstörung (0 – 10)							
Konzentrationsstörung (0 – 10)							
Aktivitätseinschränkung (0 – 10)							
Stuhlgang (Anzahl pro Tag)							
Abführmittel							
Bewältigungsstrategien, welche?							

© Schmerzzentrum Universitätsklinikum Würzburg Vs. 3.1

Abbildung 4 : Schmerztagebuch Seite 2

Tägliche Dauermedikation

Medikament	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Beispiel: Paspertin Tabl.	10 mg		10 mg		10 mg		

Abbildung 5 : Schmerztagebuch Seite 3

10.3 „The Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Irritable Bowel Syndrom Version“

THE GASTROINTESTINAL SYMPTOM RATING SCALE (GSRS) IRRITABLE BOWEL SYNDROME (IBS) VERSION

Please read this first:

This survey contains questions about how you have been feeling and what it has been like DURING THE PAST WEEK. Mark the choice that best applies to you and your situation with a cross ☒.

1. Have you been bothered by ABDOMINAL PAIN during the past week?
- No discomfort at all
 - Minor discomfort
 - Mild discomfort
 - Moderate discomfort
 - Moderately severe discomfort
 - Severe discomfort
 - Very severe discomfort
2. Have you been bothered by PAIN OR DISCOMFORT IN YOUR ABDOMEN RELIEVED BY A BOWEL ACTION during the past week?
- No discomfort at all
 - Minor discomfort
 - Mild discomfort
 - Moderate discomfort
 - Moderately severe discomfort
 - Severe discomfort
 - Very severe discomfort

©AstraZeneca, 2000. All rights reserved.
GSRS-IBS - US-English.

(041014)

These questions should not be used, copied or distributed in any form without permission from AstraZeneca R&D, HEOR, S-431 83 Mölndal, Sweden, PROinformation@astrazeneca.com

Abbildung 6: „The Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Irritable Bowel Syndrom Version“;
Seite 1

3. Have you been bothered by A FEELING OF BLOATING during the past week?

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

4. Have you been bothered by PASSING GAS during the past week?

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

5. Have you been bothered by CONSTIPATION (problems emptying the bowel) during the past week?

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

©AstraZeneca, 2000. All rights reserved.
GSRS-IBS - US-English.

(041014)

These questions should not be used, copied or distributed in any form without permission from AstraZeneca R&D, HEOR,
S-431 83 Mölndal, Sweden, PROinformation@astrazeneca.com

Abbildung 7: „The Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Irritable Bowel Syndrome Version“;

Seite 2

6. Have you been bothered by DIARRHOEA (frequent bowel movements) during the past week?

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

7. Have you been bothered by LOOSE BOWEL MOVEMENTS during the past week?

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

8. Have you been bothered by HARD STOOLS during the past week?

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

©AstraZeneca, 2000. All rights reserved.
GSRS-IBS - US-English.

(041014)

These questions should not be used, copied or distributed in any form without permission from AstraZeneca R&D, HEOR, S-431 83 Mölndal, Sweden, PROinformation@astrazeneca.com

Abbildung 8: „The Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Irritable Bowel Syndrom Version“;

Seite 3

9. Have you been bothered by an URGENT NEED TO HAVE A BOWEL MOVEMENT (need to go to the toilet urgently to empty the bowel) during the past week?

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

10. Have you been bothered by A FEELING THAT YOUR BOWEL WAS NOT COMPLETELY EMPTIED AFTER HAVING A BOWEL MOVEMENT during the past week?

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

11. Have you been bothered by FEELING FULL SHORTLY AFTER YOU HAVE STARTED A MEAL during the past week?

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

©AstraZeneca, 2000. All rights reserved.
GSRs-IBS - US-English.

(041014)

These questions should not be used, copied or distributed in any form without permission from AstraZeneca R&D, HEOR, S-431 83 Mölndal, Sweden, PROinformation@astrazeneca.com

Abbildung 9: „The Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Irritable Bowel Syndrom Version“;

Seite 4

12. Have you been bothered by FEELING FULL EVEN LONG AFTER YOU HAVE STOPPED EATING during the past week?

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

13. Have you been bothered by VISIBLE SWELLING OF YOUR ABDOMEN during the past week?

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

PLEASE CHECK THAT ALL QUESTIONS HAVE BEEN ANSWERED!

THANK YOU FOR YOUR CO-OPERATION.

©AstraZeneca, 2000. All rights reserved.
GSRs-IBS - US-English.

(041014)

These questions should not be used, copied or distributed in any form without permission from AstraZeneca R&D, HEOR,
S-431 83 Mölndal, Sweden, PROinformation@astrazeneca.com

Abbildung 10: „The Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Irritable Bowel Syndrom Version“;

Seite 5

10.4 „Chronic-Fatigue-Syndrom: Schweregradeinteilung und Verlaufskurve“

Schweregrad

Zur Einstufung des CFS-Schweregrads eignet sich die folgende einfache Punkteskala. Sie orientiert sich an einem Vorschlag des amerikanischen Arztes David S. Bell. *Flori Timm hat den Originaltext ins Deutsche übersetzt*

100 Punkte: Keine Beschwerden; normale Aktivität; Arbeit und Belastungen problemfrei.

90 Punkte: unter Belastung leichte Beschwerden; normale Aktivität; Arbeit und Belastungen problemfrei.

80 Punkte: in Ruhe leichte Beschwerden, die sich unter Belastung verschlimmern; minimale Einschränkungen der Aktivitäten bei Belastung; anstrengende Ganztagsarbeit mit Problemen.

70 Punkte: in Ruhe leichte Beschwerden, die sich unter Belastung verschlimmern; Aktivität liegt nahe 90% des Gewohnten, klar erkennbare Begrenzung einiger Tagesaktivitäten; Ganztagsarbeit mit Problemen.

60 Punkte: in Ruhe leichte bis mäßige Beschwerden, die sich unter Belastung verschlimmern; Aktivität liegt bei 70-90% des Gewohnten, klar erkennbare Begrenzung der Tagesaktivität; nicht in der Lage, ganztags mit körperlichem Einsatz zu arbeiten, aber fähig, einer leichten Vollzeitbeschäftigung bei gleitender Arbeitszeit nachzugehen.

