



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg  
Fakultät Life Sciences

Studiengang Ökotrophologie

## **Bachelorarbeit**

# **Der Einfluss der mediterranen Diät auf den Verlauf und die Symptomatik der Multiplen Sklerose**

- Eine systematische Literaturrecherche -

vorgelegt von

**Jan-Niklas, Knopp**



Erstprüferin: Prof. Dr. Sybille Adam (HAW Hamburg)

Zweitprüferin: Prof. Dr. Annegret Flothow (HAW Hamburg)

Hamburg, der 04. April 2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>II</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>III</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>IV</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>IV</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>- 1 -</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>- 1 -</b>
<b>1. THEORETISCHER HINTERGRUND</b> .....	<b>- 2 -</b>
1.1 MULTIPLE SKLEROSE .....	- 2 -
1.1.1 Daten und Fakten zu Multiple Sklerose .....	- 2 -
1.1.2 Diagnose .....	- 4 -
1.1.3 Prognose .....	- 6 -
1.1.4 Pathophysiologie.....	- 8 -
1.1.5 Therapie .....	- 9 -
1.2 ERNÄHRUNG UND IMMUNOLOGIE .....	- 10 -
Darm-Hirn-Achse.....	- 11 -
1.3 MEDITERRANE DIÄT (MeD) .....	- 13 -
1.3.1 Definition der MeD.....	- 13 -
1.3.2 Die ernährungsphysiologische Bedeutung der MeD.....	- 13 -
1.4 ZUSAMMENFASSUNG UND FORSCHUNGSFRAGE.....	- 18 -
<b>2. METHODIK</b> .....	<b>- 19 -</b>
2.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	- 19 -
2.2 VORGEHEN BEI DER RECHERCHE .....	- 21 -
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>- 21 -</b>
3.1 STUDIE I.....	- 23 -
3.1.1 Beschreibung.....	- 23 -
3.1.2 Studienpopulation.....	- 23 -
3.1.3 Studienaufbau.....	- 23 -
3.1.4 Ergebnisdarstellung .....	- 24 -
3.2 STUDIE II.....	- 26 -
3.2.1 Beschreibung.....	- 26 -
3.2.2 Studienpopulation.....	- 26 -
3.2.3 Studienaufbau.....	- 26 -
3.2.4 Ergebnisdarstellung .....	- 27 -
<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>- 28 -</b>

4.1 ERGEBNISDISKUSSION.....	- 29 -
4.2 METHODENDISKUSSION.....	- 32 -
<b>5. SCHLUSSFOLGERUNG.....</b>	<b>- 33 -</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>- 34 -</b>
<b>7. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....</b>	<b>- 42 -</b>
<b>8. ANHANG.....</b>	<b>- 43 -</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ALA =  $\alpha$ -Linolensäure

BS = Ballaststoffe

DHA = Docosahexaensäure

DII = dietary inflammatory index

EAE = experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis

EDSS = extended disability status scale

EVOO = Extra Virgin Olive Oil

EPA = Eicosapentaensäure

GBA = Darm-Hirn-Achse

GmMeD = Gruppe modifizierte, mediterrane Diät

GtiD = Gruppe traditionell, iranische Diät

IG = Interventionsgruppe

IS = Immunsystem

KIS/CIS = klinisch isoliertes Syndrom

LA = Linolsäure

MACFIMS = Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis

MANCOVA = multivariate analysis of covariates

MHC = Haupthistokompatibilitätskomplex

MS = Multiple Sklerose

MeD = mediterrane Diät

mMed = modifizierte mediterrane Diät

MSQL54 = Multiple Sclerosis Quality of Life-54-Komposit-Scores

MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composite

MSIS29 = Multiple-Sklerose-Auswirkungsskala-29

MFIS = modified fatigue impact scale

MUFA = einfach ungesättigte Fettsäuren

MRT = Magnetresonanztomographie

NIG = Nicht-Interventionsgruppe

NFI-MS = Neurological Fatigue Index-MS  
 PUFA = mehrfach ungesättigte Fettsäuren  
 PPMS = primary progressive multiple sclerosis  
 RCT = randomised controlled Trial  
 RRMS = relapsing remitting multiple sclerosis  
 SFA = gesättigte Fettsäuren  
 SCFA = kurzkettige Fettsäuren  
 SPMS = secondary progressive multiple sclerosis  
 ZNS = zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Weltweite Prävalenz der Multiplen Sklerose im Jahr 2020 .....	- 3 -
Abbildung 2 Bereiche der Läsionen bei einer MS .....	- 5 -
Abbildung 3 Gegenüberstellung der Beschreibungen von 1996 & 2013 für progrediente MS. Quelle: (Lublin F. D., et al., 2013).....	- 6 -
Abbildung 4 Gegenüberstellung der Beschreibungen der Krankheitsverläufe von 1996 und 2013 für schubförmige MS.....	- 7 -
Abbildung 5 Möglicher Entzündungsablauf bei MS .....	- 9 -
Abbildung 6 Wege, über die die Ernährung unsere Gesundheit beeinflussen kann: (A) den Stoffwechsel unserer Zellen und (B) die Population und Diversität unseres Darmmikrobioms; Quelle (Paolo & Rossano, 2015) .....	- 11 -
Abbildung 7 Systematische Ansicht der Kommunikationswege der GBA. ....	- 12 -
Abbildung 8 Einfluss nutritiver n-3- und n-6-Fettsäuren auf die Immunfunktion.....	- 14 -
Abbildung 9 Wirkungen von Ballaststoffen im Magen-Darm-Trakt.....	- 17 -
Abbildung 10 Research Flow Diagramm.....	- 21 -

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Symptommhäufigkeit .....	- 4 -
Tabelle 2 Ballaststoffgehalt verschiedener Mehltypen .....	- 16 -
Tabelle 3 Ballaststoffgehalt verschiedener Gemüse- und Obstsorten.....	- 17 -
Tabelle 4 Inhaltsstoffe von pflanzlichen Lebensmittelgruppen .....	- 18 -
Tabelle 5 Ein- und Ausschlusskriterien nach PICOS .....	- 19 -
Tabelle 6 PICO-Schema Studiendarstellung.....	- 22 -
Tabelle 7 Ergebnisse der klinischen Messungen.....	- 25 -
Tabelle 8 Veränderung der Lebensmittelaufnahme über Studienzeitraum.....	- 26 -
Tabelle 9 Ergebnisse der klinischen Messungen.....	- 28 -
Tabelle 10 DII-Wert.....	- 28 -

## Zusammenfassung

**Theoretischer Hintergrund:** Bei Multipler Sklerose (MS) handelt es sich um die weltweit am häufigsten vorkommende, nicht ansteckende, chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems. Es wird versucht die Erkrankungsaktivität mit hochdosierten Gaben von Kortison und immunmodulierenden Medikamenten zu kontrollieren. Die Pathogenese ist Gegenstand aktueller Forschung. Eine Heilung ist nach heutigem Wissensstand nicht möglich. Parallel dazu findet ein Paradigmenwechsel in der systemischen Sichtweise der Darm-Hirn-Achse statt. In ihren Mechanismen wird die Entstehung und Manifestation vieler Krankheiten des zentralen Nervensystems vermutet. Die mediterrane Ernährung (MeD) ist seit den 60-ern Gegenstand der Forschung. Seitdem wurde ihr mehrfach eine positive Wirkung auf die Gesundheit und das Darmmikrobiom nachgewiesen. Daraus ergibt sich die Frage, wie sich eine MeD auf den Verlauf und die Symptomatik der MS auswirken kann.

**Methode:** Um der Frage nachzugehen, wurde auf „Pubmed“ eine systematische Literaturrecherche nach heutigen wissenschaftlichen Standards durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die Studien von Ilana Katz Sand et al., 2019 und Jalal Bohlouli et al., 2021 konnten durch eine Intervention mit einer modifizierten Form der MeD jeweils eine signifikante Reduzierung des Erschöpfungssyndroms in Patient:innen mit MS feststellen. Der Konsum von Lebensmitteln und Nährstoffen, die sich günstig auf Entzündungen auswirken, hat sich in den Interventionsgruppen signifikant verbessert. Außerdem wurde eine Verbesserung des expanded disability score erreicht. Weitere Parameter blieben ohne Veränderung.

**Diskussion:** Die Ergebnisse sind vielversprechend. Weitere Studien mit hochwertiger Methodik und unabhängigen Messmethoden sind notwendig, um die Wirksamkeit und Wirkweise des Einflusses von Ernährungsinterventionen auf die Symptomatik und den Verlauf von MS zu untersuchen.

## Abstract

**Theoretical background:** Multiple sclerosis (MS) is the most common non-contagious, chronic inflammatory autoimmune disease of the central nervous system worldwide. Attempts are made to control the disease activity with high doses of cortisone and immunomodulatory drugs. The pathogenesis is the subject of current research. A cure is not possible according to current knowledge. Parallely, a paradigm shift is taking place in the systemic view of the gut-brain axis. The origin and manifestation of many diseases of the central nervous system is suspected in its mechanisms. The Mediterranean diet (MeD) has been the subject of research since the 60s. Since then, it has been repeatedly proven to have a positive effect on health and the intestinal microbiome. This raises the question of how a MeD can affect the course and symptomatology of MS.

**Methods:** To address the question, a systematic literature search was performed on "Pubmed" according to current scientific standards.

**Results:** The studies by Ilana Katz Sand et al, 2019 and Jalal Bohlouli et al, 2021 each found a significant reduction in fatigue syndrome in patients with MS through intervention with a modified form of MeD.

Consumption of foods and nutrients beneficial for inflammation significantly improved in the intervention groups. In addition, an improvement in the expanded disability score was achieved. Other parameters remained without change.

**Discussion:** The results are promising. Further studies with high quality methodology and independent measurement methods are needed to investigate the efficacy and mode of action of the influence of nutritional interventions on the symptomatology and course of MS.

## 1. Theoretischer Hintergrund

Im nachfolgenden Kapitel werden grundlegende Informationen dargestellt, um die in der systematischen Literaturrecherche verfolgte Fragestellung in einen wissenschaftlichen Bezug zu setzen. Aus den Informationen wird am Ende des Kapitels eine Forschungslücke und damit zusammenhängende Fragestellung abgeleitet.

### 1.1 Multiple Sklerose

#### 1.1.1 Daten und Fakten zu Multiple Sklerose

Bei Multipler Sklerose (MS) handelt es sich um die weltweit am häufigsten vorkommende, nicht ansteckende, chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems. Bei einer Autoimmunerkrankung handelt es sich um eine entartete Immunreaktion, bei der das Immunsystem (IS) körpereigene Zellen angreift und zerstört (Sudowe, 2021). Die Schutzschicht von Nervenfasern und -zellen des Gehirns und des Rückenmarks nennt man Myelinschicht. Sie wird bei MS-Patientinnen durch das IS angegriffen, wodurch Entzündungen entstehen und die Nervenfasern freigelegt, also demyelinisiert werden. Die Weiterleitung von Impulsen durch die Nerven wird durch diese Schädigung stark beeinträchtigt. In der medizinischen Fachsprache spricht man von "Encephalomyelitis disseminata", was etwa "verstreute Hirn- und Rückenmarksentzündung" bedeutet. Als Folge kann es bei Patient:innen zu Lähmungserscheinungen und zu einer eingeschränkten Koordinationsfähigkeit der Muskulatur, als auch zu einer verminderten geistigen Leistungsfähigkeit und Depressionen kommen. (Wiendl, 2022) Die Ausprägung der MS ist heterogen, so ist bei milder Ausprägung, gerade im Anfangsstadium eine Beeinträchtigung im Alltag kaum spürbar. Bei einem schweren, fortgeschrittenen Verlauf hingegen kann die körperliche und psychische Gesundheit erheblich betroffen sein. Der Krankheitsverlauf kann verschiedene Ausprägungen haben und sich über die Zeit der Erkrankung verändern. (Hemmer, Borsany, Ziegler, & van Eys, 2021) Meist treten die ersten Symptome im Alter von 20 bis 40 Jahren auf. Ersterkrankungen werden mittlerweile aber immer häufiger auch schon bei Kindern, Jugendlichen und nach dem 45. Lebensjahr festgestellt. MS ist die häufigste neurologische Erkrankung, die im jungen Erwachsenenalter zu einer bleibenden Behinderung und vorzeitiger Berentung (etwa ein Drittel der Patient:innen) führt und einer der häufigsten neurologischen Erkrankungen junger Erwachsener. (Wiendl, 2022)

Weltweit leiden über 2,5 Millionen Menschen an Multipler Sklerose, wovon etwa 700.000 Patient:innen in Europa leben. Die Prävalenz ist in den nördlichen Breitengraden höher und beträgt in Europa allgemein 8-10/100.000 Einwohner. Frauen sind, mit 59-74%, signifikant häufiger betroffen als Männer. (Weih, et al.,

2019) Die Inzidenz beträgt 3-6/100.000 Einwohner/ Jahr, mit einer zunehmenden Tendenz. In Deutschland wurde vom Zentralinstitut für Kassenärztliche Versorgung ein Anstieg der MS-Patienten im Jahr 2009 von 172.000 auf 223.000 im Jahr 2015 beschrieben (Holstiege, Steffen, Goffrier, & Bätzing, 2017).

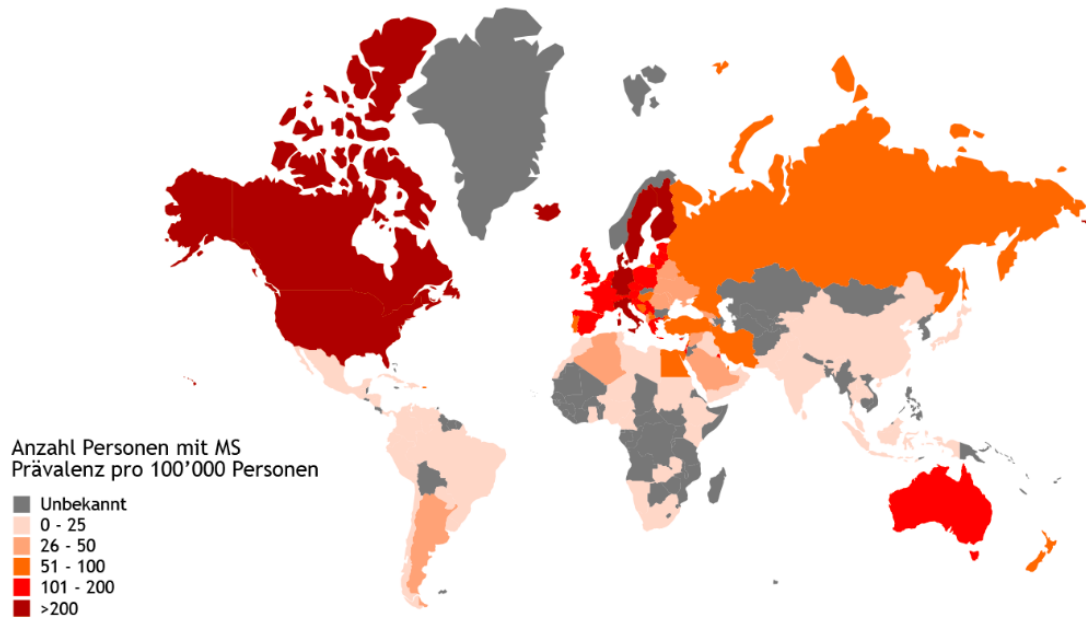


Abbildung 1 Weltweite Prävalenz der Multiplen Sklerose im Jahr 2020

Quelle (atlasofms.org, 2023)

Aus einer Beschreibung von MS-Basisdaten aus Deutschland aus dem Jahr 2020 lassen sich folgende Symptome der Häufigkeit nach festhalten:

Tabelle 1 Symptommhäufigkeit

	Symptom	Vorkommen bei Patienten in Prozent (%)
1	Fatigue <sup>1</sup>	96
2	Spastik <sup>2</sup>	31
3	Miktionsstörungen <sup>3</sup>	16
4	Ataxie Tremor <sup>4</sup>	16
5	Schmerzen	15
6	Kognitive Störung	13
7	Depression	16
8	Okulomotorikstörung <sup>5</sup>	7
9	Defaekationsstörung	3
10	Sex.Funktionsstörung	1
11	Dysarthrie / Dysphonie <sup>6</sup>	2
12	Dysphagie <sup>7</sup>	1
13	Feinmotorikstörung	4

<sup>1</sup>Fatigue: Erschöpfungsgefühl, bei dem sich auch nach einer Erholungsphase keine Besserung einstellt (Deutsche-Fatigue-Gesellschaft, 2022); <sup>2</sup>Spastik: die krankhafte Erhöhung der Muskelspannung, mit Verkrampfungen der Gliedmaßen als Folge (Stadler-Linn, 2023); <sup>3</sup>Miktionsstörungen: Verlust der Blasenkontrolle; <sup>4</sup>Ataxie Tremor: unfreiwillige, rhythmische Muskelbewegung (Messmer Ucceli, 2009); <sup>5</sup>Okulo-motorikstörung: Störung der Augenmuskulatur (Messmer, 2021); <sup>6</sup>Dysarthrie/Dysphonie: Sprachstörungen (Cohen, Elackattu, Noordzij, Walsh, & Langmore, Otolaryngol Clin North Am); <sup>7</sup>Dysphagie: Schluckstörung (Triggs & John, 2019)

Quelle ( Weih, et al., 2019)

### 1.1.2 Diagnose

Die Diagnose erfolgt über ein Ausschlussverfahren nach dem Schema der McDonald-Kriterien. Hier werden über verschiedene Tests andere Erkrankungen ausgeschlossen und Testergebnisse zugeordnet. Eine Anamnese mit neurologischen Beschwerden wie Gefühls-, Bewegungs-, Seh-, Blasen- oder Mastdarmstörungen oder Störungen der geistigen Fähigkeiten sind Grundlage jeder weiteren Untersuchung. Der nächste Schritt zur Diagnose besteht aus dem Aufspüren, der durch eine Entzündung entstandenen Läsionen im Gehirn und dem Rückenmark der Patient:innen, welche in standardisierten Bereichen (siehe Abbildung 2) durch Sequenzen mit dem bildgebenden Verfahren Magnetresonanztomographie (MRT) sichtbar gemacht werden. Für eine MS-Diagnose müssen bei der Analyse, der auf den MRT-Bildern entdeckten Läsionen, die Kriterien der „räumlichen“ und „zeitlichen Dissemination“ erfüllt sein. Das bedeutet, dass die Läsionen in bestimmten Regionen des Gehirns und des Rückenmarks verteilt sein müssen und für den Fall der schubförmigen MS, neue Läsionen im Vergleich zu vorherigen



Untersuchungen auftreten oder aktive Läsionen neben älteren sichtbar werden. Zur Sichtbarmachung wird ein bestimmtes Kontrastmittel verwendet, das aktive Läsionen hervorhebt (siehe Abbildung 2). (Thompson, et al.)

Es gibt verschiedene Erkrankungen, die Läsionen im Gehirn verursachen können. Als MS-typisch gelten diese nur, wenn sie in ganz bestimmten Bereichen des zentralen Nervensystems liegen. In Abbildung 2 in Grün zu sehen, kortikal/juxtakortikal (in oder an der Grenze zur Hirnrinde), in Pink periventrikulär (an die Seitenventrikel grenzend), in Blau infratentoriell (Hirnstamm und Kleinhirn) und in Orange spinal (Rückenmark). Die Ventrikel, natürliche Hohlräume im Inneren des Gehirns, sind in Gelb hinterlegt.

