

Diplomarbeit

Institut für Ernährungswissenschaft
Fachbereich 19: Ernährungs- und Haushaltswissenschaften
Justus-Liebig-Universität Gießen

Titel der Arbeit

Die Proteinfrage beim therapeutischen Fasten

gestellt von:

Dr. S. Schulz und Prof. Dr. C. Leitzmann

eingereicht von:

Andrea-Ciro Chiappa
cand. oec. troph.

Gießen, Dezember 1999

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Tabellen.....	IV
Verzeichnis der Abbildungen.....	V
Verzeichnis der Abkürzungen.....	VII

Kap.	Seite
-------------	--------------

1	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	Begriffsbestimmung.....	3
1.1.1	Nulldiät.....	3
1.1.2	VLED.....	3
1.2.3	Kohlenhydratsubstituiertes Fasten.....	4
1.2	Themenabgrenzung.....	4
2	Nahrungsprotein in der Geschichte der Ernährungswissenschaften	6
2.1	Das Protein in der historischen Stoffwechselphysiologie und -pathologie.....	6
2.2	Entfettungskuren.....	9
3	Protein in der Fastentherapie der Adipositas	11
3.1	Nulldiät.....	11
3.2	very-low-energy diet VLED	14
3.2.1	liquid-protein-diet.....	15
3.2.2	COMA-Report.....	16
4	Untersuchungsmethoden des N-Haushaltes	17
4.1	Biochemische Indikatoren.....	17
4.1.1	N-Bilanz-Messungen.....	18
4.1.2	Plasmaproteine.....	21
4.1.3	arteriovenöse Unterschiedsmessungen.....	24
4.1.4	Isotopenmarker.....	25
4.1.5	Endproduktmessungen N-haltiger Harnbestandteile.....	25
4.1.6	Kreatinin.....	26
4.1.7	3-Methyl-Histidin.....	28
4.2	Physikalische Bestimmung der Körperzusammensetzung.....	31
4.2.1	Gesamtkörperkalium TBK nach ⁴⁰ K-Zählung.....	34
4.2.2	Gesamtkörperstickstoff TBN nach IVNAA.....	35
4.2.3	Bioelektrische Impedanzanalyse BIA.....	36
5	Stickstoffhaushalt im Fastenstoffwechsel	38
5.1	Regulation im Protein- und Energiehaushalt.....	39

5.1.1	Wechselwirkungen im Protein- und Energiehaushalt.....	40
5.1.1.1	Grundumsatz.....	41
5.1.1.2	Energieverbrauch im Proteinhaushalt.....	42
5.1.1.3	N-Ausscheidung und Proteinhaushalt.....	43
5.1.2	Proteinumsatz.....	44
5.1.3	Adaptationen in der Körperproteinverteilung.....	44
5.1.4	Hormonregulation.....	45
5.2	Stickstoff im Energiehaushalt.....	47
5.2.1	Drei Phasen im Fastenstoffwechsel.....	48
5.2.2	Terminale Phase.....	51
5.2.3	Minimaler Brennstoffbedarf.....	53
5.3	Protein- und Energiehaushalt in Adipösen und Normalgewichtigen	54
5.3.1	Fettmasse und Überlebensdauer im Fasten.....	55
5.3.2	Fettfreie Masse.....	56
5.3.3	Veränderung der Körperzusammensetzung im Fasten.....	57
5.3.4	Protein- und Energiebedarf und Körperzusammensetzung.....	58
5.3.5	N-Ausscheidung und prozentuale Proteinoxidation am Grundumsatz.....	59
5.4	Homöostase und Proteineinsparmechanismen.....	61
5.5	Gesamtkörperproteinumsatz.....	64
5.6	Skelettmuskelproteinumsatz.....	67
5.7	Körperproteinbestand.....	68
5.8	Körperproteinreserven.....	69
5.8.1	Labiler Körperproteinpool.....	70
5.8.2	Physiologische Brennstoffreserven.....	73
5.9	Selektiver Körperproteinabbau.....	74
5.9.1	Organprotein.....	75
5.9.1.1	Intestinales Epithelium.....	77
5.9.1.2	Lymphatisches Gewebe und Leukozyten.....	78
5.9.1.3	Epidermis.....	79
5.9.1.4	Leber	79
5.9.1.5	Skelettmuskulatur.....	80
5.9.2	Spezifisch-selektiver Körperprotein- und Zellenabbau.....	83
6	Ernährungsstatus in der Fastentherapie der Adipositas.....	86
6.1	Netto-N-Bilanzen.....	87
6.1.1	Nulldiät.....	87
6.1.2	VLED.....	89
6.1.3	Kohlenhydratsubstituiertes Fasten.....	90
6.2	Fettfreie Masse.....	92
6.2.1	Ergebnisse aus Netto-N-Bilanzstudien.....	93
6.2.2	Ergebnisse aus TBK-Studien.....	95
6.2.3	Ergebnisse aus IVNAA-Studien.....	96
6.3	Skelettmuskelmasse.....	98
6.4	Plasmaproteine.....	99
6.5	Immunologische Parameter.....	101
7	Schlußfolgerung.....	105

8	Zusammenfassung	111
9	Literaturverzeichnis	113
10	Anhang	139

Verzeichnis der Tabellen

Tab.		Seite
1:	Standardzahlen im Hunger.....	7
2:	Nährstoffzusammensetzung einiger Reduktionsdiäten im vorigen Jahrhundert.....	10
3:	Fehlerquellen der N-Bilanztechnik.....	20
4:	Leuzinkinetik unter Nulldiät bei Normalgewichtigen und Adipösen.....	44
5:	Energiesubstrate in Organen nach 3 Tagen und 6 Wochen Nulldiät-Fasten.....	51
6:	Beispiele extrem langdauernder Nulldiäten adipöser Patienten.....	55
7:	Gesamtproteinsynthese und -umsatzraten in adipösen Menschen unter VLED mit und ohne Proteinzufuhr.....	65
8:	N-Verteilung, intra- und extrazellulärer Stickstoff im normalgewichtigen Mann.....	68
9:	Brennstoffreserven eines normalgewichtigen Mannes.....	73
10:	Relativer, prozentualer Gewichtsverlust von Organen verhungertes Tiere.....	75
11:	Organproteinverluste in Ratten (durchschnittlich 200 g KG) nach 2 und nach 7 Tagen Null-Kalorienzufuhr.....	76
12:	Umsatzraten von Aktomyosin einiger Skelettmuskeltypen ausgewachsener Ratten....	81
13:	Absolute Syntheseraten von Albumin und Muskelprotein in erwachsener Ratte und Mensch.....	81
14:	Reaktionen verschiedener Skelettmuskel in Ratten unter Nahrungsrestriktion	83
15:	Körperproteinverluste in adipösen Patienten mit VLED und verschiedenen Nährstoffrelationen.....	89
16:	Körperproteinverluste in adipösen Patientinnen nach 28 Tagen VLED.....	90
17:	FFM-Anteil am KG-Verlust nach Netto-N-Bilanzen.....	94
18:	FFM-Anteil am KG-Verlust nach 40K-Zählungen.....	95
19:	FFM-Anteil am KG-Verlust nach IVNAA.....	96
20:	Präalbumin PA und Retinolbindendes Protein RBP nach Fastendiät.....	100
21:	DTH-Anergietest und Fastendiät.....	104

Verzeichnis der Abbildungen

<u>Abb.</u>		<u>Seite</u>
1:	biochemische Parameter im Protein- und AS-Metabolismus.....	18
2:	Homöostase und Einflussfaktoren der Blutkonzentrationen.....	22
3:	Schema 3-Methyl-Histidin, Stoffwechsel und Ausscheidung.....	29
4:	Größe der Proteingebundenen 3MH-Pools in Ratten und Verteilung der Ausscheidung.....	30
5:	Körperkompartimentierung normalgewichtiger Männer und Frauen.....	32
6:	Grundumsatz und Körpergewicht von 34 normalen Männer unter restriktiver Nahrungszufuhr, unterbrochen an Thanksgiving und Christmas.....	41
7:	Ruhe-Energieverbrauch im frühen Nulldiät-Fasten.....	41
8:	Änderungen renaler N-Ausscheidung in adipösen und normalen Gruppen im Verlauf von 6 Tagen Nulldiät.....	43
9:	Einfluß restriktiver Nahrungsenergiezufuhr auf Nüchtern-Ruhe-Umsatz (resting metabolic rate, RMR), FFM, Substratmobilisierung und Hormonprofil.....	47
10:	Energiesubstratumstellung im Energiewechsel.....	50
11:	Beziehungen zwischen Körperprotein und FM in Phasen II und III.....	53
12:	Schema zur Überschlagsrechnung: Überlebensdauer bei Nulldiät und Zusammensetzung von Energiereserven und Gewichtsverlust eines normalen und adipösen Mannes.....	59
13:	links: tägliche renale N-Ausscheidung von Normalgewichtigen (BMI etwa 20) bei Nulldiät; rechts: tägliche renale N-Ausscheidung von Übergewichtigen bei Nulldiät (○--○) verglichen mit Daten von Normalen aus Abb. links.....	60
14:	prozentualer Proteinanteil am GU in Relation zur Dauer einer Nulldiät unter Normalgewichtigen (■,□) und Adipösen (○).....	61
15:	(mitte und rechts): Beziehung zwischen prozentualem Proteinanteil am GU und initialer BMI (links) und Prozent FM (rechts) unter Nulldiät.....	61
16:	Homöostase AS-Proteinhaushalt.....	62
17:	N-Ausscheidung unter proteinfreier Diät.....	71
18:	N-Ausscheidung in Relation zur KH-Aufnahme.....	72
19:	Effekte variierender Zufuhr von Kasein auf Leberproteingehalt in adulten Ratten.....	72

20:	N-Verluste in Nulldiät und KH-Fasten.....	91
21:	Stoffwechselwege gluko- und ketogener Aminosäurenkarbonskelette und Citratzyklus.....	139
22:	Die Rolle der Niere im Organsubstratstoffwechsel.....	140
23:	Substratstoffwechsel in Gehirn, Fettgewebe, Muskulatur, Nieren und Leber.....	141
24:	Harnbestandteile im Fasten.....	142
25:	altes (oben) und neues (unten) Proteinbedarfsmodell mit Anabolic Overdrive von Millward und Rivers.....	143
26:	Modell der postprandialen Wege im Proteinhaushalt.....	144
27:	Herkunft von obligatorischen renalen und fäkalen N-Verlusten.....	145
28:	Bestandteile des menschlichen Körpers.....	14

Verzeichnis der Abkürzungen

AS	Aminosäuren
ATP	Adenosintriphosphat
BCM	body cell mass, KZM
BMI	body mass index = $\text{g KG/m}^2 \text{ KL}$ (auch: Quetelet's index)
BROCA	Broca-Gewicht = Körperlänge in cm -100
CHI	creatinine-to-high-index (Kreatinin-Höhen-Index)
CT	Computertomographie
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DTH	delayed type hypersensitivity (Hautreaktion vom verzögerten Spättyp)
DXA	dual x-ray absorption
EAS	essentielle AS
ECM	extracellular mass (EZM)
EZM	Extrazellulärmasse
EZW	Extrazellulärwasser
F	Fett
FDA	Food and Drug Administration
FFM	Fettfreimasse (fat free mass)
FFS	Freie Fettsäuren
FM	Fettmasse
GIT	Gastrointestinaltrakt
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase

GTP Guanidintriphosphat
GU Grundumsatz
HWZ Halbwertszeiten
IBW ideal body weight (IKG)
IKG Ideales Körpergewicht (auch: OKG - optimales Körpergewicht)
IZM Intrazellulärmasse
IZW Intrazellulärwasser
IVNAA in-vivo-Neutronenaktivierungsanalyse
k.A. keine Angaben
k.V. keine Veränderung
KCL Kaliumchlorid
KG Körpergewicht
KH Kohlenhydrat
KL Körperlänge
KZM Körperzellmasse
LBM lean body mass (magere Körpermasse)
Lit. Literatur
3-MH Drei-Methylhistidin
MRI magnetic resonance imaging (bildgebendes Magnetresonanzverfahren)
N Stickstoff
NEAS nicht essentielle AS
N.S. nicht Signifikant
o.J. ohne Jahresangabe
P Protein
Pcal% prozentuale Proteinoxidation am Gesamtenergieverbrauch
PA Präalbumin
PEM Protein- und Energiemalnutrition, Krankheitsbild
PSMF protein sparing modified fast (proteinsparendes modifiziertes Fasten)
RA rheumatoide Arthritis
RBP retinolbindendes Protein
RDA recommended daily allowances (tägliche Bedarfsempfehlung USA)
RK Reduktionskost
RMR resting metabolic rate (Nüchtern-Ruhe-Umsatz)
TBK total body K (Gesamtkörperkalium)
TBN total body nitrogen (Gesamtkörperstickstoff)
TBW total body water (Gesamtkörperwasser)
TPN total parenteral nutrition (vollständige parenterale Ernährung)
VKAS verzweigt-kettige AS
VLCD very low calorie diet
VLED very low energy diet

1 Einleitung und Fragestellung

In der Frage nach der pathologischen oder therapeutischen Beurteilung von Körperproteinverlusten innerhalb von Fastentherapien kommen Vertreter verschiedener medizinischer Standpunkte zu unterschiedlichen Ergebnissen (Wechsler 1995, Lützner & Wilhelmi de T. 1998, Steiniger u.a. 1999). Während Fürsprecher der Naturheilkunde von therapeutischem Körperproteinabbau sprechen (Lützner & Wilhelmi de T. 1998), sehen Schulmediziner in Körperproteinverlusten eine Nebenwirkung (Hauner 1995 S 196).