50 Punkte: in Ruhe mäßige Beschwerden, bei Anstrengungen mäßige bis schwere; Aktivität auf 70 % des Gewohnten reduziert; unfähig, anstrengendere Aufgaben zu bewältigen; instände, leichtere Aufgaben 4-5 Stunden am Tag auszuführen; Ruhepausen werden benötigt.

40 Punkte: in Ruhe mäßige Beschwerden, bei Anstrengungen mäßige bis schwere; Aktivität auf 50-70 % des Gewohnten reduziert; nicht auf das Haus beschränkt; unfähig, anstrengendere Aufgaben auszuführen; instände, leichtere Aufgaben 3-4 Stunden am Tag auszuführen; Ruhepausen werden benötigt.

30 Punkte: in Ruhe mäßige bis schwere Symptome, starke Beschwerden bei allen Anstrengungen; Aktivität auf 50 % des Gewohnten reduziert; hauptsächlich auf das Haus beschränkt; unfähig, irgendwelche anstrengenden Pflichten zu übernehmen; fähig, leichte Arbeiten 2-3 Stunden am Tag auszuführen; Ruhepausen werden benötigt.

20 Punkte: in Ruhe mäßige bis schwere Symptome, starke Beschwerden bei allen Anstrengungen; Aktivität auf 30-50% des Gewohnten reduziert; nur selten fähig, das Haus zu verlassen; die meiste Zeit des Tages im Bett; unfähig, anstrengendere Tätigkeiten auszuführen.

INFO NR.2



CFS

Chronic-Fatigue-Syndrom :

Schweregradeinteilung

und

Verlaufskurve

von
Hans-Michael Sobetzko
PROJEKT_CFS

10 Punkte: in Ruhe und bei allen Anstrengungen schwere Symptome; kein Verlassen des Hauses; die meiste Zeit bettlägerig; kognitive Symptome verhindern die Konzentration.

0 Punkte: in Ruhe und bei Anstrengungen kontinuierlich schwere Symptome; konstant bettlägerig; unfähig, für sich selbst zu sorgen.

Verlaufskontrolle

So lässt sich eine einfache CFS-Verlaufskurve führen:

- Kopieren Sie die Rückseite dieses Faltblattes als Vorlage für die Kurve des jeweiligen Monats.
- Tragen Sie für jeden Tag den passenden Wert ein.
- Notieren Sie Faktoren, die Sie im Zusammenhang mit spürbaren Veränderungen Ihrer Beschwerden sehen, stichwortartig auf der Linie unterhalb des Datums.
- Verbinden Sie die einzelnen Punkte zu einer Kurve.
- Geben Sie dem Monat im Rückblick einen zusammenfassenden Monatspunktwert (oben rechts).
- Die Blätter können zu einer Übersicht über einen beliebig langen Zeitraum zusammengefaßt werden.

Bemerkungen:

Die Kurve ist als Unterstützung bei der langfristigen Dokumentation des Krankheitsverlaufs gedacht. Sie kann behandelnden Ärzten oder Gutachtern wichtige Anhaltspunkte liefern und soll Faktoren bzw. Gesetzmäßigkeiten aufdecken helfen, die Einfluß auf das Befinden haben. Stellen Sie sich gelegentlich die Frage, ob die aktuelle Situation verglichen mit der vor einem Monat, einem oder mehreren Jahren) richtig eingestuft ist. Oft läßt sich erst durch Vergleiche in größeren Zeitabständen eine längerfristige Entwicklung richtig abschätzen. Entsprechend der Definition (siehe Info No.1) muß seit dem Ausbruch der Erkrankung ein zusammenhängender Zeitraum von mindestens sechs Monaten mit einer Wertung von höchstens 40 Punkten vorgelegen haben, um von einem CFS sprechen zu können.

copyright HM Sobetzko1985

Hans-Michael Sobetzko, Arzt
Projekt_CFS
c/o Sekretariat Prof. Dr. Stark
Krankenhaus Rissen
Abteilung f. Psychiatrie und Psychotherapie
Suurheid 20 22559 Hamburg

7/2001

www.cfs-portal.de

Abbildung 11: „Chronic-Fatigue-Syndrom: Schweregradeinteilung und Verlaufskurve“; Seite 1