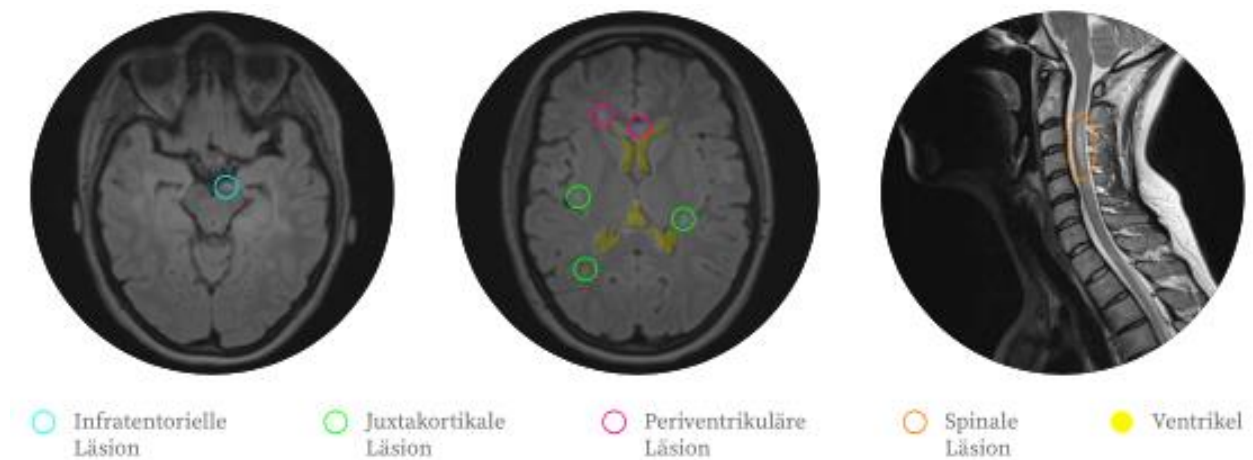


Abbildung 2 Bereiche der Läsionen bei einer MS

Quelle: (Hemmer, Borsany, Ziegler, & van Eys, 2021)

Ein weiterer, wichtiger Test ist die Untersuchung des Nervenwassers der Patient:innen. Das Nervenwasser wird auf Entzündungszellen und Antikörper untersucht. Entzündungszellen sind isolierte, oligoklonale Banden. Isolierte, oligoklonale Banden sind Eiweiße, die durch den autoimmunen Entzündungsprozess im zentralen Nervensystem entstehen und bei einem Großteil aller Patient:innen mit MS vorliegen. Ihr Vorhandensein ist ein Beweis für einen chronischen Autoimmunprozess im zentralen Nervensystem. Im Blut der Patient:innen wird nach Borrelien und Syphilis-Erregern gesucht, um auszuschließen, dass es sich um eine Infektion mit ebendiesen Erregern handelt, da sie MS-ähnliche Symptome hervorrufen können. Sind die Blutuntersuchungen demnach auffällig, werden weitere Tests durchgeführt und das Nervenwasser auf die Erreger untersucht. Um eine Demyelinisierung der Nerven nachzuweisen werden die Nerven auf ihre Leitfähigkeit überprüft. Dabei werden elektrische Potentialänderungen in stimulierten Hirnarealen gemessen, die evozierten Potentiale. Es werden visuell evozierte Potentiale gemessen, bei dem der Sehnerv beurteilt wird, somatisch evozierte Potentiale, bei denen die peripheren Nervenbahnen beurteilt werden und motorisch evozierte Potentiale zur Beurteilung des cortikospinalen Trakts, das sind die Nervenbahnen, die für willkürliche Bewegungen verantwortlich sind. (Thompson, et al.)

### 1.1.3 Prognose

Ein Schub ist definiert als das Auftreten oder Wiederauftreten von neurologischen Beschwerden wie Krabbeln, Lähmungen, oder Sehstörungen, die mindestens 24 Stunden lang anhalten und in einem Abstand von mindestens 30 Tagen voneinander auftreten (Polman & Rudick, 2010).

MS wird traditionell in drei Verlaufsformen unterteilt (Lublin & Reingold, 1996):

1. RRMS (relapsing remitting MS): Die schubförmige remittierende Verlaufsform, bei der sich die Symptome, die beim schubhaften Auftreten, ganz oder zum Teil wieder zurückbilden.
2. SPMS (secondary progressive MS): Die sekundär progrediente Verlaufsform, die ebenfalls in Schüben voranschreitet, aber bei der sich der Gesundheitszustand zwischen den Schüben progressiv verschlechtert. Die RRMS kann in diese Form übergehen.
3. PPMS (primary progressive MS): Die primär progrediente Verlaufsform schreitet nicht in Schüben, sondern chronisch voran. Diese Verlaufsform ist die seltenste Form.

Im Jahr 2013 wurden die Verlaufsformen aktualisiert. Die Formen wurden mit zusätzlichen Bezeichnungen in aktiv/nicht aktiv und progredient aktiv/ nicht progredient aktiv eingeteilt. (Siehe Abbildung 3) Eine weitere Neuerung besteht aus der Ergänzung um die Kategorie des klinisch, isolierten Syndroms (KIS/CIS), bei dem es sich um die mutmaßlich erste Manifestation einer MS handelt. KIS ist durch einen Schub charakterisiert, welcher mit einem neurologischen Defizit auftritt, bei dem Läsionen im MRT sichtbar sind. Die zeitliche Dissemination der Läsionen fehlt zur MS-Diagnose (siehe Abbildung 4). (Lublin F. D., et al., 2013)

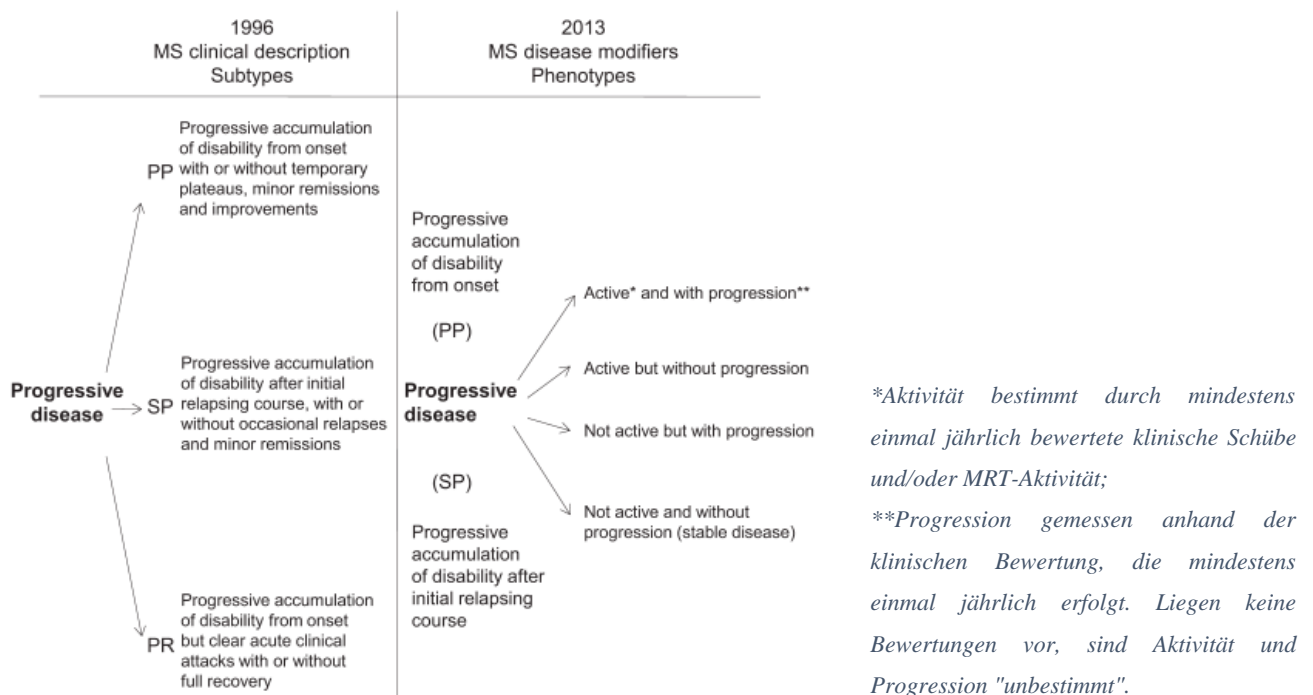


Abbildung 3 Gegenüberstellung der Beschreibungen von 1996 & 2013 für progrediente MS. Quelle: (Lublin F. D., et al., 2013)

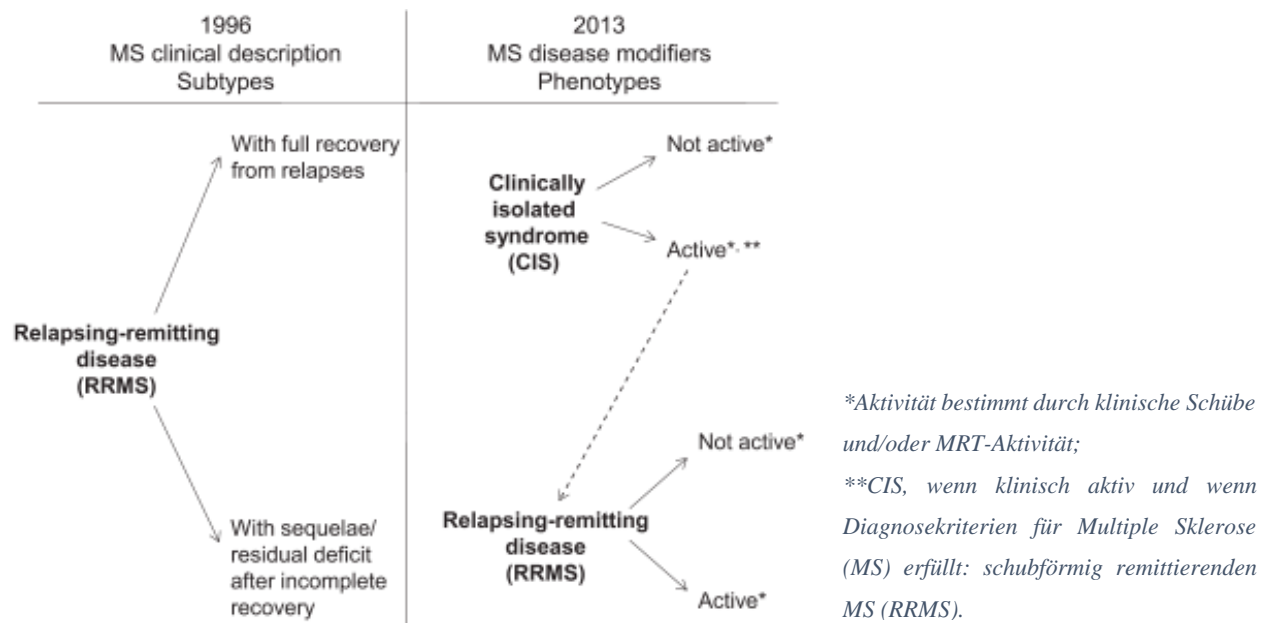


Abbildung 4 Gegenüberstellung der Beschreibungen der Krankheitsverläufe von 1996 und 2013 für schubförmige MS.

Quelle: (Lublin & Reingold, 1996)

Der individuelle Verlauf der MS lässt sich nicht vorhersagen. Es gibt jedoch prognostische Faktoren, die im Folgenden kurz vorgestellt werden sollen. Als prognostisch günstiger Faktor wird eine Diagnose vor dem 35 Lebensjahr angesehen. Dabei wird als prognostisch positiv angesehen, wenn die Symptome in der Anfangszeit monosymptomatisch und dann in Form von Sensibilitätsstörungen, also Empfindungsstörungen wie einem veränderten Tastsinn vorliegen. Als ungünstig werden polysymptomatische Manifestierungen angesehen, besonders das Auftreten von sich früh bemerkbar machenden motorischen und zerebellären Symptomen, wie Gleichgewichtsstörungen. Schübe, die nur wenige Tage andauern, stehen für eine bessere Prognose als lange über einige Wochen anhaltende Schübe. Eine niedrige Schubfrequenz ist vorteilhafter für die Prognose als eine hohe Schubfrequenz. Dabei ist die Rückbildung der Symptome nach einem Schub ein gutes Zeichen. Die Diagnose mit der Verlaufsform der primär progredienten MS, bei der das Voranschreiten der Krankheit chronisch verläuft, führt zu einer negativen Prognose. Wird bei der Diagnose mittels MRT eine hohe, initiale Läsionenlast festgestellt, gilt das als Zeichen für eine negative Prognose. Ein weiteres Zeichen für eine negative Prognose sind pathologische Befunde bei den Messungen der evokierte Potentiale. (Hemmer B., 2021) Zu Beginn der Erkrankung haben Menschen mit MS durchschnittlich alle zwei bis drei Jahre einen Schub, im Verlauf der Erkrankung nimmt die Schubrate immer weiter ab. Weniger als 10 % erreichen einen EDSS von 6,0 (Notwendigkeit einer Gehhilfe, um einen Weg von 100 m ohne Rast zu bestreiten (Kurtzke, 1983)) nach 10 oder 16 Jahren (Tintore, et al., 2015). 30 Jahre nach Diagnose erhielten in der Vergangenheit weniger als 40% der Patienten einen EDSS von 6,0 oder höher (Chung, et al., 2019).

#### 1.1.4 Pathophysiologie

Die Pathogenese der MS ist bis heute nicht gänzlich geklärt. Es wird allerdings vermutet, dass es sich bei den Ursachen für den Ausbruch der Erkrankung, um eine Kombination aus genetischer Prädisposition und dem Einwirken von Umwelteinflüssen handelt. Zu den Umweltfaktoren gehören mit hohem Evidenzgrad ein geringer Serum-Vitamin-D-Spiegel, das Leben im nördlichen Breitengrad, der Konsum durch Rauchen von Tabak, eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus als auch die Fettleibigkeit im Jugendalter (Olsson, Barcellos, & Alfredsson, 2017). Der Verzehr von Fetten aus Milch und von rotem Fleisch wurden als weitere Umweltfaktoren in Betracht gezogen (Arganoff & Goldberg, 1974).

Bei Autoimmunerkrankungen wie der MS wird der Ursprung der Pathogenese im Immunsystem (IS) der Erkrankten vermutet. Die Anforderungen an das IS sind vielfältig und komplex. Die Aufgabe des IS liegt darin, Fremdorganismen wie Viren, Pilze, Bakterien und Parasiten effektiv abzutöten. Gleichzeitig ist das Immunsystem für das Aufspüren und unschädlich machen virusinfizierter und entarteter Zellen verantwortlich. Damit sich das IS nicht gegen gesunde, körpereigene Zellen richtet, hat die Evolution diverse Kontrollmechanismen entwickelt. (Sudowe, 2021) Das Immunsystem besteht vereinfacht dargestellt aus zwei wesentlichen Hauptkomponenten. Der angeborenen, unspezifischen Immunreaktion, welches unter anderem aus Makrophagen (Fresszellen) besteht und als erste Verteidigungslinie auf Erreger reagiert und der erworbenen, spezifischen Immunreaktion, welches unter anderem aus T-Lymphozyten und B-Lymphozyten besteht. Diese T-Lymphozyten reagieren nur auf spezifische Antigene, welche ihnen zuvor von Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) präsentiert werden. Beim MHC handelt es sich um einen Genkomplex, der Antigene kodiert. Die Lymphozyten werden vom MHC mit den Antigenen programmiert und auf die Erreger scharf gestellt.

Eine Hypothese zur Pathogenese von MS ist, dass die T-Lymphozyten peripher (nicht im zentralen Nervensystem (ZNS)) von den MHC für die Peptide der Myelinschicht scharf gestellt werden und durch einen Fehler nicht an Ort und Stelle durch die Kontrollmechanismen wieder unschädlich gemacht werden. Stattdessen werden sie in die Blutbahn entlassen. Wenn die scharf gestellten T-Lymphozyten die Blut-Hirnschranke überwinden und auf Oligodendrozyten, die Myelinschicht treffen, reagieren sie immuntypisch, indem sie eine Entzündungskaskade auslösen (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, 2023). Eine weitere Hypothese lautet, dass MS-Patienten mit einem Erreger infiziert sind, der molekulares Mimikry anwendet, um das Immunsystem seiner Wirte zu unterwandern. Bei der molekularen Mimikry ahmen die Erreger körpereigener Antigene nach. Das führt dazu, dass der Körper den Erreger zunächst nicht angreift. Doch scheint das Immunsystem irgendwann die körpereigene Toleranz aufzugeben oder der Kontrollmechanismus fehlerhaft zu arbeiten und die körpereigenen Stoffe anzugreifen (AMBOSS, 2023). Eine dritte Hypothese geht von einem unbekanntem, infektiösen Erreger im zentralen ZNS aus, wodurch eine sekundäre Einwanderung von T-Lymphozyten, angeregt wird (Hause & Oksenberg, 2006).

Als Folge der Einwanderung der Antikörper und der Bindung von T-Lymphozyten an die Myelinschicht wird eine Immunantwort ausgelöst (siehe Abbildung 5). Es kommt zu Entzündungen. Durch die Entzündungen werden die Myelinschichten zerstört, was zu einer schlechten Impulsübertragung der von den Myelinschichten eingeschlossenen Nerven und den MS-typischen Symptomen führt. Die Reperaturvorgänge der Myelinschichten, die Remyelinisierung, findet nur unvollständig statt. Als Folge können ganze Axome zerstört werden, was zu Neurodegeneration der angegriffenen Regionen führen und zur Manifestation der Symptome kann (Chang, Tourtellotte, Rudick, & Trapp, 2002).

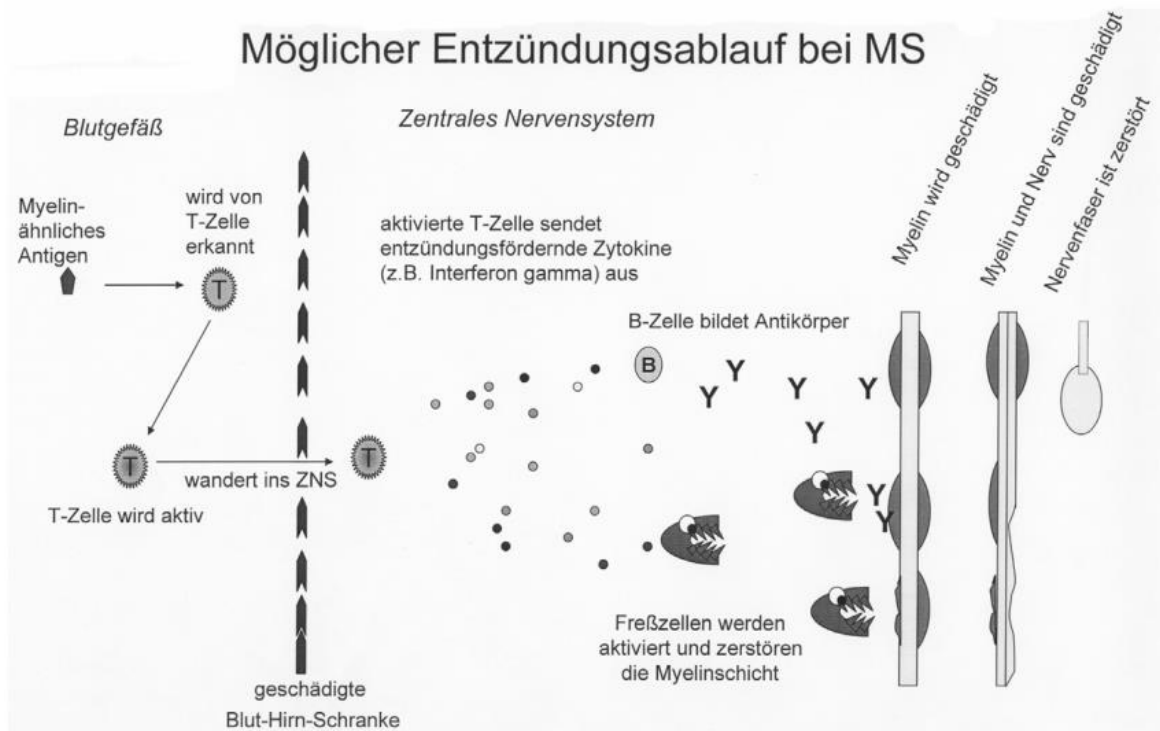


Abbildung 5 Möglicher Entzündungsablauf bei MS

Quelle (Lang, Rieg, Schreiber, & Kriebel, 2023)

### 1.1.5 Therapie

Eine Heilung der Krankheit ist nach jetzigem Wissensstand nicht möglich. Wohl kann aber bei einigen Patienten die Erkrankungsaktivität kontrolliert werden. So ist es ein gängiges Mittel, den Patient:innen bei einem aktiven Schub, hohe Dosen Kortison zu verabreichen. Die Studienlage für die sogenannte Kortisonstoßtherapie ist unzureichend. Bei nur etwa 25 % der Patient:innen kann der Schub eingedämmt werden. Daher muss im Anwendungsfall abgewogen werden, ob sich der Einsatz von Kortison lohnt. Hierbei liegt das Augenmerk auf der Schwere des Schubs und der Verträglichkeit von Kortison des/r Patient:in. (Hemmer B., 2021) Eine Behandlung mit Kortison weist zum Teil starke Nebenwirkungen auf wie Abgeschlagenheit, Fieber, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Depressionen, Hautrötungen und Defäkations- und Miktionsstörungen (Suhayl Dhib-Jalbut, 2009).

bleibt die Kortisonstoßtherapie erfolglos und sind die Einschränkungen im Alltag der Patient:innen durch den Schub groß, wird eine Eskalationstherapie in Erwägung gezogen. Hierbei werden über einen Zeitraum von 3 bis 5 Tagen etwa eine doppelte Menge Dosis Kortison wie zuvor verabreicht (etwa 2000 mg). Ein

weiterer Eskalationsschritt zur akuten Schubbehandlung bei unwirksamer Kortisonmedikation ist die Plasmapherese bzw. Immunadsorption (Hemmer B. , 2021). Die Plasmapherese und die Immunadsorption sind zwei breit eingesetzte Apheresetechniken. Dabei handelt es sich um medizinische Verfahren, die bestimmte krankheitserregende Bestandteile im Blut, im Falle von MS die autogenen Antikörper, mit einer Blutwäsche entfernen (Nisha, et al., 2013). Obwohl die Wirksamkeit der Plasmapherese und der Immunadsorption nicht zufriedenstellend nachgewiesen ist, findet sie Anwendung mit breitem Konsens (Keegan, et al., 2002), (Correia, et al., 2018).

