



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Fakultät Life Sciences
Studiengang Ökotrophologie

Zusammenhänge zwischen
der Darmgesundheit und rheumatoider Arthritis
- Vorstellung einer These

Bachelorarbeit

Tag der Abgabe:	22.02.2016
Vorgelegt von:	Frauke Ostermann (Matrikelnummer: 2137153)
Betreuende Prüferin:	Frau Prof. Behr-Völtzer
Zweiter Prüfer:	Herr Prof. Hamm

Vorwort

Die Idee des Themas der Bachelorarbeit kam mir während eines Praktikums in der Ernährungsberatung in der Immanuel Klinik Berlin, die sich auf rheumatische Erkrankungen spezialisiert hat. Dort berichteten Patienten oft von Nahrungsmittelunverträglichkeiten, die sich in Rheumaschüben zeigen. Außerdem fiel mir auf, dass überdurchschnittlich viele Patienten über Verdauungsbeschwerden klagten. Einen Zusammenhang zwischen der Darmgesundheit und der rheumatoiden Arthritis wurde in der Klinik nicht weiter in Betracht gezogen, bedarf meiner Meinung nach jedoch mehr Aufmerksamkeit und Forschungsarbeit. Bei der Recherche ist mir aufgefallen, dass einige Studien zu bestimmten Unterthemen veraltet sind und im Design nicht dem Evidenzgrad A entsprechen. Mangels aktuellerer Studien habe ich diese Literatur dennoch herangezogen, da diese trotzdem interessante Ergebnisse liefert. Natürlich wurde die schlechte Qualität der Literatur in der anschließenden Diskussion und im Fazit berücksichtigt.

Um die Lesbarkeit zu vereinfachen, wird in dieser Arbeit die männliche Anredeform benutzt. Sämtliche Bezeichnungen gelten jedoch selbstverständlich für beide Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
2 Literaturrecherche	3
3 Rheumatoide Arthritis	6
3.1 Epidemiologie	6
3.2 Klinisches Bild	7
3.3 Klassifikation und Diagnostik.....	8
3.4 Pathogenese und Ätiologie.....	11
3.5 Behandlung	13
4 Mögliche Ursache: Die Darmgesundheit	15
4.1 Disposition der Darmflora	17
4.1.1 Forschung an gnotobiotischen Tieren.....	20
4.1.2 Forschung am Menschen	21
4.2 Die These der molekularen Mimikry	24
5 Ernährungstherapien	26
5.1 bekannte Therapien.....	27
5.2 Probiotika Supplementation.....	29
5.3 Eliminationsdiät, Fasten	35
6 Diskussion	39
7 Fazit.....	42
Zusammenfassung.....	IV
Abstract.....	V
Literaturverzeichnis.....	VI
Eidesstattliche Erklärung.....	XI

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis.....	9
Abbildung 2	Zwillingsstudie der Krankheitskonkordanz.....	12
Abbildung 3	Die Darm-Gelenk-Verbindung.....	15
Abbildung 4	Die Darmgesundheit.....	16
Abbildung 5	Veränderung der Darmflora im Alter.....	19
Abbildung 6	Effekt der Diät auf die Fäkalflora.....	23
Abbildung 7	Vergleich des DAS28 Wertes beider Gruppe.....	31
Abbildung 8	Studiendesign.....	36
Abbildung 9	Vergleich der Ergebnisse nach 1 bzw. 6 Wochen Intervention.....	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Ergebnisse der systematischen Recherche.....	4
Tabelle 2	Klassifikation der rheumatoiden Arthritis.....	8
Tabelle 3	Charakteristika der Studienteilnehmer.....	23
Tabelle 4	Ergebnisse der Studie.....	30
Tabelle 5	Gemessene Entzündungswerte beider Gruppen nach 8-wöchiger Intervention.....	32
Tabelle 6	Durchschnittliche Cytokinwerte beider Interventionsgruppen.....	34

Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure
ACPA	Antikörper gegen citrullierende Proteine
DAS	Disease Activity Score
DMARD	Basistherapeutika
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
EPA	Eicosapentaensäure
HI	High Improvement Index
HMP	Human Microbiome Project
KMP	Kuhmilchprotein
LO	Low Improvement Index
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatiker
RA	Rheumatoide Arthritis
TLR	Toll-Like-Rezeptoren

1 Einleitung

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, welche die Gelenke befällt. Die Entzündung kann im Laufe der Zeit die Gelenke zerstören und die Beweglichkeit einschränken. Nach wie vor ist die Ursache für die Entstehung einer rheumatoiden Arthritis ungeklärt. Vermutlich spielen genetische Faktoren eine Rolle, aber auch Umweltfaktoren und infektiöse Trigger kommen als Auslöser für die Autoimmunerkrankung infrage (Lerner&Matthias, 2015).

Ein wachsendes Verständnis für die Darmflora und deren vielfältige Funktionen, auch außerhalb des Verdauungstraktes, führt zu vermehrter Forschung, welche die Darmflora in Zusammenhang mit der rheumatoiden Arthritis bringt. Zahlreiche Hinweise deuten darauf hin, dass Mikroorganismen im Darm einen tiefgründigen, direkten und indirekten Einfluss auf das Immunsystem und somit auch auf entzündliche Autoimmunerkrankungen haben (Yeoh et al., 2013). Dabei wird oft auf die Theorie der Molekularen Mimikry hingewiesen, welche besagt, dass ein potentiell krankheitsauslösendes, exogenes Antigen strukturelle Ähnlichkeit mit einem körpereigenen Protein aufweist und somit die Immunreaktion induziert wird (Terato, Do, Shionoya, 2015). Probiotika Supplementationen und Eliminationsdiäten sollen der Darmgesundheit förderlich sein und dem Mechanismus der molekularen Mimikry entgegenwirken.

Das Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, einen ersten Eindruck in dieses sehr komplexe Thema zu geben und die Hypothese der Darmgesundheit in Bezug auf die rheumatoide Arthritis zu beleuchten. Da dieses Thema schon recht lange unter Fachleuten diskutiert wird, aber noch nicht an Popularität gewonnen hat, werden die Ergebnisse der aktuellen Studienlage und Fachliteratur vorgestellt, aber auch die Ergebnisse relevanter älterer Literatur dargelegt. Anhand der Ergebnisse sowie einiger näher beschriebenen Studien wird die These anschließend diskutiert und ausgewertet.

Zu Beginn wird die Methodik der Literaturrecherche beschrieben. Das nächste Kapitel gibt einen Überblick über das Krankheitsbild der rheumatoiden Arthritis und der Epidemiologie, Pathogenese und Behandlung der Krankheit. Anschließend

wird auf das Thema der Darmgesundheit in Bezug auf die rheumatoide Arthritis eingegangen. Das Thema wird in zwei Unterthemen aufgeteilt: Zum einen die Disposition der Darmflora und zum anderen die These der Molekularen Mimikry in Zusammenhang mit einer gestörten Permeabilität der Darmwand. Im nächsten Kapitel werden die Studien zu Ernährungstherapien vorgestellt. Dazu wird zunächst auf bekannte, in der Praxis durchgeführte Ernährungstherapien eingegangen. Im nächsten Unterkapitel wird eine Auswahl an aktuellen Studien zu Probiotika Supplementation vorgestellt und zuletzt werden einige ältere, jedoch interessante Studien zu dem Thema Eliminationsdiäten vorgestellt. Abschließend werden die Ergebnisse diskutiert und ein Fazit gezogen.

2 Literaturrecherche

Zur Bearbeitung des Themas wurde eine systematische Literaturrecherche über die Datenbanken *pubmed* und *Science Direct* durchgeführt. In Tabelle 1 sind die verwendeten Suchwörter, Filter und die Ergebnisse aufgeführt.

Als erstes wurde anhand der Suchwörter rheumatoide Arthritis und Ernährung (keywords: *rheumatoid arthritis AND diet*) mit dem Filter <5 Jahre ein allgemeiner Überblick über die Literatur geschaffen und beurteilt, in wieweit das Thema der Darmgesundheit in der aktuellen Literatur zur rheumatoiden Arthritis vertreten ist. Nachdem tiefer in das Thema eingestiegen wurde, konnte basierend auf der bearbeiteten Literatur die Recherche mit spezifischeren Suchwörtern fortgeführt werden. Da dieses ein recht weit gefächertes Thema ist, wurde darauf geachtet die Suchwörter nicht zu eindimensional zu halten. Wenn die Anzahl der Ergebnisse zu hoch war, wurden Filter gesetzt, um die Ergebnisse einzuschränken.

Da eine große Auswahl relevanter Literatur, insbesondere von Reviews mit teilweise wiederholenden Aussagen, vorhanden war, wurden nicht alle Publikationen in dieser Arbeit zitiert. In Tabelle 1 wurde die Anzahl aller relevanten Ergebnisse aufgeführt und die tatsächlich verwendeten Publikationen genannt.

Das Durchsehen von Quellenangaben und Literaturverzeichnissen einiger Arbeiten lieferte weitere relevante Literatur. Außerdem wurde die Bibliothek der HAW Hamburg durchsucht und die vorhandene Literatur an dem Praktikumsplatz Immanuel Krankenhaus Berlin hinzugezogen. Neben Online-Publikationen wurden so Zeitschriften und Fachbücher verwendet. Um an allgemeine Informationen zu dem Krankheitsbild zu gelangen, wurden die Leitlinien der DGE, der DGRh und die Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2010 zur Hilfe gezogen.

Die gesamte Arbeit basiert auf Aussagen von geeigneten Reviews, Buchkapitel und Studien und soll einen Überblick über die Fachliteratur zu diesem Thema geben. Trotz der großen Anzahl an Reviews und Übersichtsarbeiten zu diesem Thema, mangelt es jedoch an aktueller, qualitativ hochwertiger Literatur, insbesondere zu der These der molekulare Mimikry und zu Eliminationsdiäten. Deshalb wurde auch auf ältere Studien zurückgegriffen. Dabei wurde darauf

geachtet, evidenzbasierte Literatur zu verwenden und die Studien wurden nach der bestmöglichen Evidenz und Relevanz eingegrenzt. Literatur des Evidenzgrades A wurden bevorzugt, jedoch findet sich in dieser Arbeit auch Literatur des Evidenzgrades B. Diese wurden bewusst ausgewählt, da sie unter Berücksichtigung des qualitativ weniger hochwertigen Studiendesigns dennoch interessante Ergebnisse liefern. Dieses wird in der Arbeit berücksichtigt und im abschließenden Fazit wieder aufgegriffen.

Tabelle 1 Ergebnisse der systematischen Recherche

Suchwörter	Datenbank	Filter	Treffer	relevante Treffer	Duplikate	Verwendete Publikationen
Rheumatoid arthritis AND diet	Pubmed	Article types: review, trial 5 years	131	14		Lerner&Matthias, 2015; Tsuda, et al.,2015; Vaghef-Mehrabany, et al., 2014; Huang, et al.,2013; Luckey, et al., 2013; Yeoh, et al.,2013
	Science Direct	2010-2015, Search in: Abstract, Title, Key Words	42	1	1	
Rheumatism AND food intolerance	Pubmed		17	3		Lidén, et al., 2010
	Science Direct	Search in: Abstract, Title, Key Words bei food intolerance	4	1		
Rheumatoid arthritis AND food intolerance	Pubmed		16	2	2	Martin, 1998; Darlington, 1986
	Science Direct	Search in: Abstract, Title, Key Words bei food intolerance	27	4	1	

Suchwörter	Datenbank	Filter	Treffer	relevante Treffer	Duplikate	Verwendete Publikationen
Rheumatoide Arthritis AND Elimination Diet	Pubmed		19	3		Hagen et al., 2009
	Science Direct	Search in: Abstract, Title, Key Word bei elimination diet	18	2	2	Stamp, et al., 2005
Rheumatoide Arthritis AND Gut	Pubmed	5 years	76	3	2	Taneja 2014; Scher&Abramson, 2011
	Science Direct	Search in: Abstract, Title, Key Words bei gut	57	2	4	
Rheumatoide Arthritis AND Intestinal Barrier Function	Pubmed		19	2	1	Terato et al., 2015
	Science Direct	Search in: Abstract, Title, Key Words	5	1		Traskalová et al., 2004
Rheumatismus AND Food Sensitivity	Pubmed		29	3		Peltonen et al., 1997
	Science Direct	Search in: Abstract, Title, Key Words bei food sensitivity	12	1		Gamlin&Brostoff, 1997
Rheumatoide Arthritis AND Probiotics	Pubmed		36	5	2	Alipour et al., 2014 Vieira et al., 2014, Pineda et al., 2011, Hatakka et al., 2003
	Science Direct	> 2005 und Abstract, Title, Key Words	8	5	2	

3 Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis gehört zu den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Diese meist chronisch verlaufenden Krankheiten des Immunsystems gehen mit Entzündungen unterschiedlicher Körpergewebe einher. Die rheumatoide Arthritis ist die häufigste systematische Autoimmunerkrankung, bei welcher vor allem kleinere, stammferne Gelenke befallen werden. Klassischerweise liegt eine Polyarthritits vor, d. h. es sind mehr als fünf Gelenke betroffen. Die chronische Entzündung der Gelenkinnenhäute kann rasch oder schleichend zur Zerstörung der betroffenen Gelenke führen und bleibende Fehlstellungen und Funktionsausfälle nach sich ziehen. Die Bedeutung der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen erschließt sich weniger aus dem Sterberisiko als aus den schwerwiegenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität der Betroffenen (Zink, Minden, List, 2010).

Die rheumatoide Arthritis wird in zwei Zeitabschnitten aufgeteilt. Es wird zwischen der Früharthritits und der chronischen Polyarthritits unterschieden. Die Früharthritits ist der Zeitraum der ersten Wochen oder Monate, der oft jahrzehntelang verlaufenden Krankheit. Diesem Zeitraum kommt eine große Bedeutung zu, da Interventionen, zum Beispiel eine medikamentöse Behandlung, einen viel größeren Effekt haben kann, als eine später im Krankheitsverlauf eingeleitete Therapie (Dunky et al., 2011).

Im folgenden Kapitel wird auf die Epidemiologie eingegangen und der klinische Verlauf, die Klassifikationskriterien und die Diagnostik erläutert. Außerdem wird die Ätiologie der rheumatoiden Arthritis erklärt und die Ursachen und Entstehung der Krankheit beleuchtet.

3.1 Epidemiologie

Die rheumatische Arthritis hat weltweit eine Prävalenz von 0,5 - 1 %. In Deutschland sind ca. 600.000 Menschen an der rheumatischen Arthritis erkrankt, wobei Frauen ca. dreimal öfter betroffen sind als Männer (Hammer, 2014 b). Bei Frauen schwankt die Angabe zu Inzidenz zwischen 34/100.000 bis zu 83/100.000 pro

Jahr. Der Gipfel der Neuerkrankungsrate liegt bei Frauen im Alter zwischen 55 und 64 Jahren und bei Männern im Alter zwischen 65 und 75 Jahren (Schneider et al., 2011).