In einschlägigen Lehrbüchern finden Oecotrophologen und Mediziner auf die Frage nach einer diätetischen Therapie der Adipositas unter anderem stets die Empfehlung, mittels einer proteinmodifizierten Fastendiät mit mindestens 50 g Protein/d das Übergewicht zuverlässig und sicher zu reduzieren. Die Proteinsubstitution soll den Körperproteinbestand schonen und die Reduktion der Körperfettmasse maximieren (Hierholzer und Schmidt 1991, Hauner 1995 S 196; Wechsler 1995). Die Empfehlung einer Mindestmenge an hochqualitativen Protein ist auch eine Konsequenz aus mehreren Todesfällen nach ambulanten Nulldiättherapien (Garnett et al. 1969, Sandhofer et al. 1973) und proteinmodifizierten Fastentherapien mit minderwertigem Protein (Frank et al. 1981). So schlussfolgerte die amerikanische Food and Drug Administration FDA, dass die Todesursachen, gemeinsam mit weiteren Faktoren, in der mangelnden Versorgung mit essentiellen Aminosäuren begründet liegen (Sours et al. 1981).

Es ist Untersuchungsgegenstand dieser Übersichtsarbeit der Frage nachzugehen, ab welchem Grad ein Körperproteinverlust als gesundheitschädigende Nebenwirkung klassifizierbar ist. Instrumente zur Erfassung des Proteinstatus liefern eine Unterscheidung zwischen physiologischen und unphysiologischen Körperproteinverlusten (Young et al. 1990).

Das langjährige Erforschungsgebiet der Adipositastherapie bietet eine große Datenfülle zu diesem Thema. Es wurde bereits vor rund 100 Jahren die Frage diskutiert, inwieweit ein Körperproteinverlust gefährlich, und wodurch dieser reduzierbar oder gar zu vermeiden ist (Dapper 1893, Hirschfeld 1894). Auch in der Proteinbedarfsforschung ist die Frage nach einer adäquaten Proteinzufuhr bis in die neuere Zeit nicht zur Ruhe gekommen (Millward 1994). Nicht anders sieht es aus, wenn komplexe Situationen vorliegen, die in der Fastentherapie der Adipositas deutlich werden.

In zahlreichen Bereichen medizinischer Forschung ist die Erfassung des individuellen Ernährungsstatus wichtig geworden, da der Depletionszustand einen entscheidenden Einfluss auf Morbidität und Mortalität hat und wichtiges Thema parenteraler Ernährungsmedizin ist (Garrow 1982). So gilt ein Ernährungsmangel bei Hämodialysepatienten als der häufigste Grund hoher Mortalitätsraten (Lit. bei Oe et al. 1998). Gleiches gilt für Patienten mit Tumor- und AIDS-Kachexien (Pisters and Pearlstone 1993), chirurgische und posttraumatische Patienten (Gray & Gray 1980, Windsor & Hill 1988) und bei Marasmus und Kwashiorkor (McMahon & Bistran 1990). Die Aussagekraft dieser Daten ist jedoch limitiert aufgrund

begleitender Umstände, wie Bettlägerigkeit, Postaggressionsstoffwechsel, ungenügende Ernährungsanamnesen, multiple Nährstoffmängel und begleitende Erkrankungen.

Um der Proteinfrage im Fasten, bzw. der diätetischen Adipositas therapie auf die Spur zu kommen, sind genaue Kenntnisse der komplexen Vorgänge des Proteinstoffwechsels unter den Bedingungen einer verminderten Protein- und Energiezufuhr wichtig. Hierzu werden die wesentlichen Untersuchungsmethoden und die Prozesse, die dem Proteinhaushalt während eines Protein- und Energiemangels unterliegen, vorgestellt. Die wichtigsten Parameter und Ergebnisse einiger Verfahren werden im Hinblick ihrer Aussagekraft untersucht.

Es sind folgende Fragen, die häufig in Bezug zur Zusammensetzung des verlorenen Körpergewichtes gestellt werden: was determiniert das Körperverhältnis von Fettmasse zu fettfreie Masse (FM/FFM) ?; was ist das optimale FM/FFM-Verhältnis im Gewichtsverlust ?; führen Fastenprogramme zu exzessiven FFM-Verlusten ?; (aus Prentice et al. 1991). Einige dieser Fragen können beantwortet werden.

Zahlreiche Bemühungen bestehen, die physikalische Bestimmung einer unphysiologisch-pathologisch gewordenen Proteindepletion fortzuentwickeln. Hierzu zählen quantitative FFM-Bestimmungen, oder weiterdifferenzierende Modelle der Körperkompartimentierung (z.B. Wang et al. 1992). Zusätzlich geprüft werden anthropometrische, biochemische und immunologische Mess- und Analysemethoden, auf die vermutlich pathologische Proteinverluste Einfluss nehmen können.

Die Arbeit ist in 4 Teile unterteilt, mit dem Ziel ein schlüssiges Konzept des komplexen Themas zu bieten. In Kap. 2 und 3 werden wissenschaftshistorische Hintergründe und Entwicklungen wiedergegeben, um Entstehung und Fortgang in den Fragestellungen zu verdeutlichen. In Kap. 4 werden die wichtigsten Untersuchungsmethoden des Proteinhaushaltes kurz in ihren Prinzipien und Grenzen dargestellt. Daran im Anschluss in Kap. 5 werden Regulationsprozesse, Beziehungen und quantitative Größen im Protein- und Energiehaushalt vorgestellt. Besonders berücksichtigt werden die physiologischen und anatomischen Unterschiede zwischen normal- und übergewichtigen FASTERInnen. Der letzte Teil in Kap. 6 führt tabellarisch eine Reihe von Studienergebnissen auf, die die wesentlichsten Konklusionen über den Proteinstatus für die anschließende Diskussion und Schlussbetrachtung liefern.

1.1 Begriffsbestimmung

Im Allgemeinen medizinischen Sprachgebrauch trifft der Begriff des Hungerstoffwechsels keine Unterscheidung zwischen Hungern und Fasten. Die psychologische Einstellung von freiwilligem und zeitlich begrenztem Nahrungsverzicht kann jedoch das -physiologische- Fastengeschehen positiv beeinflussen (Crumpton et al. 1966, Kjellberg et al. 1977, Lützner & Wilhelmi d T. 1998) und psychoneuroendokrinologisch die Immunitätslage fördern (Stallone

1994). Diese Aspekte sprechen für die Begriffsverwendung des Fastenstoffwechsels und Fastenphysiologie des freiwillig Fastenden, wie sie im englischen Schrifttum üblich sind. Der im Text häufig verwendete Begriff „Verlust“ ist im urteilsfreien Sinn von Abnahme, Verringerung und (Netto)-Abbau, und nicht Schaden, Nachteil oder Defizit verwendet worden.

1.1.1 Nulldiät

Die Nulldiät bezeichnet einen völligen Nahrungsverzicht bei beliebiger Wasserzufuhr und Vitamin- und Mineralstoffsupplementation innerhalb der ambulanten oder stationären Therapie der Adipositas (Ditschuneit u.a. 1970). Im deutschsprachigen Raum sind viele Bezeichnungen des Nulldiät-Begriffs geläufig. Synonyme sind Null-Kalorien-Diät, absolute Nahrungskarenz, totales, absolutes, komplettes oder vollständiges Fasten, reines Wasserfasten oder völlige Nahrungsenergierestriktion. Im Englischen lauten häufige Begriffe starvation, total energy deprivation, -restriction, oder fasting. Der Einfachheit halber wird im folgenden Text der Begriff Nulldiät beibehalten.

1.1.2 very low energy diet VLED

Very low energy diets (VLED) oder very low calorie diets (VLCD) sind sehr energiearme Reduktionsdiäten mit einem Nahrungsenergiegehalt weniger als 2,51 MJ/d (600 kcal/d) (COMA-Report 1987), bzw. 3,35 MJ/d (800 kcal/d) nach der National Task Force (1993). Die modifizierte Fastenmethode umfasst in engerem Sinn alle Reduktionsdiäten die mit weniger als 3,35 MJ/d Nahrungsenergie in den Fastenstoffwechsel führen. Sie sind chemisch exakt definierte Protein-Kohlenhydrat-Fett-Gemische in variierenden Verhältnissen bei ausbalanzierter Mikronährstoffzufuhr. Die Präparate variieren im täglichen Proteingehalt zwischen 25 und 100 g, Kohlenhydrate zwischen 0 und 90 g/d und meist geringen Mengen essentiellen Fettsäuren. Die ersten Entwicklungen bestanden aus Reinproteinpräparaten und wurden aufgrund von theoretischen Überlegungen unter protein-sparing-modified-fast (PSMF) kommerzialisiert (Blackburn et al. 1973, Bistran 1978). Mit dem Ziel eine rasche Abnahme von Körperfettmasse (FM) bei möglichst geringen Verlusten von fettfreier Masse (FFM) zu erreichen, wurden zahlreiche ketogene und nicht-ketogene VLED entwickelt (Howard 1989).

Weitere proteinmodifizierte Fastenformen sind: Milchkur nach Karell (Lit. bei Schenck 1938), eiweißangereicherte Molkekur nach Annemüller (Wenzel u.a. 1986) und bedingt die F-X-Mayr-Diät (Winkler 1989).

In Deutschland sind im kommerziellen Handel frei erhältliche Formeldiäten zur nichtambulanten, nichtstationären Gewichtsreduktion verfügbar. Die gesetzlich festgesetzte Nährstoffmenge und -relation muss nach der Deutschen Diätverordnung § 14a folgenden

Bestimmungen genügen: Energiebrennwert zwischen 1,7 und 5 MJ/d (400-1200 kcal/d), biologisch-hochwertiges Protein mind. 50 g/d, Kohlenhydrat mind. 90 g/d und essentielle Fettsäuren mind. 7 g/d. Sie können ab einem Energiegehalt von über 3,35 MJ/d (800 kcal/d) zu den Reduktionskostformen gezählt werden (Kasper 1996 235ff).