Neben der Schubtherapie wird die Immuntherapie eingesetzt, um den Verlauf der MS zum Positiveren zu modifizieren. Mittlerweile sind zwanzig verschiedene Wirkstoffe in Form von Tabletten, Spritzen oder Infusionen für die Behandlung von MS zugelassen. Ihr Wirkort ist das Immunsystem der Patient:innen. Sie wirken sich entweder immunmodulierend oder immunsuppressiv auf das Immunsystem aus. Der genaue Wirkmechanismus der meisten Medikamente ist bei der Anwendung an Patient:innen mit MS noch nicht verstanden. Zusätzlich können einige Medikamente teilweise schwere Nebenwirkungen wie Haarausfall, erhöhte Leberwerte, Herpesinfektionen, Kopfschmerzen, Fieber oder weitere Immunerkrankungen auslösen. Einige Medikamente stehen unter dem Verdacht, bei längerer Einnahme Krebs auszulösen. Dennoch besteht Konsens, dass eine Immuntherapie frühestmöglich eingesetzt werden sollte, da sie im frühen Stadium am wirksamsten ist. Je älter der/die Patient:in, desto geringer die Wirksamkeit und desto höher das Risiko für Komplikationen. (Hemmer B. , 2021)

In Deutschland belaufen sich die Behandlungskosten von Patienten mit MS pro Jahr auf etwa 63.000 €. Die Behandlungskosten für einen Schub liegen bei etwa 2.500 €. ( Flachenecker, Kobelt, Berg, Capsa, & Gannedahl, 2017)

## 1.2 Ernährung und Immunologie

Die Bedeutung einer ausgewogenen und bedürfnisorientierten Ernährung für die Gesundheit ist allseits bekannt. Welche Rolle eine ausreichende Versorgung mit essenziellen Nährstoffen und verschiedenen Lebensmittelinhaltsstoffen wie sekundäre Pflanzenstoffe für die Funktionalität des Immunsystems spielt, ist Gegenstand aktueller Forschung im Forschungsgebiet der „Nutritional Immunology“. Diverse Ernährungsfaktoren unterschiedlicher Qualität und Quantität interagieren mit Enzymen, Transkriptionsfaktoren und Rezeptorsystemen menschlicher Zellen (siehe Abbildung 6). Dies kann spezifische Veränderungen des zellulären Stoffwechsels bewirken, welche Entzündungs- und Immunreaktionen modulieren und sich sowohl katabol als auch anabol auswirken können. (Desvergene, Michalik, & Wahli, 2006)



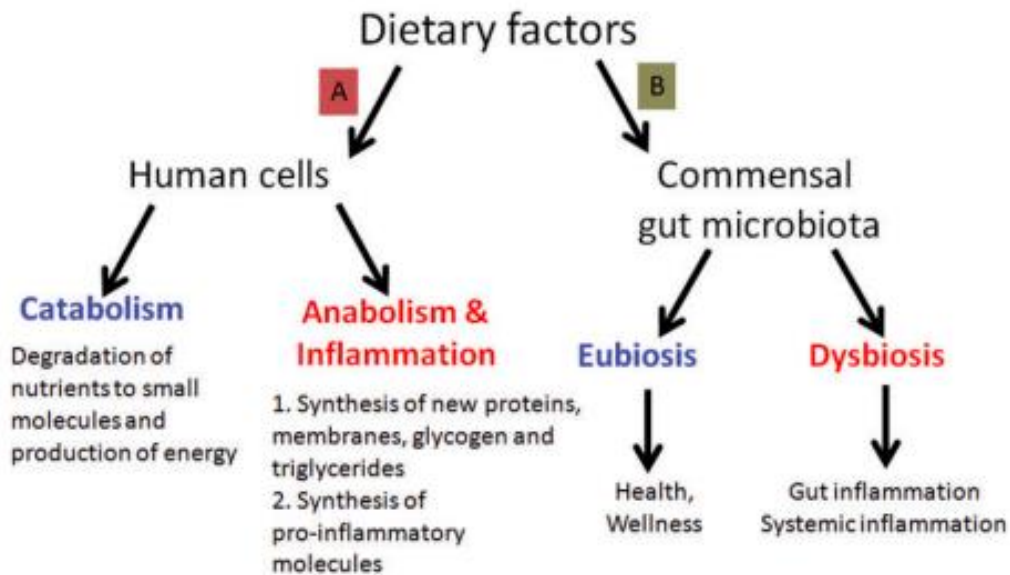


Abbildung 6 Wege, über die die Ernährung unsere Gesundheit beeinflussen kann: (A) den Stoffwechsel unserer Zellen und (B) die Population und Diversität unseres Darmmikrobioms; Quelle (Paolo & Rossano, 2015)

Das Darmmikrobiom ist so individuell wie der menschliche Fingerabdruck und wird unter anderem von den Ernährungsgewohnheiten seines Wirts beeinflusst. Gleichzeitig spielt das Mikrobiom mit durch Fermentation entstandene Metaboliten wie den kurzkettigen Fettsäuren eine zentrale Rolle für die Funktion des Immunsystems und Entzündungsvorgänge im Körper. Es ist weitläufig bekannt, dass eine klassisch westliche Diät, welche häufig reich an tierischen Proteinen und Fetten, gesüßten Getränken und raffinierten Kohlenhydraten ist, eine Dysbiose des Darmmikrobioms zu Folge haben kann. In der Dysbiose ist das Mikrobiom in ihrer Diversität dezimiert, vor allem an immunregulierenden Bakterienstämmen wie Firmicutes und Bacteroidetes. (Cani & Delzenne, 2009), (Wu, et al., 2011), (Lozupone, Stombaugh, Gordon, Jansson, & Knight, 2013) Eine dysbiotischer Darm ist trotz ihrer Entfernung zum ZNS mit entzündlichen Krankheiten des ZNS assoziiert, wie Alzheimer, Parkinson und MS, als auch psychiatrische Erkrankungen (Rutsch, Kantsjö, Ronchi, Wekerle, & Rojas, 2020). Bei MS-Patienten mit aktivem Schub wurde eine reduzierte Anzahl der Bakterienstämme Firmicutes und Bacteroidetes festgestellt (Oleskin & Shenderov, 2016). In der Darm-Hirn-Achse scheint für diesen Zusammenhang ein Mechanismus gefunden zu sein.

### Darm-Hirn-Achse

Die bidirektionale Interaktion zwischen Darm und Gehirn wird Darm-Hirn-Achse (GBA = gut-brain-axis) genannt. Durch intensive Forschung der letzten Jahre fand eine Verschiebung des Verständnisses der Rolle der GBA statt. Heute etabliert sich eine systembiologische Sichtweise des Mikrobioms und dem bidirektionalen Zusammenspiel zwischen Gehirn und Darm, einschließlich des Darm-assoziierten Immunsystems, des enterischen neuroendokrinen Systems und des Darmmikrobioms. (Mayer, Nance, & Chen, 2021) (siehe Abbildung 7) So werden Neurotransmitter wie Acetylcholine und Serotonin von Bakterienstämmen wie Lactobacillus, Bifidobacteria Enterococcus und Streptococcus produziert und haben einen direkten und indirekten Einfluss auf die Physiologie der menschlichen Zellen. Die genauen

regulatorischen Zusammenhänge sind nach wie vor nicht ausreichend erforscht. Auf dem Signalweg scheinen wichtige physiologische und homöostatische Funktionen, wie die Immunfunktion, reguliert zu werden (Osadchiy, Martin, & Mayer, 2019). Es wird angenommen, dass es bei einer Dysbiose (Ungleichgewicht des Darmmikrobioms) zu einer dysregulierten Kommunikation der GBA kommt. Mit einer dysregulierten GBA wird eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke assoziiert (Rutsch, Kantsjö, Ronchi, Wekerle, & Rojas, 2020).

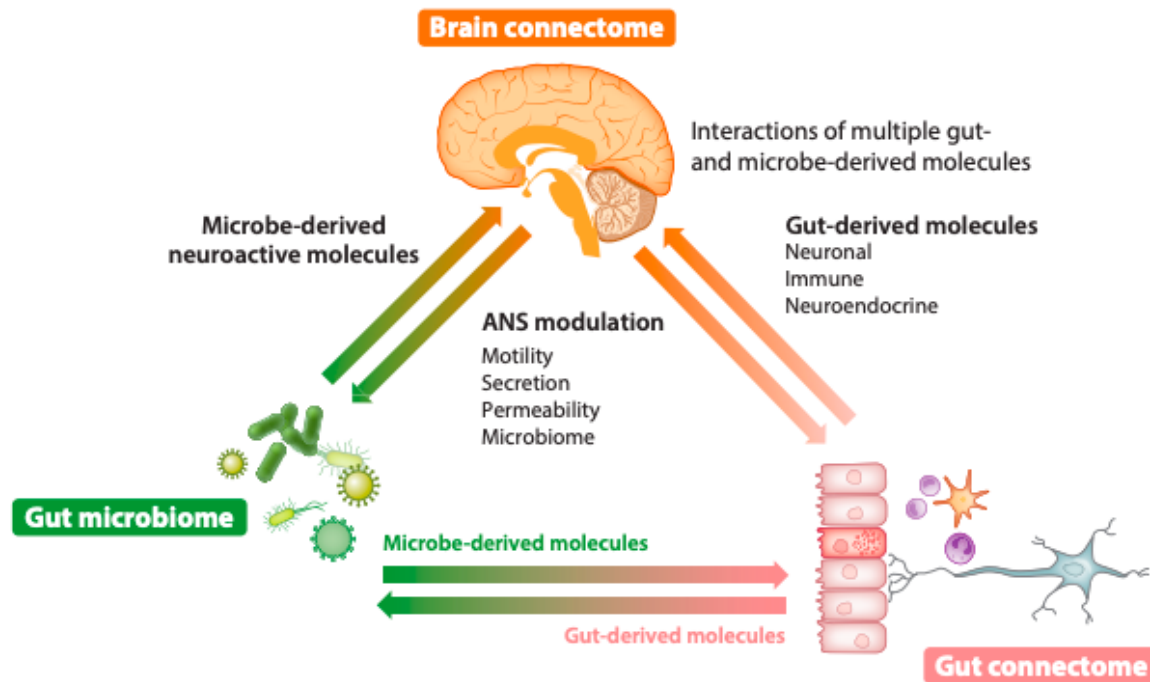


Abbildung 7 Systematische Ansicht der Kommunikationswege der GBA.

Quelle (Mayer, Nance, & Chen, 2021)

Eine durchlässige Blut-Hirnschranke steht unter Verdacht zur Entstehung von MS beizutragen (Ortiz, et al., 2014). Und eine Hypothese zum Übergang von der RRMS zur SPMS lautet, dass die Chronifizierung der Symptome durch Feedback-Loops in der Kommunikation der Darm-Hirn-Achse manifestiert wird (Kadowaki, Saga, Lin, Sato, & Yamamura, 2018). Bei einem Tierversuch wurden transgene Mäuse, deren T-Lymphozyten mit einem antigenspezifischen Rezeptor ausgestattet sind, der das Myelinautoantigen erkennt, in die Haltungform Keimfrei und Standardbedingungen eingeteilt. Bei den unter „Standardbedingungen“ gehaltenen Mäusen brach eine experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) aus, dabei handelt es sich um das Standardtiermodell für MS. Bei den keimfrei gehaltenen Mäusen brach keine EAE aus, bis sie mit der Darmflora der Mäuse, die unter Standardbedingungen gehalten wurden, besiedelt wurden. Das wird als eindeutiger Nachweis angesehen, dass die kommensale Darmflora eine Autoimmunaktivität im zentralen Nervensystem auslösen kann (Berer, et al., 2011).



## 1.3 Mediterrane Diät (MeD)

Das Interesse der MS-Patienten für potenzielle diätetische Ansätze zur Verbesserung ihrer Lebensqualität ist sehr groß (Brenton & Goldman, 2016). Die westliche Ernährungsform wird mit einem Dysbiom in Verbindung gebracht (Cani & Delzenne, 2009) (Wu, et al., 2011) (Lozupone, Stombaugh, Gordon, Jansson, & Knight, 2013). Wohingegen die mediterrane Ernährungsform (MeD) mit einem gesunden Darmmikrobiom assoziiert wird (Gosh, et al., 2020). Darüber hinaus geht von der MeD eine allgemeine gesundheitsfördernde Wirkung aus (Delgado-Lista, et al., 2022) (Jennings, et al., 2019) (Liu, et al., 2021).

### 1.3.1 Definition der MeD

Als „mediterrane Diät“ wird die Ernährungsweise der im Mittelmeerraum lebenden Menschen vor den 1960-er Jahren bezeichnet. Sie ist seitdem Gegenstand von zahlreichen wissenschaftlichen Studien. Erstmals werden ihre gesundheitlichen Vorteile in der „Sieben Länder Studie“, von Ancel Keys beschrieben. Dort wird die MeD in Zusammenhang gebracht, mit einem guten Gesundheitszustand bzw. einer geringen Prävalenz von Herz-Kreislauf-erkrankungen, Demenz, Dickdarmkrebs und Diabetes Mellitus Typ II der Bewohner der Mittelmeerregionen. (Antonia Trichopoulou, 2014) Es existiert heute keine allgemeingeltende Definition der MeD. Definitionen der MeD, die in den letzten Jahren in diversen Studien genutzt wurden, gehen in ihren Beschreibungen weit auseinander. Courtney Davis et.al. (2015) haben in einem Review Definitionen einiger Studien analysiert. Dabei haben sie herausgefunden, dass bei dem Verzehr von den angegebenen Lebensmitteln und deren Menge große Unterschiede vorliegen: Olivenöl im Spektrum von 15,7 mL bis 80 mL/ Tag, Hülsenfrüchte 5,5 g bis 60,5 g/ Tag, Gemüse 210 g bis 682 g/ Tag und bei Früchte 109 g bis 463 g/ Tag. Diskrepanzen dieser Art in den zuvor genannten Lebensmittelgruppen können sich unterschiedlich auf die Gesundheit auswirken (Menotti, et al., 1999). Flaminio Fidanza, 1991, beschreibt, dass in der klassischen MeD der Verzehr von Vollkorngetreideprodukten, Fisch, Hülsenfrüchten, kaltgepresstem und ungefiltertem Olivenöl (extra virgin olive oil = EVOO), Obst, Gemüse und nur wenig Fleisch und Wein vorherrschten. Im Folgenden sollen die ernährungsphysiologischen Vorteile der klassischen MeD auf Lebensmittelebene in einen aktuellen wissenschaftlichen Bezug gesetzt werden.

### 1.3.2 Die ernährungsphysiologische Bedeutung der MeD

Durch den geringen Konsum von Milchprodukten wie Käse und Fleisch enthält die MeD klassischerweise nur einen geringen Anteil gesättigter Fettsäuren (SFA). Im Gegenteil enthalten die Lebensmittel der MeD ungesättigte Fettsäuren maritimen und pflanzlichen Ursprungs. Ein hoher Anteil SFA in der Ernährung kann zu Fettstoffwechselstörungen und daraus resultierend, Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen (Wolfram, et al., 2015).

#### *Extra Virgin Olive oil*

Das in der MeD reichlich konsumierte EVOO besteht aus kaltgepresstem und ungefiltertem Olivenöl und ist ein Lieferant einfach ungesättigter Fettsäuren (MUFA). Es besteht zu 98-99 % aus Fettsäuren (FS), wobei die MUFA, Ölsäure einen Anteil von 55 % bis 83 %, je nach Sorte, der Gesamtfettsäuren ausmacht.

(Yahfoufi, Alsadi, Jambi, & Matar, 2018) Ölsäure wird mit einer Reihe gesundheitlicher Vorteile, wie dem Schutz vor Darmgeschwüren und dem Senken des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung gebracht (Sandra Martín-Peláez, 2015).

Das Verhältnis der mehrfach ungesättigten, essenziellen Fettsäuren  $\Omega$ -6 zu  $\Omega$ -3 liegt bei EVOO in der Regel bei 10:1 (Yahfoufi, Alsadi, Jambi, & Matar, 2018). Das  $\Omega$ -6 zu  $\Omega$ -3-Verhältnis hat bei nutritiv zugeführten Fettsäuren eine große physiologische Bedeutung. Über einen Stoffwechselweg werden aus  $\Omega$ -6 und  $\Omega$ -3 FS verschiedene Eicosanoide synthetisiert. Eicosanoide sind Gewebsmediatoren oder auch Lokalhormone und sind an einer Reihe physiologischer und pathologischer Prozesse im Körper beteiligt, wie der Entzündungsregulation, der Blutgerinnung und der Vasodilation (Veränderung des Blutgefäßdiameter). (Calder, Eicosanoids, 2020) Aus  $\Omega$ -3 FS wie  $\alpha$ -Linolensäure (ALA) wird auf dem Stoffwechselweg Eicosapentaensäure (EPA) synthetisiert, bevor es schließlich weiter zu Eicosanoiden wie den Leukotrienen  $B_5$  und den Serie-3-Prostaglandinen, verstoffwechselt wird, welche entzündungshemmend wirken und die Immunfunktion verbessern. Aus  $\Omega$ -6 FS, wie Linolsäure (LA) hingegen, wird auf dem Stoffwechselweg Arachidonsäure (AA) synthetisiert, bevor es weiter zu Eicosanoiden wie den Leukotrienen  $B_4$  und den Serie-1 und 2-Prostaglandine, verstoffwechselt wird, welche entzündungsfördernd wirken und die Immunabwehr herabsetzen. (siehe Abbildung 8) Durch die kompetitive Verwendung von Enzymen, die zur Synthese der entzündungshemmenden und entzündungsfördernden Eicosanoide notwendig sind, kann sich ein Omega-6 zu Omega-3-Verhältnis von mindestens 5:1, positiv auf Entzündungsvorgänge im Körper auswirken. (Calder, 2006)

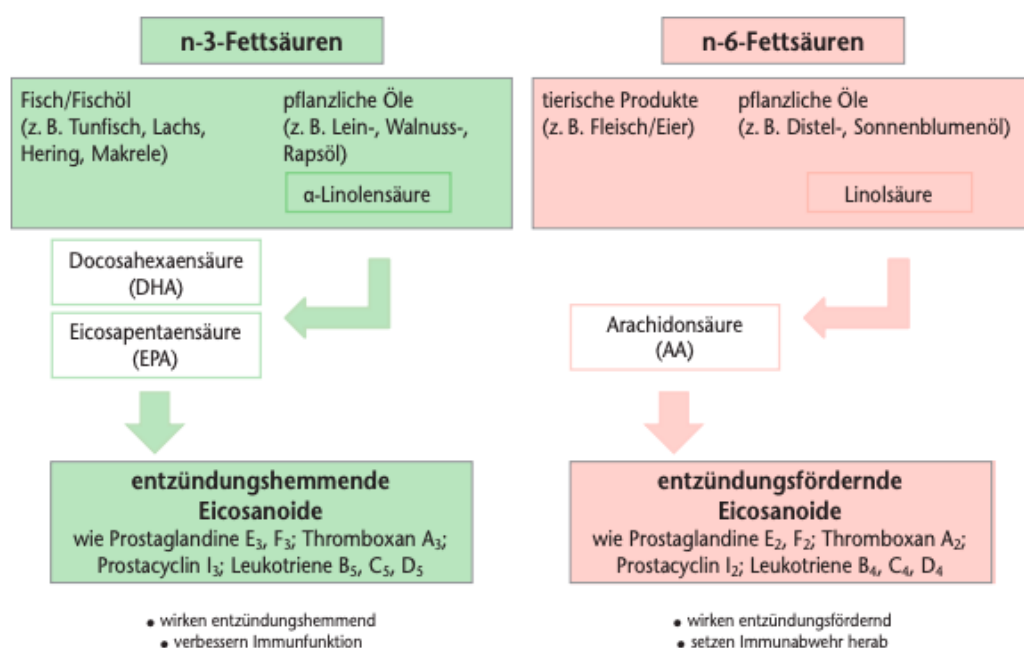


Abbildung 8 Einfluss nutritiver n-3- und n-6-Fettsäuren auf die Immunfunktion

Quelle (Biesalski, Grimm, & Nowitzki-Grimm, 2017)

Obwohl das  $\Omega$ -6- $\Omega$ -3-Verhältnis in Olivenöl von 10:1 nicht als ideal angesehen wird (DGE, 2022), geht eine in der Fachliteratur mehrfach beschriebene protektive Wirkung von EVOO aus (Covas, de la Torre, & Fito, 2015) (Gorzynik-Debicka, et al., 2018) (Khaw, et al., 2018).