3.2 Klinisches Bild

Bei der rheumatoiden Arthritis sind zu Beginn meistens die kleinen Finger und Zehengelenke betroffen, welche häufig mit plötzlichem Beginn schmerzen und anschwellen. Die Diagnose sollte dann erwogen werden, wenn der Patient nicht nur Gelenkschmerzen, sondern auch Arthritissymptome wie Schwellungen, Rötungen, nächtliche Beschwerdedominanz und Morgensteifigkeit aufweist. Die Schmerzen und eingeschränkte Beweglichkeit sind morgens am stärksten ausgeprägt und können sich im Laufe des Tages und bei Bewegung bessern. Im Laufe von Wochen und Monaten erkranken meist mehr und mehr Gelenke und auch die Sehnenscheiden können sich entzünden und anschwellen. Auch die Wirbelsäule, meist die Halswirbelsäule und Schleimbeutel können angegriffen werden. Neben Schmerzen und Bewegungseinschränkungen zeigen sich mitunter Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Leistungsschwäche, Fieber, Nachtschweiß und eventuelle Gewichtsabnahme. Diese Symptome zeigen, dass der gesamte Körper in den Entzündungsprozess mit eingebunden ist. Bei bis zu 20 % der Patienten bilden sich sogenannte Rheumaknoten. Diese leicht verschiebbaren Knoten unter der Haut entstehen an Stellen erhöhter Druckbelastung und sind oft ein Anzeichen für einen schweren Krankheitsverlauf (Schneider et al., 2011 / Lorenz, 2012 / Hammer, 2014 a).

Der destruierende Prozess führt zu Verlust des Gelenkknorpels und zur Ausbildung von Erosionen am gelenkbildenden Knochen. Bei ca. 75 % der Patienten zeigen sich bereits nach zwei Jahren Erosionen. Die Destruktion manifestiert sich klinisch in einer Fehlstellung der Gelenkkörper und in einer funktionellen Störung der Gelenke (Dunky et al. 2011).

3.3 Klassifikation und Diagnostik

Um die rheumatoide Arthritis von ähnlichen Krankheitsbildern abzugrenzen, wurde international bis zum Jahre 2010 die Klassifikation der amerikanischen rheumatologischen Gesellschaft verwendet. Diese wurde 1987 auf Grundlage einer Studie mit 262 RA Patienten und 262 Patienten mit einer anderen rheumatischen Erkrankung als Kontrollgruppe festgelegt. Die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis gilt als gesichert, wenn vier der nachfolgenden sieben Kriterien erfüllt sind, wobei die ersten vier Kriterien seit mindestens sechs Wochen bestehen müssen (Arnett et al, 1987).

Tabelle 2 Klassifikation der rheumatoiden Arthritis

1. Morgensteifigkeit der Gelenke von mehr als einer Stunde Dauer
2. Arthritis an mehr als drei Gelenken
3. Arthritis an Hand-, Fingergrund- und Fingermittelgelenken
4. symmetrische Gelenkentzündungen
5. subkutane Knoten (Rheumaknoten)
6. Nachweis des Rheumafaktors (eines Autoantikörpers) im Blutserum
7. typische Veränderungen an den Händen im Röntgenbild

Quelle: Modifiziert nach Schneider et al., 2011

Die Klassifikationskriterien der amerikanischen rheumatologischen Gesellschaft waren bis zum Jahre 2010 der weltweite Standard für die Klassifikation der rheumatoiden Arthritis. Mit Hilfe der Kriterien konnte sicher und untersuchungsunabhängig die RA von anderen rheumatischen Erkrankungen abgegrenzt werden. Der entscheidende Nachteil dieser Klassifikationskriterien ist jedoch die geringe Sensitivität für die frühe Erkrankung. Da jedoch eine frühe Diagnose und Therapie der Krankheit von Bedeutung ist und neue spezifische Tests zur Frühdiagnose zur Verfügung stehen, wurden neue Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis entwickelt. Diese sollen auch Patienten mit früher

rheumatoider Arthritis und einem hohen Risiko für persistierende und/oder erosive Arthritis identifizieren und gleichzeitig aber auch fortgeschrittene Stadien der RA erkannt werden. Durch ein Punktsystem wurde diese Aufgabe gelöst (Fiehn, 2011).

Abbildung 1 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die Rheumatoide Arthritis

ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die Rheumatoide Arthritis

Wer sollte getestet werden?

Patienten, 1) die mindestens ein Gelenk mit einer klin. Synovitis (Schwellung) aufweisen

2) deren Synovitis mit keiner anderen Erkrankung erklärt werden kann (Ausschlussdiagnose)

Klassifikationskriterien für eine RA

Addieren Sie die Bewertungspunkte der Kategorien A–D; eine Bewertung von $\geq 6/10$ Punkten bedeutet, dass der Patient eine RA hat.

A. Gelenkbeteiligung

1	großes Gelenk	0
2–10	große Gelenke	1
1–3	kleine Gelenke (mit und ohne Beteiligung der großen Gelenke)	2
4–10	kleine Gelenke (mit und ohne Beteiligung der großen Gelenke)	3
> 10	Gelenke (mit mindestens einem kleinen Gelenk)	5

B. Serologie*

negativer RF <i>und</i> negative ACPA	0
niedrig positiver RF <i>oder</i> niedrig positive ACPA	2
hoch positiver RF <i>oder</i> hoch positive ACPA	3

C. Akute-Phase-Proteine*

normales CRP <i>und</i> normale ESR	0
abnormales CRP <i>oder</i> abnormale ESR	1

D. Dauer der Symptome

< 6 Wochen	0
≥ 6 Wochen	1

ACPA = Antikörper gegen citrullinierte Proteine

CRP = C-reaktives Protein

ESR = Erythrozytensedimentationsrate (Blutsenkungsgeschwindigkeit, BSG)

* mindestens ein Testergebnis ist für eine Klassifikation notwendig

Quelle: AbbVie Deutschland (o.J.)

Eine Klassifikation als definitive rheumatoide Arthritis basiert auf dem Erreichen eines Scores von ≥ 6 Punkten in vier unterschiedlichen Domänen. Veränderungen an den Händen im Röntgenbild sind nicht mehr Teil der Klassifikationskriterien, da diese erst im späteren Verlauf der Krankheit sichtbar werden. Die neuen Kriterien haben sich in ersten Evaluationsschritten für die Praxis gut bewährt, in drei Kohorten erfüllten 87 bis 97 % der Patienten die Klassifikationskriterien für die RA (Fiehn, 2011).

Die Diagnose der rheumatoiden Arthritis wird anhand der Krankheitssymptome und durch eine rheumatologische Untersuchung gestellt. Dabei sind die Klassifikationskriterien nicht zwingend für eine Diagnose notwendig. Der Rheumatologe orientiert sich jedoch an ihnen und bewertet die Befunde und die Notwendigkeit der Therapie auf Grundlage seiner Erfahrung und Kompetenz (Fiehn, 2011).

Laboruntersuchungen werden zum Nachweis von spezifischen Autoantikörpern, den sogenannten Rheumafaktoren und Entzündungsmarkern im Blut durchgeführt. Dabei sind die Rheumafaktoren allerdings nicht beweisend, sondern nur hinweisend auf eine rheumatoide Arthritis. Als neuer diagnostischer Test hat sich der Nachweis gegen hochspezifischen Anti-Citrullin-Antikörper gegen bestimmte Eiweiße im Blut bewährt. Dieser Test ist genauer für die Diagnosestellung einer RA und erlaubt auch Aussagen wie die Krankheit zukünftig verlaufen wird. Die Antikörper kommen bei ca. 60 bis 70 % der Patienten vor (Hammer, 2014 a).

Je nachdem ob der Rheumafaktor nachgewiesen werden kann, wird zwischen zwei Formen der rheumatoiden Arthritis entschieden. Die seropositive RA ist die Form mit dem vorhandenen Rheumafaktor und nimmt in der Regel einen schwereren Verlauf als die Form ohne Rheumafaktor, der seronegative RA. Eine länger bestehende Krankheit ist zu 60 bis 80 % Rheumafaktor positiv, zu Beginn der Erkrankung sind es nur etwa 50 % (Zink, Minden, List, 2010).

3.4 Pathogenese und Ätiologie

Die rheumatoide Arthritis ist eine systemische Autoimmunkrankheit. Hierbei ist die Funktion des Immunsystems gestört. Es kann nicht mehr zwischen "eigen" und "fremd" unterscheiden und bekämpft mittels Entzündungen körpereigene Strukturen. Bei der rheumatoiden Arthritis zeigt sich die Abwehr an der Gelenkinnenhaut, an der es zu einer chronischen Entzündung kommt (Schneider et al., 2011).

Verschiedene Faktoren können als Trigger wirken, sodass es zu Synovitis, also zu einer Gelenkentzündung kommt. Es wird angenommen, dass virale, bakterielle oder andere körperfremde Antigene als Auslöser dienen können. Eine infektiöse Genese wurde vielfach erwogen, konnte jedoch in keiner Untersuchung belegt werden (Dunky et al., 2011).

Diese nach wie vor unbekannt, exogene Antigene und einem dazu passenden genetischen Hintergrund können die rheumatoide Arthritis auslösen. Das Antigen bindet an Toll-Like-Rezeptoren (TLR) auf dendrischen, peripheren Zellen und Makrophagen. TLR gehören zum angeborenen Abwehrsystem und lösen biochemische Reaktionsketten in Zellen aus, die zur Abwehr von Krankheitserregern dienen. So reagiert das Immunsystem rasch auf Eindringlinge. Bei Menschen mit rheumatischer Arthritis funktioniert die Immunkaskade nicht richtig, diese wird sozusagen durch einen falschen Alarm ausgelöst. T-Zellen werden durch die dendrischen Zellen und dem Agens aktiviert und wandern in die Gelenke. Dort stimulieren sie eine immuninflammatorische Kaskade. Es werden entzündungsfördernde Botenstoffe - die sogenannten Zytokine, Antikörper und Autoantikörper gebildet, wie beispielsweise Immunglobulin G (Rheumafaktor). Diese können Immunkomplexe bilden, die wiederum die Produktion proinflammatorischer Zytokine verstärken. Es reichern sich innerhalb der Gelenkkapsel verschiedene miteinander reagierende Zellpopulationen des Immunsystems an und es werden entzündliche Mediatoren sezerniert. (Bernhard, Villinger, 2001) In Folge entsteht an der Gelenkinnenhaut ein aggressives Granulationsgewebe, der sogenannte Pannus, welcher Knorpel, Knochen sowie andere Strukturen des betroffenen Gelenkes befällt und so die Gelenkerosion voran treibt (Dunky, et al., 2011).

Die Auslösung dieser Fehlregulation ist zum Teil erblich bedingt. Das humane Leukozyten-Antigen HLA DRB1 ist dabei der wichtigste genetische Risikofaktor (Zink, Minden, List, 2010). Jedoch kann eine genetische Disposition nicht alleine für das Auftreten der Krankheit verantwortlich sein, sondern vielmehr ein Zusammenspiel genetischer und nicht genetischer Faktoren. Dieses wird durch Zwillingsstudien verdeutlicht (Bernhard, Villinger, 2001).

Abbildung 2 Zwillingsstudie der Krankheitskonkordanz

	Monozygote Zwillinge Krankheitskonkordanz in %	Dizygote Zwillinge Krankheitskonkordanz in %
Grossbritannien	30%	7,5%
Finnland	12,3%	3%

Krankheitskonkordanz = Wahrscheinlichkeit für einen Zwilling, eine rheumatoide Arthritis zu entwickeln, wenn sein Zwilling eine rheumatoide Arthritis hat. Eine 100prozentige Krankheitskonkordanz bei Monozygoten würde für ausschliesslich genetische Faktoren sprechen (gleicher genetischer Hintergrund). Demgegenüber würde eine identische Konkordanz für Mono- und Dizygote für ausschliesslich Umweltfaktoren sprechen (unterschiedlicher genetischer Hintergrund).

Quelle: Bernhard, Villinger, 2001

Ein bislang gut erforschter und wichtiger Umweltfaktor für die Entstehung einer RA ist das Rauchen. Die Intensität und die Dauer des Rauchens haben einen nicht unerheblichen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. Es wurde herausgefunden, dass Personen die 20 Jahre lang ein Päckchen Zigaretten pro Tag oder 10 Jahre lang zwei Zigarettenpäckchen pro Tag geraucht haben, ein dreifach erhöhtes Erkrankungsrisiko haben (Stolt et al., 2003). Auch andere Life-style-Faktoren, wie die moderne, westliche Ernährungsweise und Übergewicht spielen eine erhebliche Rolle (Huang et al., 2013).

3.5 Behandlung

Eine möglichst frühzeitige, umfassende und effiziente Behandlung kann den meist schweren Krankheitsverlauf der rheumatoiden Arthritis positiv beeinflussen und die Prognose verbessern. Die ersten drei bis sechs Monate der Erkrankung, das Zeitfenster der sogenannten frühen rheumatoiden Arthritis, stellt einen wichtigen Zeitpunkt dar, um mit der Behandlung zu beginnen, da innerhalb dessen der immunologische Prozess gestoppt oder nachhaltig verbessert werden kann (Zink, Minden, List, 2010).

Die medikamentöse Therapie erfordert ein frühes und konsequentes Vorgehen, um adäquate Therapieziele zu erreichen. Dabei stellen die nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) die Grundlage der Behandlung von Entzündungen und Schmerzen dar. Sie haben jedoch keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf (Dunky et al., 2011). Um die entzündliche Aktivität zu verringern und die Gelenkzerstörung aufzuhalten, sollte die Therapie mit Basistherapeutika eingeleitet werden. Unter den Basistherapeutika, auch DMARDs (Disease-modifying Antirheumatic Drugs) genannt, wird die Gruppe von Medikamenten zusammengefasst, die über symptomatische Effekte hinaus krankheitsmodifizierende Eigenschaften besitzen. Die Wirkung dieser langfristig wirkenden Antirheumatiker tritt erst nach einigen Wochen bis Monaten ein. Um die Entzündung in den Gelenken möglichst schnell zu stoppen, ist der Einsatz von niedrig dosiertem Kortison zu Beginn der Therapie sinnvoll. Als Medikament kann Kortison rasch entzündungshemmend wirken und die Reaktionen des Immunsystems unterdrücken. Wenn das Basistherapeutikum wirkt, kann die Kortisongabe in Absprache mit dem Arzt langsam reduziert werden (Schneider et al., 2011).

Durch das Wissen über die Fehlsteuerung des Immunsystems wachsen neue Möglichkeiten der medikamentösen Behandlung heran. Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben zur Entwicklung der sogenannten Biologika geführt. Diese Medikamentengruppe hemmt durch die Blockade von monoklonalen Antikörper TNF-Rezeptorverbindungen und B-Zellen die Immunfunktion des Körpers und eröffnet so therapeutische Möglichkeiten auch bei Patienten, die nicht auf die herkömmlichen Basistherapeutika angesprochen haben (Dunky et al., 2011).