1.1.3 Kohlenhydratsubstituiertes Fasten

Hierunter fallen die vorwiegend kohlenhydrathaltigen, meist proteinfreien Fastenkonzepte, wie das Tee-, Obst- und Gemüsesaftfasten nach Buchinger mit etwa 1,25 MJ/d (300 kcal/d) (Wilhelmi d T. et al. 1994). Davon sind das mehrwöchige therapeutische Heilfastenprogramm und das Kurzzeit-Fasten für Gesunde nach Lützner zu unterscheiden (Lützner & Wilhelmi d T. 1998). Nach einer Definition der Ärztesgesellschaft Heilfasten und Ernährung liegen dem Heilfasten weitere Aspekte zugrunde: Förderung regelmäßiger Stuhlentleerung und ausreichend Bewegung und Ruhe im Wechsel (Lützner & Wilhelmi d T. 1998). Ergänzend sei noch die Schrothkur erwähnt, die mit einer geringen Proteinzufuhr von 7-10 g/d als proteinarme, jedoch kohlenhydrathaltige Fastenmethode klassifiziert wird (Wenzel u.a. 1984). Die Zufuhr von Kohlenhydraten bezweckt, neben weiteren Vorteilen, eine Minderung im Körperproteinverlust zu erzielen.

1.2 Themenabgrenzung

Einige Themengebiete und Untersuchungsbereiche wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht miterfasst. Ungeachtet einer hohen Korrelation zwischen Grundumsatz (GU) und Körperzellmasse (KZM) (Fricker et al. 1991), hat der Verfasser auf Studienmethoden und -ergebnisse der Kalorimetrie, Energieumsatzbestimmungen und Energiebilanzierung verzichtet. Die Auswahl der Methoden und Ergebnisse wurden auf die Schwerpunkte Stickstoffhaushalt, Körperprotein und Körperzusammensetzung gelegt.

Eine weitere Grundlage zur Untersuchung der gestellten Fragen bietet das anatomisch-physiologische Krankheitsbild der Anorexia nervosa. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass unter chronischen Verläufen, leistungsorientiertem Bewegungsdrang, sowie mehrfachen Mikronährstoffmängeln nur bedingt übertragbare Aussagen geleistet werden können. Beschränkt können sie auf dem Gebiet des Protein- und Energiemetabolismus hilfreich sein (Russel et al. 1983, Fink et al. 1996).

Im Bereich der Immunologie wurden ernährungsabhängige Immunparameter, wie etwa periphere Leukozyten- oder Lymphozytenzahlen nicht miterfasst. Die Bedeutung subnormaler Werte ist unspezifisch und macht keine Aussage über das Aktivierungspotential (Stallone

1994). Dieses betrifft auch die relativen Beziehungen zwischen Subpopulationen (z.B. CD4+/CD8+).

Tierexperimentelle Daten von Wiederkäuern konnten aufgrund eines besonderen N-Haushaltes nicht berücksichtigt werden.

Aus dem Bereich der Proteinbiochemie finden folgende Themen keine Erwähnung: molekulare Regulation und Mechanismen von Proteinsynthesen, RNA-DNA-Protein-Verhältnis und Enzymsystemadaptionen. Nicht vernachlässigt wurden dafür die Themen Degradationsregulation und -mechanismus, sowie Proteinumsatzkinetik.

Die Herzmuskelproblematik ist bisher wenig verstanden und vermutlich multikausal bedingt (Van Itallie & Yang 1983, Fisler 1992). Histologische, physiologische und biochemische Besonderheiten des komplexen Herzorgans (Wildenthal 1980) würden einer lediglich ergänzenden Darstellung niemals gerecht werden und wurden folglich ausgelassen.

Auch konnte das Thema pathophysiologische Proteinspeicher und daraus folgenden Erkrankungen nach Wendt (1973), aufgrund der Komplexität des schwierig durchschaubaren Datenmaterials innerhalb der Fragestellungen nicht ausreichend würdig behandelt werden.

Weitere vermutete therapeutische Einflüsse von intra- und extrazellulärem Proteinabbau (denaturierte Proteine, glykosylierte Endprodukte AGEs, Antigen-Antikörper-Immunkomplexe) sind noch zu erforschen, um abschließende Ergebnisse vortragen zu können.

2 Nahrungsprotein in der Geschichte der Ernährungswissenschaften

„Das technisch leichtzugänglichste Gebiet der Stoffwechselfathologie ist das des Eiweißhaushaltes.“
(Magnus-Levy, in: v. Noorden (Hg) 1906)

Lateinisches Sprichwort: Over-feeding destroys more than hunger. (McCollum 1957)

„Das Körpereweiß, als Repräsentant der Muskelkraft und der Leistungsfähigkeit müsse geschont werden.“ Dapper 1893

„Wo aber durch Generationen, unter dem Zwange der Verhältnisse die Eiweißnahrung eine geringere [ist, als das Voit'sche Proteinmaß von 1,5 g/d/kg], da erwachsen schwächliche Geschlechter.“ (Noorden 1893 S 116)

Bereits vor über 150 Jahren stand das Protein, als essentieller Zell- und Nahrungsbestandteil im Mittelpunkt medizinisch-ernährungswissenschaftlicher Bemühungen (McCollum 1957). Seitdem ist auf dem Gebiet der Nahrungs- und Körperproteinforschung eine große Datenfülle entstanden. Mit dem Ziel, den Motiven und Entwicklungen der ernährungswissenschaftlichen Fragen dieser Übersichtsarbeit nachzugehen, hat der Verfasser in Kapitel 2.1 und 2.2 zwei Gebiete aus der Wissenschaftsliteratur ausgewählt. Der erste Teil umreißt die Entwicklungen und Kenntnisse der Stoffwechselphysiologie und -pathologie des vergangenen Jahrhunderts. Es soll veranschaulicht werden, in welchem Zusammenhang Vorstellungen über pathologische und lebensbedrohliche Körperproteinverluste entstehen konnten. Im zweiten Teil (Kap. 2.2 S 9) wird gezeigt, zu welchen Entwicklungen die Bedeutung von Körperproteinverlusten innerhalb der diätetischen Adipositasbehandlung geführt haben. Im Hinblick auf die gezielte fastentherapeutische Adipositasbehandlung, und nicht zuletzt der Übersichtlichkeit wegen, wurden im 3. Kapitel spätere Entwicklungsphasen separat behandelt. Der Verfasser hofft somit, den Verlauf ausschlaggebender Ereignisse und Beweggründe nachzeichnen zu können, die die Diskussion um Proteinverluste bis heute haben anhalten lassen.

2.1 Das Protein in der historischen Stoffwechselphysiologie und -pathologie

Die Entdeckungsgeschichte des Proteins, bzw. N-haltiger Stoffe ist eng gekoppelt an die ersten Erfolge der modernen Chemie. Bereits 1816 veröffentlichte Magendie (Frankreich, 1783-1855) erstmals eine Liste N-haltiger und nicht-N-haltiger Nahrungsmitteln, nachdem er den nutritiven Wert N-haltiger Nahrungsmittel an Tieren bewies (Magendie 1816 in Munro 1964). Als 1838 der niederländische Chemiker Mulder in Nahrungsmitteln neben Stickstoff noch die Elemente Phosphor und Schwefel fand, prägte er den Begriff „Protein“ (griechisch: proteino - ich nehme den ersten Platz ein) (Mulder 1838 in Munro 1964).

Mit Beginn der physiologischen Erforschung des Menschen wurde auch das Studium der Lebensvorgänge im Hungerstoffwechsel untersucht. Dem Stickstoff kam dabei eine herausragende Rolle zu. Bereits 1839 begann mit Boussingault in Frankreich die Entwicklung der ersten Bilanzmessungen zur Ermittlung des N-Bedarfs an Kühen. Der Einsatz der N-Bilanz-Methode stellt somit den Beginn moderner ernährungswissenschaftlichen Forschung dar und wurde von C. Voit (1831-1908), einem Schüler Liebig's, systematisch zur Untersuchung des Proteinstoffwechsels eingesetzt (Übersicht in Munro 1985 S 155).

Bereits seit dem vergangenen Jahrhundert waren durch zahlreiche Arbeiten die grundlegenden Faktoren bekannt, die einen Einfluss auf die Harn-N-Ausscheidung im Hungerstoffwechsel ausüben (Prausnitz 1891, 1892; E. Voit 1901; Landergren 1903). So bestätigte Prausnitz (1891, 1892) am Menschen die bereits tierexperimentell gesicherte Kenntnis, dass Adipöse und Frauen im Hungerversuch einen geringeren Harn-N-Verlust aufweisen als magere und männliche Personen. Die damals bekannte Tatsache eines Anstiegs der N-Ausscheidungsrate innerhalb der ersten Fastentage wurde von Prausnitz und von Landergren richtig in der Weise gedeutet, dass infolge der Glykogendepletion der „...Schutz vor der Eiweißzersetzung...“ (Prausnitz 1892 S 151) nicht mehr besteht. Und, „Das zwecks Zuckerproduktion zerfallende Eiweiß..durch Kohlehydrate, nicht aber durch Fett ersetzt werden [kann]“ (Landergren 1903 S 165).

Die Standardzahlen einiger stoffwechselphysiologischer Daten in Tab.1 aus dem Jahre 1893 gelten noch heute:

Tab. 1: Standardzahlen im Hunger (v. Noorden 1893 S 159)

Calorienumsatz in der Ruhe pro Kilo:	
	normal = ca. 34 Calorien.
	bei acutem Hunger = ca. 30—32 Calorien.
	bei protrahierter Inanition = ca. 24—29 „
Eiweisszersetzung des gesunden Mannes bei acutem Hunger:	
1.—10. Hungertag im Mittel	ca. 10—11 g N; ca. 0,15—0,23 pro kg.
Eiweisszersetzung der gesunden Frau bei acutem Hunger:	
1.—10. Hungertag im Mittel	ca. 5—6 g N.
Eiweisszersetzung des Mannes bei protrahierter Inanition:	
im Mittel	ca. 5—6 g N; 0,1 pro kg.
Eiweisszersetzung der Frau bei protrahierter Inanition:	
im Mittel	ca. 3—4 g N; 0,1 pro kg.
Einbusse an Körpergewicht im acuten Hunger:	
1.—10. Tag im Mittel	1—1,5 pCt. per diem.
Einbusse an Körpergewicht bei chronischer Unterernährung:	
	bis auf 70 und 60 pCt. des Ausgangsgewichtes.

Spätestens seit der Stoffwechselphysiologie nach v. Liebig, Pettenkofer, C. Voit und Rubner galt ein Verlust von Körperprotein, ausgedrückt als negative N-Bilanz, als schwächend und gefährlich und die Zufuhr von Stickstoff in Form von Fleisch als gesundheitsfördernd. Diese Beobachtungen stammen aus tierexperimentellen Studien an Hunden und Katzen und wurden ergänzt durch Beobachtungen aus erschöpfenden, fiebrigen und anorektischen Erkrankungen (Schenck 1969). So stellte v. Noorden (1893) bei fast allen Krankheiten eine negative N-Bilanz fest, ebenso bei hungernden Kranken, die eine im Vergleich zu Hungerversuchen Gesunder einen höheren N-Verlust zeigten. Somit wurde die Bekämpfung des Proteinverlustes (damals „Eiweißzerfalls“), das sich gut und einfach mit der N-Bestimmung nach Kjeldahl durchführen ließ, in der Stoffwechselfathologie zum Thema (v. Noorden 1893).

Die übertriebene Bedeutung, die dem N-Verlust beigemessen wurde, zeigt sich in der Kritik von Magnus-Levy in v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels (1906 S 370) „...der übliche Fehlschluß: ungenügende Ernährung mit Eiweißverlusten und abnorme

Umsetzungen werden gleichzeitig in vielen schweren Erkrankungen beobachtet“. Dies führte in der Medizin zu einer falschen Bewertung des „zerfallenden Körpereiwisses“ und man betrachtete jeden Körperproteinverlust im kranken oder gesunden Organismus als Gefahr. Zudem wurden krankhafte und bedrohliche Symptome auf die leicht messbaren N-Verluste des Körpers zurückgeführt. Der Tod im Coma diabeticum, in der Basedow Krankheit, die Acetonkörperbildung, und andere Krankheiten wurden von negativen N-Bilanzen abgeleitet (Magnus-Levy in v.Noorden 1906).