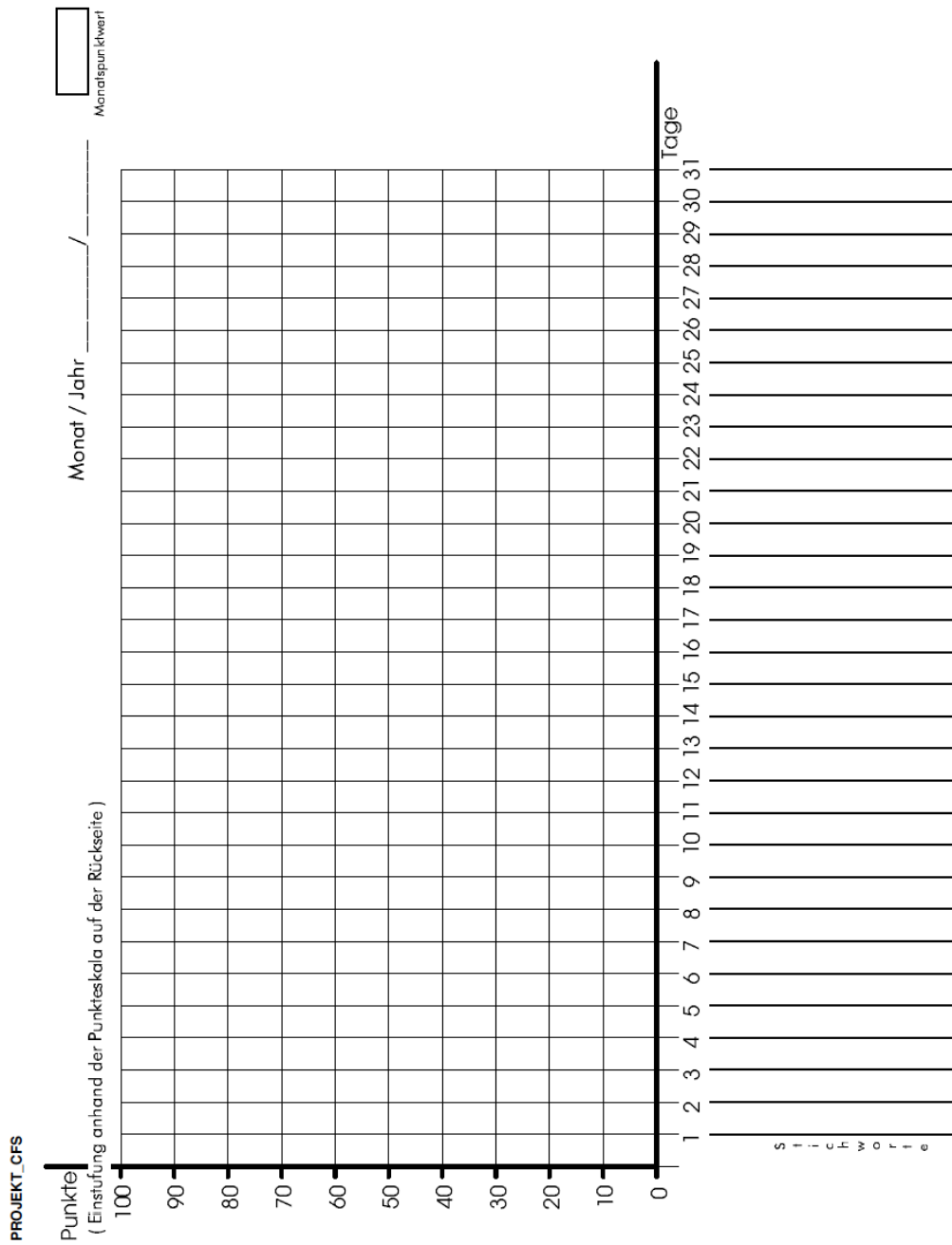


Abbildung 12: „Chronic-Fatigue-Syndrom: Schweregradeinteilung und Verlaufskurve“; Seite 2

10.5 „Hospital Anxiety and Depression Score“

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutraf. Machen Sie bitte nur **ein Kreuz** pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint!

<p>Ich fühle mich angespannt oder überreizt</p> <p><input type="checkbox"/>₀ meistens <input type="checkbox"/>₁ oft <input type="checkbox"/>₂ von Zeit zu Zeit/gelegentlich <input type="checkbox"/>₃ überhaupt nicht</p>	<p>Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst</p> <p><input type="checkbox"/>₀ fast immer <input type="checkbox"/>₁ sehr oft <input type="checkbox"/>₂ manchmal <input type="checkbox"/>₃ überhaupt nicht</p>
<p>Ich kann mich heute noch so freuen wie früher</p> <p><input type="checkbox"/>₀ ganz genau so <input type="checkbox"/>₁ nicht ganz so sehr <input type="checkbox"/>₂ nur noch ein wenig <input type="checkbox"/>₃ kaum oder gar nicht</p>	<p>Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend</p> <p><input type="checkbox"/>₀ überhaupt nicht <input type="checkbox"/>₁ gelegentlich <input type="checkbox"/>₂ ziemlich oft <input type="checkbox"/>₃ sehr oft</p>
<p>Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte</p> <p><input type="checkbox"/>₀ ja, sehr stark <input type="checkbox"/>₁ ja, aber nicht allzu stark <input type="checkbox"/>₂ etwas, aber es macht mir keine Sorgen <input type="checkbox"/>₃ überhaupt nicht</p>	<p>Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren</p> <p><input type="checkbox"/>₀ ja, stimmt genau <input type="checkbox"/>₁ ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte <input type="checkbox"/>₂ möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum <input type="checkbox"/>₃ ich kümmere mich so viel darum wie immer</p>
<p>Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</p> <p><input type="checkbox"/>₀ ja, so viel wie immer <input type="checkbox"/>₁ nicht mehr ganz so viel <input type="checkbox"/>₂ inzwischen viel weniger <input type="checkbox"/>₃ überhaupt nicht</p>	<p>Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein</p> <p><input type="checkbox"/>₀ ja, tatsächlich sehr <input type="checkbox"/>₁ ziemlich <input type="checkbox"/>₂ nicht sehr <input type="checkbox"/>₃ überhaupt nicht</p>
<p>Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</p> <p><input type="checkbox"/>₀ einen Großteil der Zeit <input type="checkbox"/>₁ verhältnismäßig oft <input type="checkbox"/>₂ von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft <input type="checkbox"/>₃ nur gelegentlich/nie</p>	<p>Ich blicke mit Freude in die Zukunft</p> <p><input type="checkbox"/>₀ ja, sehr <input type="checkbox"/>₁ eher weniger als früher <input type="checkbox"/>₂ viel weniger als früher <input type="checkbox"/>₃ kaum bis gar nicht</p>
<p>Ich fühle mich glücklich</p> <p><input type="checkbox"/>₀ überhaupt nicht <input type="checkbox"/>₁ selten <input type="checkbox"/>₂ manchmal <input type="checkbox"/>₃ meistens</p>	<p>Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</p> <p><input type="checkbox"/>₀ ja, tatsächlich sehr oft <input type="checkbox"/>₁ ziemlich oft <input type="checkbox"/>₂ nicht sehr oft <input type="checkbox"/>₃ überhaupt nicht</p>
<p>Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen</p> <p><input type="checkbox"/>₀ ja, natürlich <input type="checkbox"/>₁ gewöhnlich schon <input type="checkbox"/>₂ nicht oft <input type="checkbox"/>₃ überhaupt nicht</p>	<p>Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen</p> <p><input type="checkbox"/>₀ oft <input type="checkbox"/>₁ manchmal <input type="checkbox"/>₂ eher selten <input type="checkbox"/>₃ sehr selten</p>