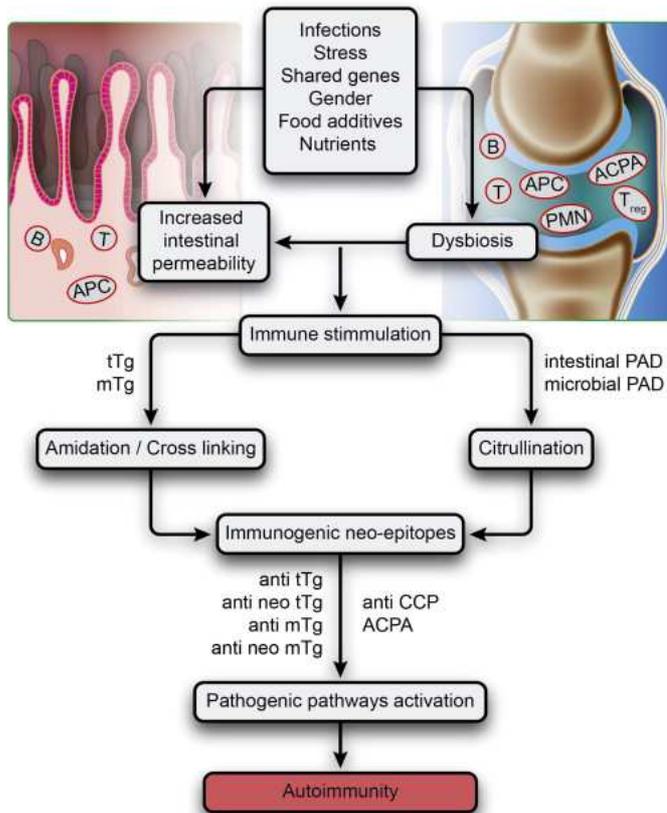
Ergänzend zur medikamentösen Therapie haben physikalische Therapien, Ernährungstherapien und chirurgische Therapien einen wichtigen Stellenwert im Gesamtkonzept der Behandlung. Gelenkschonende körperliche Aktivitäten, aktive Bewegungstherapien und Heilmassagen erhalten die Beweglichkeit und die Muskelkraft. Orthopädisch-chirurgische Interventionen umfassen ein breites Spektrum von Neurolyse, Gelenkersatz, Rekonstruktion von Sehnen bis hin zur Stabilisierung der Halswirbelsäule (Schneider et al.,2011 / Zink, Minden, List, 2010).

4 Mögliche Ursache: Die Darmgesundheit

Die rheumatoide Arthritis ist charakterisiert als eine Autoimmunkrankheit, bei der genetische sowie Umwelt- Faktoren als Zusammenspiel wirken und die Krankheit begründen. Dabei ist jedoch die Hauptursache noch nicht geklärt. Neue Erkenntnisse durch DNA Sequenz basierte Analysen von Mikroorganismen im Darm und ein wieder entdecktes Interesse an der Immunologie der Darmschleimhaut geben Hinweise darauf, dass die Mikroorganismen im Darm ein wichtiger Umweltfaktor für die Entstehung und Manifestation des Krankheitsbildes der rheumatischen Arthritis sein könnten (Scher & Abramson, 2011). Ein in diesem Jahr erschienener Review von Lerner und Matthias formuliert die vier pathologischen Aspekte der rheumatoiden Arthritis und bezieht dabei den Darm mit ein: Umweltfaktoren, die intestinale Permeabilität, die Darmflora und die enzymatischen Neogene (Lerner & Matthias, 2015).

Abbildung 3 Die Darm-Gelenk-Verbindung

The gut-joint axis

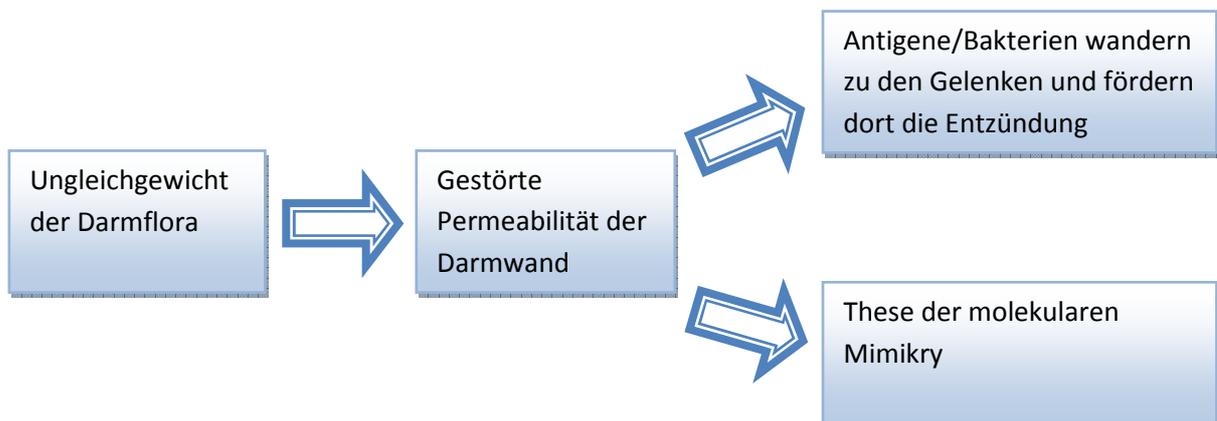


Quelle: Lerner&Matthias, 2015

Die Abbildung zeigt die schematische Darlegung der Darm-Gelenk-Verbindung. Gene und Umweltfaktoren tragen zu der Dysbiose der Darmflora und somit auch zur gesteigerten intestinalen Permeabilität bei und erlauben fremdartige Antigene das lokale Immunsystem zu stimulieren. So wird durch posttranslationale Modifikation das körpereigene Protein von den Immunzellen als fremd erkannt und angegriffen. Diesen Vorgang der Proteinveränderung nennt man Citrullinierung. Dieses durch die Strukturänderung neu auftretendes Antigen, nennt sich Neoantigen (Lerner & Matthias, 2015).

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts befasste sich die Forschung mit der Darmgesundheit, speziell mit der Darmschleimhaut und deren Schutzmechanismen, in Bezug auf die rheumatoide Arthritis. Es wurde spekuliert, ob Nahrungsmittelunverträglichkeiten als Trigger der Krankheit gesehen werden könnten (Darlington, 1985/ Buchanan et al., 1991). Dieser Gedanke wurde in der modernen Forschung und in Reviews wieder aufgegriffen. Diese hat den Schwerpunkt auf die Darmflora und dessen Veränderung bei RA-Patienten gelegt. Es wird die Hypothese untersucht, dass eine veränderte Population der Darmflora in Zusammenhang mit der Krankheit steht.

Abbildung 4 Die Darmgesundheit



Quelle: Modifiziert nach Taneja, 2014

Die These besagt, dass ein Ungleichgewicht der Darmflora in einer gestörten Permeabilität der Darmwand resultieren kann. Wenn die Darmschleimhaut funktionsgestört ist, können exogene Bestandteile die Darmwand durchqueren und in den Blutkreislauf gelangen. Das könnte zweierlei Auswirkungen haben:

Zum einen können diese Antigene zu den Gelenken wandern und dort entzündliche Reaktionen auslösen. Zum anderen wird die These vertreten, dass die Stoffe, die durch den Darm gelangen, ähnliche Eigenschaften wie körpereigene Proteine aufweisen und so das Immunsystem fehlgeleitet wird. Folglich können Nahrungsmittelunverträglichkeiten als Trigger der Krankheit fungieren (Yeoh et al., 2013/ Taneja 2014).

Im folgenden Kapitel wird die Literatur zu diesem Thema vorgestellt. Dazu wird zum einen die Hypothese der Disposition der Darmflora und zum anderen die der gestörten Permeabilität der Darmwand dargestellt und beleuchtet. Diese zwei unterschiedlichen Ansätze sind miteinander verknüpft und beleuchten dasselbe Thema: Die Hypothese, dass der Darm bei der Pathogenese und Ätiologie der rheumatoiden Arthritis eine wichtige Rolle spielt.

4.1 Disposition der Darmflora

Verschiedene Mikroorganismen befinden sich in dem menschlichen Organismus; von Protozoen, Eukaryoten, Bakterien und Archaeen zu Viren. Durch Fortschritte in der Technologie können die Mikroorganismen spezifiziert und einzeln benannt werden. Es wurde aufgezeigt, dass Menschen mit dutzend verschiedenen Arten von Bakterien im Magen, hunderten auf der Haut und in der Mundschleimhaut und tausenden im Darm kolonisiert sind. Der Gastrointestinaltrakt ist dabei die Region im Körper mit den meisten Mikroorganismen, welche durch die Ernährung beeinflussbar sind (Vieira, Pagovich, Kriegel, 2014).

Der menschliche Darm beherbergt um die 1,3 kg Bakterien, welches zusammengefasste Genom drei Millionen unterschiedliche Gene codiert. Das menschliche Mikrobiom hat sich mit dem Menschen koevolutionär, in einer gegenseitigen Abhängigkeit, entwickelt. Gegen Nährstoffe liefern die Mikroorganismen physiologische, metabolische und immunologische Leistungen (Scher & Abramson, 2011).

Im Jahre 2007 hat das "Human Microbiome Project" (HMP) die erste, umfassende Charakterisierung dieser Mikroorganismen in gesunden Versuchspersonen abgeschlossen (Relman, 2012). Das HMP wurde gestartet, um ein besseres

Verständnis der komplexen biologischen Interaktionen zwischen den Mikroorganismen und dessen Wirt zu schaffen. Die elementaren Ziele des Projektes waren neben der Charakterisierung des Mikrobiomes, dessen Rolle in Gesundheit, sowie in verschiedenen Krankheiten zu analysieren. Seit geraumer Zeit wird immer wieder diskutiert, dass die im menschlichen Körper lebenden Mikroorganismen an der Entstehung von Autoimmunprozessen beteiligt sein könnten. Besonders bei der rheumatoiden Arthritis häufen sich die Hinweise auf eine Verbindung zwischen der Darmflora und die Entstehung der Krankheit (Scher & Abramson, 2011).

Da nahezu 95 % der Bakterienarten nicht kultivierbar sind, sind präzise Aussagen der Interaktionen zwischen dem Wirt und den Mikroorganismen limitiert. Durch die neuen Möglichkeiten der DNA-Sequenzierungs-Technologien, können jedoch Analysen komplexer Darmbakterien-Stämme durchgeführt werden. Dabei bleibt die Möglichkeit deren Funktion zu erforschen eine Herausforderung und befindet sich noch in den Anfängen (Huang, et. al, 2013).

Die Balance der Darmflora kann durch pathogene Mikroorganismen, deren Toxine, oder durch ungenügend funktionierende Bestandteile des Immunsystems der Darmschleimhaut gestört werden (Tlaskalová-Hogenová et al., 2004). Auch die moderne, westliche Ernährung könnte durch dessen Einfluss auf die Darmflora Entzündungen fördern, welches in einem chronischen Immun- und Entzündungs-Ungleichgewicht enden kann (Huang, et al., 2013).

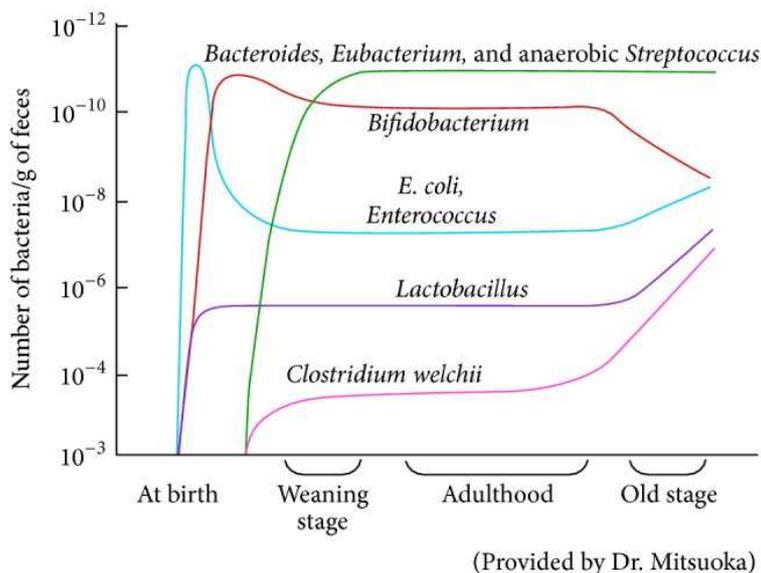
Forschungsarbeit weist darauf hin, dass einzelne Arten von Darmbakterien das Immunsystem beeinflussen können. *Bacteroides fragilis*, ein verbreitetes kultivierbares Bakterium und eine bestimmte Art *Clostridia* haben eine anti-entzündliche Wirkung, indem sie aktiv das Immunsystem unterdrücken. Andererseits gibt es Mikroorganismen, wie die *commensal segmented filamentous bacteria (SFB)*, die eine proinflammatorische Wirkung zeigen (Scher & Abramson, 2011).

Viele Indizien weisen darauf hin, dass ein Zuwachs an Pathobionten (Mikroorganismen, welche Krankheiten bei Veränderungen im Darm begünstigen können) und/oder ein Rückgang von Symbionten (Mikroorganismen mit nützlichen Eigenschaften) ein Ungleichgewicht des Immunsystems schaffen kann.

Dieses kann die Ausgangssituation für entzündliche Kaskaden und folglich für Krankheiten sein.

Das Gleichgewicht der Darmflora bleibt für gewöhnlich vom Kindes- zum Erwachsenenalter unter dem Einfluss der Immunfunktion erhalten, fängt jedoch im Alter von 50 bis 60 Jahren an sich zu verändern (siehe Abb. 3) (Mitsuoka, 1996 / Hopkins, Sharp, Macfarlane, 2001).

Abbildung 5 Veränderung der Darmflora im Alter



Quelle: Mitsuoka, 1996

So verringert sich die Zahl der nützlichen Bakterien, wie zum Beispiel die der *Bifidobakterien*, wohingegen die Population der schädlichen Darmbakterien, wie *Clostridium perfringens* und *E. coli* zunimmt. Diese Verschiebung könnte zu der Verschlechterung des Immunsystems im Alter (Immunoseneszenz) beitragen und das Krankheitsrisiko im Alter erhöhen (Scher & Abramson, 2011).

Rauchen ist ein Risikofaktor, da es die Immunantwort lokal in den Lungen verändert. Zudem wurde gezeigt, dass das Rauchen außerdem Auswirkung auf die Darmflora hat (Klareskog et al., 2006). Wird das Rauchen aufgegeben, zeigt sich ein Anstieg der Diversität der Darmflora. Dies lässt darauf schließen, dass die niedrige Diversität eine Dysbiose der Darmflora verursachen kann und somit zum Krankheitsrisiko beiträgt (Biedermann et al., 2013).

Das Potenzial die Darmflora positiv durch Probiotika oder fäkale Darmflora-transplantation zu beeinflussen, wurde untersucht. Diese Behandlung von rheumatischer Arthritis erfordert weitere Forschungsarbeit, aber das Potential ist es wert, dem Thema Beachtung zu schenken (Yeoh et al., 2013).