Neben den einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren enthält EVOO Polyphenole. Polyphenole werden von Pflanzen synthetisiert und kommen entweder in Form von Glykosid-Estern oder als freie Aglykone vor. Es existieren über 8000 Varianten von Polyphenolen. Die wichtigsten Polyphenole der Olive sind Tyrosol, Hydroxytyrosol, Oleocanthal, Oleoresin, Oliven-Ligstrosid und Oleuropein. Oleuropein ist für den leicht scharfen Geschmack von Olivenöl verantwortlich. (Smith, Han, Breslin, & Beauchamp, USA) Außer in Olivenöl kommen Polyphenole in Früchten und in Gemüse vor (siehe Tabelle 4), wo sie zur bunten Erscheinung der Lebensmittel beitragen. Polyphenole haben eine antientzündliche Wirkung, indem sie die Expression entzündungsfördernde Gene, unterdrücken können (John, Sandrasaigaran, Tong Kong, Adam, & Ramasamy, 2011) und eine positive immunmodulierende Wirkung, indem sie verschiedene Signalwege, unter anderem des zuvor erwähnten Arachidonsäure-Stoffwechsels beeinflussen (Bitler, Viale, Damaj, & Crea, 2005). Damit schützen sie unter anderem das cardiovaskuläre System, sind anticancerogen und wirken neuroprotektiv (Yahfoufi, Alsadi, Jambi, & Matar, 2018), (Khalatbary, 2015).

### *Fettreicher Seefisch*

Abgesehen von Olivenöl wird in der klassischen mediterranen Ernährung der Verzehr von fettreichem Seefisch hervorgehoben. Die vor Allem in fettreichen Seefisch vorkommenden  $\Omega$ -3-FS DHA und Eicosapentaensäure (EPA) wirken durch die in Stoffwechselprozessen entstehenden Eikosanoide im Körper entzündungshemmend und immunmodulierend (Abbildung 6) (Calder, Eicosanoids, 2020). Relativ unerforscht hingegen ist der Einfluss von DHA und EPA auf den Darm und sein Mikrobiom (Costantini, Molinari, Farinon, & Merendino, 2017). Neuere Studien legen die Vermutung nah, dass sich DHA und EPA positiv auf das Darmmikrobiom auswirken können. Nach einer Supplementierung mit DHA und EPA wiesen Studienteilnehmer einige Veränderungen des Darmmikrobioms auf. Es wurde eine reversible Zunahme der Bakterien Lachnospiraceae, Bifidobacterium, Oscillospira und Roseburia beobachtet, welche zu den Butyratproduzierenden Bakterien gehören (Watson, et al., 2017), (Costantini, Molinari, Farinon, & Merendino, 2017). Butyrat gehört zu den kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) und ist wichtig für die Aufrechterhaltung der Gesundheit, indem es das Darmepithel mit Energie versorgt, das Immunsystem moduliert und verschiedene Stoffwechselwege im gesamten Körper beeinflusst (Nicholsom, et al., 2012). Eine geringe Butyratkonzentration im Darm hat eine Verringerung der Barrierefunktion der Darmwand zu Folge. Das fördert einen erhöhten Übertritt von Bakterien und Endotoxinen aus dem Darmlumen in die Blut- bzw. Lymphbahn (Kasper & Burghardt, 2020). Ist durch eine defizitäre Energieversorgung die Zellneubildung der Kolonschleimhaut gestört, wird die Karzinogenese begünstigt (Scheppach, et al., 1992). Fehlen Butyratbildende Bakterienstämme spricht man von einer Dysbiose des Darmmikrobioms (Chandra, et al., 2020). Ein derart entartetes Darmmikrobiom wird auch mit der Entstehung und Manifestation von MS in Verbindung gebracht (Vieira, Pagowich, & Kriegel, 2014), (Rutsch, Kantsjö, Ronchi, Wekerle, &

Rojas, 2020). Ein notwendiger Faktor für die Produktion von Butyrat im Darm neben der Bakterienstämme sind Ballaststoffe (Fu, Liu, Zhu, Mou, & Kong, 2018).

### *Vollkorngetreide*

Vollkorngetreide zählt zu den größten Ballaststoffquellen unserer Ernährung (Gill, Rossi, Bajka, & Whelan, 2020). Vollkornmehl enthält bis zu dreimal so viel Ballaststoffe (BS) wie Weißmehl (Abbildung 6). Bei der Fermentation im Dickdarm der in Vollkornprodukten enthaltenen, löslichen BS  $\beta$ -Glukan, wird die zuvor erwähnte kurzkettige Fettsäure Butyrat freigesetzt (Fu, Liu, Zhu, Mou, & Kong, 2018).

*Tabelle 2 Ballaststoffgehalt verschiedener Mehltypen*

	Mehltype	Ballaststoffe (g/100 g)
<b>Weizen</b>	Type 405	2,8
	Type 550	3,5
	Type 1050	5,2
	Type 1600	6,4
	Type 1700	9,2
	Vollkorn(-schrot)	10,0
<b>Roggen</b>	Type 815	6,5
	Type 1150	7,7
	Type 1370	9,0
	Type 1740	10,7
	Type 1800	12,0
	Vollkorn(-schrot)	13,4
<b>Dinkel</b>	Type 630	3,7
	Vollkornmehl	8,3

*Quelle (Schulze-Lohmann, 2012)*

BS werden neben dem Nutzen als Präbiotika weitere zahlreiche gesundheitsförderliche Eigenschaften zugeschrieben. Neben den löslichen BS existieren nicht lösliche BS, wie Cellulose, die durch ihr Vermögen im Magen-Darm-Trakt Wasser zu binden und aufzuquellen, zahlreiche gesundheitliche Auswirkungen haben (Siehe Abbildung 9). Bereits im Magen führt ein hoher Ballaststoffgehalt der Nahrung zu einer verspäteten Magenentleerung, was zu einem länger anhaltenden Sättigungsgefühl führt (Schneeman, 1986), (Lairon, 1996). Lebensmittel mit einem hohen BS-Gehalt sorgen für einen geringeren maximalen Ausschlag des Blutzuckerspiegels im Vergleich zu ballaststoffarmer Kost (Eastwood, 1992). Die aufgequollenen Pflanzenfasern führen zu einer Erhöhung des Stuhlvolumens und damit zu einer stärkeren Peristaltik, also zu einem kürzeren Darmtransit, was die Aufnahme von Toxinen aus dem Darm erschwert (Kasper & Burghardt, 2020). Durch die Funktion als Präbiotika und darüber hinaus können lösliche BS indirekt die Konzentration des Gesamt- und LDL-Cholesterols senken. Ein erhöhter LDL-Cholesterolspiegel ist mit einem erhöhten, kardiovaskulären Risiko assoziiert (Weitgasser, Ratzinger, Hemetsberger, & Siostrzonek, 2018). BS binden Gallensäure und Cholesterin und werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Dadurch wird zur Bildung neuer Gallensäure, LDL-Cholesterols aus dem Plasma herangezogen. Zusätzlich hemmen die durch Fermentation im Darm produzierten kurzkettigen Fettsäuren die Cholesterolsynthese in der Leber (Chen, Anderson, & Jennings, 1984). Neben Gallensäure und Cholesterin binden BS Schwermetalle und Giftstoffe aus der Nahrung (Biesalski, Grimm, & Nowitzki-Grimm, 2017).



Abbildung 9 Wirkungen von Ballaststoffen im Magen-Darm-Trakt

Quelle (Schulze-Lohmann, 2012)

### Gemüse, Obst & Leguminosen

Neben Vollkorngetreide gehören Leguminosen, Gemüse und Obst zu wertvollen Lieferanten löslicher und nichtlöslicher BS (Southgate, Hawkes, Oftedal, & Crowe, 1991). Leguminosen stehen dabei an oberster Stelle (siehe Tabelle 3). Sie bestehen geschält hauptsächlich aus löslichen BS, ungeschält stehen die unlöslichen BS hervor (Erbersdobler, Barth, & Jahreis, 2017). Doch Gemüse, Obst und Leguminosen haben weitaus mehr zu bieten als unverdauliche Pflanzenstoffe. Sie sind Lieferanten für essenzielle Vitamine, Mineralstoffe und sekundäre Pflanzenstoffe wie die Polyphenole (Southgate, Hawkes, Oftedal, & Crowe, 1991) (siehe Tabelle 4).

Tabelle 3 Ballaststoffgehalt verschiedener Gemüse- und Obstsorten

Gemüse	Ballaststoffe (g/100 g)	Obst	Ballaststoffe (g/100 g)
Schwarzwurzel, gegart	18,4	Himbeere	4,7
Mungobohne, Konserve	18,0	Kiwi	3,9
Sojabohnen, gegart	10,0	Johannisbeere, rot	3,5
Erbsen, Konserve	6,6	Rhabarber, gegart	3,2
Linsen, gegart	4,3	Stachelbeere	3,0
Grünkohl, gegart	3,5	Birne	2,8

Quelle (Schulze-Lohmann, 2012)

Die Rolle von Vitaminen und Mineralstoffen für ein funktionierendes Immunsystem ist ubiquitär bekannt. Eine Malversorgung essenzieller Mikronährstoffe kann die Immunabwehr herabsetzen. (Barrea, et al., 2020) Obst, Gemüse und Leguminosen sind durch ihre hohe Dichte an Mikronährstoffen und sekundärer Pflanzenstoffe bei gleichzeitiger, im Verhältnis, geringer Energiedichte ideale Nährstofflieferanten (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Inhaltsstoffe von pflanzlichen Lebensmittelgruppen

	fruits	nuts	seeds	seed legumes	leafy vegetables	roots and tubers
water	61.0–89.1	4.5–51.7	12–15	74.6–80.3	84.3–94.7	62.3–94.6
protein	0.3–1.1	2.0–24.3	8.4–13.6	5.7–6.9	0.2–3.9	0.1–4.9
fat	trace–4.4	2.7–64.0	1.5–5.4	1.0–15	0.2–1.4	0.1–0.4
sugar	4.4–34.8	3.2–7.0	traces	1.8–3.2	1.5–4.9	0.5–9.5
starch	trace–3.0	1.8–29.6	72.9–73.9	5.4–8.1	0.1–0.8	11.8–31.4
dietary fibre (plant cell wall)	2.0–14.8	5.7–14.3	4.0–12.0	4.5–4.7	1.2–4.0	1.1–9.5
energy/kJ	90–646	720–2545	1356–1574	247–348	65–177	297–525
energy/kcal	22–155	170–639	324–376	59–83	24–43	71–138
micronutrients	vitamin C carotenoids K, Mg	B-vitamins vitamin E K, Mg, P, Fe	B-vitamins vitamin E K, Mg, P, Fe	B-vitamins vitamin C K, Mg, P, Fe	vitamin C, folates carotenoids Ca, Fe	vitamin E carotenoids Fe, K, Ca
toxic constituents	cyanogenetic glycosides in seeds	—	—	haemoagglutinins, anti, tryptic, lectins	glucosinolates	glycoalkaloids

Quelle (Southgate, Hawkes, Oftedal, & Crowe, 1991)

## 1.4 Zusammenfassung und Forschungsfrage

Bei der Multiplen Sklerose handelt es sich um eine schwere, nicht reversible, komplexe Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems. Die Pathogenese von MS ist Gegenstand aktueller Forschung. Bekannt ist, dass T-Lymphozyten in das ZNS eindringen und durch Entzündungsreaktionen eine Zerstörung der körpereigenen Axome hervorrufen, die bei einem Drittel der Patient:innen zu einer schweren Behinderung führt. Faktoren wie die Ernährung, die Lebensweise und bestimmte Viruserkrankungen werden zu den Umwelteinflüssen gezählt, die zum Auslösen der Krankheit führen können. Das Mikrobiom könnte in Verbindung mit der Darm-Hirn-Achse eine tragende Rolle in der Entstehung und der Manifestation der Autoimmunerkrankung spielen. Die Inzidenz in Deutschland nimmt zu. Gleichzeitig wird an den Diagnoseverfahren gearbeitet, um einen frühen Einstieg in die Therapie zu ermöglichen, obwohl es an belastbaren Studien mangelt, um eine umfänglich wirksame Therapie für alle Verlaufsformen anzubieten. Die Nebenwirkungen der gängigen Therapien sind teilweise sehr stark.

„Eine vollwertige Ernährung ist die Basis für bedarfsgerechtes, gesundheitsförderndes Essen und Trinken. Sie kann dazu beitragen, Wachstum, Entwicklung und Leistungsfähigkeit sowie die Gesundheit des Menschen ein Leben lang zu fördern bzw. zu erhalten.“ (DGE, 2022)

Das gilt für alle gesunden Menschen, aber besonders für schwer Erkrankte. Die Ernährung hat direkte und indirekte immun- und entzündungsmodulierende Eigenschaften. Hierbei spielen eine ausreichende Versorgung mit essenziellen Nährstoffen eine Rolle aber auch die ausreichende Deckung bestimmter nicht



verdaulicher Pflanzenfasern, die, neben der Absorption von Toxinen aus dem Magen-Darmtrakt, vor allem der Fermentation durch das Darmmikrobiom dienen und die Eubiose (Gleichgewicht im gesunden Darm) erhalten. Eine mangelhafte Ernährung stört den natürlichen Stoffwechsel und kann das Mikrobiom aus dem Gleichgewicht bringen (Dysbiose), was die Entstehung und einen negativen Verlauf von Krankheiten wie der MS fördern kann. Umgekehrt birgt die Ernährung als Ganzes betrachtet, als auch bestimmte Nahrungsbestandteile ein therapeutisches Potenzial.

Diese Arbeit untersucht, ob durch die Intervention mit einer modifizierten Form der klassischen, mediterranen Ernährung, der Verlauf und die Symptomatik der Multiplen Sklerose beeinflusst werden kann und diskutiert, welche Mechanismen für einen Einfluss in Frage kommen.

## 2. Methodik

In diesem Kapitel wird erläutert, mit welcher Methodik bei der Recherche vorgegangen wurde. Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank Pubmed durchgeführt. Dafür wurden zunächst objektive Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Als Übersichtsarbeit soll diese Arbeit einen Beitrag zum aktuellen Stand der Forschung beitragen aus dem hervorgeht, ob sich die mediterrane Ernährungsform eignet, um die Symptome der MS zu verbessern und den Verlauf zu beeinflussen.

### 2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien wurden mit Hilfe des PICOS Schemas festgelegt. (Tabelle. 2)

*Tabelle 5 Ein- und Ausschlusskriterien nach PICOS*

Kriterien	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Sprache	Englisch, deutsch	Alle anderen Sprachen
Population	Patienten mit MS in allen Ausprägungen	Alle anderen Erkrankungen, Tiermodelle
Intervention	Mediterrane Diät, modifizierte MD	Andere Diätformen, einzelne Nährstoffe oder Lebensmittel
Kontrollgruppe	Alle anderen Ernährungsformen als MD	Keine
Outcome	Lebensqualität, Müdigkeit, Krankheitsverlauf, Entzündungswerte	Alle anderen Outcomes
Study	Interventionsstudien, RCT's	Fall-Kontroll-Studien, Querschnittstudien, Metanalysen, Experteninterviews, Reviews

Einbezogen wurden alle deutsch- und englischsprachigen Interventionsstudien, die an Menschen mit MS durchgeführt wurden. Andere Autoimmunerkrankungen und chronisch entzündliche Erkrankungen, als auch alle weiteren Erkrankungen wurden ausgeschlossen, da von ihnen nicht auf einen Einfluss auf MS geschlossen werden kann. Tierstudien wurden ausgeschlossen, weil es keine allgemeine Übertragbarkeit

auf den Menschen gibt. Eingeschlossen wurden Studien, welche eine Intervention mit der mediterranen Ernährungsform vorgenommen haben als auch solche, bei denen die MeD leicht modifiziert wurden. Modifizierungen wurden einbezogen, da nach aktuellem Stand keine einheitliche Definition der MeD existiert (*Courtney Davis, 2015*), (*Fidanza, 1991*). Ausgeschlossen wurden alle Ernährungsformen, die stark von der MeD abwichen. Auch einzelne Lebensmittel und Nährstoffe wurden ausgeklammert, da diese nicht das gesamte Spektrum der Inhaltsstoffe der Ernährungsform abbilden. Kontrollgruppen mussten eine andere Ernährungsform erhalten als die MeD. Welche andere Ernährungsform war nicht relevant für den Zusammenhang der Untersuchung. Es wurden Outcomeparameter eingeschlossen, die die Lebensqualität der Patient:innen widerspiegeln, wie die Erschöpfung und den Behindertenstatus, als auch die aufgenommenen Nährstoffe und Lebensmittel, da diese für die Pathogenese von MS von Bedeutung sein könnten. Die Parameter mussten durch allgemein anerkannte Verfahren erhoben, ausgewertet und operationalisiert sein.



## 2.2 Vorgehen bei der Recherche

Die Suchbegriffe „multiple sclerosis“ und „mediterranean diet“ wurden in die Datenbank PubMed eingegeben und mit dem booleschen Operator „AND“ versehen. Der Operator „AND“ verknüpft die Suchwörter miteinander. Mit dieser Suchanfrage wurden 51 Ergebnisse erzielt. Zunächst wurden die Titel gesichtet. Dabei konnten 42 Studien ausgeschlossen werden. Durch das Sichten der Abstracts konnten weitere sieben Studien ausgeschlossen werden. Die übrigen zwei Volltexte haben die Einschlusskriterien erfüllt und wurden als geeignet angesehen.

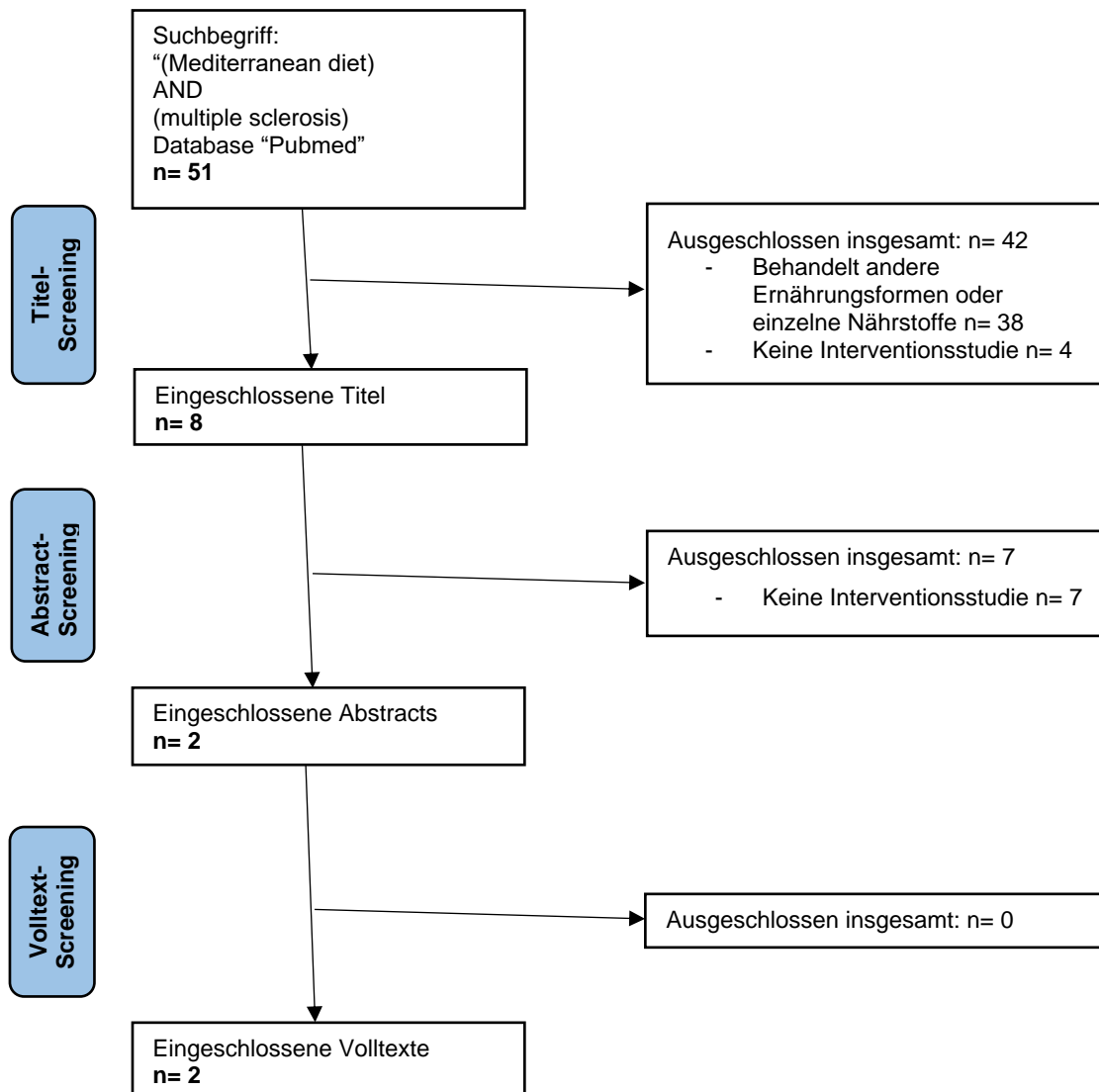


Abbildung 10 Research Flow Diagramm

## 3. Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden die für die Untersuchung wichtigsten Ergebnisse der zwei eingeschlossenen Studien ausführlich vorgestellt. Im Anschluss werden die Ergebnisse übersichtlich zusammengefasst. Für eine gute Einsehbarkeit werden zunächst die wichtigsten Kriterien im PICO-Schema dargestellt.