10.6 Ergebnisse der HADS-Fragebögen für Depression und Ängstlichkeit

Patient	t0 HADS-D Score	t1 HADS-D Score	t2 HADS-D Score
AA	11,0	x	12,0
AB	9,0	9,0	9,0
AC	13,0	7,0	6,0
AD	8,0	8,0	9,0
AE	8,0	12,0	11,0
AF	13,0	12,0	14,0
AG	6,0	8,0	7,0
AH	11,0	10,0	8,0
AI	9,0	10,0	10,0
AJ	8,0	6,0	5,0
AK	9,0	10,0	x
AM	1,0	1,0	1,0
AN	8,0	12,0	x
AO	13,0	10,0	15,0
AP	3,0	2,0	2,0
AR	4,0	3,0	7,0
AS	7,0	8,0	9,0
AT	11,0	11,0	8,0

Tabelle 31: HADS-Depression; Ergebnisse in absoluten Punktwerten; x=keine Daten

Patient	t0 HADS-A Score	t1 HADS-A Score	t2 HADS-A Score
AA	2,0	x	4,0
AB	10,0	10,0	12,0
AC	7,0	2,0	3,0
AD	8,0	7,0	15,0
AE	11,0	14,0	12,0
AF	11,0	11,0	12,0
AG	2,0	1,0	2,0
AH	10,0	9,0	6,0
AI	9,0	9,0	10,0
AJ	11,0	8,0	8,0
AK	7,0	8,0	x
AM	3,0	5,0	5,0
AN	8,0	14,0	x
AO	15,0	15,0	17,0
AP	4,0	4,0	2,0
AR	2,0	2,0	2,0
AS	7,0	8,0	11,0
AT	8,0	8,0	11,0

Tabelle 32: HADS-Ängstlichkeit; Ergebnisse in absoluten Punktwerten; x=keine Daten

10.7 Zytokin-Daten

Zeitpunkt t0	Zytokine in pg/ml																												
Patient	IL-1a	IL-1b	IL-10	IFN-a	IL-6	IL-12	RANTES	Eotaxin	IL-13	IL-15	IL-17	MIP-1a	GM-CSF	MIP-1b	MCP-1	IL-5	IFN-g	TNF-a	IL-1RA	IL-2	IL-7	IP-10	IL-2R	MIG	IL-4	IL-8	TNF-RII	TNF-RI	sRage
AA	0	19,25	14,97	28,74	3,97	100,88	5468	24,64	16,88	47,48	9,8	26,18	10,75	72,1	137,15	2,41	6,33	5,86	79,68	7,65	5,82	14,98	134,92	9,21	27,04	13,61	0	0	0
AB	19,14	15,72	14,56	41,82	3,85	109,27	2513	20,94	11,36	49,71	6,66	30,75	18,23	187,94	177,02	3,39	10,96	8,5	108,64	11,82	14,32	9,86	108,65	6,18	33,08	10,72	478,06	464,58	121,47
AC	0	6,54	15,29	24,64	3,67	70,26	3576	15,5	17,57	34,14	9,8	24,26	11,76	56,49	83,23	3,05	7,58	5,41	56,42	6,26	3,25	20,29	122,72	16,5	28,38	11,58	0	0	0
AD	0	19,56	20,79	30,33	3,37	67,96	7348	25,59	18,17	37,57	10,03	28,93	12,69	129,86	88,25	2,62	7,37	6,63	71,13	6,98	5,82	9,56	155,82	6,5	28,9	11,19	0	0	0
AE	0	7,16	15,39	29,93	4,77	83,19	6260	28,55	17,78	29,58	9,8	25,91	11,19	60,4	75,95	2,77	8,28	5,86	75,6	5,9	4,97	17,07	121,74	10,74	26,76	16,81	0	0	0
AF	0	6,29	15,08	27,73	3,54	77,91	4085	25,49	16,62	23,32	9,45	24,4	10,38	98,77	56,13	2,46	6,86	5,51	61,1	5,95	4,35	18,51	174,19	0,73	26,2	11,27	0	0	0
AG	11,18	6,6	15,39	32,67	3,62	79,2	9401	31,94	18,36	28,82	10,36	27,89	11,29	150,67	58,14	2,62	7,48	6,56	65,85	5,95	4,76	8,78	129,56	11,63	28,64	15,32	0	0	0
AH	17	29,48	13,25	55,93	4,8	89,15	1986	23,44	12,13	42,27	0	39,21	17,14	312,66	169,11	3,73	12,1	9,86	103,96	15,69	36,31	5,3	146,66	6,18	34,6	13,26	341,96	310,5	0
AI	5,42	7,41	12,42	41,05	3,98	70,21	1723	56,36	11,76	27,71	8,46	24,1	14,26	117,33	180,8	3,28	10,84	8,16	67,23	10,22	6,67	8,43	112,11	5,67	32,16	12,78	473,11	474,2	24,33
AJ	11,43	9,02	14,35	40,66	5,21	85,39	2368	43,67	12,58	29,48	0	20,55	23,45	112,72	124,52	3,28	10,46	7,91	85,43	10,73	25,66	7,22	203,35	5,54	31,49	6,61	535,4	583,69	0
AK	20,92	11,13	12,68	46,33	5,03	152,09	2027	16,66	14,16	40,31	1,85	25,81	14,68	142,3	106,87	5,4	20,66	8,42	110,21	11,66	24,58	27,36	148,38	15,78	33,34	11,03	403,84	369,97	11,23
AL	12,8	7,41	26,07	49,96	3,76	82,15	2018	25,96	11,13	37,65	4,36	26,48	21,25	98,67	90,67	3,65	11,65	9,08	74,77	11,66	18,89	15,29	50,51	10,99	33,34	7,94	403,87	305,55	0
AM	65,7	3,66	11,99	37,12	3,48	77,56	1946	26,49	11,5	36,94	6,14	23,05	12,94	91,59	107,83	3,17	10,46	7,65	76,28	10,15	11,43	23,77	86,65	7,47	31,49	15,24	351,46	260,55	0
AN	37,97	10,62	12,81	44,84	3,89	81,46	1876	34,51	10,98	42,09	13,68	28,31	13,39	117,46	124,99	3,28	10,21	8,5	79,32	11,85	18	9,68	132,86	7,21	34,85	15,79	226,62	349,16	10,67
AO	56,14	7,73	13,38	43,34	4,07	72,04	2025	34,59	11,5	22,54	15,53	24,1	15,1	111,14	172	3,45	11,31	8,25	59,77	10,51	17,7	8,34	173,04	6,95	33,21	8,05	553,67	425,51	0
AP	8	6,93	15,86	30,06	3,92	119,59	3311	30,29	20,75	37,73	10,13	28,08	12,9	128,51	107,12	2,78	7,54	5,96	93,04	6,59	10,8	29,34	171,67	16,11	28,45	16,44	515,45	228,53	0
AQ	3,73	6,93	16,4	34,24	3,95	97,59	5327	36,37	21,76	30	9,12	27,55	12,7	194,39	120,57	2,58	7,7	6,46	80,83	6,65	9,54	10,31	46,83	8,31	29,28	17,4	579,3	231,3	0
AR	13,13	10,11	14,35	42,58	3,85	51,08	1640	42,76	10,72	50,6	3,6	32,97	13,39	73,45	260,44	3,11	9,94	5,94	69,49	12,83	12,09	10,83	101,71	5,41	31,76	10,29	259,16	476,52	0
AS	10,15	7,57	15,72	38,27	4,04	130,83	3991	49,43	19,64	36,91	10,21	28,61	10,83	108,45	207,94	2,65	5,87	6,26	95,81	6,16	9,07	22,54	275,04	11,47	29,44	19,12	662,63	189,97	0
AT	9,23	8,09	14,7	39,4	3,68	98,25	3789	43,73	22,01	33,23	11,35	36,75	11,75	139,63	123,75	3,04	10,14	7,9	93,04	6,59	8,61	12,74	139,84	14,1	31,65	16,01	603,07	298,55	0