Ob die Darmflora von dem Immunsystem kontrolliert wird oder anders herum, bleibt unklar. Es wird vermutet, dass die autoimmune Entzündung in der Darmschleimhaut startet und sich erst Jahre später in den Gelenken bemerkbar macht (Lerner & Matthias, 2015).

4.1.1 Forschung an gnotobiotischen Tieren

Der Einsatz der gnotobiotischen Technologien hat sich sehr bewährt, um Einblicke in die Interaktion zwischen Wirt und Mikroorganismen zu bekommen. Keimfreie oder gnotobiotische Tiere werden unter komplett sterilen Bedingungen geboren und aufgezogen, sodass sie keine bakterielle Kolonisation aufweisen (Huang et al., 2013).

Verschiedene Studien zeigen Hinweise der Bedeutung von Mikroorganismen für das Immunsystem durch den Vergleich zwischen keimfreien Mäusen und Mäusen mit einer normalen Mikroorganismen-Besetzung. Studien an keimfreien Mäusen demonstrieren das einzelne, kommensale Bakterien-Arten lokale adaptive Immunreaktionen anregen können, die darauf folgend Autoimmunität an anderen Körpergeweben auslösen oder hemmen können (Abdollahi-Roodsaz et al., 2008 / Wu et al., 2010).

Die erste Untersuchung mit keimfreien Mäusen, um eine mögliche Beteiligung der Darmflora in der Pathologie von RA zu ermitteln, wurde bereits im Jahr 1979 durchgeführt. Keimfreie Ratten entwickelten zu 100 % schwerwiegende Gelenkentzündungen in einem adjuvant-induzierten Arthritis Modell, während konventionell gehaltene Ratten nur eine niedrige Inzidenz und eine milde Form der Krankheit aufwiesen (Kohashi et al., 1979).

Viele Untersuchungen folgten und zeigten entweder protektive oder krankheitsfördernde Eigenschaften einiger gram-negativer Enterobakterien (*Escherichia coli* und *Bacteroides* Stämme) (Scher & Abramson, 2011).

Van den Broek et al. untersuchten 1992 an keimfreien und normal gehaltenen Ratten den Verlauf der durch Zellwandbestandteile von Streptococccen induzierten Arthritis. Auch in diesem Modell zeigte sich, dass die keimfreien Ratten durch den Toleranzverlust der T-Zellen krankheitsanfälliger waren (Van den Broek et al., 1992).

Ob die Darmflora schützend vor Gelenkentzündungen wirkt, ist wahrscheinlich auch abgänglich von dem genetischen Hintergrund des Wirtes, da die Versuche mit Tieren unterschiedlicher Prädisposition durchgeführt wurden (Scher & Abramson, 2011).

4.1.2. Forschung am Menschen

Eerola et al. analysierten von Darmbakterien produzierte Fettsäuren und zeigten, dass RA-Patienten ein deutlich abweichenderes Fettsäurespektrum als die gesunde Kontrollgruppe aufweisen. Dabei war die Abweichung bei Patienten mit fortgeschrittener, erosiver RA am größten (Eerola, et al., 1994).

Diese Studie wurde gefolgt durch eine Stuhlanalyse von 51 RA-Patienten, verglichen mit 50 Kontrollpersonen durch Vaahntovu et al. Es nahmen nur Patienten teil, die keine extremen Ernährungsweisen oder Medikamente einnahmen. Es wurde nachgewiesen, dass gewisse Bakterienstämme, wie *Bifidobacterium*, *Bacteroides-Propyromonas-Prevotella*, eine Untergruppe des *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) und *Eubacterium rectale-C. coccoides* signifikant weniger zahlreich in RA-Patienten vorhanden waren als in der Kontrollgruppe. Das Ergebnis unterstützt die Hypothese, dass die Darmflora eine wichtige Funktion in der Pathogenese der Erkrankung spielt (Vaahntovu et al., 2008).

Scher et al. führten 2010 eine Studie durch, welche mittels DNA-Amplifikation, die Bakterien in der Mundhöhle und Darm von acht Patienten mit früher RA, drei mit Psoriasisarthritis und neun Kontrollpersonen ohne rheumatische Erkrankungen

bestimmt. Sowohl in der Mundhöhle, als auch in der Darmflora wurden eindeutige Unterschiede festgestellt. So waren Bakterien der Familie *Prevotellaceae* bei den RA-Patienten im Darm mit durchschnittlich zu 38 % überrepräsentiert. Bei den Nicht-Rheumatikern waren sie nur zu durchschnittlich 4,3 % zu finden. In der Mundhöhle war die Mikroflora der frühen RA-Patienten mit durchschnittlich 53 % dominiert von Spirochäten, *Prevotellaceae* und *Porphyromonaceae*. Im Vergleich dazu lag der Anteil dieser Mikroorganismen bei den Patienten mit chronisch-aktiver RA und den gesunden Kontrollpersonen bei nur 18,5 %. Bei den RA-Patienten wurde darüber hinaus vermehrt periodontale Erkrankungen festgestellt (Scher et al., 2010).

Eine weitere Studie umfasst 43 RA-Patienten, die in zwei Gruppen aufgeteilt wurden. Die Testgruppe erhielt eine roh-vegane Kost, die reich an Laktobacilli ist und die Kontrollgruppe setzte ihre normale Ernährung fort. Von jedem Patienten wurde via Stuhluntersuchung die bakteriellen Fettsäuren vor und nach einem Monat des Studienbeginns untersucht. Basierend auf klinischen Untersuchungen vor, während und nach der Studie, wurde außerdem ein Index für die Symptomverbesserung der Krankheit für jeden Patienten erstellt. Gemäß dem Index wurden die Patienten entweder einem *high improvement index* (HI) oder einem *low improvement index* (LO) zugeteilt. Es zeigte sich eine durch die Ernährung bedingte Änderung der Darmflora ($P = 0.001$) in der Testgruppe, jedoch nicht in der Kontrollgruppe. Weiterhin wurde eine Verbesserung der Krankheitssymptome in der Testgruppe festgestellt. Ein signifikanter Unterschied zwischen der HI und LO Kategorie wurde nach einem Monat erkannt, jedoch nicht bei der Probe vor der Studie. Aus den Ergebnissen schlossen die Autoren, dass die vegane Diät die Darmflora der RA-Patienten verändert und diese Veränderung mit einer Verbesserung der Krankheitssymptome einhergeht (Peltonen et al. 1997).

Tabelle 3
Charakteristika der
Studienteilnehmer

TABLE I
Patient characteristics*

	Test group	Control group
Patients		
Randomized for the study	22	21
Started the study	22	20
Completed the study	19	18
Stool samples collected from	18	18
Pre-test sample	yes	yes
1 month sample	yes	yes
Post-test sample	yes	no
Anthropometric data		
Sex: male/female	1/17	1/17
Age (yr)	49.1	55.6
Height (cm)	163.4	164.3
Weight (kg)	68.0	63.6
Body mass index (kg/m ²)	25.5	23.5
Rheumatoid arthritis		
Duration (yr)	12.6	16.1
Seropositive RA	15	14
Medication		
Gold (i.m. or p.o.)	4	6
Methotrexate	10	3
Salazopyrine	1	3
Corticosteroids	11	6
NSAIDs	15	17
Improvement categories†		
High improvement (HI)	5	0
Low improvement (LO)	13	18

Quelle:
Peltonen et al.
1997

*Number of patients or mean values are given.
†Based on clinical assessments before and during the intervention.
HI category: decrease ($\geq 20\%$) in five or six of the six clinical parameters of disease activity. LI category: all the other patients.

Abbildung 6
Effekt der Diät auf
die Fäkalflora

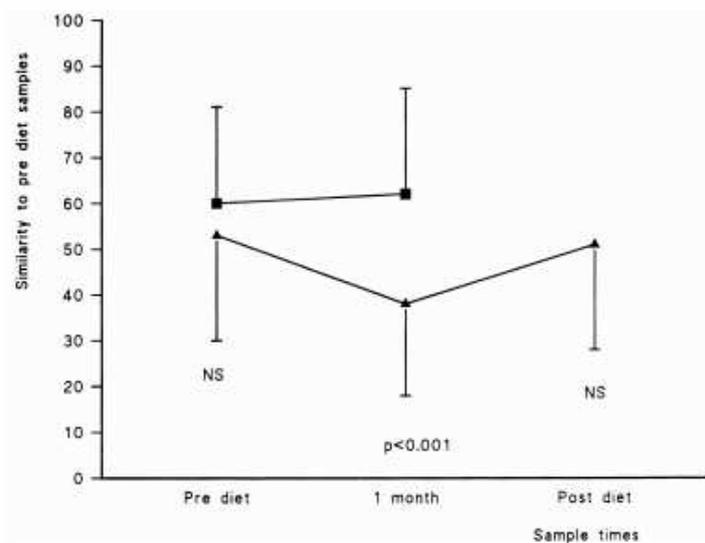


Fig. 1.—The effect of living food on the faecal flora of RA patients. Horizontal axis: sample times. Vertical axis: the mean value of similarity indices to the pre-test samples of each group; 100 indicates complete similarity and 0 complete dissimilarity. Test group, ▲; control group, ■. NS, non-significant.

Quelle:
Peltonen et al. 1997

4.2 Die These der molekularen Mimikry

Zwischen der Darmflora und der Darmschleimhaut besteht ein empfindliches Gleichgewicht. Es wird spekuliert, dass Störungen dieser Balance, durch externe oder interne Faktoren eine wichtige Rolle in der Pathogenese von entzündlichen Erkrankungen spielen (Huang et al. 2013).

Die Immunfunktion, Darmflora und Darmschleimhaut wirken eng zusammen, um dem Körper vor gefährlichen, pathogenen Stoffen zu schützen. Die Darmschleimhaut, die als Schutzwand dient, wirkt konstant mit der Darmflora zusammen und stimuliert das Immunsystem. Es ist wahrscheinlich, dass die Darmschleimhaut in ihrer Funktion von einer Reihe von Faktoren, wie Stress, gastrointestinale Krankheiten, Ernährung und eine nachlassende Immunfunktionalität im Alter abhängig ist. Ist das Gleichgewicht der Darmflora gestört, verschlechtert sich die Schutzfunktion der Darmschleimhaut. Als eine Konsequenz können übermäßig viele exogene Substanzen, wie unvollständig verdaute Nahrungsproteine, Bakterien und dessen Zellkomponenten wie Gifte durch die Darmschleimhaut in den Blutkreislauf gelangen und übermäßige Entzündungsreaktionen hervorrufen (Terato, Do, Shionoya, 2015 / Scher & Abramson, 2011).

Diese exogenen Substanzen können durch die sogenannten *Tight Junctions* durch den Darmlumen in den Blutkreislauf gelangen. Die intestinale Epithelschicht ist durchzogen von tight junctions, welche als dynamische und regulierende Öffnung auf Signale hin öffnen und schließen. Sie sind die Schlüsselemente des intestinalen Diffusions-Mechanismus (Tlaskalová, Stepánková, Hudcovic, 2004).

Eine durchlässige Darmschleimhaut kann zweierlei Auswirkungen haben. Zum einen können Darmbakterien, deren Toxine und andere Mikroorganismen durch den Darm in die Blutlaufbahn und somit auch in die Gelenke gelangen, wo sie eine entzündliche Reaktion auslösen können. Zum anderen wird die These vertreten, dass die Stoffe, die durch den Darm gelangen, ähnliche Eigenschaften wie körpereigene Proteine aufweisen und so das Immunsystem fehlgeleitet wird. Als Abwehrreaktion werden dann Entzündungen gegen körpereigenes Gewebe initiiert. Diese unverträglichen Nahrungsbestandteile können sich in Rheumaschüben zeigen. Mit Hilfe von Eliminationsdiäten können die problemverursachenden Nahrungsmittel erkannt werden (Taneja, 2014 / Terato et al., 2015).

Diese These um die pathologischen Mechanismen der rheumatoiden Arthritis zu erklären, ist die der "molekularen Mimikry". Sie gibt an, dass ein externes Antigen oder Protein die gleichen oder ähnliche Eigenschaften wie ein Protein aus dem Körper hat und somit die Antikörper querreagieren können. Dies ruft eine Dysregulation des Immunsystems hervor (Terato, et al., 2015 / Taneja, 2014/ Tlaskalová, Stepánková, Hudcovic, 2004). Zum Beispiel hat das menschliche Human Leukozyt Antigen (HLA DR) das gleiche Epitop, wie das im Darm vorkommende Bakterium *Proteus mirabilis* . HLA-Antigene zählen zu den Immunglobulinen und haben eine Schlüsselrolle bei der Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen. Wenn nun das Bakterium *Proteus mirabilis* vermehrt durch die durchlässige Darmwand in den Blutkreislauf gelangt, bekämpfen Antikörper das Bakterium, können aber auch durch den ähnlichen Aufbau fehlgeleitet werden und die HLA-Antigene angreifen (Tani et al., 1997). Tani et al. berichteten über eine höhere Anzahl Antikörper gegen die Bakterien *Proteus mirabilis* und *Klebsiella pneumonia* bei Patienten mit RA.

Zwei unabhängige Untersuchungen fanden Zellwandbestandteile von Bakterien und Nucleinsäure in den Gelenken von RA-Patienten. Dies könnte auf eine hohe Durchlässigkeit der Darmwand schließen (Van der Heijden et al., 2000 / Gerard et al., 2001).

Eine Studie an Mäusen zeigt einen Ansatz den geschlecht- und altersspezifischen Unterschied in der Pathogenese der RA zu erklären. Es stellte sich heraus, dass die höhere Anfälligkeit für RA in weiblichen Mäusen direkt mit kommensalen Bakterien in Verbindung gebracht werden. Außerdem zeigten ältere weibliche Tiere eine erhöhte Permeabilität der Schleimhaut verglichen mit jüngeren (Gomez et al., 2012).

Eine in diesem Jahr erschienene Untersuchung von Tsuda et al. erforschte die Reaktivität der monoklonalen Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA) zu menschlichen Autoantigenen und externen Proteinen. Das monoklonale ACPA ist ein Autoantikörper, welcher bei Patienten mit rheumatoider Arthritis auftritt. Dieser Autoantikörper richtet sich gegen citrullinierende Proteine. Diese Proteine sind in der Tertiärstruktur verändert und werden von den Immunzellen als fremd erkannt und angegriffen. Die Untersuchung zeigte, dass monoklonale ACPA nicht nur mit

verschiedenen Autoantigenen reagieren, sondern auch mit einer Vielzahl an pflanzlichen und mikrobischen Proteinen. Anhand dieses Ergebnisses schließen die Autoren, dass viele Umweltfaktoren, einschließlich Mikroben und Nahrungsproteine, die Generierung von ACPA auslösen können. Diese reagieren anschließend durch den Prozess der molekularen Mimikry mit Autoantigenen und induzieren so die rheumatoide Arthritis (Tsuda et al. 2015).