Vermutlich unterschied v. Noorden (1906) als erster den physiologischen vom pathologischen N-Verlust und zog die gesicherten, an professionellen Hungerkünstlern wie Cetti, Succi und Breithaupt gewonnenen, Daten zur diagnostischen Beurteilung krankhafter N-Verluste seiner Patienten heran. v. Noorden maß auch dem Stickstoffverhalten nach der Kur oder Krankheit eine Bedeutung zu. Er stellte für die Phase des Wiederaufbaus eine erhöhte N-Retention fest. Bereits geringe N-Mengen führten zu positiven N-Bilanzen. Er schlussfolgerte: „Die Attraktionskraft für Eiweiß und das Regenerationsbestreben der Zellen gewinnen Oberhand..“ (v. Noorden 1893 S 179).

Zu einer Überbewertung des Proteins hat die Lehre Liebig's über die Physiologie der Muskelkraft beigetragen. Liebig (1803-1873) hatte nach zahlreichen Versuchen und Veröffentlichungen die Lehre verbreitet, dass Muskelarbeit mit Muskelproteinabbau einhergeht, und die Reparatur des aufgebrauchten Muskelproteins Nahrungsprotein bedarf (1840). Mit Assistenten Scherer analysierte Liebig den Proteingehalt der gängigsten Nahrungsmittel und veröffentlichte 1841 eine erste Liste. Demnach ergab sich die Wertigkeit eines Nahrungsmittels nach seinem N-Gehalt (Liebig 1841 in McCollum 1957). Sehr populär wurde Liebig's Empfehlung, erschöpften und ausgezehrten Patienten Fleischextraktbrühe zum Wiederaufbau der Muskelkraft zu verordnen (McCollum 1957). Liebig's Theorie der Muskelphysiologie hielt sich solange, bis nach C. Voit's Untersuchungen über Stickstoffbilanzen am Tier (C. Voit 1860 in McCollum 1957) und am Menschen (Pettenkofer & C. Voit 1866) bekannt wurde, dass zur Muskelarbeit N-freie Substanzen gebraucht werden. Der Verbrauch an Protein (damals: Albuminate) war nicht wesentlich veränderlich.

Aus Beobachtungen über Ernährungsgewohnheiten mäßig körperlich arbeitender Menschen resümierte C. Voit (1881), wie auch Playfair 1865, vorwiegend eine tägliche Protein- und Energiezufuhrempfehlung von mindestens 118 g bei 12,55 MJ/d (3000 kcal) und 70 kg KG. Unterhalb dieser Menge seien Proteinverluste zu erwarten, womit nach C. Voit die untere Grenze der Proteinzufuhr bei 1,51 g/d/kg KG lag. Zudem stieg die empfohlene Menge mit Körpergewicht und Schwere der körperlichen Tätigkeit an und konnte bis zu 175 g/d betragen (Noorden 1893).

Es waren Hirschfeld 1889b und Klemperer 1889, die sich erstmals gegen das Kostmaß Voits richteten und auch C. Voit selbst konnte später an Vegetarieruntersuchungen die Anpassung des Menschen an eine niedrige Proteinzufuhr beobachten (Noorden 1893 S 114).

In den Jahren darauf erfolgten zahlreiche N- Bilanzuntersuchungen zur Bestimmung der untersten Grenze des Nahrungsproteinbedarfs. Die Ergebnisse weichen stark voneinander ab, was zurückzuführen ist auf zu kurze Versuchsdauer, Unterschiede in Nahrungsenergiegehalt (v. Noorden 1906 S 321) und auf methodische Schwierigkeiten der N-Bilanzmethode (s. Kap. 4.1.1 S 18).

Bemerkenswert fand v. Noorden die Studie von Chittenden (1905). Chittenden erhöhte die Probandenzahl auf 25 Sportstudenten und die Versuchsdauer auf 9 Monate. Die vorwiegend fleischfreie Kost betrug etwa 0,75-0,8 g Protein/d/kg KG bei adäquater Energiezufuhr und entsprach etwa 50 % der Voitschen Empfehlung. Das N-Gleichgewicht wurde in allen Fällen erreicht und dauerhaft gehalten. Die Muskelkraftzunahme betrug 50 % und der dynamometrische Leistungszuwachs mehr als 100 %.

2.2 Entfettungskuren

Der IV. Berliner Kongreß für innere Medizin „Über die Behandlung der Fettleibigkeit“ im Jahre 1885 zeichnete deutlich die damalige Zielsetzung ab, die mit einer diätetischen Adipositas therapie verfolgt wurde. Im Unterschied zur Abmagerungskur, wurde als oberstes Ziel der Entfettungskur das Erreichen möglichst geringer Proteinverluste postuliert, da hierauf die oft beobachteten Misserfolge, wie körperliche Leistungseinschränkung, Depressionen und Schwächezustände zurückgeführt wurden (Dapper 1893). So versuchte Kisch in seiner populären Kur die Muskelmassenverluste mit einem Muskelkraftdynamometer zu prüfen (Kisch 1888 in Noorden 1893). Zudem galt es Herzkomplicationen, die zu häufigen Begleiterkrankungen der Adipositas zählten (Noorden 1893 S 445), nicht durch Proteinverluste zusätzlich zu fördern (Noorden 1910). Die Diskussion um eine Nährstoffzusammensetzung, die die größte Fettgewebeabnahme und zugleich geringste Muskelmassenverluste erzielte, wiederholte sich 80 Jahre später in der VLED-Forschung (Howard 1981).

Bekannt geworden ist der Gelehrtenstreit zwischen v. Noordens Schüler Dapper und Hirschfeld in den Jahren 1893 bis 1897. Erstmals wurde im Rahmen einer Entfettungskur der Einfluss einer kalorienreduzierten Kost auf die Stickstoffbilanz untersucht. Zunächst erzielten sie unterschiedliche Ergebnisse. Während es Dapper (1893) im Selbstversuch gelang - er selber war adipös - bei etwa 5,44 MJ/d (1300 kcal/d) und 106-125 g Protein/d keine nennenswerten Stickstoffverluste zu erzielen, fand Hirschfeld (1893) stets negative N-Bilanzen. Hirschfeld stellte die Gefährlichkeit geringer Stickstoffverluste in Frage. Nach seinen Beobachtungen folgten den hohen Proteinverlusten keine Schwächezustände und er machte die geringe Energiezufuhr für die körperlichen Schwächezustände verantwortlich. Demnach sah Hirschfeld (1894) keine enge Beziehung zwischen Proteinverlust, stellvertretend für Muskelmassenverluste und der Muskelkraft. Später führte Dapper (1897) die

differierenden Resultate auf ungleiche Ernährungszustände vor Versuchsbeginn zurück.

Große Akzeptanz erfuhren die Kostformen von Banting und Oertel, dargestellt in Tab. 2. Nach Meinung Hirschfelds würden die großen Fleischmengen dieser Methoden einen subjektiven Eindruck von Kraft und Leistungszuwachs vermitteln.

Tab. 2: Nährstoffzusammensetzung einiger Reduktionsdiäten im

	Eiweiss	Fett	Kohlenhydrate	Calorien
Banting:	172	8	81	1112
Oertel:	156—170	25—45	75—120	1180—1608
Ebstein:	102	85	47	1401

vorigen Jahrhundert (nach v. Noorden 1893 S 442)

Strittig waren die Lehrmeinungen auch bezüglich der Körperzusammensetzung des Übergewichts. Nach Meinung v. Noordens (1893) komme lediglich Fettgewebe zum Ansatz und Protein nur in geringsten Mengen. Hirschfeld (1889a) und Klemperer (1889) dagegen lehrten, dass bei Überernährung stets Eiweißansatz erfolgt, bei Unterernährung stets Eiweißverluste. Hieraus werden die verschiedenen Standpunkte des Gelehrtenstreits verständlich, denn nach Hirschfeld werden gewisse Proteinverluste innerhalb der Gewichtsreduktion als physiologisch bewertet. Dagegen müssen N-Verluste nach dem Noordenschen Ansatz als negativ eingestuft werden. Mangels exakter Bestimmungsmethoden zur Körperzusammensetzung setzte sich dieser Streitpunkt nach erscheinen der Arbeit von Benoit et al. (1965) fort (Drenick 1966). Heute gelten mindestens 25 % fettfreie Masse am Übergewicht als gesicherte Kenntnis und in diesem Verhältnis sollte ein Gewichtsverlust erfolgen (COMA-Report 1987, Howard 1989). S.Kap.3.2.2 S.16

Erst viele Jahre später wurden Größe und Auswirkungen von N-Verlusten bei weitaus geringerer Protein- und Energiezufuhr in der diätetischen Adipositas therapie untersucht. So erreichte Mason (1927) in einem Fall bei 1,088 MJ/d (260 kcal/d) nach wenigen Wochen ausgeglichene N-Bilanzen, in anderen Fällen hingegen wurde selbst bei größerer Nahrungsenergiezufuhr nie N-Gleichgewicht erreicht. Strang et al. (1931) untersuchten die N-Bilanzen Adipöser unter sehr energiearmer Nahrungszufuhr mit etwa 1,88 MJ/d (450 kcal/d) und einer Proteinzufuhr von 1g/d/kg Idealgewicht. Nach wenigen Wochen erreichten sie N-Gleichgewicht, wobei relativ zum Gewichtsverlust nur geringe N-Mengen verloren gingen. Infolge erhöhter N-Retention, sowie verringertem Grundumsatz hielten sie die Diät für 6-9 Monate einsetzbar. Die Höhe im N-Umsatz reduzierte sich nach 17-18 Wochen von 0,16 g/kg-Idealgewicht auf durchschnittlich 0,14 g/kg-Idealgewicht. Damit ist

nach Meinung der Autoren das fastentypische Absinken im N-Umsatz, welches nach 4-wöchigen totalen Fasten auf 50-80 % des Ausgangswertes absinkt, vermieden worden. Die Gesamt-N-Verluste bis zum Erreichen des N-Gleichgewichtes betragen nach Schätzungen etwa 4 % vom Gesamtkörper-N (Strang et al. 1931).

3 Protein in der Fastentherapie der Adipositas

Mit Ansteigen der epidemiologischen Häufigkeit der Adipositas in Europa nach dem Zweiten Weltkrieg, stieg auch das Interesse an raschen therapeutischen Erfolgen zur Gewichtsreduktion (Schenk 1969). Im Jahre 1959 erschien von W.L. Bloom in den U.S.A. die erste Publikation aus dem klinischen Bereich in der die Nulldiättherapie propagiert wurde. Die Zielsetzung lag nun auf raschen Gewichtsverlusten und „Fastenrekorde“ von über einem Jahr wurden erzielt. Die erneute Wende setzte schließlich ein, als mehrere Todesfälle unter fastenden Patienten die Nulldiät in Misskredit brachten und die forschende Adipositastherapie darauf hin die very-low-energy diets (VLED) fortentwickelte.

3.1 Nulldiät

In Anlehnung an zwei Studien aus dem Jahre 1915 von Folin & Dennis und Benedict propagierte Bloom 1959 die klinische Anwendung der Nulldiät als stationäre Behandlung der Adipositas. Daraufhin erschienen zunächst aus dem englischsprachigen, später aus dem deutschsprachigen Raum zahlreiche Arbeiten über erfolgreiche Einsätze der Nulldiät an größeren Patientengruppen (Duncan et al. 1962, Drenick et al. 1964, Van Riet et al. 1964, Rapoport 1965, Thomson et al. 1966, Voigt u.a. 1967, Hartmann & Schmidt 1967, Ditschuneit u.a. 1970, Laube u.a. 1972). Die Autoren hielten das totale Fasten als geeignetes Mittel zur raschen Gewichtsreduktion und konnten die Vorzüge und Sicherheit dieser Methode in statistisch aussagekräftigen Probandenzahlen unter Beweis stellen. Bei extremer Adipositas galt die Nulldiät als das Mittel der Wahl (Drenick et al. 1964, Thomson et al. 1966, Runcie & Thomson 1970).