Tabelle 6 PICO-Schema Studiendarstellung

P: Participants	I: Intervention	C: Control Group	O: Outcome
Ilana Katz Sand et al., 2019: Randomized-controlled trial of a modified Mediterranean dietary program for multiple sclerosis: A pilot study			
<p>- 32-51 Jahre, weiblich - Diagnose: MS (EDSS:1-3) - westliche Ernährungsgewohnheiten</p> <p>n(total) = 36, n(Intervention) = 18, n(Kontrolle) = 18;</p>	<p>mMeD: Verzehr von frischem Gemüse und Obst, Fisch, Nüssen, Hülsenfrüchten, Vollkornprodukten, Avocados, Verwendung von Olivenöl beim Kochen; Abgeraten vom Verzehr von Fleisch (einschließlich rotem Fleisch und Geflügel), Milchprodukten, "weißem" Getreide und verarbeiteten Lebensmitteln.</p> <p>- Selbstständige Umsetzung der Intervention durch Schulungen zu Ernährungsweise - Zeitraum von 6 Monaten</p>	<p>Keine Intervention; Workshop zu Ernährung bei MS; (normale, westliche Ernährung die Milchprodukte und/oder Fleisch beinhaltet)</p>	<p>Die Interventionsgruppe zeigte einen Rückgang der Werte des NFI-MS (Neurological Fatigue Index-MS), (p = 0,01); eine Verringerung der MSIS29 (Multiple-Sklerose-Auswirkungsskala-29), (p = 0,12; nach Korrektur p = 0,023); und eine Verringerung der EDSS (Expanded Disability Status Scale), (p = 0,01) im Vergleich zu der Kontrollgruppe; Keine Unterschiede in MSQL54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-54-Komposit-Scores), MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis) und MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite).</p>
P: Participants	I: Intervention	C: Control Group	O: Outcome
Jalal Bohlouli et al., 2021: Modified Mediterranean Diet VS. Traditional Iranian Diet: Efficacy of Dietary Interventions on Dietary Inflammatory Index Score, Fatigue Severity and Disability in Multiple Sclerosis Patients			
<p>- 20-60 Jahre, - Diagnose: RRMS (EDSS:1-3)</p> <p>n(total) = 147, n(mMeD) = 68, n(TID) =79;</p>	<p>mMeD; Energie aus 17 % Eiweiß, 51 % Kohlenhydrate und 32 % Fett; hoher Verzehr von frischem Obst und Gemüse, Hülsenfrüchten, Vollkornprodukten, einfach ungesättigten Fettsäuren, Fisch; geringer bis moderater Verzehr von Milchprodukten, Fleisch und Geflügel</p> <p>- Umsetzung durch bereitgestellte Speisepläne - Zeitraum von 8 Monaten</p>	<p>TID: 13 % Eiweiß, 58 % Kohlenhydraten und 29 % Fett; hoher Verzehr von rotem Fleisch, feste Öle, raffiniertes Getreide; mäßiger Verzehr von Hülsen-früchten, Obst und Gemüse; geringer Verzehr von fettarmen Milchprodukten und Vollkorngetreide;</p>	<p>In der mMeD-Gruppe zeigte einen Rückgang des DII (Dietary Inflammatory Index),(P&lt; 0,001); einen Rückgang der körperlichen (P&lt; 0,001) und kognitiven (P= 0,027) Modified fatigue impact scale-Teilskalen; und beim Extended Disability Status Scale (P = 0,334) eine nicht-signifikante Verringerung im Vergleich zur Kontrollgruppe; Bei der psychosozialen Subskala des MFIS war keine signifikante Veränderung festzustellen.</p>

## 3.1 Studie I

Ilana Katz Sand et al., 2019: “Randomized-controlled trial of a modified Mediterranean dietary program for multiple sclerosis: A pilot study”

### 3.1.2 Beschreibung

In der ersten Studie untersuchen Ilana Katz Sand et al. in einer nicht verblindeten, randomisierten klinischen Studie am Menschen die Durchführbarkeit von Ernährungsinterventionen bei MS-Patienten. Mit Leitfragen wie „Ist es möglich, Teilnehmer für eine Studie zu rekrutieren, die eine umfassende Änderung des Lebensstils erfordert?“, sollte die Frage beantwortet werden, ob die Durchführbarkeit von klinischen Studien mit Interventionen dieser Art der Ernährungsumstellung bei den Teilnehmern möglich ist. Da diese Fragestellungen nicht dem Ziel dienen, die in diesem systematischen Review angestrebte Zusammenhänge zu untersuchen, werden die Ergebnisse nicht näher vorgestellt. Zusätzlich zu der Fragestellung, wurden verschiedene Parameter erhoben, die den Einfluss der Intervention auf die Patient:innen widerspiegeln.

### 3.1.3 Studienpopulation

36 Frauen im Alter von 32 bis 51 Jahren nahmen an der Studie teil. Bedingung zur Teilnahme war eine MS-Diagnose und das Befolgen einer klassischen, westlichen Ernährungsform, die mindestens Fleisch und/oder Milchprodukte enthielt. Die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln außer Vitamin D war nicht gestattet und sollte vor Studienbeginn in einer Auswaschphase von zwei Wochen abgesetzt werden.

### 3.1.4 Studienaufbau

Um die Auswirkungen einer Intervention mit einer modifizierten Form der mediterranen Ernährungsform (mMeD) auf den Verlauf und die Symptomatik der MS zu erforschen wurden in der Pilotstudie folgende Parameter herangezogen: Der Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke, 1983), dem Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (Polman & Rudick, 2010), der Neurological Fatigue Index-MS (Mills, Young, Pallant, & Tennant, 2010), der Multiple Sclerosis Impact Scale-29 (McGuigan & Hutchinson, 2004), der Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (Vickrey, Hays, Harooni, Myers, & Ellison, 1995) und die MACFIMS cognitive battery (Benedict, et al., 2002). Die Einhaltung der Diät wurde mit dem MeD-Score gemessen. Die Parameter wurden vor Beginn der Intervention bei allen Teilnehmerinnen abgefragt. Der Interventionszeitraum betrug 6 Monate.

Die Interventionsgruppe (IG) erhielt vor Studienbeginn ein Ernährungsprotokoll, welches den Verzehr von frischem Gemüse, Obst, Fisch, Nüssen, Hülsenfrüchten, Vollkornprodukten und Avocados empfahl, so wie die Verwendung von Olivenöl beim Kochen vorsah. Vom Verzehr von Fleisch, einschließlich rotem Fleisch und Geflügel, von Milchprodukten, hellem Getreide und verarbeiteten Lebensmitteln wurde abgeraten. Den Teilnehmern wurde außerdem empfohlen, die Salzaufnahme auf 2 g/Tag zu begrenzen und eine Fastenperiode von mindestens 12 Stunden einzuhalten. Zu Beginn der Intervention wurde mit allen Teilnehmerinnen ein Treffen gemeinsam mit einer Ernährungsberaterin abgehalten, indem wichtige Informationen und Anleitungen verbreitet und Fragen beantwortet wurden. Ein Handout passend zu den

Inhalten des Treffens wurde den Teilnehmerinnen ebenfalls gereicht. Zwei Wochen nach Beginn der Intervention wurde ein Follow-up einberufen. Um Fragen zu klären und für das Ausfüllen von Fragebogen zur Selbsteinschätzung wurden die Treffen monatlich online wiederholt. Den Teilnehmerinnen der Nichtinterventionsgruppe (NIG) wurde die Teilnahme an nicht-interventionellen Seminaren über MS angeboten. Ihre Ernährungsform sollte außerdem entweder den Verzehr von Fleisch und, oder den Verzehr von Milchprodukten beinhalten.

Nach Beendigung der Intervention wurden bei allen Teilnehmern dieselben Parameter erhoben wie zu Beginn der Studie.

### 3.1.5 Ergebnisdarstellung

Die durchschnittliche Selbsteinschätzung der Therapietreue zum Ende der Intervention lag bei 90,3 %. 18 von 18 Teilnehmer:innen der IG schlossen die Studie ab. 16 von 18 Teilnehmer:innen der NIG (88,9 %) schlossen die Studie ab. Daraus ergibt sich eine Gesamtabschlussrate von 94,4 %.

#### *Erschöpfung (Modell 2)*

Die Erschöpfung wurde mit dem Neurological Fatigue Index-MS (NFI-MS) gemessen (Mills, Young, Pallant, & Tennant, 2010). Höhere Werte sind negativ zu bewerten.

Zu Studienbeginn wurde bei der NIG ein mittlerer NFI-MS-Wert von 11,8 (b0) festgestellt. Die IG weist durchschnittlich einen um 3,0 Punkte höheren Wert auf ( $p = 0,17$ ). Für die NIG wurde in der Zweiterhebung eine Verbesserung von durchschnittlichen 2,2 Punkten (b2) gemessen ( $p = 0,07$ ). Das Ergebnis der IG liegt um 4,6 Punkte (b3) geringer ( $p = 0,01$ ). (Siehe Tabelle 7)

#### *Auswirkungen der Multiplen Sklerose (Modell 3)*

Die Auswirkungen der MS-Symptome auf das tägliche Leben wurden mit Hilfe der Multiple Sclerosis Impact Scale-29 (MSIS-29) gemessen (McGuigan & Hutchinson, 2004). Höhere Werte sind negativ zu bewerten. Zu Studienbeginn wurde bei der NIG ein mittlerer MSIS-29-Wert von 49,4 (b0) festgestellt. Der Wert der Interventionsgruppe (I) liegt um 0,4 Punkte (b1) geringer ( $p = 0,95$ ).

Für die NIG wurde in der Zweiterhebung ein Anstieg von durchschnittlich 4,8 Punkten (b2) beobachtet ( $p = 0,16$ ). Das Ergebnis der Gruppe I liegt um 7,4 Punkte (b3) geringer ( $p = 0,12$ ).

Dieser beobachtete Trend ist statistisch signifikant ( $p = 0,023$ ), wenn ein Ausreißer aus jeder Gruppe entfernt wurde (beide in dieselbe Richtung). (Siehe Tabelle 7)

#### *Behinderungsstatus (Modell 4)*

Die körperliche Behinderung wurde anhand der expanded disability status scale (EDSS) gemessen (Kurtzke, 1983). Höhere Werte sind negativ zu bewerten.

Bei Studienbeginn wurde in der NIG ein mittlerer EDSS-Wert von 2,6 (b0) festgestellt. Der Wert der IG liegt um 0,3 Punkte (b1) niedriger ( $P = 0,7$ ). Für die NIG wurde in der Zweiterhebung ein Anstieg von durchschnittlich 0,6 Punkten (b2) festgestellt ( $P = 0,03$ ). Das Ergebnis der Gruppe IG lag um 0,98 Punkte (b3) darunter ( $P = 0,01$ ). (Siehe Tabelle 7)

### *Körpergewicht (Modell)*

Höhere Werte sind negativ zu bewerten. Die NIG wog zu Beginn der Studie im Durchschnitt etwa 154,7 Pfund (70,2 kg) (b<sub>0</sub>). Die IG wog 10,3 Pfund (4,7 kg) mehr (b<sub>1</sub>) P=0,43. Die NIG nahm während des Interventionszeitraums um 1,2 Pfund (0,5 kg) ab (b<sub>2</sub>). Die IG nahm etwa 4,8 Pfund (2,2 kg) mehr ab (b<sub>3</sub>) (p = 0,12). Der Rückgang von 1,2 Pfund (0,5 kg) in der NIG beinhaltet einen Ausreißer, der 34 Pfund (15 kg) verlor. (Siehe Tabelle 7)

### *Selbstberichtete Vorteile in Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand und die MS-Symptome*

16/18 Teilnehmerinnen der IG äußerten die Ansicht, dass sich ihr Gesundheitszustand seit Beginn der Diät insgesamt verbessert hat, und 14/18 berichteten von erlebten Vorteilen in Bezug auf MS.

Es ergaben sich während des Studienzeitraums keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen NIG und IG in den Parametern MSFC, MSQOL-54-Komposit-Scores für körperliche oder geistige Gesundheit oder MACFIMS-Komposit-Score.

*Tabelle 7 Ergebnisse der klinischen Messungen*

Mixed effects models (Random Intercept) examining the trajectory of weight (lbs.), NFI-MS, MSIS-29 and EDSS over time.

	Model 1 - Weight b (se) p-value	b (se) p-value	Model 2 - NFI-MS b (se) p-value	b (se) p-value	Model 3 - MSIS-29 b (se) p-value	Model 4 - EDSS
Intercept (b <sub>0</sub> )	154.69 (9.22) <0.001	11.77 (1.51) <0.001	49.41 (4.37) <0.001	2.56 (0.62) 0.0002		
Treatment (b <sub>1</sub> )						
Non-Diet	-	-	-	-		
Diet	10.31 (13.04) 0.43	2.95 (2.13) 0.17	-0.41 (6.10) 0.95	-0.33 (0.88) 0.71		
Timepoint (b <sub>2</sub> )						
Baseline	-	-	-	-		
6 months	-1.19 (2.14) 0.58	2.17 (1.15) 0.07	4.78 (3.28) 0.16	0.59 (0.26) 0.03		
Treatment*Timepoint (b <sub>3</sub> )						
Diet, 6 months	-4.76 (2.94) 0.12	-4.55 (1.58) 0.01	-7.36 (4.57) 0.12	-0.98 (0.36) 0.01		
Diet, Baseline	-	-	-	-		
Non-Diet, 6 months	-	-	-	-		
Non-Diet Baseline	-	-	-	-		

*NFI-MS: Neurological Fatigue Index- Multiple Sclerosis.*

*MSIS-29: Multiple Sclerosis Impact Scale-29.*

*EDSS: Expanded Disability Status Scale.*

*Quelle: (Katz Sand, et al., 2019)*

### *Lebensmittelaufnahme*

Die Lebensmittelmenge wurde mit einem 52-Items food frequency questionnaire festgehalten und mit dem MeD-Score bewertet. Eine höhere Punktzahl ist positiv zu bewerten. Die Werte für die Ernährungsqualität der IG stiegen im Durchschnitt um 1,91 Punkte (p < 0,001), während sich die Werte für die Ernährungsqualität in der NIG nicht signifikant änderten (0,23 Punkte; p = 0,47). Diese Veränderung zwischen den Studiengruppen ist signifikant (p = 0,02). Die Teilnehmerinnen des Ernährungsprogramms steigerten den Verzehr von Obst, Gemüse und Fisch signifikant und verringerten den Verzehr von Milchprodukten und „leeren Kalorien“ über den Zeitraum von sechs Monaten. (Siehe Tabelle 8)

Tabelle 8 Veränderung der Lebensmittelaufnahme über Studienzeitraum

	Control 6-month change (95% CI)	P-value	Diet 6-month change (95% CI)	P-value	P-value for difference in change over time
Overall Mediterranean Diet Score	0.23 (-0.39, 0.86)	0.47	1.91 (1.02, 2.79)	<0.001	0.02
Fruits (cups-equivalent/day)	-0.02 (-0.42, 0.38)	0.92	0.75 (0.28, 1.22)	0.002	0.05
Vegetables (cups-equivalent/day)	-0.16 (-0.62, 0.30)	0.49	1.09 (0.42, 1.76)	0.001	0.01
Oils (grams)	-1.17 (-4.86, 7.20)	0.70	5.06 (-2.55, 12.67)	0.19	0.13
Whole grains (oz/equivalent/day)	-0.22 (-0.55, 0.12)	0.49	-0.11 (-0.52, 0.31)	0.62	0.47
Dairy (cups-equivalent/day)	-0.20 (-0.55, 0.15)	0.27	-1.01 (-1.41, -0.61)	<0.001	0.003
Fish (oz-equivalent/week)	-1.05 (-6.57, 4.58)	0.71	11.55 (5.01, 18.09)	0.0005	0.003
"Empty" calories <sup>a</sup> (% of calories)	0.41 (-3.89, 4.22)	0.83	-7.29 (-13.20, -1.37)	0.02	0.03

a: Süßigkeiten, zugeführter Zucker und Alkohol

Quelle: (Katz Sand, et al., 2019)

## 3.2 Studie II

Jalal Bohlouli et al., 2021: "Modified Mediterranean Diet VS. Traditional Iranian Diet: Efficacy of Dietary Interventions on Dietary Inflammatory Index Score, Fatigue Severity and Disability in Multiple Sclerosis Patients"

### 3.2.1 Beschreibung

Um die unterschiedlichen Auswirkungen von Interventionen mit einer mMeD und einer TiD auf den Verlauf und die Symptomatik der MS zu erforschen, haben Jalal Bahouli et al. in einer einzentrigen, zweiarmigen, einfach verblindeten, randomisierten klinischen Studie folgende Parameter untersucht:

Die Nahrungsaufnahme wurde anhand eines validierten halbquantitativen Fragebogens mit 168 Items bewertet (Marques-Vidal, et al., 2011), der eine Liste von Nahrungsmitteln mit den üblicherweise verzehrten Standardportionen enthielt (Mohammadifard, et al., 2011). Der Dietary Inflammatory Index (DII) wird aus den Lebensmittelangaben ermittelt, um das Entzündungspotential der verzehrten Lebensmittel zu ermitteln (van Duijnhoven, Brouwer, van Woudenberg, Kampmann, & Feskens, 2020), den Expanded Disability Status Score (EDSS) um den Grad der Einschränkungen der Patienten zu messen (Kurtzke, 1983) und die Modified Fatigue Impact Scale, um den Grad der Erschöpfung festzustellen (MFIS) (Fisk, Ritvo, Haase, Marrie, & Schleich, 1994).

### 3.2.2 Studienpopulation

Es wurden 180 RRMS-Patient:innen mit leichter bis mittelschwerer Behinderung rekrutiert (EDSS 0-3) (Kurtzke, 1983). Die Teilnehmer:innen befanden sich im Alter zwischen 30 und 50 Jahren und waren zu 83 % weiblich.

### 3.2.3 Studienaufbau

Sowohl die Interventionsgruppe (GmMeD) als auch die Kontrollgruppe (GTiD) erhielten personalisierte Ernährungspläne, die sie für 8 Monate einhalten sollten. Der Basalenergiebedarf wurde nach Benedict-Harris ermittelt (Bendavid, et al., 2020). Die GmMeD folgte einer modifizierten Version der MeD, deren Energiezufuhr aus 17 % Eiweiß, 51 % Kohlenhydrate und 32 % Fett gedeckt wurde (Dodin, Bedard, Riverin, Corneau, & Lemieux, 2012). Lebensmittel wie frisches Obst, Gemüse und Vollkornprodukte, als auch Lebensmittel mit einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren wie Fisch und bestimmte Öle standen

vermehrt auf den Speiseplänen der Interventionsgruppe. Milchprodukte, Fleisch und Geflügel wurden in geringen bis moderaten Mengen verzehrt. Alkohol durfte nicht konsumiert werden.

Die GTiD hielt sich an eine traditionell iranische Ernährungsform bestehend aus wenig fettarmen Milchprodukten und wenig Vollkorngetreide. Dagegen sah der Ernährungsplan viel rotes Fleisch vor, feste Fette, raffiniertes Getreide und nur wenig Hülsenfrüchte, Obst und Gemüse. Der Energiebedarf wurde aus 13 % Eiweiß, 58 % Kohlenhydraten und 29 % Fett gedeckt (Souri, Amin, Farsam, & Andaji, 2004).

Die Einhaltung der Diät wurde wöchentlich durch Telefonanrufe und monatlich durch persönliche Befragungen gemessen.

### 3.2.4 Ergebnisdarstellung

180 Patient:innen wurden in GmMeD oder GTiD eingeteilt. Insgesamt 30 Proband:innen schieden während der Nachbereitung der Studie aus. 20 Teilnehmer:innen wegen mangelnder Compliance, 10 wegen unvollständiger Fragebögen, zwei wegen mangelnder Bereitschaft zur Fortsetzung der Studie und ein/e Teilnehmer:in wegen eines Verkehrsunfalls. Insgesamt wurden 147 teilnehmerbezogene Daten (Intervention=68; Kontrolle=79) analysiert.