Tabelle 33: Patienten-Zytokine Zeitpunkt t0

Zeitpunkt t1	Zytokine in pg/ml																													
	IL-1a	IL-1b	IL-10	IFN-a	IL-6	IL-12	RANTES	Eotaxin	IL-13	IL-15	IL-17	MIP-1a	GM-CSF	MIP-1b	MCP-1	IL-5	IFN-g	TNF-a	IL-1RA	IL-2	IL-7	IP-10	IL-2R	MIG	IL-4	IL-8	TNF-RII	TNF-RI	sRage	
AA	0	18,98	15,39	30,33	5,03	98,18	5051	22,97	17,57	52,63	9,8	29,56	10,98	101,01	163,2	2,57	6,65	6,07	89,85	8,03	7,68	16,99	127,6	12,09	27,85	12,98	0	0	0	
AB	15,42	16,55	16,91	35,5	15,99	91,14	2057	16,69	11,05	45,46	7,43	28,48	16,54	121,15	132,22	2,93	9,94	7,56	97,75	11,66	10,11	8,49	94,19	3,2	31,22	9,32	477,31	467,24	24,33	
AC	0	5,06	14,38	21,65	3,32	66,52	6979	13,84	17,57	29,96	9,08	23,13	11,09	58,49	71,19	3,05	6,65	4,88	52,66	5,85	2,96	17,78	149,03	6,9	26,76	11,04	0	0	0	
AD	0	21,28	20,31	29,54	3,52	73,92	5927	27,53	18,55	41,19	10,25	31,19	12,75	124,9	93,29	2,62	7,58	7,19	73,81	7,47	9,13	8,67	170,81	6,9	28,64	15,63	0	0	0	
AE	0	6,6	15,79	34,58	4,07	84,58	5368	35,69	18,72	30,53	10,03	29,31	11,84	87,54	91,23	3	8,79	6,42	71,13	6,21	7,13	11,09	132,48	8,14	27,31	16,81	0	0	0	
AF	0	6,16	15,08	28,54	4,02	76,14	3608	27,01	17,12	23,12	9,45	25,64	10,64	95,44	66,91	2,57	6,96	5,65	62,39	5,79	3,74	14,56	177,08	0,73	27,04	12,52	0	0	0	
AG	0	6,1	15,59	33,44	3,67	82,64	7687	34,35	17,57	26,92	10,03	26,18	10,98	87,87	62,18	2,62	7,07	6	62,39	6,01	3,54	9,25	118,8	18,17	28,64	12,44	0	0	0	
AH	6,64	23,87	12,81	50,68	4,21	93,63	1736	17,11	12,13	36,23	0	36,67	16,13	278,69	139,4	3,5	11,54	8,71	96,2	14,8	25,66	5,26	161,58	5,92	33,34	10,55	353,93	328,35	0	
AI	2,75	6,9	13,07	48,16	4,5	75,62	1650	60,23	12,01	30,73	14,21	25,81	16,54	126,43	199,48	3,68	11,88	8,75	70,24	10,62	20,06	10,1	114,42	8,51	33,59	11,45	526,65	467,9	35,28	
AJ	18,54	8,76	13,5	42,58	5,35	85,59	2152	38,07	11,63	30,2	0	23,05	15,93	189,14	143,28	3,45	11,08	8,08	80,84	10,93	20,06	7,5	212,48	8,25	32,82	3,11	558,64	636,93	14,72	
AK	19,14	10,04	12,68	46,33	4,28	143,87	2045	19,69	13,08	35,17	1,85	24,79	14,68	155,3	111,67	4,6	16,58	8,16	102,4	11,14	23,19	19	140,91	11,12	32,56	10,5	379,33	345,19	9,55	
AL																														
AM	65,51	3,79	12,42	40,28	3,67	82,15	1757	26,43	11,56	40,85	7,94	23,75	14,04	107,2	111,51	3,34	10,96	7,99	68,74	10,37	17,7	22,54	88,97	7,99	31,63	9,7	369,87	316,45	18,96	
AN	38,92	8,83	13,07	43,34	3,91	73,1	1823	39,04	11,05	37,65	15,27	28,48	13,61	121,81	124,21	3,28	10,21	8,16	79,32	11,34	16,49	10,03	139,76	6,95	35,34	15,12	229,15	399,05	0	
AO	54,92	6,9	12,55	38,31	4,03	65,34	1836	32,73	11,05	20,22	8,98	23,75	14,47	106,41	119,31	3,28	10,59	7,82	52,39	10,15	11,1	7,67	144,36	5,29	32,03	7,22	509,05	424,52	0	
AP	7,31	6,8	15,01	26,31	3,43	112,81	2787	29,32	19,04	33,23	9,5	24,3	12,7	136,39	107,51	2,43	6,21	5,07	86,21	6,65	7,99	25,76	153,7	9,55	27,41	16,87	527,76	215,94	0	
AQ	4,31	6,93	16,65	37,42	4,17	100,23	4451	30,93	21,76	30,4	9,86	32,75	13	267,89	135,68	2,88	9	7,28	85,54	6,72	10,01	11,05	54,85	13,44	30,09	19,01	599,99	259,99	0	
AR	26	12,6	15,03	50,68	5,05	51,27	1487	39,53	10,89	58,93	11,06	40,1	15,62	87,8	179,29	3,75	11,99	6,83	83,9	14,03	15,88	14,5	122,49	9,55	34,1	9,93	266,83	505,73	0	
AS	10,5	7,7	15,01	31,87	3,62	131,03	3277	44,69	18,41	33,44	9,86	29,66	10,45	139,99	188,16	2,43	5,51	5,86	108,45	6,08	10,8	18,07	363,19	8,31	29,61	21,5	696,57	208,67	0	
AT	9,39	8,22	15,72	32,77	3,92	95,81	3758	25,47	20,2	42,29	10,72	30,44	11,25	104,12	124,94	2,85	8,68	6,97	91,67	6,79	5,94	35,03	124,37	12,78	29,77	14,2	837,71	301,13	0	