Nulldiätperioden von über 200 Tagen führten zu keine pathologisch veränderten Blutparameter oder klinischen Symptomen, die mit einem Proteinverlust in Zusammenhang gebracht werden konnten (Thomson et al 1966, Runcie & Thomson 1970). Einen Rekord in der Medizingeschichte stellen die 382 Tage währende Nulldiät eines Mannes, der von 207 kg auf 82 kg Körpergewicht abfastete (Steward & Fleming 1973). Dennoch sahen einige Autoren hohe Proteinverluste als Risiko an (Blondheim et al. 1965, Benoit et al. 1965, Apfelbaum et al. 1967), ohne jedoch von klinischen oder funktionellen Störungen zu berichten.

Im Vergleich zur kalorienreduzierten Kost mit etwa 3,76-4,6 MJ/d (900-1500 kcal/d), liegt der Vorzug der Nulldiät in der Anorexie, die begleitet von Wohlbefinden, einer guten Verträglichkeit, sowie schneller Gewichtsabnahme, bedeutende psychologische Effekte auf Adipöse ausüben kann (Bloom 1959, Duncan et al. 1962). Allerdings fordern die Autoren die ambulante und medizinische Kontrolle aufgrund möglicher Nebenwirkungen, wie Hyperuricämie (Gicht), orthostatische Hypotonien, Elektrolytimbalancen und Nierenversagen (Runcie & Thomson 1970).

Über Todesfälle berichteten Cubberly et al. (1965) und Spencer (1968). Keiner der wahrscheinlichen Todesursachen (Laktatacidose und Herzkrankheit) wurden von den Autoren mit pathologischen Proteinverlusten in Zusammenhang gebracht. Nicht so bei Garnett und Kollegen, die 1969 über die mögliche Todesursache einer 20jährigen adipösen, ansonsten gesunden Patientin berichteten. Nach 30wöchiger Nulldiät und anschließend einwöchigen Aufbauphase verstarb die Patientin nach Einsetzen von Herzflimmern an akutem Herzversagen. Die histologische myokardiale Autopsie enthüllte eine Atrophie der Fasern um etwa die Hälfte der normalen Größe, sowie elektronenmikroskopisch eine atrophische Zersplitterung der Myofibrillen. Die Autoren sehen hierin einen Zusammenhang mit massiven Verlusten an fettfreier Masse (FFM) infolge hoher Proteinverluste.

Dieser Schluss steht in Gegensatz zu der verbreiteten Meinung, dass keine pathologische Abnahme der Herzmuskelmasse im verlängerten, totalen Fasten, oder chronischer Unterernährung bestehen (Keys et al. 1950). So konnten an Wuppertaler Unterernährten im Jahre 1946 bei radiographischen Untersuchungen der Herzmuskelumfanggröße keine pathologische Atrophierung ermittelt werden (Berridge 1951 in Blaxter & Waterlow 1985 S 98). In mangelernährten, kachektischen Patienten mit 40-45 % Körpergewichtsverlust erhöhte sich sogar der kardiale Index, denn die Abnahme des kardialen outputs war geringer als die Abnahme der FFM (Heymsfield et al. 1978 in McMahon & Bistran 1990). Auch an hungernden Ratten konnten keine morphologisch-pathologischen Myokardveränderungen beobachtet werden (Vandewoude et al. 1988).

Im Jahre 1973 entwickelte ein weiterer Patient nach einer 18wöchigen Nulldiät pathologische myokardiale Symptome, welche in Hinblick auf den Garnett-Bericht auf mögliche Proteinverluste zurückgeführt wurde (Sandhofer et al. 1973). Die Autoren empfahlen daraufhin, die Dauer der Nulldiät nicht über 4 Wochen auszudehnen. Weitere Untersuchungen stellten keine funktionellen, kardiovaskulären Nachteile während 4wöchiger Nulldiät bei Adipösen (Slany u.a. 1974) fest.

Die Proteindepletion als eine potentielle Nebenwirkung im Nulldiät-Fasten veranlasste die Forschung, die Zusammensetzung des Gewichtsverlustes zu untersuchen. Dabei führte der Mangel exakter Bestimmungsmethoden zu fehlerhaften Ergebnissen. Benoit et al. (1965)

ermittelten mittels Gesamtkörperkalium- Zählung (TBK) einen 64,6 %igen FFM-Anteil am Gesamtgewichtsverlust. Jedoch fehlte zum Zeitpunkt des Verfahrens die Kalibrierung für adipöse Körper (Drenick 1966, Forbes & Welle 1983) und die glycogenassoziierte Kaliumdepletion wurde nicht berücksichtigt (Patrick 1977, Kreitzman et al. 1992). Ball et al. (1967) errechneten den prozentualen Anteil im Gewichtsverlust aus der gesammelten N-Ausfuhr nach der Reifensteinmethode (Reifenstein et al. 1945). Das unzulässige Ergebnis der Zusammensetzung im Gesamtgewichtsverlust betrug 80 % FFM und im Fettanteil nur 20 %. Mit einem anderen Verfahren kamen auch Bolinger et al. (1966) mittels Gesamtkörperwasserbestimmung und N-Bilanz zu ähnlichen Ergebnissen. Nach heutigen Kenntnissen liegt der durchschnittliche N-Verlust bei Adipösen unter Nulldiät bei etwa 10-15 g N/kg verlorenes Körpergewicht (Runcie & Hilditch 1974, Forbes & Drenick 1979, Fisler & Drenick 1987). Der Gewichtsverlust folgt somit einem FFM/FM-Verhältnis von 30/70, was wiederum einem FFM-Anteil von 25-35 % am Übergewicht sehr nahe kommt (Gelfand & Hendler 1989).

Die oben genannten Entwicklungen unterbrachen den breiten Einsatz von Nulldiäten als klinische Methode (Apfelbaum et al. 1987). Obwohl vorher schon bekannt (Passmore et al. 1958, Ashley & White 1961), begann die Entwicklung und Erforschung extrem energiearmer Kostformen, der sog. very-low-energy (calorie)-diets (VLED oder VLCD), als Bolinger et al. (1966) und Apfelbaum et al. (1967) mit Proteinsubstitutionen die Reduzierung von Körperproteinverlusten erzielten.

3.2 very-low-energy diet VLED

Die naturwissenschaftliche, auf ernährungsphysiologische Stoffwechselkenntnisse beruhende Forschung der diätetischen Adipositas therapie sucht seit über 70 Jahren die schnelle Gewichtsabnahme einer Nulldiät zu erreichen. Mit einem Minimum zugeführter Nahrungsenergie und balanzierter Bedarfsdeckung von Mikro- und Makronährstoffen sollen mit VLED Nebenwirkungen und Risiken einer Nulldiät gemindert werden, ohne dabei die Vorzüge der Nulldiät, wie fehlender Hunger, Wohlbefinden und rasche Gewichtsabnahme zu verlieren (Howard 1981, COMA-Report 1987).

Positive Langzeiterfahrungen in der Anwendung sehr energiearmer Diäten beschrieb bereits Mason (1924), Strang et al. (1931) und Passmore et al. (1958). Dennoch stieg die Popularität von VLED erst in den 1970er, nachdem Todesfälle die Erfolge von Nulldiäten schmälerten (Howard 1981). Proteinverluste und Abnahme fettreicher Masse (FFM) zählten zu den wichtigsten Risikofaktoren. Die Gewichtsabnahme sollte idealerweise in Verminderung der Fettmasse (FM) bestehen, bei gleichzeitiger Schonung der FFM. Unter dieser Zielsetzung

entwickelte die ernährungswissenschaftliche Forschung proteinsparende, sehr energiearme Reduktionsdiäten unterschiedlichster Zusammensetzungen.

Aus der Diskussion, welche Nährstoffzusammensetzung das größte FM/FFM-Verhältnis im Gewichtsverlust erzielt, entstanden zwei Kostformen: zum einen kohlenhydratfreie Reinproteinpräparate, auch proteinsparendes modifiziertes Fasten (proteinsparing modified fast, PSMF) genannt, mit einer Proteinzufuhr von etwa 1,5 g/d/kg Idealkörpergewicht (IKG) und andererseits kohlenhydrat- und proteinhaltige Mischdiätformen mit geringen Mengen Fett, vorwiegend unter VLED, bzw. VLCD bekannt.

Auch die Heilfastenmethode nach Buchinger (1982) oder die Schrotkur (Wenzel u.a. 1984) zählt mit einem Energiegehalt von 1-2 MJ/d zu den sehr energiearmen Diäten. Die kohlenhydrathaltige, proteinfreie Diät findet überwiegend in naturheilkundlich orientierten Fachkliniken breite Anwendung und ist folglich nur selten in der Adipositasliteratur vertreten.

Der Begriff PSMF entstand aus theoretischen Überlegungen, dass unter Ausschluss von Kohlenhydraten eine geringere Proteinkatabolie im Fastenstoffwechsel erreichbar sei. Die Freisetzung von antilipolytischem Insulin und einer daraus folgenden verminderten Energiebereitstellung aus Fettdepots würde zu gesteigertem Proteinkatabolismus führen. Zudem erfolge eine Abnahme der Ketogenität, was die anorektische Wirkung einer Nulldiät aufheben könnte (Flatt & Blackburn 1974, Apfelbaum 1981). Die ungeprüften theoretischen Annahmen, worauf der Vorteil der reinen Proteinpräparate beruhen sollte, wurden kritisiert (Felig 1978). Diese stark ketogenen Proteindiäten führten zu hohen Wasser- und Elektrolytverlusten, orthostatischen Hypotonien, sowie Gichtanfällen (Hyperurikämie). Durch Ergänzung von Kohlenhydraten konnten die Nebenwirkungen erheblich vermindert werden (Howard et al. 1978).

Die Zugabe von Kohlenhydrat (KH) erwies sich in mehrfacher Hinsicht als vorteilhaft. Denn es wurden mit 15-45 g KH/d geringere renale N-Verluste erzielt, ohne dabei die anorektische Wirkung aufzuheben. Das gleiche Ergebnis wurde mit 15 g/d Protein und 30-40 g KH (Dehaven et al. 1980), oder auch mit täglichen 30-40 g Protein und 15 g KH erzielt (Baird et al. 1974). In einer Reihe von Untersuchungen erzielten adipöse Frauen nach einigen Wochen Nahrungszufuhr mit ausschließlich 55 g Protein/d und etwa 70 g Protein/d bei Männern N-Gleichgewicht (Apfelbaum et al. 1987). Dagegen konnten in anderen Untersuchungen selbst bei Proteinmengen von über 100 g/d keine ausgeglichenen N-Bilanzen erreicht werden (Fisler et al. 1982, Yang et al. 1981, Yang & Van Itallie 1984).

Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass in allen N-Bilanz-Studien erhebliche interindividuelle Schwankungen beobachtet wurden, deren klare Ursachen unbekannt sind (s.Kap.4.1.1 S.18) (Baird et al. 1974, Sukhatme & Margen 1978, Fisler et al. 1982, Waterlow 1986).

3.2.1 Liquid-protein-diet

Die gesamte VLED-Forschung erlitt in den Jahren 1977/78 einen herben Rückschlag nachdem in den USA die sog. „liquid-protein-diet“, ein Diätprodukt aus reinem Kollagenhydrolysat, kommerziell vertrieben wurde. Die Anwendung des Proteinpräparates mit äußerst geringer biologischer Wertigkeit, führte bei etwa 60 adipösen Patienten nach 2 bis 6-monatiger Fastendauer zu plötzlichem Herztod (Van Itallie & Yang 1984). Die minderwertige biologische Proteinqualität, das Fehlen wichtiger Elektrolyte (Kalium, Magnesium, Kalzium, Kupfer), und in einigen medizinisch dokumentierten Fällen myokardiale Vorerkrankungen, begünstigten die letztendlich nicht genauer geklärten Todesursachen (Felig 1978, Sours et al. 1981, Frank et al. 1981, Wadden et al. 1990). Van Itallie & Yang (1984) vermuten als mögliche pathophysiologische Ursache einen zwischen den verschiedenen Muskeltypen unterschiedlich starken Proteinabbau, sodass der Herzmuskel von einer Proteinkonservierung ausgespart blieb.