#### *Erschöpfung*

MFIS Skalen (Modified Fatigue Impact Scale) werden verwendet, um den Grad der Müdigkeit und Erschöpfung bei Menschen zu ermitteln. Niedrige Werte sind positiv zu bewerten (Fisk, Ritvo, Haase, Marrie, & Schleich, 1994). Am Ende des Studienzeitraums war beim MFIS-Gesamtscore, nach Bereinigung durch MANCOVA (multivariate Analysis of covariates) ein signifikanter Unterschied zwischen  $\Delta$  GmMeD (mMeD) =  $-8,5 \pm 2,74$  und  $\Delta$  GTiD (Control) =  $6,4 \pm 1,62$ , zu verzeichnen  $P < 0,001$ . Diese Ergebnisse wurden für Alter, Geschlecht, Körpergewicht, BMI, Bildungsgrad, Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln, Familiengeschichte und Dauer der MS bereinigt.

Nach sechs Monaten waren in der GmMeD (mMeD) die körperlichen MFIS-Teilskalen um 2,7 ( $p < 0,001$ ) und die kognitiven MFIS-Teilskalen um 5,6 Punkte ( $P = 0,027$ ) gesunken. Die Ergebnisse der GTiD lagen in beiden Skalen signifikant höher. Bei der psychosozialen Subskala des MFIS waren jedoch keine signifikanten Veränderungen und Unterschiede in den Gruppen festzustellen. (Siehe Tabelle 9).

#### *Behinderungsstatus*

Der EDSS (extended disability status scale) wird genutzt, um den Grad der Beeinträchtigung zu messen. Niedrige Werte sind positiv zu bewerten (Kurtzke, 1983). In der GmMeD kam es am Ende des Studienzeitraums zu einer nicht-signifikanten Verringerung des EDSS ( $\Delta = -0,02 \pm 0,07$ ,  $P = 0,334$ ). Im Gegensatz dazu wurde in der GTiD ein nicht signifikanter Anstieg des EDSS festgestellt. Eine Bereinigung nach MANCOVA, um Alter, Geschlecht, Körpergewicht, BMI, Bildungsgrad, Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln, Familienanamnese und Dauer der MS, ergab keine signifikante Veränderung der EDSS in der GmMeD- gegenüber der GTiD ( $P = 0,065$ ). (Siehe Tabelle 9)



Tabelle 9 Ergebnisse der klinischen Messungen

Variables	Subscale	Group	Baseline	End of trial	P-value <sup>1</sup>	Δ <sup>2</sup>	P-value <sup>3</sup>
MFIS	Physical	mMeD	31.2 ± 10.4	28.5 ± 8.8	<0.001**	-2.7 ± 0.7	<0.001*
		Control	32.9 ± 9.2	33.7 ± 10.2	0.124	0.8 ± 0.8	
	Cognitive	mMeD	35.8 ± 11.1	30.2 ± 8.5	<0.01*	-5.6 ± 1.8	0.027
		Control	36.6 ± 9.9	36.1 ± 7.1	0.092	-0.5 ± 0.1	
	Psychosocial	mMeD	5.4 ± 3.1	5.2 ± 2.6	0.244	-0.2 ± 0.2	0.088
		Control	6.0 ± 2.9	6.1 ± 3.4	0.157	0.1 ± 0.4	
	Total score	mMeD	72.4 ± 17.2	63.9 ± 14.2	<0.001**	-8.5 ± 2.74	<0.001*
		Control	69.5 ± 13.2	75.9 ± 15.3	0.771	6.4 ± 1.62	
EDSS		mMeD	1.7 ± 0.7	1.7 ± 0.6	0.334	-0.02 ± 0.07	0.065
		Control	2.0 ± 0.9	2.1 ± 0.8	0.112	0.1 ± 0.02	

MFIS: Modified Fatigue Impact Scale

EDSS: Expanded Disability Status Scale

Data has been presented as mean ± SD.

<sup>1</sup> obtained from paired t test. P<0.05 considered as significant.

<sup>2</sup> mean changes between end of trial and baseline values.

<sup>3</sup> obtained from MANCOVA test; adjusted for age, gender, body weight, body mass index, education level, supplement use, family history and duration of MS, and P<0.05 considered as significant.

Quelle: (Bohlouli, et al., 2021)

### Dietary inflammatory index

Der DII wird genutzt, um das Entzündungspotential von Lebensmittel abzubilden. Niedrige Werte sind positiv zu bewerten (van Duijnhoven, Brouwer, van Woudenberg, Kampmann, & Feskens, 2020). In der GmMeD war nach 6-monatiger Ernährungsumstellung ein signifikanter Rückgang des DII-Gesamtwerts von  $2,38 \pm 0,21$  auf  $-1,87 \pm 0,86$  zu verzeichnen ( $P < 0,001$ ). Der DII-Wert in der GTiD reduzierte sich im Vergleich zur Baseline Messung nicht signifikant von  $2,21 \pm 0,44$  auf  $2,14 \pm 1,01$ ;  $P < 0,771$ . Die Differenzen der DII-Messungen der Gruppen vor der Intervention und bei Abschluss, ist mit GmMeD:  $-4,25 \pm 1,54$  und GTiD:  $-0,07 \pm 0,62$ ;  $P < 0,001$  statistisch signifikant. (Siehe Tabelle 10)

Tabelle 10 DII-Wert

Overall DII score <sup>4</sup>	mMeD	2.38 ± 0.21	-1.87 ± 0.86	<0.001*	-4.25 ± 1.54	<0.001*
	Control		2.21 ± 0.44	2.14 ± 1.01	0.771	

Quelle: (Bohlouli, et al., 2021)

### Lebensmittelaufnahme

Die über den Studienzeitraum gemessene mittlere tägliche Aufnahme von DII-Lebensmitteln /Nährstoffparametern der GmMeD ergab eine signifikant höhere Aufnahme von Eiweiß, n-6-Fettsäuren, einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFA), mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA), Selen, Beta-Carotin, Vitamin E, Riboflavin, Knoblauch, Zwiebel, Ingwer, Kurkuma, Pfeffer, Thymian/Oregano, Rosmarin, Flavan-3-ol, Anthocyanidinen und Isoflavonen; zusätzlich zu einer geringeren Aufnahme der Gesamtenergie, Kohlenhydraten, Gesamtfett, gesättigten Fettsäuren, Transfettsäuren, Eisen und Koffein als die GTiD ( $P < 0,05$ ). (siehe Anhang)

## 4. Diskussion

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse diskutiert und ein Bezug zur bestehenden Forschung hergestellt. Zunächst sollen die Ergebnisse der beiden Studien auf Homogenität überprüft werden.



Anschließend werden Diskrepanzen diskutiert. Dazu wird die Methodik der untersuchten Studien näher beleuchtet und bewertet. Zum Schluss werden Limitierungen dieser Arbeit aufgeführt und erörtert.

## 4.1 Ergebnisdiskussion

*Vergleich der Ergebnisse von Ilana Katz Sand et al., (2019) & Jalal Bohlouli et al., (2021)*

Die Interventionen der Studien in den Gruppen der mediterranen Ernährungsform unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung der Lebensmittel voneinander. Die Zusammensetzung der Intervention von Ilana Katz Sand et al., (2019) fand nach einer Evaluation von allgemeinen ernährungsphysiologischen Vorteilen von Lebensmitteln und Nährstoffen der MeD statt. Demnach entschieden sie sich dazu, den Konsum von Fleisch zu eliminieren. Jalal Bohlouli et al., (2021) bezog sich auf eine Definition der mMeD nach (welfare, 1999) und erlaubten 60g Fleisch je Tag.

Auch die Lebensmittelauswahl in den Kontrollgruppen der untersuchten Studien unterscheiden sich voneinander. In der Kontrollgruppe der Studie von Katz et al., wird die individuelle Ernährungsweise der Studienteilnehmerinnen beibehalten bzw. durch die Teilnahme an Workshops zum Thema Ernährung bei MS beeinflusst. Genaue Angaben über die Inhalte der Workshops der Kontrollgruppe existieren nicht. Die Kontrollgruppe von Bohouli et al., erhielt Ernährungspläne zu einer traditionellen iranischen Ernährungsweise nach (Souri, Amin, Farsam, & Andaji, 2004). Die von den beiden Studien angewendeten Testverfahren und Outcome-Parameter sind ebenfalls, bis auf den EDSS verschieden. Das führt allgemein zu einer schlechten, direkten Vergleichbarkeit der beiden Studien.

Die Interventionen stimmen jedoch im Kern miteinander überein (hoher Verzehr von Obst, Gemüse, Leguminosen, Vollkornprodukte, EVOO und Fisch). Auch die Kontrollgruppen haben mehrere gemeinsame Nenner, wie ein hoher Fleischkonsum, als auch ein erhöhter Konsum von weißem Getreide.

Sowohl Ilana Katz Sand et al., (2019) als auch Jalal Bohlouli et al., (2021) haben in den Gruppen der Intervention ihrer modifizierten Form der mediterranen Diät eine signifikante Reduktion der Erschöpfung im Vergleich zu den Kontrollgruppen festgestellt. Die Messungen in den beiden Studien wurde mit unterschiedlichen Messmethoden durchgeführt. Dadurch lassen sich die Ergebnisse der Studien nicht direkt vergleichen, geben aber einen deutlichen Hinweis auf die Wirkung der Intervention hinsichtlich der empfundenen Erschöpfung der Teilnehmer:innen. Eine einheitliche Messmethode wäre wünschenswert und notwendig, um die Aussagen der beiden Studien bezüglich der Erschöpfung direkt miteinander zu vergleichen. Einschlägig ist, wie bereits erwähnt, die Richtung der Ergebnisse, welche darauf schließen lassen, dass eine Ernährung mit einer mMeD über einen Zeitraum von 6-8 Monate die erlebte Erschöpfung bei Patienten mit MS verringern kann. Der Grund für die reduzierte Erschöpfung kann mannigfaltig sein. Die verringerte Erschöpfung könnte auf eine reduzierte Entzündungslage der Patient:innen zurückzuführen zu sein (Lee & Guliana, 2019), die mit dem erhöhten Verzehr der MeD-typischen Lebensmittel moduliert wurde.

Die Lebensmittelaufnahme der Gruppen der Studie von Ilana Katz Sand et al., (2019) wurde mit dem Mediterranean Diet Score (MDS) bewertet und lag in der Interventionsgruppe (IG) signifikant höher als in der Nicht-Interventionsgruppe (NIG). Die IG hat signifikant mehr Obst, Gemüse und Fisch im Vergleich zu ihrer Kontrollgruppe verzehrt, was mit einer höheren Aufnahme von Vitaminen, Flavonoiden, Ballaststoffen und den Omega-3-Fettsäuren DHA und EPA verbunden ist. Wie im Kapitel „Theoretischer Hintergrund“ besprochen, können sich diese Nährstoffe positiv auf Entzündungsvorgänge im Körper auswirken (Vergleich Kapitel Theoretischer Hintergrund; MeD). Zum einen durch direkte Einflüsse wie der Bildung entzündungshemmender Eikosanoide als auch über eine bessere Versorgung mit essenziellen Vitaminen, die den normalen Zellstoffwechsel und das Immunsystem unterstützen. Die positive Wirkung von BS, DHA und EPA auf das Mikrobiom im Darm und die daraus resultierende, erhöhte Produktion von SCFA und deren Auswirkung auf die Darmwand und die Kommunikation der Darm-Hirn-Achse könnte ebenfalls auf eine reduzierte Entzündungsaktivität hinweisen. Ilana Katz Sand et al., (2019) entnahmen Stuhlproben zu den beiden Messzeitpunkten, analysierten diese jedoch nicht. In der Untersuchung des Metagenoms der Darmflora könnte ein Nachweis für die Effekte auf das Mikrobiom der mMeD liegen. Genanalysen solchen Umfangs sind jedoch zurzeit noch höchst Zeit- und Technologieaufwendig (Hohlfeld & Wekerle, 2015).

In der Studie von Jalal Bohlouli et al., (2021) werden die verzehrten Lebensmittel nach dem Dietary Inflammatory Index (DII) bewertet. Demnach liegen die Werte der mMeD-Gruppe signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe, obwohl die Gruppe mMeD mehr Omega-6 Fette zu sich nahm und nicht signifikant mehr Ballaststoffe (siehe Anhang). Der positive DII-Score ist auf die höhere Aufnahme von einigen Vitaminen, Mineralstoffen und Flavonoiden, als auch einer geringeren Gesamtenergieaufnahme zurückzuführen. Sowohl Ilana Katz Sand et al., (2019) als auch Jalal Bohlouli et al., (2021) bestätigen, dass sich durch die Intervention mit einer mediterranen Ernährungsform die Lebensmittel und Nährstoffe drastisch erhöhen, die sich positiv auf Entzündungsvorgänge im Körper auswirken können.

Ilana Katz Sand et al., (2019) gaben ihren Teilnehmerinnen eine ausführliche Anleitung zur Erhebung der verzehrten Lebensmittelmengen. Dennoch sollten selbsterhobene Lebensmittel und deren verzehrte Mengen mit Vorsicht betrachtet werden, da sie oft Verzerrungen unterliegen, wie dem Overreporting oder dem Underreporting, welche durch Druck der sozialen Erwünschtheit oder Flüchtigkeitsfehlern entstehen (Straßburg, 2010).

Jalal Bohlouli et al., (2021) haben eine nicht signifikante Verbesserung des Behinderungsstatus festgestellt. In der Studie von Ilana Katz Sand et al., (2019) waren die Unterschiede in den beiden Gruppen signifikant (siehe Tabelle 7). Betrachtet man den Versuchsaufbau der beiden Studien fällt auf, dass sich bei der Studie von Ilana Katz Sand et al., (2019) ausschließlich Frauen in der Studienpopulation befinden. Jalal Bohlouli et al., (2021) haben eine MANCOVA durchgeführt, um Kovariaten wie den Einfluss des Geschlechts auf die Ergebnisse auszuschließen, was aber zu keinem signifikanten Ergebnis geführt hat. Ilana Katz Sand et

al., (2019) selbst betrachten die Ergebnisse der EDSS-Werte der eigenen Studie kritisch und weisen auf die kurze Studiendauer hin (Katz Sand, et al., 2019). Die Ergebnisse von Ilana Katz Sand et al., (2019) betreffend des MSFC, MSQOL-54-Komposit-Scores für körperliche oder geistige Gesundheit und des MACFIMS-Komposit-Scores weisen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Vergleicht man die Inhalte der abgefragten Tests, die keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen aufweisen mit den Inhalten, die beim EDSS abgefragt werden, stellt sich die Frage, ob die einschlägigen positiven Veränderungen, die sich in dem EDSS abbilden, sich nicht auch in den anderen Tests widerspiegeln müssten. Ein ausführlicher Vergleich der Tests würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Eine Sichtung der Tests hat diese Vermutung vorerst bestätigt (Kurtzke, 1983), (Fischer, Rudick, Cutter, & Reingold, 1999), (Vickrey B. G., 1995), (Kim, et al., 2017). Es stellt sich die Frage wie es zu einer Abweichung ähnlicher Parameter kommen kann. Das Ergebnis von Jalal Bohlouli et al., (2021), (n = 180) bezüglich des EDSS war nicht signifikant. Weitere Investigation wäre notwendig, um den Sachverhalt abschließend zu klären. Das homogene Ergebnis der Gruppe mMeD in der Studie von Ilana Katz Sand et al., (2019), weist darauf hin, dass es sich um einen systematischen Fehler handeln könnte.

Die Ergebnisse von Ilana Katz Sand et al., (2019) in Bezug auf den MSIS-29 entsprechen den Ergebnissen des EDSS und bestätigen die positive Wirkung der Intervention auf den Zustand der Patientinnen. Hier ist allerdings zu erwähnen, dass die Ergebnisse erst dann signifikant wurden, als eine Bereinigung der Daten durchgeführt wurde, bei der zwei Ausreißer aus jeder Gruppe aus der Wertung genommen wurden. Die Ausreißer bewegten sich zwar in dieselbe Richtung, dennoch sollte der Ausschluss von Ergebnissen bei einer so kleinen Studienpopulation kritisch betrachtet werden.

Ilana Katz Sand et al., (2019) haben das Gewicht der Teilnehmer untersucht und nach Beenden der Intervention keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen feststellen können. Da es in der NIG einen Ausreißer mit großem Gewichtsverlust gab, wäre interessant zu sehen, ob eine Bereinigung des Ausreißers ein signifikantes Ergebnis hervorgebracht hätte. Einzelne Messergebnisse werden in der Veröffentlichung leider nicht aufgeführt. Ein signifikanter Gewichtsverlust ginge mit einer Reduzierung des Risikos von Co-Morbiditäten einher, was die allgemeine Gesundheit verbessern würde und somit einen günstigen Verlauf.

Die selbstberichteten Vorteile in Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand der IG aus Ilana Katz Sand et al., (2019) Studie sind zu 88% positiv. Doch auch hier müssen die positiven Ergebnisse kritisch betrachtet werden, da es sich um subjektiv empfundene Aussagen handelt. Verzerrungen durch gängige Bias wie der, der sozialen Erwünschtheit, dem Auswahlbias, der Kontextverzerrung sollten an der Stelle nicht vernachlässigt werden (Straßburg, 2010). Durch die fehlende Verblindung kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein besonderer Einfluss des Teams auf die Teilnehmer übergang. Die Ergebnisse spiegeln sich jedoch im NFI-MS- Score wider, weswegen davon ausgegangen werden kann, dass es sich bei den Aussagen um valide Antworten handelt und ebenfalls auf eine Reduzierung von Entzündungsvorgängen zurückzuführen sein könnte.

## 4.2 Methodendiskussion

Im folgenden Abschnitt sollen zunächst methodische Mängel der untersuchten Studien besprochen werden, um die Ergebnisse der Studien in einen qualitativen Bezug zu setzen. Anschließend werden Limitierungen dieser Arbeit dargelegt.

Eine Verblindung fand in der Studie von Ilana Katz Sand et al., (2019) aufgrund des Versuchsaufbaus nicht statt. Das macht die Einhaltung des heutigen Goldstandards unmöglich, da weder Verzerrungen durch die wissenschaftlichen Mitarbeiter ausgeschlossen werden können noch die Teilnehmer:innen unvoreingenommen teilnehmen können, da davon ausgegangen werden kann, dass sich MS-Patient:innen zumindest oberflächlich mit der Ernährung beschäftigen. Dadurch verliert die Studie an Relevanz (Schulz & Grimes, 2002). Auch in Jalal Bohlouli et al., (2021) Studie fand lediglich eine einfache Verblindung statt, womit auch bei der zweiten Studie der Goldstandard nicht eingehalten werden kann. Eine doppelte Verblindung ist bei Studien, die Einflüsse von ganzen Ernährungsweisen untersuchen, nur sehr schwer zu ermöglichen, da Merkmale wie die Sensorik und die Optik von Mahlzeiten nur sehr schwer unkenntlich gemacht werden können.

Ilana Katz Sand et al., (2019) haben die Studienteilnehmerinnen dazu angehalten, über die Nachtruhe hinaus für insgesamt 12 Stunden auf die Aufnahme von Lebensmitteln zu verzichten. Eine Lebensmittelkarrenz ab 12 Stunden entspricht dem Vorgehen beim Intervallfasten (IF). Es ist also mit den physiologischen Auswirkungen des IF zu rechnen. IF über einen Zeitraum von mehreren Monaten kann zu einer reduzierten Entzündungsrate der Probanden führen (Longo & Mattson, 2014). Intervallfasten kann sich außerdem positiv auf das Befinden von Menschen mit MS auswirken, indem es die Erschöpfung reduziert (Choi, et al., 2016), (Fitzgerald, et al., 2019). Das Intervallfasten stellt somit einen unbemerkten Kovariaten dar, dessen Einfluss auf die Outcomeparameter, die Studienergebnisse verfälschen könnten.

Ilana Katz Sand et al., (2019) haben im Gegensatz zu Jalal Bohlouli et al., (2021) auf Ernährungspläne verzichtet. Das entspricht dem primären Ziel der Studie von Ilana Katz Sand et al., (2019), die Durchführbarkeit einer von den Teilnehmer:innen selbst organisierten Ernährungsintervention zu untersuchen und nicht die klinische Auswirkung der Intervention auf die Teilnehmer:innen. Obwohl die selbsteingeschätzte Einhaltung der Ernährungsweise der IG hoch war, besteht durch den Studienaufbau Raum für Bias. So beispielsweise der Antwortbias oder der Bias der sozialen Erwünschtheit (Straßburg, 2010). Ein vorgefertigter Ernährungsplan oder individuell vorbereitete Menüs für die Studienteilnehmer:innen könnte diese Fehlerquellen minimieren und gleichzeitig die Nährstoffe adäquat überwachen.