Eine hohe Kreuzreaktivität wurde zwischen Antikörper gegen Hühner und Rinder Typ II Kollagen und das autologe Human Typ II Kollagen festgestellt. Das Typ II Kollagen fungiert als Strukturprotein im Knorpel (Terato et al 1996). Diese Beobachtung bestätigt auch ein Modell an Mäusen (Terato et al. 1995). Als weiterer potentieller Agens aus der Nahrung wurde Kuhmilch in Betracht gezogen. Auch hier könnte die These der molekularen Mimikry Anwendung finden. Eine Untersuchung zeigte, dass die Aminosäure-Sequenz im Eiweiß Albumin in der Milch von Rindern sich sehr mit der Aminosäure-Sequenz im Kollagen der Gelenke beim Menschen ähnelt. Die Antikörper, welche synthetisiert wurden um die fremdartigen Milchproteine im Blut anzugreifen, können so letztendlich das eigene Gelenkgewebe angreifen (Pérez-Maceda et al., 1992).

5 Ernährungstherapien

Neben der medikamentösen, physikalischen und chirurgischen Therapie kann die Ernährung eine weitere wichtige Maßnahme bei der Behandlung der Krankheit sein und sollte gleichzeitig mit der medikamentösen Therapie begonnen werden. Wissenschaftliche Untersuchungen haben gezeigt, dass zumindest die Beschwerden wie Schwellungen, Übererwärmung und Schmerzen bei der rheumatoiden Arthritis durch eine geeignete Ernährung gelindert und der Einsatz von Medikamenten reduziert werden kann (Schneider et al., 2011). Viele Patienten suchen nach alternativen oder ergänzende Therapien, dabei spielt die Ernährungstherapie eine wichtige Rolle (Stamp et al. 2005). Die Ernährung kann dabei ursächlicher Auslöser sein oder die Entzündungen und die Schmerzaktivität mildern.

Lebensmittelunverträglichkeiten, wie Laktose- oder Fructoseintoleranz, sowie Glutensensitivität kommen bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen deutlich häufiger vor als in der Allgemeinbevölkerung (Schneider et al., 2011).

Im ersten Unterkapitel wird zunächst auf die bereits etablierten Ernährungstherapien eingegangen. Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit Studien bezüglich Probiotika Supplementationen. Diese werden angewandt, um die Darmflora aufzubauen und so die Darmgesundheit zu stärken. Im letzten Unterkapitel werden Studien zu Eliminationsdiäten aufgeführt. Eliminationsdiäten sollen mögliche Nahrungsmittelunverträglichkeiten aufdecken, welche durch den Prozess der molekularen Mimikry die Krankheit induzieren sollen. Eliminationsdiäten sollen so den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen.

5.1 bekannte Therapien

Die am weitesten verbreiteten Ernährungsempfehlungen sind die mediterrane Ernährung, die entzündungshemmende und die vegetarische Ernährung (Hagen et al., 2009).

Randomisierte, kontrollierte Studien zeigen, dass Supplementationen mit Omega-3-Fettsäuren mäßige symptomatische Verbesserungen erzielen. Dabei wurden einige Mechanismen, durch die Omega-3-Fettsäuren Entzündungen reduzieren könnten, identifiziert (Stamp, et al. 2005). Die Eicosanoide, also die mehrfach ungesättigten Fettsäuren, wie die n-6-Fettsäure Arachidonsäure (AA), die langkettigen n-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), sind an den entzündlichen Prozessen im Körper beteiligt und haben Wirkung auf die Immunreaktion. Die im tierischen Fett enthaltene AA enthält entzündungsfördernde Botenstoffe und ist Ausgangssubstanz für proinflammatorische Mediatoren. Die direkten Gegenspieler der AA sind die entzündungshemmenden n-3-Fettsäuren EPA und DHA. Sie wirken direkt, indem sie den AA-Stoffwechsel hemmen und indirekt über die Beeinflussung der Expression inflammatorischer Gene und die Produktion entzündungshemmender Botenstoffe (Calder, 2006).

Die Metaanalyse von Goldberg und Katz hat verschiedene Interventionsstudien ausgewertet. Das Ergebnis lautet, dass die Einnahme von n-3-Fettsäuren- bzw. Fischöl-Supplementen die bei RA auftretenden entzündlichen Gelenkbeschwerden effektiv lindern kann. Es zeigte sich, dass die Wirkung nach etwa drei Monaten eintritt (Goldberg, Katz 2007). Um den antiinflammatorischen Effekt zu erreichen, wird bei herkömmlicher Kost eine Menge von ca. 3 g EPA und DHA pro Tag empfohlen (Stamp et al., 2005).

Die entzündungshemmende Ernährung basiert auf dem gleichen Ansatz wie die n-3-Fettsäure Supplementierung. Es zeigte sich, dass Patienten von einer verminderten Zufuhr von AA und einer erhöhten Zufuhr der EPA profitieren. Besonders reich an AA sind zum Beispiel Schweineschmalz, Eigelb und Leberwurst. Eine laktovegetabile Ernährung ist arm an AA und sollte durch Fischöle, sowie Raps-, Walnuss- und Leinöl ergänzt werden. So wird die Aufnahme von n-3-Fettsäuren erhöht (Schneider et al., 2011). Studien zeigten eine Besserung der klinischen Symptome der RA unter einer vegetarischen Kost. Die Wirkung ist nach ca. 3 Monaten zu erwarten und steigert sich im Verlauf von 12 Monaten noch (Adam 2007). Adam et al. untersuchten außerdem zuvor die Wirkung einer entzündungshemmenden Diät bei zusätzlicher Gabe von Fischölfettsäuren. Es zeigte sich eine Verbesserung der Symptome binnen 3 Monaten (Adam et al., 2003).

Der Ansatz des oxidativen Stresses und den Nutzen von antioxidativen Therapien wurde unterschiedlich beurteilt. Antioxidantien können protektive Effekte bei RA haben, da Sauerstoffradikale wahrscheinlich an der Gelenkschädigung beteiligt sind. Jedoch gibt es für die Empfehlung zur Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln keine Basis. Patienten sollten die empfohlenen Zufuhrwerte für die antioxidativ wirksamen Vitamine und Mineralstoffe durch den Verzehr pflanzlicher Lebensmittel erreichen (Stamp et al., 2005).

Auch andere diätetische Interventionen, wie Fasten, vegane Diät und Eliminationsdiäten zeigen einen Nutzen (Stamp, et al., 2005). Auf die Eliminationsdiäten und Probiotika-Supplementationen wird im nächsten Kapitel weiter eingegangen.

5.2 Probiotika Supplementation

Hatakka et al. untersuchten die Auswirkung von Probiotika auf die Krankheitsaktivität 21 RA-Patienten. Diese erhielten zweimal täglich entweder zwei Kapseln *Lactobacillus rhamnosus* oder ein Placebo in einem Zeitraum von 12 Monaten. Die Krankheitsaktivität wurde durch klinischen Untersuchungen, dem HAQ Index und Labortests, ausgewertet. Die durchschnittliche Anzahl geschwollener Gelenke reduzierte sich von 8,3 auf 4,6 in der *Lactobacillus*-Gruppe und von 5,5 auf 4,8 in der Placebo-Gruppe. Laut des allgemeinen Gutachtens verringerte sich die Krankheitsaktivität bei 71 % der Patienten der Interventionsgruppe versus 30 % in der Kontrollgruppe ($P=0,15$). Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei biochemischen und klinischen Parametern festgestellt werden, jedoch berichteten mehrere Personen in der Testgruppe subjektiv verbessertes Wohlbefinden (Hatakka et al., 2003).

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, klinische Doppelblind-Pilotstudie von Mandel et al. wurde 2010 durchgeführt, um den Effekt von Milchsäure produzierenden Bakterien auf die Krankheitsaktivität von RA-Patienten zu untersuchen. Dazu wurden 45 Patienten einer Test- oder Placebogruppe zugeteilt und erhielten entweder Probiotika in Form von *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 oder ein Placebo einmal täglich in einem Zeitraum von 60 Tagen. Diese Mikrobe zeigt die Fähigkeit die Darmgesundheit zu verbessern. Die meisten Patienten nahmen während des Studienzeitraumes Rheumamedikamente ein. Die Ergebnisse zeigten eine leichte Verbesserung einiger Werte in der Testgruppe. Eine knapp statistisch relevante Verbesserung erreichten die Patienten der Testgruppe in dem Pain Assessment Score (Patient pain) ($P = 0,052$) und eine statistisch relevante Verbesserung im Pain Scale ($P = 0,046$).

Tabelle 4 Ergebnisse der Studie

Mean change in global outcomes from baseline to 60 days

	Placebo/ <i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	Difference in Means (95% CI)	P Value ^a
Score	22/22	0.006 (-0.33, 0.35)	.97
Pain	21/22	0.46 (0.01, 0.91)	.046
Patient global	22/22	0.047 (-0.38, 0.47)	.83
Patient pain	22/22	0.41 (-0.004, 0.82)	.052
Patient disability	22/22	0.19 (-0.16, 0.54)	.28
Physician global	22/22	0.019 (-0.62, 0.66)	.95
Painful joints	22/22	-0.074 (-0.81, 0.66)	.84
Swollen joints	22/22	0.011 (-0.62, 0.64)	.97
ESR	21/21	-0.054 (-0.49, 0.38)	.80
CRP	22/22	0.008 (-0.52, 0.53)	.98

Score = the mean of the eight category scores in the HAQ.

ESR = erythrocyte sedimentation rate.

CRP = C-reactive protein.

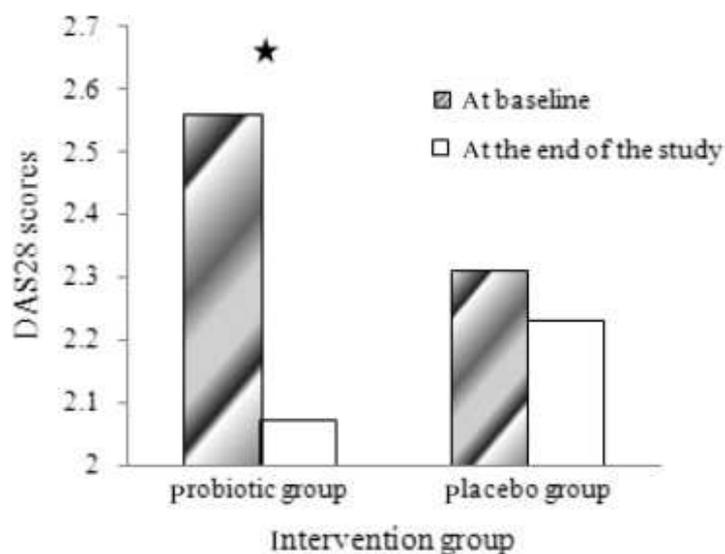
^aP values calculated using Student's *t* test for group differences in the mean change scores from baseline to 60 days (95% confidence interval).

Quelle: Mandel, Eichas, Holmes, 2010

Die Behandlung mit *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 resultierte auch in einer Verbesserung der von den Patienten allgemein wahrgenommenen Einschätzung des Gesundheitszustandes und der Beeinträchtigung. So erzielten zum Beispiel neun Patienten der Testgruppe versus zwei Patienten der Placebo Gruppe eine Verbesserung der Fähigkeit zwei Meilen zu laufen (P= 0,072) und vier versus zwei Patienten eine Verbesserung der Fähigkeit des Streckens. Außerdem wurde eine Reduktion des C-reaktiven Proteins (CRP) festgestellt. Die zusammenfassenden Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass eine medikamentöse Therapie verbunden mit der Supplementation von *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 sich als sicher und effektiv bewiesen hat. Außerdem bekräftigen die Ergebnisse die These der pathophysiologischen Verbindung zwischen der Darmflora, dem mukosalen Immunsystem und entzündlichen Gelenkerkrankungen (Mandel, Eichas, Holmes, 2010).

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie von Vaghef-Mehrabany et al. im Jahre 2014 wurden 46 RA-Patienten in eine Test- oder Kontrollgruppe eingeteilt und bekamen täglich ein Probiotikum mit kolonieformenden Einheiten an *Lactobacillus casei* 01 oder ein Placebo für acht Wochen. Es wurden Fragebögen, anthropometrische Messungen und Blutproben ausgewertet und die Patienten wurden zu Beginn und am Ende der Studie von einem Rheumatologen untersucht. Es zeigte sich eine Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität. Die Werte der VAS-Schmerzskala verringerten sich bei 43,96 % der Patienten in der Probiotikagruppe und bei 5,99 % der Patienten in der Kontrollgruppe am Ende der Studie verglichen mit dem Beginn. Es zeigte sich außerdem eine signifikante Verringerung der Anzahl der geschwollenen ($P = 0,02$) und schmerzenden ($P = 0,03$) Gelenke in der Probiotikagruppe. Abbildung 6 präsentiert die Ergebnisse der DAS28 Auswertung (Disease Activity Score). Am Ende der Studie verringerte sich der Wert der Probiotikagruppe signifikant ($P = 0,01$), jedoch hat sich der Wert in der Kontrollgruppe nicht signifikant verändert ($P = 0,33$). Ein Vergleich der beiden Gruppen am Ende der Studie zeigte, dass der DAS28 Wert der Probiotikagruppe signifikant niedriger war, als der Wert der Kontrollgruppe ($P = 0,03$).

Abbildung 7 Vergleich des DAS28 Wert beider Gruppen



Quelle: Vaghef-Mehrabany et al., 2014

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Veränderung der Entzündungsmarker in der Placebo- und Testgruppe nach 8 Wochen Studienlaufzeit. Es zeigt sich, dass die Biomarker TNF- α , IL-12 und IL-6 am Ende der Studienzeit in der Probiotikagruppe signifikant zurück gegangen sind ($P=0,05$), während der Wert des Entzündungsmarkers IL-1 β kein signifikanten Unterschied zwischen Beginn und Ende der Studie zeigt ($P = 0,22$). Nach dem statistischen Verfahren der Kovarianzanalyse gibt es einen signifikanten Unterschied bei den gemessenen Entzündungsmarkern zwischen den zwei Interventionsgruppen, zugunsten der Probiotika Gruppe. ($P < 0,05$)

Tabelle 5 Gemessene Entzündungswerte beider Gruppen nach 8-wöchiger Intervention

Effect of 8 wk of probiotic supplementation as compared with placebo on inflammatory biomarkers in female patients with rheumatoid arthritis

	Placebo group (n = 24)	Probiotic group (n = 22)
TNF- α (pg/ml)		
Baseline	3.60 (2.32, 5.10)	5.00 (2.75, 9.60)
End of study	3.65 (2.05, 5.40)	4.05 (1.60, 6.37)* [†]
IL-1 β (pg/ml)		
Baseline	4.10 (2.65, 10.57)	12.70 (3.02, 118.07)
End of study	4.50 (3.25, 9.87)	12.80 (4.25, 108.07)
IL-6 (pg/ml)		
Baseline	8.80 (1.52, 122.67)	22.30 (1.65, 43.05)
End of study	11.55 (0.00, 141.02)	20.55 (0.90, 41.22) [†]
IL-10 (pg/ml)		
Baseline	1.70 (0.25, 3.07)	1.20 (0.00, 3.32)
End of study	0.90 (0.00, 3.65)	0.90 (0.00, 7.82)* [†]
IL-12 (pg/ml)		
Baseline	187.25 (106.40, 374.80)	422.85 (162.40, 574.80) [‡]
End of study	236.60 (121.00, 429.90)*	342.25 (143.70, 555.50)* [†]

IL-1 β , interleukin-1 β ; IL-6, interleukin-6; IL-10, interleukin-10; IL-12, interleukin-12; TNF- α , tumor necrosis factor- α

All values are expressed as median (25th and 75th percentiles)

* Significant difference within group throughout the study ($P < 0.05$, Wilcoxon test).