3.2.2 COMA-Report

Das englische Ministerium für Gesundheit und soziale Sicherheit (Department of Health and Social Security DHSS, COMA-Report 1987) bildete im Zuge der Unsicherheiten zur Anwendung von VLED-Produkten ein Expertenkomitee. Die im sog. „COMA-Report“ bekannt gewordenen Ergebnisse und Empfehlungen lauten wie folgt: 1. Der Einsatz von VLED sollte nur nach bereits erfolgloser konventioneller Reduktionskost verordnet werden 2. Die Patienten sollten ihren Hausarzt vor der Behandlung konsultieren/informieren 3. Kontraindiziert bei Kindern, schwangeren und stillenden Frauen, älteren Menschen, BMI <25 kg/m², Porphyrrie und Gicht 4. Die Zusammensetzung sollte für Frauen mindestens 1674 kJ/d (400 kcal/d) bei 40 g/d Protein und für Männer und mageren Frauen mindestens 2093 kJ/d (500 kcal/d) bei 50 g/d Protein. Die Vitamin- und Mineralempfehlungen der RDA (recommended dietary allowances) sollten gesichert sein.

Die Empfehlungen stimmen damit im Wesentlichen mit §14a der deutschen Diätverordnung überein. Mit Erscheinen des Reports glichen die meisten Produkthersteller von VLED die Nährstoffzusammensetzung den Empfehlungen an.

Nach Schätzungen werden heute weltweit jährlich 12-15 Millionen Reduktionsprogramme mit kommerziellen VLED durchgeführt (Howard 1989). Die Vorzüge von VLED, wie durchschnittliches Gewichtsverlust von 2-3 kg/Woche, Anorexie, Wohlbefinden und geringe Nebenwirkungen konnten an großen Kollektiven geprüft werden. Eine ununterbrochene Behandlung bis zum Idealkörpergewicht und der ambulante Einsatz geben hier die Vorzüge (Howard 1981, 1989).

Kritik liefert die nicht präzise feststellbare Verminderung von FFM-Verlusten unter VLED. Hierbei stehen Ergebnisse von N-Bilanzmessungen und Bestimmungsmethoden zur Erfassung der Körperzusammensetzung konträr gegenüber (s. Kap. 6 S 85 und 7 S 105). Eine apparente gleichgewichtige N-Bilanz bedeutet keine konstante FFM. Andererseits sollte mit jedem Gewichtsverlust, auch eine gewisse Abnahme an absoluter FFM erfolgen (COMA-Report 1987, Gelfand & Hendler 1989).

4 Untersuchungsverfahren des N-Haushaltes

In den folgenden Kapitel 4.1 und 4.2 werden theoretische Grundlagen diverser Mess- und Analyseverfahren vorgestellt. Jede Methode unterscheidet sich in ihren theoretischen Voraussetzungen und methodischen Grenzen. Ferner unterscheiden sich Standardisierung, Anwendung und mögliche Fehlerquellen bei der Anwendung. Hieraus ergeben sich Vor- und Nachteile bei der praktischen Anwendung. Mehrere Bedingungen erschweren die Untersuchungen im N-Haushalt. Oftmals können am Menschen lediglich in-vivo-Untersuchungen valide Ergebnisse liefern. Aus ethischen Gründen bestehen hier Limitierungen. Vergleichende tierexperimentelle Daten sind nur begrenzt auf den Menschen übertragbar. Schwierigkeiten machen weniger qualitative, als vielmehr quantitative Aussagen. So ist die Interpretation tierexperimenteller Daten prinzipiell in qualitativer Beziehung möglich, jedoch quantitativ nicht vergleichbar (Waterlow et al. 1978a, Robin 1988, Belkou et al. 1991).

Kap. 4.1 umfasst eine Auswahl von biochemischen Untersuchungsparameter des Proteinhaushaltes, die potentiell eine Aussage über den Proteinstatus im Fasten ermöglichen. In Kap. 4.2 werden physikalische Bestimmungsmethoden der Körperzusammensetzung vorgestellt. In diesem Bereich erlauben neuere Untersuchungsmethoden, wie die in-vivo-Neutronen-Aktivierungsanalyse (IVNAA), die direkte Bestimmung einzelner Körperbestandteile.

4.1 Biochemische Parameter

Einer der wichtigen Fragen im klinischen Alltag ist die Feststellung, welcher Test oder Testkombination für eine zufriedenstellende Feststellung eines individuellen Proteinstatus ausreichend ist. Entsprechend unterschiedlichen Stufen im AS- und Proteinstoffwechsel sind in Abb. 1 S 18 die gängigsten biochemischen Parameter zugeordnet. Die N-Bilanzmethode wird ausführlich diskutiert, aufgrund der zahlreichen und oftmals widersprüchlichen Aussagen von N-Bilanzstudien. Daran im Anschluss werden Untersuchungsmethoden diskutiert, die zunächst vielversprechend erscheinen. Das Beispiel Kreatinin und 3-

Methylhistidin veranschaulicht die diversen Limitierungen, die in der Beurteilung des Proteinstatus entstehen können.

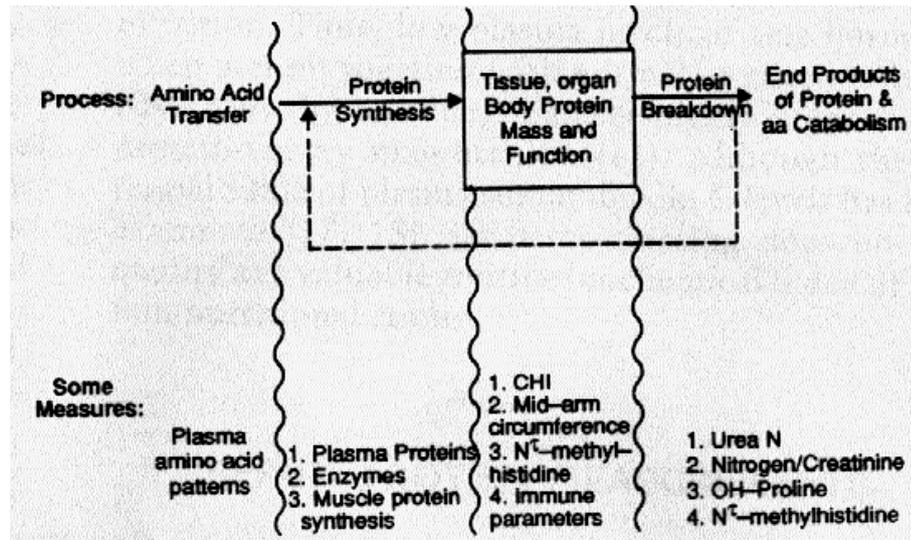


Abb. 1: biochemische Parameter im Protein- und AS-Metabolismus
(Young et al. 1990)

4.1.1 N-Bilanz-Messungen

Die N-Bilanz ist die Differenz zwischen der mit der Nahrung aufgenommenen Menge Stickstoff (N) und über Harn, Stuhl, Haut und Haar, u.s.w. ausgeschiedenen N-Menge in Form von Harnstoff, Harnsäure, Kreatin(in), Ammoniak, u.a. (Lexikon Medizin 1997). Sie gilt als die älteste und weitverbreitetste Bilanzmethode und wird zur quantitativen Bestimmung von Stickstoffverlusten herangezogen. Für die Feststellung des minimalen Protein- und Aminosäurebedarfs galt sie für lange Zeit als Standardmethode (Munro 1985, Harper 1985). Bereits früh haben N-Bilanzstudien als eines der wenigen verfügbaren in-vivo-Verfahren am Menschen grobe, quantitative Aussagen über die Zusammensetzung im Körpergewichtsverlust machen können (v. Noorden 1906). Die Bestimmung von Stickstoff im Harn mittels der Kjeldahl-Methode erlaubt eine präzise, quantitative Messung, die jedoch infolge diverser Schwierigkeiten, wie dem vollständigen Sammeln des Urins, in der Anwendung aufwendig und teuer ist. Da neben einer ganzen Reihe methodischer Probleme, auch Schwierigkeiten bei der Interpretation vorliegen, wurde die N-Bilanzmethode ebenso häufig kritisiert, wie angewendet (Fürst 1995 S 89). Zudem bringen Untersuchungen an adipösen Patienten unter restriktiver Energie- und Proteinzufuhr zusätzliche Faktoren ein, die Fragen einer optimalen N-Versorgung mittels der N-Bilanz-Methode unbeantwortet lassen (Hegsted 1978, Kopple 1987, Young et al. 1991).

Da im pflanzlichen und tierischen Protein der N-Gehalt konstant bei etwa 16 % liegt, wird die N-Bilanz nach Multiplikation mit Faktor 6,25 auch Protein-Bilanz genannt (Kopple 1987).

Der N-Gehalt in der fettfreien Masse (FFM) wurde aus Kadaveruntersuchungen bestimmt und ist im erwachsenen, nicht-adipösen Körper mit etwa 33 g N/kg FFM relativ konstant (Fisler & Drenick 1987). Neuere Untersuchungsergebnisse zeigen jedoch, dass die Voraussetzung konstanter N- und Wasseranteile bei adipösen Körpern keineswegs zutreffen (Wang et al. 1992).

Das Erreichen eines N-Gleichgewichts bedeutet nicht notwendigerweise eine ausreichende Versorgung mit Aminosäuren, sondern zeigt eine physiologische Adaptation an die Aufnahme an. Die Adaptationszeit bis zu einem neuen Niveau ist abhängig von vorausgegangener retinierter N-Menge, vom physiologischen Zustand des Organismus, als auch der angebotenen Proteinqualität. Deshalb gilt als adäquate Testperiode bei Erwachsenen etwa 1 Woche bis zur physiologischen Adaption (Fürst 1995 S 89). In vielen Bilanz-Studien fehlt dieses Kriterium.

Die N-Bilanz erlaubt auch keine Aussage über N-Bestandsänderungen innerhalb des Körpers. Am Rattenmodell konnte gezeigt werden, dass die Adaptionsgeschwindigkeiten und N-Bestandsänderungen von Organen und unterschiedlichen Muskelgewebetypen an eine veränderte Protein- und Energiezufuhr ebenfalls variieren können (Übersicht in Lunn & Austin 1983).

In vier theoretischen Fällen können positive N-Bilanzen entstehen: A. Anstieg der Proteinsyntheserate bei konstanter Abbaurrate; B. Anstieg Proteinsyntheserate größer als Anstieg Abbaurrate; C. Abnahme der Abbaurrate bei konstanter Syntheserate; D. Abnahme der Abbaurrate größer als Abnahme der Syntheserate. Lediglich radiomarkierte Aminosäuren und Proteine im Isotopenverdünnungsverfahren können genauere Informationen über die inneren Verhältnisse wiedergeben (Clague 1981).

N-Bilanz-Studien sind zur Bedarfsermittlung nach wie vor ein wichtiges Messverfahren, aber eine ganze Reihe von ungeklärten Unregelmäßigkeiten machen die Interpretation von N-Bilanzen unsicher und ungenau. Beispielsweise kann die intra- und interindividuelle N-Menge bis Erreichen eines N-Gleichgewichts stark variieren (Yang & Van Itallie 1984). Einige Langzeitstudien zeigen zyklisch verlaufende Bilanz- und Ausscheidungsmuster, jedoch nicht in allen (Sukhatme & Margen 1978). Zudem liegen unklare Meinungen bezüglich der biologischen Bedeutung und Möglichkeiten des Organismus unter verschiedenen Stadien der Proteindynamik ein N-Gleichgewicht zu erreichen (Millward et al. 1990). Das Beispiel mit proteinfreier Diät in Abb. 27 S 145 zeigt die mögliche Bedeutung von apparenten N-Ausscheidungen.