Weitere Kritikpunkte beider Studien sind die durchgeführten Tests, um die Auswirkungen der Interventionen zu messen. Fragebögen unterliegen immer der Gefahr von Bias und der Tagesform verfälscht zu werden (Straßburg, 2010). Allgemein gilt die EDSS in Patientengruppen mit einem Behinderungsgrad von weniger als 4,0 als wenig reliabel (Hemmer, Borsany, Ziegler, & van Eys, 2021).

Unabhängige Parameter, wie bildgebende Gehirnschans mittels MRT, die zur Diagnose bei MS genutzt werden, würden diesen Kritikpunkt umgehen und die Ergebnisse objektiv darstellen (siehe Seite 3, Diagnose). Weitere wünschenswerte Parameter wäre eine Analyse der Bakterienkultur im Stuhl, um die Einwirkung der Intervention auf das Darmmikrobiom zu messen.

In der Studie von Ilana Katz Sand et al., (2019) leiden 80 % der Studienteilnehmerinnen an der RRMS (relapsing remitting MS) in mittelschwerer Ausprägung (EDSS von 2). In die Studie von Jalal Bohlouli et al., (2021) wurden nur Teilnehmer:innen aufgenommen die an einer RRMS mit leichter bis mittelschwerer Ausprägung (EDSS von 1-3) leiden. RRMS ist geprägt durch das schubartige Auftreten und die (teilweise) Rückbildung der Symptome. Wie in dem Kapitel „Theoretischer Hintergrund“ beschrieben, kommen Schübe bei dieser Gruppe in ein- bis zweijährigen Abständen vor. Die in den Studien gewählte Studiendauer von 6 bzw. 8 Monaten erscheint als ungeeignet um die Einwirkungen einer Ernährungsform auf den Krankheitsverlauf dieser Gruppe zu beurteilen.

Auch diese Arbeit unterliegt Limitierungen. Leider existieren nach der hier durchgeführten Recherchemethode lediglich zwei Interventionsstudien, die die mediterrane Ernährungsform als Ganzes in Zusammenhang mit der Multiplen Sklerose untersuchen. Durch die Ausweitung der Suchbegriffe in der systematischen Literaturrecherche hätten weitere relevante Studien mit ggf. abweichenden Begrifflichkeiten eingeschlossen werden können. Tiermodelle (EAE) hätten mit in die Suche einbezogen werden können. Darüber hinaus hätte die Verwendung weiterer Datenbanken zusätzliche Suchtreffer und passende Studien ergeben können. Einzelne Lebensmittel aus der MeD als auch einzelne Nährstoffe hätten in die Suche mit einbezogen werden können. Zwar eignen sich zwei Studien mit homogenen Ergebnissen nach heutigen Standards aus, um eine zuverlässige Aussage zu treffen, jedoch müssen diese Studien eine hohe Qualität aufweisen. Die Qualität von mindestens einer der beiden untersuchten Studien erwies sich, wie in diesem Kapitel diskutiert, von geringerer Qualität, womit die Ergebnisse dieser Studie von einer geringeren Relevanz sind.

## 5. Schlussfolgerung

Durch die Ernährung mit einer Version der mediterranen Ernährungsform (mMeD) erhöht sich die Aufnahme von Lebensmitteln, die sich positiv auf Entzündungsvorgänge im Körper auswirken können, signifikant. Die Ergebnisse der untersuchten Studien weisen auf einen möglichen positiven Effekt der mMeD auf den expanded disability score (EDSS) in Patient:innen mit MS hin und somit auf einen positiven Einfluss auf den Verlauf der MS. Daneben wurde festgestellt, dass eine Intervention mit der mMeD in Patienten mit RRMS im frühen Krankheitsstadium zu einer Reduzierung eines der Hauptsymptome, des Erschöpfungssyndrom (Fatigue), geführt hat. Dafür verantwortlich könnten die in der mMeD vorkommenden Ernährungskomponenten und Nährstoffe sein, die immunmodulierend und antientzündlich wirken und wohlmöglich zu einer reduzierten Entzündungsaktivität führen. Der Einfluss der Ernährung auf das kommensale Mikrobiom und dessen bidirektionale Kommunikation mit dem zentralen Nervensystem Fermentationsprodukte über die Darm-Hirn-Achse ist hier womöglich der Dreh- und Angelpunkt des

Wirkmechanismus. Um den Zusammenhang von Ernährungsgewohnheiten auf die Mechanismen innerhalb der Darm-Hirn-Achse zu erforschen, die mit der Entstehung und dem Verlauf von MS zusammenhängen, sind hochwertige Interventionsstudien notwendig. In den Studien sollte der Einfluss der Ernährung auf die Entzündungsaktivität der Studienteilnehmer:innen mit einheitlichen Testverfahren, über einen für die Patient:innengruppe angebrachten Zeitraum untersucht werden. Um eine hohe Studienqualität zu gewährleisten, sollten unabhängige Messverfahren herangezogen werden. Dazu zählen die Analyse des Metagenoms im Stuhl der Patient:innen, um ein Bild der vorliegenden Bakterienstämme zu erhalten und die Analyse von mehrfach durchgeführten, MS-typischen MRT-Bildern, um die Läsionenaktivität sichtbar zu machen. Langzeitinterventionen sind notwendig, um den Einfluss einer mMeD auf den Krankheitsverlauf von Patient:innen mit MS, zu schließen. Die positiven Ergebnisse der untersuchten Studien bilden eine gute Grundlage für weitere Untersuchungen dieser Art und geben Hoffnung für einen von der Ernährung ausgehenden therapeutischen Nutzen bei MS als auch für das Verständnis der Pathogenese der MS.

## 6. Literaturverzeichnis

- Flachenecker, P., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D., & Gannedahl, M. (2017). *New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany*. Deutschland.
- Weih, M., Roßnagel, F., Dikow, H., Wehrle, K., Braune, S., & Bergmann, A. (2019). *Daten zur Multiplen Sklerose in Deutschland und ihre Abbildung im Register des ambulanten Netzwerkes NeuroTransData (NTD)*. Neuro Trans Data. Deutschland: Thieme.
- AMBOSS. (19. März 2023). <https://www.amboss.com>. Von [https://www.amboss.com/de/wissen/Multiple\\_Sklerose/](https://www.amboss.com/de/wissen/Multiple_Sklerose/) abgerufen
- Antonia Trichopoulou, M. A.-G. (2014). *Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world*. Europe.
- Arganoff, B. W., & Goldberg, D. (1974). *DIET AND THE GEOGRAPHICAL DISTRIBUTION OF MULTIPLE SCLEROSIS*. University of Michigan, Department of Biological Chemistry and Population Studies Center., USA: The Lancet.
- atlasofms.org. (29. März 2023). [www.multiplesklerose.ch](http://www.multiplesklerose.ch). Von <https://www.multiplesklerose.ch/de/aktuelles/detail/die-weltweite-verbretung-der-multiple-sklerose/> abgerufen
- Barrea, L., Muscogiuri, G., Frias-Toral, E., Garcia-Velasquez, E., Savastano, S., & Colao, A. (2020). *Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota*. Italien: Critical Reviews in Food Science and Nutrition.
- Bendavid, I., Lobo, D. N., Barazzoni, R., Cederholm, T., Coëffier, M., de van der Schueren, M., . . . Singer, P. (2020). *The centenary of the Harris-Benedict equations: How to assess energy requirements best? Recommendations from the ESPEN expert group*. Elsevier.

- Benedict, R., Fischer, J., Archibald, C., Arnett, P., Beatty, W., Bobholz, J., . . . Muns. (2002). *Minimal Neuropsychological Assessment of MS Patients: A Consensus Approach*. New York: Swets & Zeitlinger.
- Berer, k., Muews, M., Koutrolos, M., Al Rasbi, Z., Boziki, M., Johner, C., . . . Krishnamoorhty, G. (2011). *Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination*. Deutschland: Nature.
- Biesalski, H., Grimm, P., & Nowitzki-Grimm, S. (2017). *Taschenatlas Ernährung*. Stuttgart: Thieme.
- Bitler, C. M., Viale, T. M., Damaj, B., & Crea, R. (2005). *Hydrolyzed olive vegetation water in mice has anti-inflammatory activity*. USA: The Journal of Nutrition.
- Bohlouli, J., Namjoo, I., Borzoo-Isfahani, M., Poorbaferani, F., Moravejolahkami, A. R., Clark, C. T., & Hojjati Kermani, M. A. (2021). *Modified Mediterranean Diet VS. Traditional Iranian Diet: Efficacy of Dietary Interventions on Dietary Inflammatory Index Score, Fatigue Severity and Disability in Multiple Sclerosis Patients*. Iran: The Nutrition Society.
- Bourossa, M., Alim, I., Bultman, S., & Ratan, R. (2016). *Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health?* America: Elsevier.
- Brenton, N. J., & Goldman, M. D. (2016). *A study of dietary modification: Perceptions and attitudes of patients with multiple sclerosis*. USA: Mult Scler Relat Disord .
- Calder, P. C. (2006). USA: American Society for Nutrition .
- Calder, P. C. (2020). *Eicosanoids*. USA: Portland Press.
- Cani, P. D., & Delzenne, N. M. (2009). *The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease*. Belgien: Current Pharmaceutical Design.
- Chandra, S., Alan, T. M., Dey, J., Pulikkaparambil Sasidharan, B. C., Ray, U., Srivastava, A. K., . . . Tripathi, P. P. (2020). *Healthy Gut, Healthy Brain: The Gut Microbiome in Neurodegenerative Disorders*. Indien: Curr Top Med Chem.
- Chang, A., Tourtellotte, W. W., Rudick, R., & Trapp, B. D. (2002). *Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis*. New England: The New England journal of medicine.
- Chen, W. J., Anderson, J. W., & Jennings, D. (1984). *Propionate may mediate the hypocholesterolemic effects of certain soluble plant fibers in cholesterol-fed rats*. USA: Proc Soc Exp Biol Med.
- Choi, I. Y., Piccio, L., Childress, P., Bollman, B., Gosh, A., Brandhorst, S., . . . Longo, V. D. (2016). *Diet mimicking fasting promotes regeneration and reduces autoimmunity and multiple sclerosis symptoms*. USA: HHS.
- Chung, K. K., Altmann, D., Barkhof, F., Miszkziel, K., Brex, P. A., Jonathan, O., . . . Prados, F. (2019). *A 30-Year Clinical and Magnetic Resonance Imaging Observational Study of Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes*. USA: Annals of Neurology .
- Cohen, S. M., Elackattu, A., Noordzij, P. J., Walsh, M. J., & Langmore, S. E. (Otolaryngol Clin North Am). *Palliative treatment of dysphonia and dysarthria*. Niederlande: Elsevier.

- Correia, I., Ribeiro, J. J., Isidoro, L., Batista, S., Nunes, C., Macario, C., . . . Sousa, L. (2018). *Plasma exchange in severe acute relapses of multiple sclerosis - Results from a Portuguese cohort*. Portugal: Elsevier.
- Costantini, L., Molinari, R., Farinon, B., & Merendino, N. (2017). *Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota*. Italien: International Journal of Molecular Science.
- Courtney Davis, J. B. (2015). *Definition of the Mediterranean Diet; A Literature Review*. Systematic Review, Australia.
- Covas, M.-I., de la Torre, r., & Fito, M. (2015). *Virgin olive oil: a key food for cardiovascular risk protection*. GB: British Journal of Nutrition .
- Delgado-Lista , J., Alcalá-Díaz, J. F., Torres-Peña , J. D., Quintana-Navarro, G. M., Fuentes, F., García-Ríos, A., & Ortiz-Morales, A. M. (2022). *Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial*. Lancet.
- Desvergne, B., Michalik, L., & Wahli, W. (2006). *Transcriptional regulation of metabolism*. Schweiz: Physiological Review.
- Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, B. e. (19. März 2023). <https://www.dmsg.de/>. Von <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose/ms-verstehen> abgerufen
- Deutsche-Fatigue-Gesellschaft. (2022). <https://deutsche-fatigue-gesellschaft.de>. Abgerufen am November 2022 von <https://deutsche-fatigue-gesellschaft.de/fatigue/was-ist-fatigue/>
- DGE, D. G. (07. November 2022). <https://www.dge.de>. Von <https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/> abgerufen
- Di Giosia, P., Stamerra , C. A., Giorgini, P., Jamialahamdi , T., Butler, A., & Sahebkar, A. (2022). *The role of nutrition in inflammaging*. Elsevier B.V.
- Dodin, S., Bedard, A., Riverin, M., Corneau, L., & Lemieux, S. (2012). *Sex differences in the impact of the Mediterranean diet on cardiovascular risk profile*. Cambridge University Press.
- Eastwood, M. A. (1992). *The physiological effect of dietary fiber: an update*. UK: Annual Reviews.
- Erbersdobler, H. F., Barth, C. A., & Jahreis, G. (2017). *Körnerleguminosen in der Humanernährung*. Deutschland: Ernährungsumschau.
- Fidanza, F. (1991). *The Mediterranean Italian diet: keys to contemporary thinking*. Italien: Proceeding.7 of the Nictritori Sociery.
- Fischer, J. S., Rudick, R. A., Cutter, G. R., & Reingold, S. C. (1999). *t The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assesment*. USA: SAGE.
- Fisk, J. D., Ritvo, P. G., Haase, D. A., Marrie, T. J., & Schleich, W. F. (1994). *Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale*.



- Fitzgerald, K. C., Vitzhum, D., Henry-Barron, B., Schweitzer, A., Cassard, S. D., Kossoff, E., . . . Mowry, E. M. (2019). *Effect of intermittent vs. daily calorie restriction on changes in weight and patient-reported outcomes in people with multiple sclerosis*. USA: HHS Public Access.
- Fu, X., Liu, Z., Zhu, C., Mou, H., & Kong, Q. (2018). *Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria*. China: Food, Science and Nutrition.
- Gill, S., Rossi, M., Bajka, B., & Whelan, K. (2020). *Dietary fibre in gastrointestinal health and disease*. UK: Nature reviews Gastroenterology & Hepatology.
- Gorzynik-Debicka, M., Przychodzen, P., Cappello, F., Kuban-Jankowska, A., Gammazza, A. M., Knap, N., . . . Gorska-Ponikowska, M. (2018). *Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols*. Europe: Molecular Science.
- Gosh, S. T., Rampelli, S., Jeffrey, I. B., Santoro, A., Neto, M., Capri, M., . . . Elodie, C. (2020). *Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries*. Ireland: Gut.
- Hause, S. L., & Oksenberg, J. R. (2006). *Review The Neurobiology of Multiple Sclerosis: Genes, Inflammation, and Neurodegeneration*. San Francisco: Elsevier Inc.
- Hemmer, B. (2021). *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie*. Deutschland: Deutsche Gesellschaft für Neurologie.
- Hemmer, B., Borsany, C., Ziegler, K., & van Eys, S. (2021). *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen*. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Neurologie.
- Hohlfeld, R., & Wekerle, H. (2015). *Multiple Sklerose und Mikrobiota Vom Genom zum Metagenom?* Deutschland: Nervenarzt.
- Holstiege, J., Steffen, A., Goffrier, B., & Bätzing, J. (2017). *Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie*. Deutschland: Versorgungsatlas.
- Jennings, A., Berendsen, A. M., de Groot, A. C., Feskens, E. J., Brzozowska, A., Sicinska, E., & Pietruszka, B. (2019). *Mediterranean-Style Diet Improves Systolic Blood Pressure and Arterial Stiffness in Older Adults Results of a 1-Year European Multi-Center Trial*. USA: American Heart Association,.
- John, C. M., Sandrasaigaran, P., Tong Kong, C., Adam, A., & Ramasamy, R. (2011). *Immunomodulatory activity of polyphenols derived from Cassia auriculata flowers in aged rats*. Malaysia: Cell Immunology.
- Kadowaki, A., Saga, R., Lin, Y., Sato, W., & Yamamura, T. (2018). *Gut microbiota-dependent CCR9 + CD4 + T cells are altered in secondary progressive multiple sclerosis*. Japan: BRAIN.
- Kasper, H., & Burghardt, W. (2020). *Ernährungsmedizin und Diätetik*. Deutschland: Elsevier.

- Katz Sand, I., Benn, E. K., Fabian, M., Fitzgerald, K. C., Digga, E., Deshpande, R., . . . Arab, L. (2019). *Randomized-controlled trial of a modified Mediterranean dietary program T for multiple sclerosis: A pilot study*. USA: Elsevier.
- Keegan, M., Pineda, A. A., McClelland, R. L., Darby, C. H., Rodriguez, M., & Weinshenker, B. G. (2002). *Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response*. USA: American Academy of Neurology.
- Khalatbary, A. R. (2015). *Olive oil phenols and neuroprotection*. Sari, Iran: Nutritional Neuroscience.
- Khaw, K.-T., Sharp, S. J., Finikarides, L., Afzal, I., Lentjes, M., Luben, R., & Forouhi, N. G. (2018). *Randomised trial of coconut oil, olive oil or butter on blood lipids and other cardiovascular risk factors in healthy men and women*. UK: BMJ.
- Kim, S., Zemon, V., Rath, J. F., Picone, M., Gromisch, E. S., Glubo, H., . . . Foley, F. W. (2017). *Screening Instruments for the Early Detection of Cognitive Impairment in Patients with Multiple Sclerosis*. USA: International Journal of MS Care.
- Kroisenbrunner, E.-M., Anzinger, A., Grabner-Osterman, A., & Auer, A. (2022). <https://www.novartis.com>. Von [https://www.novartis.com/at-de/sites/novartis\\_at/files/2022-04/ernaehrung-bei-multipler-sklerose\\_0.pdf](https://www.novartis.com/at-de/sites/novartis_at/files/2022-04/ernaehrung-bei-multipler-sklerose_0.pdf) abgerufen
- Kurtzke, J. (1983). *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS)*. Veterans Administration Medical Center, 50 Irving Street, NW, Washington, DC 20422: From the Neurology Service, Veterans Administration Medical Center and Departments of Neurology and of Community Medicine, Georgetown University School of Medicine, Washington, DC.
- Lairon, D. (1996). *Dietary fibres: effects on lipid metabolism and mechanisms of action*. Eur J Clin Nutr.
- Lang, M., Rieg, S., Schreiber, H., & Kriebel, J. (29. März 2023). <http://www.ulmmed.de/>. Von [http://www.ulmmed.de/images/download/thema\\_des\\_monats/Multiple\\_Sklerose.pdf](http://www.ulmmed.de/images/download/thema_des_monats/Multiple_Sklerose.pdf) abgerufen
- Lee, C.-H., & Guliana, F. (2019). *The Role of Inflammation in Depression and Fatigue*. Kanada: frontiers in immunology.
- Liu, X., Morris, M. C., Dhana, K., Ventrelle, J., Johnson, K., Bishop, L., & Hollings, C. S. (2021). *Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Study: Rationale, Design and Baseline Characteristics of a Randomized Control Trial of the MIND Diet on Cognitive Decline*. USA: Contemp Clin Trials.
- Longo, V. D., & Mattson, M. P. (2014). *Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications*. USA: Cell Press.
- Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K., & Knight, R. (2013). *Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota*. USA: Nature.
- Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). *Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*. USA: National Multiple Sclerosis Society.

- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Soerenson, P. S., Thompson, A. J., . . . Barkhof, F. (2013). *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. USA: American Academy of Neurology.
- Marques-Vidal1, P., Ross, A., Wynn, E., Rezzi, S., Paccaud, F., & Decarli, B. (2011). *Reproducibility and relative validity of a food-frequency questionnaire for French-speaking Swiss adults*. Schweiz: Coaction Publishing.
- Mayer, E. A., Nance, K., & Chen, S. (2021). *The Gut–Brain Axis*. USA: Annual Review of Medicine.
- McGuigan, C., & Hutchinson, M. (2004). *The multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) is a reliable and sensitive measure*. Ireland: Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.
- Menotti, A., Kromhout, D., Blackburn, H., Fidanza, F., Buzina, R., & Nissinen, A. (1999). *Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. The Seven Countries Study Research Group*. European Journal of Epidemiology .
- Messmer Ucceli, M. (2009). *Tremor und Ataxie bei MS-Erkrankten*. Großbritannien: Cambridge Publishers Ltd.
- Messmer, B. (2021). *Cerebelläre Okulomotorikstörungen*. Schweiz.
- Mills, R. J., Young, C. A., Pallant, J. F., & Tennant, A. (2010). *Development of a patient reported outcome scale for fatigue in multiple sclerosis: The Neurological Fatigue Index (NFI-MS)*. Springer.
- Mohammadifard, N., Omidvar, N., Houshiarrad, A., Neyestani, T., Naden, G.-A., & Soleymani, B. (2011). *Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire for assessment of fruit and vegetable intake in Iranian adults*. Iran: J Res Med Sci.
- Nicholsom, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, r., Gibson, G., Wei, J., & Pettersson, S. (2012). *Host-gut microbiota metabolic interactions*. UK: Science.
- Nisha, B., Chi-yuan Hsu, D., Hsu, C.-y., Ordnoez, J. D., Marcus, G. M., & Go, A. S. (2013). *Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease*. USA: National Institutut of Health.
- Oleskin, A., & Shenderov, B. (2016). *Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota*. Russland: Microbial Ecology.
- Olsson, T., Barcellos, L., & Alfredsson , L. (2017). *Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis*. Nature Reviews Neurology.
- Ortiz, G. G., Pacheco-Moisés, F. P., Macías-Islas, M. A., Flores-Alvarado, L. J., Mireles-Ramírez, M., González-Renovato, E. D., . . . Alatorre-Jimén. (2014). *Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis*. Mexico: Arch Med Res .
- Osadchiy, V., Martin, C. R., & Mayer, E. A. (2019). *The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications*. USA: Clin Gastroenterol Hepatol .
- Paolo, R., & Rossano, R. (2015). *Nutrition Facts in Multiple Sclerosis*. Italien: American Society of Neurochemistry.