Tabelle 34: Patienten-Zytokine Zeitpunkt t1

Zeitpunkt t3	Zytokine in pg/ml																													
	IL-1a	IL-1b	IL-10	IFN-a	IL-6	IL-12	RANTES	Eotaxin	IL-13	IL-15	IL-17	MIP-1a	GM-CSF	MIP-1b	MCP-1	IL-5	IFN-g	TNF-a	IL-1RA	IL-2	IL-7	IP-10	IL-2R	MIG	IL-4	IL-8	TNF-RII	TNF-RI	sRage	
AA	0	18,51	15,29	29,93	4	65,81	3802	22,74	17,35	47,86	10,03	29,82	11,09	90,81	107,84	2,57	6,75	6,38	66,73	7,69	7,79	11,76	113,9	6,9	28,12	12,36	0	0	0	
AB	21,5	15,47	14,35	44,84	4,12	97,13	2687	21,06	11,21	50,42	7,43	28,8	18,92	124,32	151,02	3,45	11,19	8,5	96,2	11,85	16,49	16,51	99,98	7,99	33,08	9,91	443,95	409,63	57	
AC	0	5,65	14,74	21,22	3,72	69,67	5405	14,32	18,17	30,34	9,21	25,09	10,98	92,35	75,95	3,18	6,54	5,02	57,27	5,85	4,35	15,57	147,09	7,72	27,31	11,97	0	0	0	
AD	0	19,3	20,19	31,89	3,21	77,77	5658	36,35	18,36	37,19	10,14	30,82	12,54	127,61	112,25	2,67	7,37	6,98	75,6	6,84	10,03	8,47	161,63	4,21	28,9	17,98	0	0	0	
AE	0	5,91	15,64	36,09	3,87	98,84	6064	43,55	18,72	29,2	9,92	29,18	11,48	143,57	96,97	2,87	8,39	6,21	74,7	5,9	6,91	11,93	135,41	6,5	27,58	19,47	0	0	0	
AF	0	6,29	14,38	26,92	3,62	75,94	3986	28,02	16,75	19,9	9,08	23,56	9,96	72,1	53,89	2,46	6,96	5,51	54,33	5,62	2,67	13,28	182,87	0	26,48	13,76	0	0	0	
AG	11,2	6,29	15,89	32,28	3,92	80,16	10212	33,65	18,17	28,06	10,58	27,5	11,29	95,88	65,33	2,72	7,78	6,56	64,12	6,03	5,61	8,83	139,79	9,64	29,15	14,78	0	0	0	
AH	25,45	21,52	12,55	47,06	3,98	110,9	1741	24,68	11,5	35,52	0	34,83	14,89	265,92	143,28	3,55	11,19	8,67	100,85	13,7	23,47	5,32	171,32	6,43	33,08	11,72	381,24	312,49	1,58	
AI	13,47	8,18	13,01	50,68	4,39	77,75	1792	63,85	12,13	30,91	11,59	26,82	16,84	149,06	244,59	3,85	11,88	8,92	73,26	10,93	20,35	8,65	119,04	7,08	33,97	14,19	497,76	443,38	33,58	
AJ	17,62	8,31	13,19	52,45	6,15	66,77	2733	49,31	11,95	29,84	0,86	23,4	16,34	132,64	201,88	3,65	11,54	8,59	75,53	11,27	29,36	5,89	211,91	10,33	33,08	5,47	505,98	631,23	0	
AK	18,84	11,51	12,06	38,71	3,85	118,09	1797	16,58	12,01	40,31	0,86	24,44	13,39	112,33	84,42	3,7	13,36	7,73	93,11	11,1	12,41	23,94	108,65	11,12	31,09	6,76	342,08	260,55	8,18	
AL																														
AM	56,55	3,53	12,42	39,89	3,89	79,51	1783	26,81	11,5	34,46	6,4	23,75	14,04	128,01	137,68	3,39	10,84	7,82	68,74	10,3	13,69	18,86	97,66	8,25	31,49	10,12	375,05	303,89	12,09	
AN	34,32	9,08	13,9	52,8	4,03	69,06	1951	32,91	11,21	38,01	14,21	27,82	14,47	110,36	104,14	3,34	10,71	8,84	74,77	11,53	18,6	10,43	138,61	11,51	35,59	14,01	219,71	317,44	0	
AO	60,91	7,93	13,56	54,2	4,98	69,83	2155	43,84	11,76	24,5	19,51	26,82	17,54	118,65	174,89	3,9	12,32	9,17	62,75	11,14	20,35	8,19	144,36	7,73	35,1	8,99	547,6	455,31	0	
AP	7,83	6,41	14,85	24,37	3,12	102,03	2920	21,9	19,04	36,09	9,12	23,75	12,37	80,2	92,93	2,43	5,87	5,07	80,83	6,45	7,99	29,41	171,67	10,83	27,41	14,3	478,58	210,17	0	
AQ																														
AR	16,69	12,15	13,32	44,84	3,94	49,34	1501	40,73	10,72	52,9	12,63	36,21	14,04	72,02	158,4	3,28	10,59	6,35	80,84	14,34	12,09	8,49	99,4	4,53	33,08	9,6	226,53	393,1	0	
AS	9,71	7,57	15,72	34,83	3,98	127,69	2956	41,94	20,2	37,32	10,21	38,22	11,17	424,16	164,45	2,65	6,04	5,96	109,88	6,08	8,61	16,59	289,86	9,55	30,09	19,12	704,51	181,53	0	
AT	9,79	9,72	14,54	36,56	3,62	87,05	4022	32,19	20,2	26,8	10,88	35,76	11,89	175,88	102,77	2,97	9	7,48	78,16	6,85	7,24	11,28	126	9,24	31,34	14,2	573,49	269,97	0	