Primäre und sekundäre Faktoren werden für die ungleichen interindividuellen Ergebnisse verantwortlich gemacht: primäre Ernährungseinflüsse sind Nahrungsenergiegehalt, Qualität und Quantität von Nahrungsprotein, Ernährungsstatus vor der experimentellen Studie und Mineralienzufuhr (Phosphor, Kalium, Magnesium, Natrium, Zink, u.a.) (Rudman et al. 1975). Eine Kaliumsupplementation kann beispielsweise die N-Ausscheidung um etwa 2 g/d

reduzieren (Sapir et al. 1976) und auch von Natriumbikarbonat sind Effekte beschrieben (Gougeon-Reyburn & Marliss 1989).

Dazu kommen sekundäre Faktoren: Alter, Geschlecht, FFM und FM, Hormone (Stress), Unterschiede im N-Verlust über Haut, u.s.w. unter variierenden N-Mengen (Sirbu et al. 1967).

In Tab. 3 sind die Fehlerquellen, die sich bei der praktischen Durchführung ergeben, beschrieben. Die Summe der Fehler führt demnach zu einer „positiv-Verschiebung“ von Netto-N-Bilanzen.

Tab. 3: Fehlerquellen der N-Bilanztechnik (modifiziert nach Kopple 1987)

1. tatsächlich aufgenommene N-Menge wird überschätzt, da Teile nicht verdaut werden oder bei der Zubereitung Verluste entstehen
2. N-Verluste werden regelmäßig unterschätzt, weil unvollständiges Sammeln von Harn, Kot und nicht messbare Verluste über Haut, Schweiß, Sekrete, Atem, Menstrualflüssigkeit (Mensis) hinzu kommen (etwa 10-20 mg/kg oder 0,7-1,4 g N bei 70 kg KG) (Fürst 1995 S 89).
3. nicht gemessene Zufuhr, Bildung und Ausscheidung von N-Komponenten, das nicht nach Kjeldahl-Methode messbar ist (z.B. Nitrit, Nitrat)
4. Größenänderungen des Harnstoffpools
5. aufsummierte Bilanz-Messungen bedingen größere Fehlerwahrscheinlichkeit

Zu Punkt zwei und drei stellt Fricker et al. (1991) fest, dass fäkale N-Verluste großen Variationen unterliegen können und häufig in N-Bilanzstudien unterschätzt werden. Unter Reduktionskost konnten tägliche fäkale N-Ausscheidungen von bis zu 2,24 g N beobachtet werden (Bell et al. 1969 in Fricker et al. 1991). Der N-Verlust über Nitratbildung liegt nach Schätzungen bei 0,1 g N/d ((Kurzen & Calloway 1981)).

Ungeklärt ist das Verhalten der N-Bilanz bei steigender N-Zufuhr. Anscheinend steigt die N-Retention mit Zunahme der N-Zufuhr. Untersuchungen von Oddoye & Margen (1979) zeigten bei einer N-Zufuhr von 36 g/d, entsprechend 225 g Nahrungsprotein, positive N-Bilanzen über die gesamte Versuchsdauer von 57 Tagen. Nach Meinung der Autoren kann die retenierte N-Menge von etwa 1,6 g/d nicht den gestiegenen oder schwierig nachweisbaren N-Verlusten zugeschrieben werden. Hegsted (1978) schätzt die „apparente N-Retention“ bei N-Bilanz-Studien über dem Bedarf etwa bei 20 % vom „Überschuss“. Die Interpretation, es handle sich um eine „positiv-Verschiebung“, resultierte aus der Beobachtung, dass positive Bilanzen mit der Versuchsdauer blieben und zugleich keine oder nur geringe Gewichtszunahmen beobachtet wurden. Die Zunahme einer positiven N-Bilanz mit Höhe der Nahrungsproteinzufuhr ist auch in Studienvergleichen mit unterschiedlich hohen Proteingehalt in VLED beobachtet worden (Gelfand & Hendler 1989). Nach Meinung der Autoren sind

positive N-Bilanzen bei hoher N-Zufuhr auch nach einer rechnerischen Aufsummierungen von Fehlern implausibel (Gelfand & Hendler 1989).

Um Vorteile der VLED hinsichtlich der Zusammensetzung des Gewichtsverlustes unter Beweis zu stellen, wurden N-Bilanzstudien herangezogen und unerwünschte FFM-Verluste rechnerisch ermittelt. Dabei wurden in zahlreichen Variationen N-Bilanzstudien aufgestellt. Untersucht wurden Reinproteinpräparate, mit oder ohne Kohlenhydrat in unterschiedlichen Konzentrationen und Versuchsdauer. Die Ergebnisse von Bolinger et al. (1966) zeigten an adipösen Patienten, dass nach vorangegangener Adaptation an eine Nulldiät, die Proteinsubstitution zu ausgeglichenen N-Bilanzen führt. Damit standen die Ergebnisse in Gegensatz zu der bestehenden Lehre der Wechselbeziehungen von Energie- und Proteinstoffwechsel (Apfelbaum et al. 1967, Blackburn et al. 1973, Baird et al. 1974), denn unter Bedingungen negativer Netto-Energiebilanzen finden sich im nicht-adipösen Menschen stets negative N-Bilanzen (Übersicht in Calloway 1975). Auch nach rechnerischen Aufsummierungen der Faktoren, die zu einer positiv-Verschiebung führen können, sind positive N-Bilanzen bei hoher N-Zufuhr nicht erklärbar (Hegsted 1978). Somit könnten Netto-N-Bilanzen zur Verlustbestimmung von FFM unbrauchbar sein. Hinweise dafür liefern indirekte Bestimmungsverfahren der Körperzusammensetzung (Gelfand & Hendler 1989), die jedoch von konstanten Verhältnissen bestimmter Variablen ausgehen (s. Kap. 4.2 S 31).

4.1.2 Plasmaprotein

Die Bestimmung der Serumkonzentration spezifischer, viszeraler Plasmaproteine wurde zur Evaluierung des Proteinstatus in einer großen Studienzahl durchgeführt (Young et al. 1990). Die Serumwerte einer Plasmaproteinbestimmung sind eine Resultante aus Hydratationszustand, hepatischer Synthese, peripherer Katabolie und abnormen extravaskulären Verlusten. Neben unspezifischen und spezifischen Trägerfunktionen, Puffer-, Gerinnungs, und Abwehrfunktionen, zählt die Aufrechterhaltung der kolloidosmotischen (onkotisch) Druckkonstanz zu den wichtigsten Funktionen (Wendt 1973 S 50, Thews u.a. 1999 S112). Elemente und Beziehungen innerhalb des homöostatischen Systems, die die Regulierung der Plasmakonzentration stellen, gibt Abb. 2 wieder. Der Plasmaproteinspiegel im Blut gibt keinesfalls die tatsächlichen Verhältnisse über Größe und Zustand von Poolreserven wieder. Generell gilt, dass die Empfindlichkeit auf Energie- und Proteinmangelernährung zu reagieren, nach den Halbwertszeiten (HWZ) und Größe der Körperpools sich richtet. Folglich reagieren Gesamteiweiß, Albumin und Globuline generell unsensibel auf Nulldiät oder VLED (Fisler & Drenick 1987).

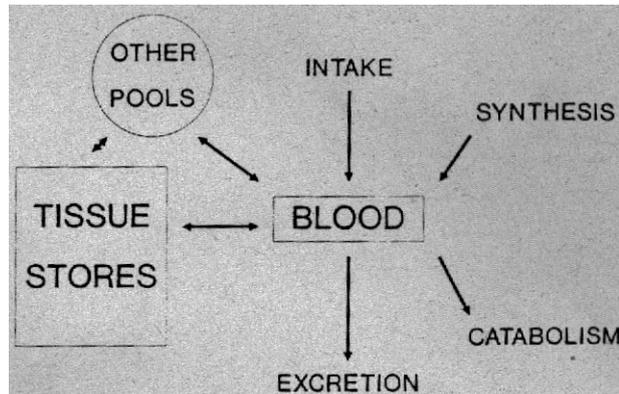


Abb. 2: Homöostase und Einflussfaktoren der Blutkonzentrationen
(Benjamin 1989)

Etwa 10 % der täglichen Gesamtkörperproteinsynthese geht in die Plasmaproteinsynthese ein, entsprechend etwa 27 g/d bei einem 70 kg schweren Mann (Waterlow et al. 1978 S 483). Da der Synthesort der meisten Plasmaproteine in der Leber liegt, reflektieren Plasmaproteine mit kurzer HWZ frühe Veränderungen der Leberproteinsynthese. Das Gleiche gilt für schnelles Ansprechen auf eine adäquate Ernährungsbehandlung.

Albumin: Nach v. Noorden (1893) ist seit etwa 1883 bekannt, dass die Serumalbuminkonzentration bei längerem Hungern abnimmt. Jedoch gilt Albumin als unsensibel aufgrund relativ großem Körperpool und relativ langen HWZ von 18-20 d. Die Pufferung der Plasmakonzentration aus dem Extrazellulärpool (etwa 60 % des Körperpools), und eine rasche Abnahme der Netto-Abbaurate (Waterlow et al. 1978) machen Albumin als Indikator ungeeignet und unspezifisch (Sachs & Bernstein 1986, Benjamin 1989). So führt eine etwa 36 %ige Abnahme des Albuminumsatzes lediglich zu einer nur 7 %igen Verringerung im Plasmaspiegel (Waterlow 1986). Demnach würde die technische Möglichkeit einer einfachen Erfassung des Umsatzes einen empfindlichen Indikator abgeben. Dennoch gilt der Albuminspiegel als guter Indikator von schweren, chronischen protein- und energiemalnutritiven Erkrankungen. Ein niedriger Serumspiegel ist mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden. Dagegen ist in Marasmus der Albuminspiegel nicht oder nur gering erniedrigt (Übersicht in McMahon & Bistrian 1990). Die Fähigkeit, auf Entzündungsmediatoren (TNF, IL1) mit drastischen Konzentrationsabfall zu reagieren, macht Albumin zu einem guten Indikator akuter Infektionen und Verletzungen (McMahon & Bistrian 1990). Die parenterale Ernährung mit ausreichenden Protein- und Energiemengen führt ebenfalls zu Serumalbuminsenkung um 25 % (Karlavish et al. 1994).

Transferrin hat eine Halbwertszeit von 8 Tagen und ist ein relativ einfach zu messender Parameter. Als einzelner Parameter gilt Transferrin als ungeeignet den Proteinstatus anzugeben, da er von einer Reihe von Faktoren mitbeeinflusst wird. Die Serumwerte sind

erhöht bei Eisenmangel und verringert bei Nulldiät (Palmlad et al. 1977), Infektionen, Tumorerkrankungen, Postaggressionsstoffwechsel, Nieren- und Lebererkrankungen (Übersicht in Goffrje & Kozlik 1977).

Präalbumin PA, auch thyroxinbindendes-Präalbumin (TBPA) oder Transthyretin (TTR), transportiert zusammen mit thyroxinbindendes-Globulin und Albumin das Hormon Thyroxin, seine Metabolite (z.B. Triiodthyronin) und Retinol (Vit. A). Präalbumin liegt mit retinolbindendes Protein (RBP) im molaren Verhältnis von 0,4-0,5 komplex gebunden vor und bleibt auch im Fall einer schweren PEM konstant (Ingenbleek et al. 1975, Kelleher et al. 1983). Präalbumin korreliert gemeinsam mit RBP eng mit PEM und ist ein sensitiver Indikator einer erfolgreichen Ernährungstherapie (Ingenbleek et al. 1972, Ingenbleek et al. 1975, Shetty et al. 1979, Sachs & Bernstein 1986). Es hat eine Halbwertszeit von 46-48 h und ist alters- und geschlechtsunspezifisch. Die Messung mittels radialer Immunodiffusion ist einfach, kostengünstig, reproduzierbar und genau (Ingenbleek et al. 1972). Aufgrund geringer Halbwertszeiten und kleinem Körperpool kann die Bestimmung von PA und RBP eine leichte PEM anzeigen und wurde eingesetzt um die Effekte einer restriktiven Ernährungstherapie bei Adipositas zu untersuchen (z.B. Shetty et al. 1979, Merritt et al. 1980, Kelleher et al. 1983). Der Parameter ist ungeeignet bei inflammatorischen Infektionen (Farthing 1983) und im Postaggressionsstoffwechsel erfolgt ein Abfall (Walser 1984). Bereits nach 24 h Nulldiät erfolgt ein geringer Abfall (Goffrje & Kozlik 1977).