- Papanagiotou, I. G. (2008). *Multiple Sklerose*. Deutschland: Springer Medizin Verlag.
- Polman, C. H., & Rudick, R. A. (2010). *The Multiple Sclerosis Functional Composite A clinically meaningful measure of disability*. Cleveland: Neurology.
- Rutsch, A., Kantsjö, J. B., Ronchi, F., Wekerle, H., & Rojas, O. L. (2020). *The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammation Influence Brain Physiology and Pathology*. Deutschland: Frontiers in Immunology.
- Sandra Martín-Peláez, O. C.-A. (2015). *Effect of olive oil phenolic compounds on the expression of blood pressure-related genes in healthy individuals*. European Journal of Nutrition.
- Scheppach, W., Bartram, P., Richter, A., Liepold, H., Dusel, G., Hofstetter, G., . . . Kasper, H. (1992). *Effect of Short-Chain Fatty Acids on the Human Colonic Mucosa in Vitro*. Deutschland: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.
- Schneeman, B. (1986). *Dietary fiber: Physical and chemical properties, methods of analysis, and physiological effects*. USA: Foodtechnology.
- Schulz, K. F., & Grimes, D. A. (2002). *Blinding in randomised trials: hiding who got what*. The Lancet.
- Schulze-Lohmann, P. (2012). *Ballaststoffe*. Kiel: Ernährungsumschau.
- Smith, A. B., Han, Q., Breslin, P. A., & Beauchamp, G. K. (USA). *Synthesis and assignment of absolute configuration of (-)-oleocanthal: a potent, naturally occurring non-steroidal anti-inflammatory and anti-oxidant agent derived from extra virgin olive oils*. 2005: Organic letters.
- Soldati, L., Di Renzo, L., Jirillo, E., Ascierio, P. A., Marincola, F. M., & De Lorenzo, A. (2018). *The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness*. Italien: Journal of Translational medicine.
- Souri, E., Amin, G., Farsam, H., & Andaji, S. (2004). *The antioxidant activity of some commonly used vegetables in Iranian diet*. Iran: Elsevier.
- Southgate, D. A., Hawkes, K., Oftedal, O. T., & Crowe, I. (1991). *Nature and variability of human food consumption*. UK: Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci .
- Stadler-Linn, K. (19. März 2023). <https://www.spastikinfor.de/>. Von <https://www.spastikinfor.de/multiple-sklerose-und-spastik/> abgerufen
- Stockert, K. (2020). *Lipidmediatoren und ihre Rolle bei Entzündungen und Allergien*. Österreich: Springer-Verlag.
- Straßburg, A. (2010). *Ernährungserhebungen Methoden und Instrumente*. Deutschland: Ernährungsumschau.
- Sudowe, S. (2021). *Autoaggression des Immunsystems*. Deutschland.
- Suhayl Dhib-Jalbut, S. M. (28. 12 2009). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c97d99>. Abgerufen am 11 2022 von <https://n.neurology.org>: [https://n.neurology.org/content/74/1\\_Supplement\\_1/S17](https://n.neurology.org/content/74/1_Supplement_1/S17)
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., . . . Fujihara, K. (kein Datum). *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. 2018: Elsevier.

- Tintore, M., Rovira, A., Rio, J., Otero-Romero, S., Arrambide, G., Tur, C., . . . Negrotto, L. (2015). *Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis*. Great Britain: Oxford University Press.
- Triggs, J., & John, P. (2019). *Recent advances in dysphagia management*. USA: F1000Reserach.
- van Duijnhoven, F. J., Brouwer, J. G., van Woudenberg, G. J., Kampmann, E., & Feskens, E. J. (2020). *Comment on "Perspective: The Dietary Inflammatory Index (DII)—Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions"*. Maastricht: Advances in Nutrition.
- Vickrey, B. G. (1995). *Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument*. USA: UCLA Department of Neurology .
- Vickrey, B. G., Hays, R. D., Harooni, R., Myers, L. W., & Ellison, G. W. (1995). *A health-related quality of life measure for multiple sclerosis*. Los Angeles: Rapid Communications Oxford.
- Vieira, S. M., Pagowich, O. E., & Kriegel, M. A. (2014). *Diet, Microbiota and Autoimmune Diseases*. USA: Natinal Institut of health.
- Watson, H., Mitra, S., Crode, F. C., Taylor, M., Wood, H. M., Perry, S. L., . . . HullMark, A. (2017). *A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota*. UK: CrossMark.
- Weitgasser, R., Ratzinger, M., Hemetsberger, M., & Siostrzonek, P. (2018). *[LDL-cholesterol and cardiovascular events: the lower the better?]*. Österreich: Springer.
- welfare, M. o. (1999). *modified Mediterranean Diet; adopted from 1999 Greek Dietary Guidelines (1999)*. Griechenland: Arch. Hell. Med.
- Wiendl, P. D. (12. September 2022). <https://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.org/>. Von <https://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.org/neurologie/erkrankungen/multiple-sklerose-ms-abgerufen>
- Wolfram, G., Bechthold, A., Boeing, H., Dinter, J., Ellinger, S., Hauner, H., . . . Stehle, P. (2015). *Evidenzbasierte Leitlinie Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten 2. Version*. Deutschland: Deutsche Gesellschaft für Ernährung.
- Wu, G. W., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y.-Y., Kailbaugh, S. A., . . . Bush. (2011). *Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes*. USA: Science.
- Yahfoufi, N., Alsadi, N., Jambi, M., & Matar, C. (2018). *The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols*. Kanada: Nutrients.

## 7. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, 04.04.2023

## 8. Anhang

Ergebnisse des DII aus Jalal Bohlouli et al., 2021

**Table 3.** Dietary inflammatory index (DII) parameters and scores in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis that received either modified Mediterranean Diet (mMeD) or Traditional Iranian Diet (control).

Dietary group	DII food parameters	Group	Baseline	End of trial	P-value <sup>1</sup>	$\Delta^2$	P-value <sup>3</sup>	
energy	Energy (kcal/day)	mMeD	2670.6 ± 468.6	2193.6 ± 317.3	<b>&lt;0.001*</b>	-477.0 ± 300.1	<b>&lt;0.001*</b>	
		Control	2575.7 ± 437.0	2588.7 ± 419.5	0.828	13.0 ± 531.5		
Macro nutrients	Carbohydrate (g/day)	mMeD	405.2 ± 86.6	317.5 ± 57.7	<b>&lt;0.001*</b>	-87.7 ± 54.2	<b>&lt;0.001*</b>	
		Control	391.4 ± 78.3	394.8 ± 75.1	0.083	3.4 ± 97.3		
	Protein (g/day)	mMeD	92.0 ± 7.5	87.0 ± 8.4	<b>&lt;0.001*</b>	-5.0 ± 8.8	0.327	
		Control	90.5 ± 6.9	90.1 ± 7.1	0.642	-0.36 ± 10.0		
	Total fat (g/day)	mMeD	77.3 ± 13.1	66.9 ± 7.5	<b>0.001</b>	-10.4 ± 12.4	0.052	
		Control	74.0 ± 13.0	74.0 ± 12.7	0.057	0.10 ± 15.8		
	Cholesterol (mg/day)	mMeD	307.1 ± 105.3	266.0 ± 37.2	0.055	-81.1 ± 103.2	0.134	
		Control	283.8 ± 104.6	284.8 ± 105.2	0.072	1.0 ± 132.4		
	Saturated fat (g/day)	mMeD	26.5 ± 10.4	18.7 ± 5.2	<b>0.002</b>	-7.8 ± 9.7	0.061	
		Control	24.3 ± 10.4	24.4 ± 10.5	<b>0.044</b>	0.07 ± 13.0		
Trans fat (g/day)	mMeD	1.2 ± 0.98	0.6 ± 0.87	<b>0.012</b>	-0.6 ± 0.3	0.671		
	Control	1.3 ± 0.85	1.2 ± 0.60	0.741	-0.1 ± 0.7			
n-6 Fatty acids (g/day)	mMeD	11.3 ± 1.8	12.8 ± 0.8	<b>0.002</b>	1.5 ± 1.7	<b>0.036</b>		
	Control	11.5 ± 2.0	11.6 ± 1.8	0.292	0.1 ± 2.5			
n-3 Fatty acids	mMeD	0.18 ± 0.07	0.2 ± 0.06	0.429	0.02 ± 0.09	0.711		
	(g/day)	Control	0.18 ± 0.07	0.18 ± 0.06	0.207	-0.00 ± 0.08	<b>0.019</b>	
	MUFA (g/day)	mMeD	22.9 ± 2.6	26.0 ± 4.0	<b>0.013</b>	3.1 ± 4.1		
		Control	25.1 ± 3.7	25.1 ± 3.7	0.091	-0.01 ± 4.6		
	PUFA (g/day)	mMeD	15.2 ± 3.5	17.0 ± 1.5	<b>0.022</b>	1.9 ± 4.1		0.172
		Control	15.3 ± 3.4	15.3 ± 3.3	0.333	0.00 ± 4.5		
	Fiber (g/day)	mMeD	27.7 ± 8.0	32.0 ± 5.1	0.407	4.2 ± 9.0		0.431
Control		29.0 ± 8.0	28.9 ± 8.4	0.431	-0.1 ± 11.1			
minerals	Iron (mg/day)	mMeD	29.6 ± 6.5	24.6 ± 3.6	<b>&lt;0.001*</b>	-5.0 ± 5.34	<b>0.029</b>	
		Control	28.5 ± 6.0	28.4 ± 6.0	0.139	-0.1 ± 7.8		
	Magnesium (mg/day)	mMeD	253.4 ± 50.5	292.7 ± 36.8	0.348	39.2 ± 58.9	<b>0.038</b>	
		Control	259.0 ± 51.0	257.0 ± 52.2	0.611	-1.9 ± 70.9		
	Zinc (mg/day)	mMeD	9.0 ± 1.1	9.0 ± 0.9	0.650	0.0 ± 1.5	0.168	
		Control	8.9 ± 1.0	8.9 ± 1.1	0.543	-0.05 ± 1.6		
Selenium (µg/day)	mMeD	118.3 ± 25.2	93.0 ± 13.1	<b>&lt;0.001*</b>	-25.3 ± 20.5	<b>0.004</b>		
	Control	112.2 ± 24.9	114.0 ± 24.4	0.091	1.8 ± 31.4			
Fat-soluble vitamins	Beta Carotene (µg/day)	mMeD	710.7 ± 895.8	1746.2 ± 973.6	<b>0.006</b>	1035.5 ± 1084.4	<b>0.032</b>	
		Control	856.2 ± 962.3	801.8 ± 924.4	0.214	-54.3 ± 1236.6		
	Vitamin E (mg/day)	mMeD	3.6 ± 0.6	3.8 ± 0.6	<b>0.001</b>	0.2 ± 1.0	0.650	
		Control	3.6 ± 0.6	3.5 ± 0.6	0.226	-0.1 ± 0.8		
	Vitamin D (ug/day)	mMeD	1.6 ± 1.2	2.3 ± 1.2	0.319	0.6 ± 1.8	0.061	
		Control	1.6 ± 1.2	1.6 ± 1.2	0.657	0.0 ± 1.7		



	Vitamin A (RE/day)	mMeD	1139.9 ± 545.5	1663.2 ± 648.4	0.085	523.3 ± 754.3	0.152
		Control	1203.8 ± 600.0	1172.1 ± 569.1	0.757	31.6 ± 779.6	
Water-soluble vitamins	Vitamin C (mg/day)	mMeD	94.4 ± 53.2	141.5 ± 37.3	<b>0.109</b>	47.0 ± 58.7	0.069
		Control	104.4 ± 54.6	101.9 ± 54.3	0.215	-2.5 ± 71.4	
	Vitamin B12 (µg/day)	mMeD	5.1 ± 2.0	3.7 ± 0.8	0.289	-1.3 ± 2.2	0.401
		Control	4.6 ± 2.1	4.6 ± 2.1	0.298	0.06 ± 2.8	
	Vitamin B6 (mg/day)	mMeD	1.7 ± 0.3	1.6 ± 0.4	0.581	-0.08 ± 0.5	0.478
		Control	1.7 ± 0.4	1.7 ± 0.4	0.708	0.00 ± 0.5	
	Folic acid (µg/day)	mMeD	334.2 ± 138.8	395.7 ± 102.9	0.828	61.4 ± 170.5	0.374
		Control	357.6 ± 144.0	355.9 ± 148.0	0.310	-1.6 ± 194.2	
	Niacin (mg/day)	mMeD	29.8 ± 6.3	24.0 ± 3.6	<b>&lt;0.001*</b>	-5.7 ± 4.2	<b>0.018</b>
		Control	28.7 ± 5.5	28.7 ± 5.3	0.326	0.01 ± 7.2	
Riboflavin (mg/day)	mMeD	2.1 ± 0.4	2.2 ± 0.4	<b>0.006</b>	0.02 ± 0.7	0.444	
	Control	2.1 ± 0.4	2.1 ± 0.4	0.935	0.00 ± 0.6		
Thiamin (mg/day)	mMeD	2.9 ± 0.5	2.4 ± 0.4	<b>&lt;0.001*</b>	-0.5 ± 0.3	<b>&lt;0.001*</b>	
	Control	2.8 ± 0.4	2.8 ± 0.4	0.200	0.01 ± 0.6		
Specific foods	Alcohol <sup>5</sup> (g/day)	mMeD	0	0	-	0	-
		Control	0	0	-	0	
	Garlic (g/day)	mMeD	0.68 ± 1.87	1.24 ± 3.47	<b>&lt;0.001*</b>	0.56 ± 1.22	<b>&lt;0.001*</b>
		Control	0.70 ± 2.00	0.59 ± 1.55	0.803	-0.11 ± 2.52	
Onion (g/day)	mMeD	8.9 ± 2.78	10.23 ± 5.74	0.142	1.23 ± 4.03	<b>0.049</b>	
	Ginger (g/day)	Control	8.0 ± 1.89	7.4 ± 3.22	0.241	-0.6 ± 1.20	<b>0.015</b>
		mMeD	0.32 ± 0.87	1.0 ± 0.9	<b>0.023</b>	0.7 ± 1.5	
	Saffron (g/day)	Control	0.26 ± 0.80	0.20 ± 0.91	0.441	-0.06 ± 0.51	0.314
		mMeD	0.02 ± 0.11	0.03 ± 0.27	0.095	0.01 ± 0.47	
	Turmeric (mg/day)	Control	0.02 ± 0.28	0.02 ± 0.54	0.176	-0.00 ± 0.44	<b>0.041</b>
		mMeD	8.4 ± 6.5	10.7 ± 3.8	<b>0.047</b>	2.3 ± 1.3	
	Green/black tea (g/day)	Control	7.9 ± 4.4	8.0 ± 4.5	0.341	0.1 ± 1.4	0.274
		mMeD	4.5 ± 0.4	5.0 ± 1.1	0.057	0.5 ± 1.7	
	Pepper (g/day)	Control	4.1 ± 0.6	4.1 ± 0.6	0.748	0.00 ± 0.8	<b>0.031</b>
		mMeD	0.7 ± 1.5	5.3 ± 2.3	<b>&lt;0.001*</b>	4.6 ± 3.1	
	Thyme/oregano (mg/day)	Control	0.8 ± 1.1	0.9 ± 1.8	0.188	0.1 ± 1.1	<b>&lt;0.001*</b>
		mMeD	0.04 ± 0.27	29.8 ± 8.1	<b>&lt;0.001*</b>	29.7 ± 9.9	
Rosemary (mg/day)	Control	0.16 ± 0.44	0.13 ± 0.79	0.552	-0.03 ± 0.20	<b>&lt;0.001*</b>	
	mMeD	0.00 ± 0.05	33.4 ± 6.6	<b>&lt;0.001*</b>	33.4 ± 8.2		
Flavonoids <sup>6</sup>	Flavan-3-ol (mg/day)	Control	0.00 ± 0.02	0.00 ± 0.06	0.656	0.00 ± 0.02	0.068
		mMeD	74.2 ± 24.2	160.3 ± 69.8	<b>0.046</b>	86.1 ± 12.4	
	Flavones (mg/day)	Control	68.9 ± 51.1	77.1 ± 44.4	0.121	8.2 ± 10.7	0.059
		mMeD	4.2 ± 1.6	5.5 ± 4.8	0.180	1.3 ± 0.9	
	Flavonols (mg/day)	Control	3.3 ± 5.1	3.1 ± 2.2	0.470	-0.2 ± 0.5	0.214
		mMeD	30.8 ± 8.4	44.5 ± 10.3	0.065	13.7 ± 4.8	
		Control	22.7 ± 4.5	20.3 ± 6.6	0.113	-2.4 ± 1.1	

	Flavonones (mg/day)	mMeD	11.6 ± 6.1	17.3 ± 9.9	0.080	5.7 ± 3.3	0.247
		Control	11.0 ± 2.5	11.0 ± 1.9	0.914	0.00 ± 0.47	
	Anthocyanidins (mg/day)	mMeD	10.6 ± 5.5	59.3 ± 11.2	<b>&lt;0.001*</b>	48.7 ± 10.0	<b>&lt;0.001*</b>
		Control	10.2 ± 4.4	11.0 ± 3.8	0.252	0.8 ± 1.8	
	Isoflavones <sup>7</sup> (mg/day)	mMeD	4.2 ± 3.1	13.7 ± 0.9	<b>0.044</b>	9.5 ± 1.6	<b>0.049</b>
		Control	4.1 ± 3.0	4.5 ± 2.8	0.230	0.4 ± 0.6	
miscellaneous	Eugenol <sup>8</sup> (mg/day)	mMeD	0.01 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.074	0.19 ± 0.2	<b>0.033</b>
		Control	0.00 ± 0.1	0.00 ± 0.1	0.234	0.00 ± 0.1	
	Caffeine (g/day)	mMeD	0.004 ± 0.003	0.003 ± 0.001	<b>&lt;0.001*</b>	-0.001 ± 0.000	0.618
		Control	0.004 ± 0.003	0.004 ± 0.003	0.164	-0.000 ± 0.000	
<b>Overall DII score<sup>4</sup></b>		mMeD	<b>2.38 ± 0.21</b>	<b>-1.87 ± 0.86</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>-4.25 ± 1.54</b>	<b>&lt;0.001*</b>
		Control	<b>2.21 ± 0.44</b>	<b>2.14 ± 1.01</b>	<b>0.771</b>	<b>-0.07 ± 0.62</b>	
<p>DII, Dietary inflammatory index; mMeD, modified Mediterranean Diet; control, Traditional Iranian Diet; MUFA, monounsaturated fatty acids; PUFA, polyunsaturated fatty acids.  Data has been presented as mean ± SD.  <sup>1</sup>obtained from paired t test; except for protein and Vitamin A, that were analyzed via nonparametric Wilcoxon test. P&lt;0.05 considered as significant.  <sup>2</sup>mean changes between end of trial and baseline values.  <sup>3</sup>obtained from MANCOVA test; adjusted for age, gender, body weight, body mass index, education level, supplement use, family history and duration of MS, and P&lt;0.05 considered as significant.  Flavonoid intake was estimated based on "USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods; Release 3.2". Other micro &amp; macronutrients were calculated with N4 software.  <sup>4</sup>obtained by dietary intakes only. Negative number indicates an anti-inflammatory score, while positive number reflects a proinflammatory score.  <sup>5</sup>due to the cultural features of Iranian, the intake of alcohol-contained products was close to zero; thus, we modified the standard version of MeD by eliminating any alcohol beverages e.g. red wine.  <sup>6</sup>calculated from USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods Release 3.3 (March 2018)  <sup>7</sup>calculated from USDA Database for the Isoflavone Content of Selected Foods Release 2.0 (September 2008)  <sup>8</sup>Eugenol (mg) intake was measured based on Phenol-Explorer database (latest version 3.6; released on December 2016)</p>							