Tabelle 35: Patienten-Zytokine Zeitpunkt t2

Zeitpunkt t0	Zytokine in pg/ml																												
	IL-1a	IL-1b	IL-10	IFN-a	IL-6	IL-12	RANTES	Eotaxin	IL-13	IL-15	IL-17	MIP-1a	GM-CSF	MIP-1b	MCP-1	IL-5	IFN-g	TNF-a	IL-1RA	IL-2	IL-7	IP-10	IL-2R	MIG	IL-4	IL-8	TNF-RII	TNF-RI	sRage
A	0	6,79	14,38	23,38	3,47	53,37	5635	17,87	18,72	23,88	9,21	25,91	10,98	58,19	54,56	2,57	6,96	6,07	50,59	6,41	7,24	9,71	141,25	3,68	26,76	17,75	0	0	0
B	0	4,73	14,62	25,06	3,11	78,86	4790	27,08	17,35	31,48	9,69	26,98	10,38	105,96	63,98	2,46	7,17	4,66	61,53	6,94	7,79	12,68	199,21	3,85	27,85	19,55	0	0	0
C	0	9,78	19,08	40,5	6,36	81,4	2356	28,72	21,42	45,19	12,19	33,98	13,02	37,78	135,26	3,74	9,09	7,33	78,31	7,07	9,58	10,76	129,56	15,32	32,77	15,17	0	0	3,12
D	0	7,65	16,52	33,05	3,47	88,3	9022	29,83	18,55	29,58	10,47	23,42	11,48	138,24	94,67	2,96	7,58	6,63	69,36	6,31	7,13	14,55	203,05	12,77	29,4	14,23	0	0	0
E	32,82	8,95	12,55	50,68	4,48	72,81	2119	46,18	11,63	35,35	0	27,32	15,93	142,17	220,07	2,8	11,54	7,91	74,77	10,8	31,4	6,22	116,73	7,6	33,59	4,83	191,29	321,41	7,64
F	0	8,37	23,06	26,31	3,47	59,72	3210	19,48	17,12	29,96	9,33	21,09	19,38	36,11	61,96	2,29	6,44	5,86	49,77	6,36	0	15,37	115,86	10,3	27,31	8,77	0	0	2
G	0	13,7	15,29	31,11	4,32	80,43	3585	24,94	17,46	42,9	9,69	30,32	10,87	82,25	79,35	2,23	7,07	6,21	69,8	6,8	4,56	14,48	83,83	5,13	28,9	11,27	0	0	0
H	68,86	7,48	12,81	47,06	4,05	84,61	1561	15,82	11,43	24,5	24,06	26,15	16,03	109,3	113,9	3,23	10,46	8,42	76,28	11,53	24,85	5,6	84,33	6,43	32,56	7,67	311,36	269,16	8,72
J	26,82	6,9	14,13	55,93	4,43	64,39	630,64	26,01	12,36	35,35	10,8	26,82	20,09	132,64	121,2	3,85	12,69	9,37	79,32	11,98	20,93	4,02	158,14	7,86	34,97	9,39	334,3	270,81	6,07
K	5,42	8,44	12,28	43,34	3,71	72,14	1738	18,91	11,21	34,46	11,59	25,47	14,47	148,92	93,45	3,34	10,59	8,5	70,24	11	10,77	5,43	121,34	4,16	32,82	14,5	250,83	166,22	0

Tabelle 36: Probanden-Zytokine Zeitpunkt t0

Zeitpunkt t1	Zytokine in pg/ml																												
	IL-1a	IL-1b	IL-10	IFN-a	IL-6	IL-12	RANTES	Eotaxin	IL-13	IL-15	IL-17	MIP-1a	GM-CSF	MIP-1b	MCP-1	IL-5	IFN-g	TNF-a	IL-1RA	IL-2	IL-7	IP-10	IL-2R	MIG	IL-4	IL-8	TNF-RII	TNF-RI	sRage
A	0	5,52	13,7	22,95	3,52	54,36	7707	18,52	16,07	21,61	8,42	24,26	9,64	56,89	52,32	2,23	5,9	5,16	56	6,01	3,64	10,25	144,17	1,66	25,91	16,03	0	0	0
B	0	3,91	14,31	24,43	2,96	88,01	6139	32,61	16,07	28,63	8,69	24,82	9,08	110,74	91,23	2,23	5,9	4,3	68,48	6,61	4,97	14,84	179,01	1,16	26,2	23,19	0	0	0
C	0	9,72	18,64	44,78	6,36	82,85	2052	30,73	21,54	44,43	12,19	36,33	12,99	66,2	142,61	3,86	8,99	7,75	78,31	7,12	13,81	10,29	133,46	9,64	33	18,53	0	0	0
D	0	8,49	16,07	32,67	3,57	83,33	8157	28,54	18,72	30,72	10,9	23,13	11,76	104,61	95,36	2,91	7,37	6,84	72,02	6,7	9,69	12,85	211,68	9,86	28,64	16,57	0	0	0
E	31,8	13,3	13,32	58,65	4,85	82,05	1671	52,94	12,36	41,2	0	31,07	18,33	263,75	283,18	2,99	12,74	8,75	88,49	11,53	38,43	6,61	134,59	7,73	34,1	7,11	205,76	347,51	19,89
F	0	9,55	19,14	31,5	3,87	70,59	3016	24,96	18,36	32,62	10,31	23,98	15,82	68,46	75,5	2,46	7,63	6,77	65,85	6,66	7,68	14,04	131,51	9,21	29,15	14,46	0	0	32,9
G	0	12,16	14,97	33,05	3,84	77,97	2719	27,46	18,72	36,81	10,25	32,05	11,48	142,48	91	2,41	8,28	6,84	69,36	6,84	6,04	10,07	96,68	5,32	29,9	14,85	0	0	0
H	71,04	7,16	10,86	22,29	2,89	80,58	1508	19,48	10,54	19,5	5,89	21,63	9,92	176,46	134,41	2,43	7,59	6,64	186,44	10,22	6,32	6,85	78,52	0	28,65	20,98	298,97	284,38	0
J	81,83	7,54	12,94	37,12	3,35	65,53	609,86	24,17	11,76	26,64	0	21,63	15,93	124,58	140,64	3,08	10,07	7,56	88,49	10,48	8,41	5,59	177,05	2,97	30,67	10,07	496,26	390,46	0
K	0	9,98	12,14	40,66	3,67	72,91	1714	26,88	11,05	43,33	13,42	29,62	13,61	133,56	159,02	3,17	9,8	7,99	76,28	11,27	9,77	8,55	144,94	4,16	32,03	18,28	289,57	213,06	0