[†] Significant difference between groups after the intervention ($P < 0.05$, analysis of covariance adjusted for baseline measures, changes in body mass index and state and trait anxiety scores throughout the study, and menopausal status).

[‡] Significant difference between groups at baseline ($P < 0.05$, Mann-Whitney U test).

Quelle: Vaghef-Mehrabany et al., 2014

Die Studie zeigt, dass *Lactobacillus casei* 01 die Krankheitsaktivität und die Entzündungswerte bei RA-Patienten verbessern kann. Die wahrgenommenen Schmerzen laut der VAS-Schmerzskale verringerten sich in der Probiotikagruppe. Dieses Ergebnis geht mit dem der vorherig vorgestellten Studie von Mandel et al. einher, welche ebenfalls eine Schmerzreduktion bei den Probanden in der

Interventionsgruppe zeigt, die das Bakterium *Bacillus coagulans* eingenommen haben (Vaghef-Mehrabany et al., 2014).

Eine von Alipour et al. durchgeführte Studie untersuchte ebenfalls den Effekt der Supplementation von *Lactobacillus casei 01* an RA-Patientinnen. 22 Patientinnen bekamen dazu täglich eine Kapsel mit *Lactobacillus casei 01* und 24 Patientinnen erhielten als Kontrollgruppe täglich ein Placebo. Der Studienzeitraum betrug 8 Wochen. Die Krankheitsaktivität wurde anhand des disease activity score (DAS28) und der EULAR-Kriterien bewertet und es wurden die Entzündungsmarker und Zytokine Interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-10, IL-12 und der Tumor Necrosis Faktor (TNF)- α gemessen. Die Supplementation von *L. casei 01* bewirkte eine Reduktion des serum high-sensitivity C-reactive proteins (hs-CRP) Levels, der Anzahl der schmerzenden und geschwollenen Gelenke und bewirkte eine Verbesserung des global health (GH) und DAS28 Scores ($P < 0,05$). Basierend auf den EULAR Kriterien zeigte sich eine moderate Reaktion auf die Behandlung bei mehr Patienten in der Probiotika Gruppe ($P < 0,01$). Zum Ende der Studie wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in IL-10, IL-12 und TNF- α Änderungen zugunsten der Probiotika Gruppe festgestellt ($P < 0,05$) (Alipour et al., 2014).

Eine im Jahr 2011 durchgeführte Studie von Pineda et al. untersuchte den Effekt der oralen Zugabe der Probiotika *Lactobacillus GR-1* und *Lactobacillus reuteri RC-14*. Insgesamt nahmen 29 Probanden an der Studie teil, 15 wurden in die Testgruppe und 14 in die Kontrollgruppe eingeteilt. Die Teilnahmebedingungen erforderten mindestens vier geschwollene und vier schmerzende Gelenke und dauerhafte Medikamenteneinnahme ohne Steroide für mindestens einen Monat vor Beginn der Studie. Die Testgruppe erhielt oral eingenommene Probiotika für drei Monate. Es wurden Entzündungsmarker gemessen und eine Beurteilung des Therapieerfolges durch ACR-Response-Kriterien und einem Health Assessment Questionnaire (HAQ) vorgenommen. Die Studie zeigt wenig aussagekräftige Ergebnisse. Drei Patienten in der Probiotikagruppe versus ein Patient in der Kontrollgruppe erreichten eine Symptomverbesserung laut der ACR-Response-Kriterien. Dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant. Auch gab es kein signifikantes Ergebnis der Veränderung der Entzündungsmarker (siehe Tabelle 6). Hier erreichte im Durchschnitt die Placebo-Gruppe ein besseres Ergebnis.

Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung (P=0,02) von der ersten bis zur dritten Untersuchung der Probiotikagruppe in dem Health Assessment Questionnaire (HAQ), jedoch zeigte sich kein Unterschied zwischen der Probiotika- und Placebogruppe (Pineda et al., 2011).

Tabelle 6 Durchschnittliche Cytokinwerte beider Interventionsgruppen

Table 3

Mean cytokine values at baseline and at 90 days.

Cytokine	Baseline			D=90		
	Probiotic n=15	Placebo n=14	p-value	Probiotic n=15	Placebo n=11	p-value
IL-1 alpha	80.3 (SD±170.7)	194.5 (SD±640.1)	0.18	57.39 (SD±122.2)	194.88 (SD±473.3)	0.31
IL-1 beta	11.8 (SD±25.0)	43.1 (SD±86.5)	0.09	14.8 (SD±27.7)	33.8 (SD±45.4)	0.21
IL-6	20.4 (SD±53.5)	66.2 (SD±97.7)	0.07	15.4 (SD±39.6)	61.3 (SD± 72.9)	0.056
IL-8	9.8 (SD±8.0)	12.7 (SD±14.9)	0.04*	15.6 (SD±19.7)	15.8 (SD±14.3)	0.97
TNF-alpha	4.42 (SD±4.03)	13.2 (SD±26.6)	0.057	11.1 (SD±12)	4.2 (SD±3.2)	0.049
IL-12 p70	123.2 (SD±10.4)	123.25 (SD±231.6)	0.01*	9.4 (SD±23.6)	73.1 (SD±104.3)	0.03
IL-15	5.05 (SD±7.73)	23.3 (SD±66.0)	0.08	6.1 (SD±9.1)	16.5 (SD±25.9)	0.17
IL-10	16.1 (SD±43.0)	23.7 (SD±35.6)	0.67	12.9 (SD±29.5)	24.4 (SD±22.9)	0.29
GM-CSF	176.7 (SD±314.2)	987.9 (SD±2574.6)	0.054	246.8 (SD±456.2)	742.6 (SD± 1300)	0.19
G-CSF	10.3 (SD±5.6)	13.6 (SD±16.3)	0.64	11.9 (SD±8.9)	17.4 (SD±14.2)	0.25
IL-17	3.7 (SD±4.8)	11.58 (SD±31.9)	0.07	4.2 (SD±5.7)	8.9 (SD± 21.6)	0.43
sCD40 ligand	2.6 (SD±2.4)	2.8 (SD±3.1)	0.48	3.0 (SD± 2.5)	3.0 (SD±2.7)	0.95
MIP-1 alpha	26.5 (SD±20.4)	60.3 (SD±101.4)	0.03*	33.8 (SD±32.9)	59.2 (SD± 86.4)	0.32
MIP-1 beta	58.1 (SD±69.2)	103.8 (SD±172.8)	0.23	66 (SD±67.3)	99.2 (SD±106.8)	0.35
MCP-1	311.9 (SD±234.6)	351.7 (SD±352.1)	0.27	334.7 (SD±224)	494.7 (SD±430.1)	0.24

All values with means are given with SD also:

* values found to be significantly different

Quelle: Pineda et al., 2011

Katayama et al. behandelten im Jahr 2011 20 RA-Patienten, welche keine Reaktionen auf RA-Medikamente zeigten, mit einem Milch-Antikörper-Produkt. Dieses wurde oral über einen Zeitraum von drei Monaten eingenommen. Die Antikörper aus dem Kolostrum von Kühen wirken gegen eine große Anzahl pathogener Bakterien und dessen Toxine und sollen helfen das Gleichgewicht der Darmflora zu normalisieren. Die Studie zeigte eine signifikante Reduktion von Arthritisproblemen und intestinalen Störungen bei 50 % der 18 Patienten, welche die Studie beendeten. Die Behandlung war bei 8 Patienten effektiv, ein schwach positiver Effekte zeigte sich bei zwei Patienten und bei weiteren 8 Patienten zeigte

die Behandlung keinen Effekt. Nicht unwichtig ist der Fakt, dass 7 der 8 Patienten, die keine Symptomverbesserung erfuhren, die Genvariation DR15 Haplotyp tragen, währenddessen nur einer der 7 Responder DR15 positiv war. Außerdem zeigte die Serumprobe vor der Studie, dass die anti-LPS und anti-typ II Collagen Antikörper bei den Respondern signifikant höher waren als bei den Non-respondern. Diese Entdeckung lässt darauf schließen, dass es zwei Sub-Typen der RA gibt, welche unterschiedlich auf die Darmflora agiert. Keine der 20 Patienten aus der Kontrollgruppe zeigte Verbesserungen in Arthritis- oder intestinalen Symptomen (Katayama et al., 2011).

5.3 Eliminationsdiät

Fasten kann eine effektive Behandlung bei rheumatischer Arthritis darstellen. Jedoch wird der Heilungsprozess bei vielen Patienten mit der Wiedereinführung der Nahrungsaufnahme rückläufig (Kjeldsen-Kragh et al., 1991).

Einige RA-Patienten profitieren von einer Abstinenz bestimmter Nahrungsmittel. Diese Reaktion tritt jedoch nicht bei allen RA-Patienten auf. Die Mehrheit der Doppelblind Placebo-kontrollierten Studien zeigt, dass Eliminationsdiäten bei 30 - 40 % der Betroffenen positive Auswirkungen haben (Gamlin&Brostoff ,1997 / Darlington, 2002).

Die Eliminationsdiät ist in drei Phasen aufgeteilt. In der ersten Phase hat der Patient nur eine geringe Auswahl an Lebensmitteln zur Verfügung. In der Regel werden nach sieben Tagen verschiedene Lebensmittel nacheinander wieder eingeführt. Dabei wird darauf geachtet, ob und welche Lebensmittel Symptome provozieren. In der dritten Phase sollte ein Doppelblind-Test vorgenommen werden um zu beurteilen, ob die problematischen Lebensmittel nicht nur durch einen Placeboeffekt oder andere Faktoren Symptome provozieren (Darlington 2002).

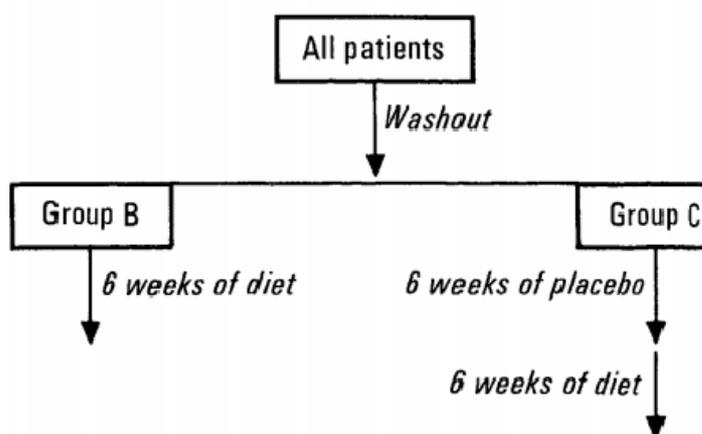
In einer im Jahr 2010 durchgeführten Untersuchung gaben 27 % der 347 befragten RA-Patienten Intoleranzen gegenüber verschiedene Lebensmittel an. Durch rektale Provokation mit Kuhmilchproteinen (KMP) und Gluten (starke muskose

Reaktivität gegenüber KMP bei 11 % der Patienten, moderate Reaktivität gegenüber KMP und Gluten bei 22 % bzw. 33 % der Patienten) konnte jedoch keine Korrelation zwischen der selbst angegebenen Unverträglichkeit und der mukosalen Reaktivität gegenüber diesen Proteinen festgestellt werden (Lidén et al., 2010). Dies zeigt, dass Nahrungsmittelunverträglichkeiten oft subjektiv beurteilt werden und es schwer ist, diese durch Studien aufzudecken.

Bereits in den 1980er Jahren wurden Studien durchgeführt, welche die Auswirkung von Eliminationsdiäten auf den Krankheitsverlauf der RA untersuchten.

Darlington et al. haben 1986 eine einfache Placebo-kontrollierte Blindstudie durchgeführt mit dem Ziel, so objektiv wie möglich den Effekt einer Eliminationsdiät auf die Krankheitsaktivität bei RA-Patienten zu ermitteln. Dazu wurden die insgesamt 53 Studienteilnehmer in zwei Gruppen aufgeteilt. Beide Gruppen bekamen für die ersten zwei Wochen täglich Placebo Tabletten, setzten ihre Medikamente ab und behielten ihre gewohnte Ernährung bei. Die Versuchsgruppe unterzog sich dann der Eliminationsdiät. Die Kontrollgruppe behielt die Placebo Therapie für weitere sechs Wochen bei, bis auch sie sich der Eliminationsdiät unterzogen.

Abbildung 8 Studiendesign



Trial design.

Quelle: Darlington, Ramsey, Mansfield, 1986

Ein Nutzen der Diät zeigte sich bei der Versuchsgruppe, die signifikant größere Symptomverbesserungen aufwiesen. Verbesserungen zeigten sich zum Beispiel bei dem Schmerzempfinden, der Dauer der Morgensteifigkeit, der Anzahl der schmerzenden Gelenke und am C3 Level (siehe Abbildung 9).

Der Komplementfaktor C3 ist ein Akut-Phasen-Protein und Teil des Immunsystems. Es dient der Effektabwehr durch Eliminierung von zellulären Antigenen.

Abbildung 9 Vergleich der Ergebnisse nach 1 bzw. 6 Wochen Intervention

	Baseline	Week 1	p
<i>% with severe pain</i>			
By day	27	5	<0.01
By night	14	9	<0.02
<i>Pain in 24 h</i>	4.1±2.5	3.0±2.6	<0.01
<i>Duration of morning stiffness (min)</i>	45	10	<0.01
<i>No of painful joints</i>	25.1±13.1	20.3±12.3	<0.005
<i>Time to walk 20 yd(s)</i>	14.3±3.4	13.2±2.7	<0.02
<i>Haemoglobin (g/dl)</i>	11.7±3.0	13.1±1.0	<0.001

	Baseline	Week 6	p
<i>Pain in 24 h</i>	4.1±2.5	2.2±2.0	<0.02
<i>No of painful joints</i>	25.1±13.1	18.4±12.3	<0.005
<i>Platelets (×10⁹/l)</i>	389±102	337±112	<0.05
<i>C3 (IU/ml)</i>	149±38	116±17	<0.02

Quelle: Darlington, Ramsey, Mansfield, 1986

Die Patienten berichteten von einer signifikant objektiven Symptomverbesserung während des Zeitraumes der Ernährungstherapie, verglichen mit dem Zeitraum der Placebobehandlung. Zu den Ergebnissen muss jedoch gesagt werden, dass es sich hierbei um eine einfache Doppelblindstudie handelt und somit die Ergebnisse nur bedingt Aussagen liefern. Laut der Autoren ist ein Teil der Verbesserung der Patienten auf eine Placebo Reaktion zurückzuführen, jedoch kann dieses nicht den gesamten Ausmaß der Verbesserung der Krankheit erklären (Darlington, Ramsey, Mansfield, 1986).

Eine Untersuchung zur intestinalen Permeabilität im Bezug auf das Fasten wurde bereits im Jahre 1982 von Sundqvist et al. durchgeführt. Es wurde ein niedermolekulares Polyethylenglycol (PEG) eingesetzt. Mit Hilfe dieses PEG 400 als Probemolekül und eines mathematischen Modelles, kann die Darmpermeabilität gemessen werden. Es zeigte sich, dass die intestinale Permeabilität sich nach dem Fasten verringerte, jedoch mit Beginn der Nahrungsaufnahme (Lakto-Vegetabile Kost) sich erneut verstärkte. Parallel dazu verbesserte sich die Krankheitsaktivität beim Fasten, verschlechterte sich aber wieder mit Beginn der Nahrungsaufnahme. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass Fasten die Darmschleimhaut und somit auch die Darmbarriere verbessern kann, welches mit einer Verbesserung der Krankheitsaktivität einher geht (Sundqvist et al., 1982).

Eine im Jahre 1991 durchgeführte randomisierte, einfach-blinde kontrollierte Studie zeigte ähnliche Ergebnisse. Hierbei erhielten 27 RA-Patienten einen 4-wöchigen Kuraufenthalt. Während dieser Zeit erhielten sie nach einer anfänglichen sieben bis zehn Tage langer Fastenperiode eine individuell adjustierte glutenfreie Ernährung. Diese setzten sie für insgesamt drei bis fünf Monate fort. Danach wurden verschiedene Nahrungsmittel wieder aufgenommen und eine laktovegetabile Ernährungsweise fortgesetzt. Die Kontrollgruppe, bestehend aus 26 Patienten, besuchten ebenfalls eine Kurklinik, hielten jedoch während der gesamten Studienzeit ihre gewohnte Ernährungsweise bei. Nach vier Wochen in der Kurklinik zeigte die Studiengruppe signifikante Verbesserungen in der Anzahl der schmerzender und geschwollener Gelenke, Ritchie's articular index, an der Schmerzskala, Dauer der Morgensteifigkeit, Griffstärke und der Auswertung eines Gesundheitsbewertungsbogens. Auch Laborparameter wie erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, white blood cell count verbesserten sich in der Studiengruppe. In der Kontrollgruppe verbesserte sich nur die Schmerzen anhand der Schmerzskala signifikant. Die Vorteile der Studiengruppe waren auch noch nach einem Jahr präsent und die Evaluation während des gesamten Verlaufes der Studie zeigte stets einen Nutzen der Diätgruppe in allen gemessenen Indexen. Die Ergebnisse zeigen, dass diese diätetische Maßnahme eine nützliche Ergänzung zu der herkömmlichen medizinischen Behandlung darstellen könnte (Kjeldsen-Kragh et al., 1991).

6 Diskussion

Die Ergebnisse der vorgestellten Literatur verdeutlichen, dass durchaus ein Zusammenhang zwischen der Darmgesundheit und der rheumatoiden Arthritis bestehen kann. Allerdings beruht das Thema zurzeit noch eher auf einer These und nicht auf Basis von wissenschaftlich sicher gestellten Aussagen. Daher sind auch noch keine Aussagen zu der Darmgesundheit in den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zu finden. Es gibt eine Vielzahl an Reviews zu dem Thema, jedoch fehlen evidenzbasierte, diätetische Empfehlungen und Studien. Der Inhalt der Reviews wird aus dem bisherigen Wissen der Physiologie des Magen-Darm-Trakts und der Darmflora gewonnen. Bis heute gibt es nur wenige Studien und Versuche, die sich mit dieser These beschäftigen. Das liegt zum einen an der kostenaufwendigen Laboruntersuchung und zum anderen ist es schwierig, bestimmte Mikroorganismen zu kultivieren. Die Versuchsergebnisse an Mäusen und Ratten sind nur bedingt auf den Menschen übertragbar. Die Forschung bezüglich der Darmgesundheit und Darmflora steckt noch in den Anfängen, rückt aber immer weiter in das Zentrum der Aufmerksamkeit.

Bereits in den 90er Jahren wurde die These der molekularen Mimikry untersucht. Die Forschungsarbeit zeigt, dass Zusammenhänge zwischen einer durchlässigen Darmwand und Nahrungsproteine, Bakterien oder Bakterienbestandteile, als Trigger der Krankheit bestehen können. Die These beruht auf Erkenntnissen und Beobachtungen. So kommen zum Beispiel Antikörper gegenüber bestimmter Bakterien und exogenen Bestandteilen vermehrt in RA-Patienten vor und es wurde nachgewiesen, dass bestimmte mikrobielle Proteine und Proteine aus der Nahrung in ihrer Struktur körpereigenen Proteinen ähneln. Es ist jedoch sehr schwer einen durchlässigen Darm und somit auch die These der molekularen Mimikry nachzuweisen. Die Auswahl der Literatur macht deutlich, dass dieses Thema in den vergangenen Jahren vernachlässigt wurde. Moderne, aktuelle Untersuchungen werden benötigt, um konkretere Aussagen zu der These der molekularen Mimikry als Faktor in der Pathologie der rheumatoiden Arthritis zu erhalten.

Eliminationsdiäten gehen mit der These der molekularen Mimikry einher. Auch hier fehlt es an aktuellen wissenschaftlichen Untersuchungen und Studien, die diese These untermauern. Die Studienlage zu Eliminationsdiäten ist sehr lückenhaft. Studien wurden bereits in den 80er Jahren durchgeführt, aktuell wurden keine weiteren Studien zu dem Thema realisiert. Das könnte daran liegen, dass es sehr schwierig ist Studien zu Eliminationsdiäten mit einem qualitativ hochwertigen Studiendesign durchzuführen, da die Umsetzung einer Placebo-Kontrollgruppe problematisch ist. Eine Placebo-Reaktion ist bei Eliminationsdiäten sehr wahrscheinlich. Die vorgestellten Studien, die durch Kostaufbau versuchen mögliche arthritus-verstärkende Lebensmittel zu bestimmen, haben bisher keine stimmigen und vor allem keine zu verallgemeinernde Ergebnisse erbracht. Außerdem sind sie nicht aktuell und weisen kein qualitativ einwandfreies Studiendesign auf. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, sollte eine Studie doppelblind und placebokontrolliert sein. Dennoch sind die Ergebnisse der vorgestellten Literatur interessant, können aber nicht bzw. nur bedingt Aussage über den Nutzen von Eliminationsdiäten und der These der molekularen Mimikry liefern. Auch hier müssten in Zukunft qualitativ hochwertige Studien durchgeführt werden, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Auch die Studien der Probiotika Supplementation legen keine stimmigen Ergebnisse dar. Auch weisen diese Studien im Design eine Reihe an Schwächen auf, welche bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. So wird bei den vorgestellten Studien zum Beispiel die Ernährungsgewohnheiten der Probanden nicht mit berücksichtigt. Diese haben jedoch auch Auswirkungen auf das Studienergebnis, da wie in Kapitel 5.3 vorgestellt, einige Ernährungsformen, wie die entzündungshemmende Ernährungsweise, durchaus die Krankheitsaktivität beeinflussen können. Eine weitere Schwäche der Studien ist die geringe Anzahl der Studienteilnehmer. Mit durchschnittlich 20 Teilnehmer je Test- und Placebogruppe, büßen die Studienergebnisse an Aussagekraft ein. Jedoch zeigt die Studienlage, dass aktuell an dem Thema Interesse besteht und es weiter untersucht wird. Um in Zukunft an aussagekräftige Ergebnisse zu kommen und die bisherigen Ergebnisse zu stärken, werden noch weitere Studien benötigt, welche im Studiendesign die kritisierenden Aspekte mit berücksichtigen. In Zukunft könnte

so die Probiotika Supplementation als begleitende Therapie Anwendung finden (Vaghef-Mehrabany et al., 2014).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Literatur auf Annahmen, basierend auf dem Wissen des Magen-Darm-Traktes, beruht. Es ist noch nicht ausreichend Forschungsarbeit vorhanden, um das bisherige Wissen als allgemein gültig anzusehen und in den Leitlinien zu veröffentlichen. Die Studien weisen einige Schwächen auf und liefern keine einheitlichen Ergebnisse. Jedoch zeigt die vorgestellte Literatur gute Ansätze, um das Interesse an diesem Thema zu wecken. Es werden weitere Studien und Forschungsarbeit benötigt, die die These der gestörten Darmgesundheit in Bezug auf die rheumatoide Arthritis untermauern.

7 Fazit

Die rheumatoide Arthritis ist eine ernstzunehmende, degenerative Erkrankung, welche enormen Leidensdruck verursachen und die Lebensqualität des Patienten einschränken kann. Die konventionelle, medikamentöse Behandlung stellt den gängigsten Therapieweg dar, sie kann jedoch durch alternative Therapiemethoden, wie die Ernährungstherapie, ergänzt werden.

Nach der aktuellen Studienlage kann nicht empfohlen werden, eine hochaktive Gelenkentzündung mit diätetischen Maßnahmen als Alternative zu herkömmlichen Medikamenten zu behandeln. Rheumatologen können Patienten jedoch dazu ermutigen nach Zusammenhängen zwischen bestimmten Lebensmitteln und der Stärke ihrer Gelenkentzündung zu suchen, dies jedoch unter dem Vorbehalt, nicht zu viele Lebensmittel präventiv wegzulassen (Keyßer, 2014). Die Gefahr einer selbstdurchgeführten Eliminationsdiät besteht darin, dass es zu einer Mangelernährung kommen kann. Deshalb sollte, falls der Verdacht auf eine Intoleranz eines Nahrungsmittels oder einer Nahrungsmittelgruppe besteht, dies mit einer Ernährungsfachkraft oder einem Arzt abgesprochen werden (Martin, 1998). Probiotika können ergänzend eingenommen werden. Auch wenn die aktuelle Studienlage noch keine aussagekräftigen Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeit von Probiotika erbringen konnte, besteht keine Gefahr einer negativen Reaktion und die Einnahme ist somit bedenkenlos.

Zusammenfassend betrachtet, kann der Patient, falls er bestimmte Lebensmittel als mögliche Trigger der Erkrankung bemerkt hat, die betroffenen Lebensmittel meiden und ergänzend Probiotika Supplementationen einnehmen. Jedoch sollte dies in Absprache des zu behandelnden Arztes geschehen und eine herkömmliche Therapie nicht ersetzen, sondern ergänzen.

Zusammenfassung

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die die Gelenke befällt und diese im Laufe der Zeit zerstören kann. Nach wie vor ist die Ursache der Entstehung ungeklärt. Man geht jedoch von genetischen und Umwelt-Faktoren aus.

Diese Übersichtsarbeit stellt die These vor, dass die Darmgesundheit einen Faktor in der Initiation und Pathologie der Krankheit darstellt. Mechanismen, die dabei wirken, sind eine veränderte Darmflora und eine geschädigte und somit durchlässige Darmschleimhaut. Durch eine Disposition der Darmflora kann die Darmschleimhaut, die als Schutzwand dient, durchlässig werden. Auf diese Weise können unverdaute Nahrungsproteine und Mikroorganismen aus dem Darm in den Blutkreislauf eindringen und Entzündungsreaktionen initiieren. Diese Entzündungsreaktion wird verursacht, weil ein exogenes Protein sich in seiner Struktur sehr mit einem körpereigenen Proteinen ähneln kann. Das Immunsystem wird fehlgeleitet, kann nicht mehr zwischen "eigen" und "fremd" unterscheiden und greift folglich körpereigenes Gewebe an. Dieser Mechanismus wird "molekulare Mimikry" genannt. Probiotika Supplementationen sollen helfen das Gleichgewicht der Darmflora wieder herzustellen und die Darmschleimhaut wieder aufzubauen. Eliminationsdiäten können mögliche Nahrungsmittelunverträglichkeiten detektieren und somit der Darmgesundheit förderlich sein und dem Mechanismus der molekularen Mimikry entgegenwirken. Die vorgestellte Literatur bringt jedoch keine übereinstimmenden Ergebnisse und lässt das Thema weiterhin als These dastehen. Außerdem ist die Literatur oft nicht aktuell und weist eine Reihe an methodischen Schwächen auf. Aktuelle, qualitativ einwandfreie Studien werden benötigt, um die These zu untermauern und praktisch anzuwenden.

Abstract

The inflammatory autoimmune disease Rheumatoid Arthritis is multifunctional and requires interaction between genetic and environmental riskfactors. In this review evidence is presented to evaluate the theory that an altered gut flora may be a factor in the initiation and pathology of this disease. Mechanisms through which the microflora might be involved include an altered composition of the intestinal microflora, which results in an altered epithelial und mucosal permeability. Antigenic material like undigested food proteins and toxins of microorganisms pass through the intestinal epithel and initiate an immun reaction. This immun reaction is initiated because the antigen might have similar characteristics like an endogenous protein and therefore the immun system is misguided. This mechanism is called molecular Mimicry. The potential to restore the intestinal microbiome and therefore the intestinal epithel by application of probiotics is being investigated as well as the dietetic approach to use elimination diets. These are used to investigate any intolerance to certain foods, which may work as a trigger for the disease. Exploring the role of gut microbes will significantly advance our understanding of the pathogenesis of rheumatoid Arthritis in the future, but both approaches are in their infancy and there is need of more well designed studies to confirm the results and use it in practice.