Tabelle 37: Probanden-Zytokine Zeitpunkt t1

Zeitpunkt t3	Zytokine in pg/ml																												
Proband	IL-1a	IL-1b	IL-10	IFN-a	IL-6	IL-12	RANTES	Eotaxin	IL-13	IL-15	IL-17	MIP-1a	GM-CSF	MIP-1b	MCP-1	IL-5	IFN-g	TNF-a	IL-1RA	IL-2	IL-7	IP-10	IL-2R	MIG	IL-4	IL-8	TNF-RH	TNF-RI	sRage
A	0	7,53	15,29	26,31	4,02	60,1	5060	23,5	17,57	26,54	9,69	31,68	11,48	119,28	75,72	2,77	7,98	6,63	59,82	6,46	8,57	10,12	151,94	6,1	27,58	18,37	0	0	0
B	0	4,05	14,5	24,64	2,96	88,01	4806	31,33	16,88	29,2	9,27	27,5	9,81	153,14	84,14	2,23	6,54	4,37	60,67	6,36	6,91	13,84	160,66	1,66	27,31	19,31	0	0	0
C	0	9,08	18,36	40,69	6	84,3	2399	31,12	21,12	42,9	11,71	34,93	12,69	43,81	156,71	3,67	9,09	7,4	79,22	7,12	10,94	9,4	129,56	11,19	32,07	18,14	0	0	0
D	0	8,43	15,79	30,33	3,26	78,11	12092	25,2	18,17	29,96	10,14	21,38	11,19	104,27	80,04	2,82	6,86	6,14	67,17	6,41	7,24	11,17	196,33	6,5	27,85	16,49	0	0	0
E	30	8,31	12,68	56,96	4,69	87,17	1803	37,04	11,89	37,3	0	28,8	17,34	222,14	257,8	2,8	12,04	8,16	91,57	10,51	42,31	6,96	132,86	7,86	33,85	6,37	209,53	374,26	5,3
F	0	9,08	18,71	33,82	3,89	74,46	2966	28,75	18,36	32,81	10,25	24,54	14,8	69,81	96,51	2,52	7,98	6,77	67,6	6,56	6,69	14,95	151,46	10,52	28,9	14,39	0	0	8,45
G	0	14,14	15,49	35,15	4,07	81,53	3285	27,86	17,78	40,23	10,69	31,81	11,93	106,87	105,29	2,52	8,39	7,19	73,36	7,1	6,25	11,22	95,2	6,9	30,15	14,62	0	0	0
H	67,19	7,29	12,55	46,33	4,07	86,97	1355	22,5	11,05	23,97	15,27	26,48	15,31	251,42	130,18	3,11	10,21	8,25	79,32	11,27	21,79	5,58	83,75	4,41	32,82	13,41	288,4	255,24	6,85
J	46,44	6,9	13,67	45,59	3,85	66,19	727,12	27,76	11,89	29,48	3,35	24,1	16,74	79,18	138,78	3,45	11,31	8,16	74,77	11,24	16,49	5,02	141,49	5,67	32,43	9,04	375,58	309,18	0
K	15,74	11,58	11,54	43,72	3,3	73,39	1508	21,99	11,21	50,42	15,27	34,99	13,16	234,94	120,25	3,05	9,8	7,99	86,96	12,16	4,52	4,83	148,96	2,97	33,59	23,36	248,6	200,72	0

Tabelle 38: Probanden-Zytokine Zeitpunkt t2

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, dass die Dissertation von mir selbstständig angefertigt wurde und alle von mir genutzten Hilfsmittel angegeben wurden.

Ich erkläre, dass die wörtlichen oder dem Sinne nach anderen Veröffentlichungen entnommenen Stellen von mir kenntlich gemacht wurden.

Berlin, den

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. N. Roewer für die Überlassung des Themas. Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Elmar-Marc Brede möchte ich für die Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit danken. Ohne die tatkräftige Unterstützung des gesamten Teams des Schmerzzentrums des Universitätsklinikums Würzburg wäre der reibungslose Ablauf der Studie nicht realisierbar gewesen. An dieser Stelle vielen Dank für die engagierte Hilfe.

Weiterhin möchte ich mich für die Kooperation und gute Zusammenarbeit bei allen beteiligten Mitarbeitern der Arbeitsgruppen von Frau Prof. Stopper aus dem Institut für Toxikologie und Frau Prof. Waaga-Gasser aus dem Labor der molekularen Onkoimmunologie der chirurgischen Klinik I bedanken.

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich für die Unterstützung, Korrekturen und Hilfestellung bei Fragen danken.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Familienname: Samwer
Vornamen: Charlotte Sigrid Hildegard