Literaturverzeichnis

- AbbVie Deutschland GmbH & Co KG, URL: http://www.chronisch-entzuendliche-erkrankungen.de/fileadmin/_migrated/pics/RA_ACR-EULAR-Klassifikation_01.jpg, Stand 18.02.2016
- Abdollahi-Roodsaz S, Joosten, L.A., Koenders, M.I., Devesa, I., Roelofs, M.F., Radstake, T.R., Heuvelmans-Jacobs, M., Akira, S., Nicklin, M.J., Ribeiro-Dias, F., van den Berg, W.B. (2008) Stimulation of TLR2 and TLR4 differentially skews the balance of T cells in a mouse model of arthritis, in: *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 118, Nr. 1, S. 205–216.
- Adam, O. (2007) Bedeutung der Ernährung für die Entstehung und den Verlauf rheumatischer Erkrankungen. In: Karger T., Hein R. (Hrsg.): Fortschritte der klinischen Rheumatologie. Ernährungsmedizin in der Rheumatologie. Abbott Immunology, Ratingen: Preuss
- Adam, O.; Beringer, C., Kless, T., Lemmen, C., Adam, A., Wiseman, M., Adam, P., Klimmek, R., Forth, W. (2003) Antiinflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis, in: *Rheumatology International*, Vol. 23, Nr. 1, S. 27-36
- Alipour, B., Homayouni-Rad, A., Vaghef-Mehrabany, E., Sharif S.K., Vaghef-Mehrabany, L., Asghari-Jafarabadi, M., Nakhjavani, M.R., Mohtadi-Nia, J. (2014) Effects of Lactobacillus casei supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial, in: *International Journal of Rheumatic Diseases*, Vol. 17, Nr. 5, S. 519-527
- Arnett F.C, Edworthy S.M., Bloch D.A., McShane D.J., Fries J.F., Cooper N.S., Healey L.A., Kaplan S.R., Liang M.H., Luthra H.S. (1988) The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis, in: *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 31, Nr. 3, S. 315-324
- Bernhard, J., Villinger P. M. (2001) Rheumatoide Arthritis: Pathogenese und Pathologie, in: *Schweiz Med Forum*, Nr. 8, S. 179-183
- Biedermann, L., Zeitz, J., Mwinyi, J., Sutter-Minder, E., Rehman, A., Ott, S.J., Steurer-Stey, C., Frei, A., Frei, P., Scharl, M., Loessner, M., Vavricka, S., Fried, M. (2013) Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans, in: *PLoS ONE*, Nr. 8
- Buchanan, H., Preston, S.J., Brooks, P.M., Buchanan, W. (1991) Is diet important in rheumatoid arthritis?, in: *British Journal of Rheumatology*, Nr. 30, S. 125-134
- Calder, P.C. (2006) n3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases, in: *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 83, Nr. 6 S. 1505-1519
- Darlington, L. (2002) Joints and arthritic disease, in Brostoff, J., Challacombe, S. (Hrsg.), *Food Allergy and Intolerance*, London: Saunders Verlag, S. 747-752
- Darlington, L., Ramsey N., Mansfield, J. (1986) Placebo-controlled, blind study of dietary manipulation therapy in rheumatoid arthritis, in: *Lancet*, Vol. 1, Nr. 1, S. 236-238

- Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Rheumadiät (o.J.) <https://www.dge.de/wissenschaft/weitere-publikationen/fachinformationen/rheumadiaet/>, Stand 18.02.2016
- Dunky, A., Graninger, W., Herold, M., Smolen, J., Wanivenhaus, A. (2011) *Praktische Rheumatologie*, 5. Auflage, Hrsg.: Springer Verlag Wien
- Eerola, E., Möttönen, T., Hannonen, P., Luukkainen, R., Kantola, I., Vuori, K., Tuominen, J., Toivanen, P. (1994) Intestinal flora in early rheumatoid arthritis, in: *British Journal of Rheumatology*, Vol. 33, Nr. 11, S. 1030-1038
- Fiehn, C. (2011) Rheumatoide Arthritis – Meilensteine für Klassifikation und Therapie, in: *Deutsche Medizinische Wochenschau*, Nr. 136, S. 203-205
- Gamlin, L., Brostoff, J. (1997) Food sensitivity and rheumatoid arthritis, in: *Environmental Toxicology and Pharmacology*, Vol. 4, Nr. 1-2. S. 43-49
- Gérard, H.C., Wang, Z., Wang, G.F., El-Gabalawy, Goldbach-Mansky, R., Li, Y., Majeed, W., Zhang, H., Ngai, N., Hudson, A.P., Schumacher, H.R. (2001) Chromosomal DNA from a variety of bacterial species is present in synovial tissue from patients with various forms of arthritis, in: *Arthritis & Rheumatology*, Nr. 44, S.1689–1697
- Goldberg, R.J., Katz, J. (2007) A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain, in: *Pain*, Vol. 129, Nr. 1-2, S. 210-213
- Gomez A., Luckey D., Yeoman C. J., Marietta, E.V., Berg Miller, M., Murray, J., White, B. A., Taneja, V. (2012) Loss of sex and age driven differences in the gut microbiome characterize arthritis-susceptible λ 0401 mice but not arthritis-resistant λ 0402 mice., in: *PLoS One*, Vol. 7, Nr. 4
- Hagen, B., Byfuglien, M., Falzon, L., Olsen, S.U., Smedslund, G. (2009) Dietary interventions for rheumatoid arthritis, in: *The Cochrane Database Systematic Reviews*, Vol. 21, Nr. 1
- Hammer, M. (2014 a) *Rheumatoide Arthritis Leitlinien*, 8. Auflage, Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V., URL https://www.rheumaliga.de/fileadmin/user_upload/Dokumente/Mediencenter/Publikationen/Merkblaetter/1.2_Rheumatoide_Arthritis.pdf, Stand 18.02.2016
- Hammer, M. (2014 b) *Rheumatoide Arthritis – Therapie und Lebensperspektiven*, Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V, URL: https://www.rheumaliga.de/fileadmin/user_upload/Dokumente/Mediencenter/Publikationen/Broschueren_kurz/broschuere_rheumatoidearthritis_kurz.pdf, Stand 18.02.2016
- Hatakka, K., Martio, J., Korpela, M., Herranen, M., Poussa, T., Laasanen, T., Saxelin, M., Vapaatalo, H., Moilanen, E., Korpela, R. (2003) Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis - a pilot study, in: *Scandinavian Journal of Rheumatology*, Vol. 32, Nr. 4, S. 211-215
- Hopkins M. J., Sharp R., Macfarlane G. T. (2001) Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles, in: *Gut*, Vol. 48, Nr. 2, S. 198-205

- Huang, E., Devkota, S., Moscoso, D., Chang, E., Leone, V. (2013) The role of diet in triggering human inflammatory disorders in the modern age, in: *Microbes and Infection*, Vol. 15, Nr.12, S. 765-774
- Katayama, K., Matsuno, T., Waritani, T., Terato, K., Shionoya, H. (2011) Supplemental treatment of rheumatoid arthritis with natural milk antibodies against enteromicrobes and their toxins: results of an open-labelled pilot study, in: *Nutrition Journal*, Vol. 10, Nr. 2
- Keyßer, G. (2014) Ernährung bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, in: *Ernährungsumschau*, 61. Jhg., Nr. 11, S. M606 - M613
- Kjeldsen-Kragh, J., Haugen, M., Borchgrevink, C.F., Laerum, E., Eek, M., Mowinkel, P., Hovi, K., Førre, O. (1991) Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis, in: *Lancet*, Vol. 338, Nr. 8772, S. 899-902
- Klareskog, L., Padyukov, L., Lorentzen, J.C., Alfredsson, L. (2006) Mechanisms of disease: genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis, in: *Nature Reviews Rheumatology*, Nr. 2, S. 425–433
- Kohashi, O., Kuwata, J., Umehara, K., Uemura, F., Takahashi, T., Ozawa, A. (1979) Susceptibility to adjuvant-induced arthritis among germfree, specific-pathogen-free, and conventional rats, in: *Infection&Immunity*, Vol. 26, Nr. 3, S. 791–794
- Lerner, A., Matthias, T. (2015) Rheumatoid arthritis - celiac disease relationship: Joints get that gut feeling, in: *Autoimmunity Reviews*, Vol. 14, Nr. 11, S. 1038-1047
- Lidén, M., Kristjánsson, G., Valtysdóttir, S., Venge, P., Hällgren, R. (2010) Self-reported food intolerance and mucosal reactivity after rectal food protein challenge in patients with rheumatoid arthritis, in: *Scandinavian Journal of Rheumatology*, Vol. 39, Nr. 4, S. 292-298
- Lorenz, H. M. (2012) Rheumatoide Arthritis: Diagnostik und Therapie 2012, in: *Der Orthopäde*, Vol. 41, Nr. 7, S. 514-519
- Luckey, D., Gomez, A., Murray, J., White, B., Taneja, V. (2013) Bugs&us: The role of the gut in autoimmunity, in: *Indian Journal of Medical Research*, Vol. 138, Nr.5, S. 732-743
- Mandel, DR, Eichas, K., Holmes, J. (2010) acillus coagulans: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial, in: *BioMed Central*, Vol. 10, Nr. 1
- Martin, R. (1998) The role of nutrition and diet in rheumatoid arthritis, in: *Proceedings of the Nutrition Society*, Nr. 57, S. 231-234
- Mitsuoka, T. (1996) Intestinal flora and human health, in: *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 5, Nr. 1, S. 2-9
- Peltonen, R., Kjeldsen-Kragh, J., Haugen, M., Tuominen, J., Toivanen, P., Førre, O., Eerola, E. (1994) Changes of faecal flora in rheumatoid arthritis during fasting and one-year vegetarian diet, in: *British Journal of Rheumatology*, Vol. 33, Nr. 7, S. 638 - 643
- Peltonen, R., Nenonen, M., Helve, T., Hänninen, O., Toivanen, P., Eerola, E. (1997) Faecal microbial flora and disease activity in rheumatoid arthritis during a vegan diet, in: *British Journal of Rheumatology*, Vol. 36, Nr. 1

- Pérez-Maceda, B., López-Bote, J., Langa, C., Bernabeu, C. (1992) Antibodies to dietary antigens in rheumatoid arthritis — possible molecular mimicry mechanism, in: *Clinica Chimica Acta*, Issue 2-3, S. 153-165
- Pineda, L., Thompson, SF., Summers, K., de Leon, F., Pope, J., Reid, G. (2011) A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis, in: *Medical Science Monitor*, Vol. 17, Nr. 6
- Relman, D.A. (2012) Learning about who we are, in: *Nature*, Nr. 486, S. 194-195
- Scher, J., Abramson, S. (2011) The microbiome and rheumatoid arthritis, in: *Nat Rev Rheumatol.*, Vol. 7, Nr. 11, S. 569-578
- Scher, J.U., Ubeda, C., Pillinger, M.H., Bretz, W., Buischi, Y., Rosenthal, P.B., Reddy, S. M. (2010) Characteristic Oral and Intestinal Microbiota in Rheumatoid Arthritis: A Trigger for Autoimmunity?, in: *Arthritis & Rheumatology*, Vol. 62
- Schneider, M., Lelgemann, M., Abholz, H.H., Blumenroth, M., Flügge, C., Gerken, M., Jäniche, H., Kunz, R., Krüger, K., Mau, W., Specker, C., Zellner, M. (2011) Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., 3. Auflage, Springer Verlag
- Stamp, L, James, M., Cleland, L. (2005) Diet and Rheumatoid Arthritis: A Review of the Literature, in: *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Vol. 35, Nr. 2, S. 77-94
- Stolt, P., Bengtsson, C., Nordmark, B., Lindblad, S., Lundberg, I., Klareskog, L., Alfredsson, L. (2003) Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases, aus: *Annals of the Rheumatic Diseases*, Nr. 62, Vol. 9, S. 835-841
- Sundqvist, T., Lindström, F., Magnusson, K., Sköldstam, L., Stiernström, I., Tagesson, C. (1982) Influence of fasting on intestinal permeability and disease activity in patients with rheumatoid arthritis, in: *Scandinavian Journal of Rheumatology*, Nr. 11, Vol. 1, S. 33-38
- Taneja, V. (2014) Arthritis susceptibility and the gut microbiome, in: *FEBS Letters*, Nr. 588, S.4244-4249
- Tani Y., Tiwana H., Hukuda S., Nishioka, J., Fielder, M., Wilson, C., Bansal, S., Ebringer, A. (1997) Antibodies to *Klebsiella*, *Proteus*, and HLA-B27 peptides in Japanese patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*.1997;24(1):109–114.
- Terato, K., Do, C.T., Shionoya, H. (2015) Slipping through the Cracks: Linking Low Immune Function and Intestinal Bacterial Imbalance to the Etiology of Rheumatoid Arthritis, in: *Autoimmun Diseases*
- Terato K., X Ye, A., DeArme, D., Cremer, M., Griffith, A. (1996) The mechanism of autoantibody formation to cartilage in rheumatoid arthritis: possible cross-reaction of antibodies to dietary collagens with autologous type II collagen, in: *Clinical Immunology and Immunopathology*, Vol. 79, Nr. 2, S. 142–154

- Terato K., Ye X. J., Miyahara H., Cremer M. A., Griffiths M. M. (1996) Induction of chronic autoimmune arthritis in DBA/1 mice by oral administration of type II collagen and *Escherichia coli* lipopolysaccharide, in: *British Journal of Rheumatology*, Vol. 35, Nr. 9, S. 828–838
- Tlaskalová, H., Stepánková, R., Hudcovic, T. (2004) Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases, in: Elsevier, Vol, 93, Nr. 2-3, S. 97-108
- Tsuda, R., Ozawa, T., Kobayashi, E., Hamana, H., Taki, H., Tobe, K., Sugiyama, E., Iwamoto, M., Imura, J., Kishi, H., Muraguchi, A. (2015) Monoclonal antibody against citrullinated-peptides obtained from rheumatoid arthritis patients reacts with numerous citrullinated microbial- and food-proteins, in: *Arthritis & Rheumatology*, Vol. 67, Nr. 8, S. 2020-2031
- Vahtovuo J., Munukka, E., Korkeamäki, M., Luukkainen, R., Toivanen, P. (2008) Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis, in: *The Journal of Rheumatology*, Vol. 35, Nr. 8, S.1500–1505
- Vaghef-Mehrabany, E., Alipour, B., Homayouni-Rad, A., Sharif, SK., Asghari-Jafarabadi, M., Zavvari, S. (2014) Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis, in: *Nutrition*, Vol. 30, Nr. 4, S. 430-435
- Van den Broek, M.F., Van Bruggen, M.C.J., Koopman, J.P., Hazenberg, M.P., Van den Berg, W.P. (1992) Gut flora induces and maintains resistance against streptococcal cell wall-induced arthritis in F344 rats, in: *Clinical and Experimental Immunology*, Vol. 88, Nr. 2, S. 313–317
- Van der Heijden I. M., Wilbrink B., Tchetverikov I., Schrijver, I.A., Schouls, L.M., Hazenberg, M.P., Breedveld, F.C., Tak, P.P. (2000) Presence of bacterial DNA and bacterial peptidoglycans in joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides, in: *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 43, Nr. 3, S. 593-598
- Vieira, S., Pagovich, O., Kriegel, M. (2014) Diet, Microbiota and Autoimmune Disease, in: *Lupus*, Vol. 23, Nr. 6, S. 518-526
- Wu, HJ., Ivanov, I.I., Darce, J., Hattori, K., Shima, T., Umesaki, Y., Littman, D.R., Benoist, C., Mathis, D. (2010) Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells, in: *Immunity*, Vol 32, Nr. 6, S. 815–827.
- Yeoh, N., Burton, J.P., Suppiah, P., Reid, G., Stebbings, S. (2013) The role of the microbiome in rheumatic diseases, in: *Current rheumatology reports*, Nr. 15, Vol. 3
- Zink, A., Minden, K., List, S.M. (2010) Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 49 - Entzündlich rheumatische Erkrankungen, Hrsg. Robert-Koch-Institut

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Frauke Ostermann, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit mit dem Titel „Zusammenhänge zwischen der Darmgesundheit und rheumatoider Arthritis - Untersuchung einer These“ ohne fremde Hilfe selbständig 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, 22.02.2016

Frauke Ostermann