Retinolbindendes Protein RBP ist ein α_2 -Globulin und transportiert Retinol, welches für Augensehzyklus (Rhodopsin), Wachstum, Differenzierung, Spermatogenese und als Cofaktor für Zuckertransport wichtig ist. Es hat eine Halbwertszeit von 8-12 h. Bezüglich der Sensitivität eine PEM anzuzeigen gilt gleiches wie PA. In Kwashiorkor liegt der RBP-Spiegel bis zu 31 % unter Normalwert. Nach Shetty et al. (1979) ist PA und RBP geeignet um eine subklinische Protein- und Energiemangelernährung anzuzeigen. Neben der absoluten zugeführten Energie- und Proteinmenge verringern sich bei sinkender Kohlenhydratzufuhr die Serumkonzentrationen von PA und RBP (Kelleher et al. 1983). Eine Reihe von Studien deuten darauf hin, dass die Zufuhr von Protein, Energie und KH unabhängig voneinander die Serumspiegel beeinflussen (Scalfi et al. 1990). Im Rahmen einer 20tägigen Körpergewichtsreduktion mit VLED unterhalb von 2,09 MJ/d (500 kcal/d) lieferten unterschiedliche Nährstoffrelationen etwa gleich hohe Konzentrationssenkungen von PA und RBP. Voraussetzung hierfür waren geringe Mengen an hochwertigem Nahrungsprotein (Scalfi et al. 1990). Die physiologisch-funktionellen Folgen eines verminderten PA-RBP-Spiegels sind jedoch unklar (Kelleher et al. 1983).

Fibronectin ist ein Glykoprotein, welches von vielen Zelltypen synthetisiert wird. Zu den vielfältigen physiologischen Funktionen zählen Makrophagen- und Fibroblastenbindung, sowie Interaktionen mit der Zellmatrix. Die Serumkonzentration ist unter akuter Nährstoffdeprivation reduziert und reagiert auf adäquate Nährstoffzufuhr sensibel (Lit. in Benjamin 1989). Die präzise Bestimmung erfordert ein spezielles Handling und wurde in der Fastenliteratur selten durchgeführt. Infektionen, Sepsis und Trauma beeinflussen das Ergebnis, weshalb eine gleichzeitige Bestimmung von C-reaktivem Protein, einem akute-Phase-Protein im Entzündungsgeschehen, notwendig ist. C-reaktives Protein ist unabhängig vom Ernährungszustand bei Infektionen und akuten Inflammationen erhöht (Übersicht in Sachs & Bernstein 1986, Young et al. 1990).

Complement C, ein β_1 A-Globulin, gehört zu den thermolabilen Plasmaproteinen des Komplementsystems. Die Serumkonzentration fällt nach 10 Tagen Nulldiät ab (Palmlad et al. 1977) und kann nach 3-wöchiger Nulldiät unterhalb des Referenzbereiches (norm: 80-140 mg/100 ml) abfallen (Kling 1978). Die Netto-N-Bilanz korreliert negativ mit dem Complement C-Spiegel (Fisler et al. 1982). Als Teil des immunitären Systems können zahlreiche Erkrankungen die Konzentration beeinflussen.

4.1.3 Arteriovenöse Unterschiedsmessung

Genauere Aussagen über die inneren Konzentrationsverhältnisse im lebenden Körper unter variierenden, diätetischen Einflüssen konnten erst Unterschiedsmessungen von Substratkonzentrationen der zuführenden (arteriellen) und abgehenden (venösen) Blutgefäße des Kreislaufsystems liefern. Anhand dieser Mess- und Analyseverfahren konnten quantitative Aussagen, wie die Umsatzraten von Gesamtkörperprotein oder des Aminosäurenstoffwechsels einzelner Organe direkt ermittelt werden (Felig 1975, Waterlow et al. 1978). In den 1970er ermöglichten arteriovenöse Unterschiedsmessungen zwischen Organen, wie Gehirn, Nieren, Leber, Magen-Darm-Trakt und Skelettmuskeln, die Aufklärung der grundlegenden fastenphysiologischen Stoffwechselbeziehungen des Energie- und Aminosäurehaushaltes (z.B. Owen et al. 1967, Felig et al. 1969, Cahill 1970). Jedoch können Bilanzmessungen keine Informationen über die biochemischen Mechanismen geben, die die In- und Outputdifferenzen verursachen. Erst in Kombination mit Tracer-Infusionen im Isotopenverdünnungsverfahren können Bilanzmessungen die Stoffwechselumsatzraten spezifischer Marker im Gesamtkörper oder in Organen, sowie gewebespezifische Proteinsyntheseraten bestimmt werden (Barrett et al. 1987).

4.1.4 Isotopenverdünnungsverfahren

Quantitative Einblicke in die Umsatzraten des N-Haushaltes, die traditionellen Bilanzmethoden bisher nicht ermöglichten, gelangen erst mit dem Einsatz markierter Aminosäuren. Isotopenverdünnungsverfahren wurden erstmals von Schoenheimer's Gruppe 1939 am N-Isotop von Tyrosin angewendet (Schoenheimer et al. 1939 in Waterlow et al. 1978). Es begann die genaue Aufdeckung von Proteinstoffwechselfvorgängen, wobei die quantitative Bestimmung von Umsatzraten aufgrund intrinsischer Probleme sehr schwierig bleibt. Dazu zählen die äußerst schnellen Austauschraten unter Aminosäuren und Reutilisierungen von Aminosäuren zwischen Degradation und Synthese. Eine weitere Limitierung entsteht durch die Zufuhr einer markierten Aminosäure, die mit Anstieg der Konzentration im AS-Pool einen unmittelbaren Effekt auf den Gesamtkörperproteinumsatz ausüben kann (Tessari et al. 1996). Hinreichend gut untersucht werden konnten die Umsatzraten diverser Plasmaproteine und Enzyme. Zum Einsatz kommen markierte Substrate, entweder stabile oder radioaktive Isotope mit unterschiedlicher Neutronenzahl. In tierexperimentellen Studien meist radioaktivierte Isotope wie ^{14}C , Tritium oder ^{35}S , und in Versuchen am Menschen weniger belastende, stabile (nicht-radioaktive) Isotope des Kohlenstoff ^{13}C , Stickstoff ^{15}N und Deuterium (Matthews & Bier 1983).

4.1.5 Endproduktmessungen N-haltiger Harnbestandteile

Für die Bestimmung von harnpflichtigen Endprodukten im N-Katabolismus, vorwiegend Harnstoff und Ammoniak, gelten die prinzipiellen Probleme der N-Bilanzmethode, wie die präzise Messung der Zufuhr und Ausscheidung. Endproduktmessungen erlauben lediglich Aussagen über den Netto-Status des Proteinmetabolismus und keine über den Ernährungszustand oder die Größe der Proteinbestandes (Young et al. 1990b). Kombiniert mit isotopenmarkierten Aminosäuren wird die Untersuchungsmethode für die Umsatzbestimmung von Gesamtkörperprotein herangezogen. Die Höhe der retenierten Markersubstanz, welche nicht nach einer bestimmten Zeit als harnpflichtiges Endprodukt detektiert wird, gilt als Maß des anabolen Proteinstoffwechsels, der Gesamtkörperproteinsyntheserate. Dabei ergeben sich Unterschiede welches Endprodukt (Harnstoff oder Ammoniak) verwendet wird. In der Theorie kann jedes Endprodukt genutzt werden, die Menge von ^{15}N im Stoffwechselfpool zu repräsentieren, jedoch nur im Falle seiner Synthese auf derselben Seite, wie die der Proteinsynthese. Beide Endprodukte entsprechen nicht diesem Kriterium, da Harnstoff in der Leber aus Aminosäuren, und Ammoniak in den Nieren vorwiegend aus der Vorläufersubstanz Glutamin entsteht. Da der Ursprung von ^{15}N -Ammoniak weniger bekannt ist, wird meist Harnstoff als Endprodukt herangezogen (Matthews & Bier 1983).

4.1.6 Kreatinin

Die Sensitivität des Muskelproteinstoffwechsels auf inadäquate Protein- und Aminosäurezufuhr zu reagieren, führte dazu, einen zuverlässigen biochemischen Indikator der Skelettmuskelgröße und metabolischen Status der Muskulatur zu suchen (Young et al. 1990b). Als ein Ausscheidungsprodukt des Muskelenergiestoffwechsels hat sich Kreatinin als günstig erwiesen. Es entsteht aus nicht-enzymatischer Dehydrierung von Kreatin und Kreatinphosphat in konstanten Raten von 1,5-2 %. Etwa 98 % des gesamten Kreatin und Kreatinphosphat befindet sich in der Skelettmuskulatur. Aufgrund des konstanten Abbaus zu Kreatinin und keiner weiteren Verstoffwechslung repräsentiert die renale Kreatininausscheidungsrate daher den Gesamtkörperkreatininpool und damit die Gesamtkörperskelettmuskelmasse. Folglich besteht eine Korrelation zwischen Fettfreimasse FFM, Körperzellmasse KZM (body cell mass, BCM) und Kreatininausscheidungsrate (Forbes & Bruining 1976). In massiv adipösen Patienten dagegen unterschätzt die Kreatininausscheidungsrate die FFM nach ⁴⁰K-Zählungen (Forbes & Bruining 1976, Brown et al. 1983).

In der Muskulatur des Menschen sind etwa 45 % der gesamten Körperproteinmasse lokalisiert (Waterlow et al. 1978a). Eine Ausscheidung von etwa 1 g Kreatinin/Tag entsprechen etwa 18-20 kg Muskelmasse. Somit liegt die durchschnittlich zu erwartende Kreatininausscheidung (Kreatinin-Koeffizient) bei etwa 18 mg Kreatinin/kg KG bei Frauen (16-22 mg) und 23 mg Kreatinin/kg KG bei Männer (20-26 mg). Die gemessene Kreatininausscheidung in Prozent der optimalen Kreatininausscheidung wird als nützlicher Indikator der Skelettmuskelmasse bei klinischen Formen der Protein-Mangelernährung herangezogen (McMahon & Bistrian 1990).

Der Kreatinin-Höhen-Index (CHI) ist definiert durch das Verhältnis von renaler 24 h-Ausscheidung einer Person in mg und der zu erwartenden ausgeschiedenen Menge einer Normalperson gleicher Größe. Hierzu wurden Referenz-Tabellen für die Interpretation der Werte erstellt. Eine leichte Körperproteindepletion gibt ein CHI von 60-80 % wieder, ein schwerer Mangel an Skelettmuskelmasse bei 40-60 % (McMahon & Bistrian 1990, Leweling 1995 S 16, Behrendt 1999).

Vor Messungen ist kreatin- und kreatininfreie, aber proteinadäquate Nahrung erforderlich, was die Ausscheidungsrate um 20-30 % senkt. Sie kann aufgrund von täglichen intraindividuellen Variationen um 10-25 % schwanken, weshalb mindestens eine dreimalige Sammlung des 24h-Urins gefordert wird (Forbes & Bruining 1976). Auch dann liegt eine diurnale Variabilität von 4-8 % vor (Roubenoff & Kehayias 1991). Die Bestimmung erfolgt besser enzymatisch, als mit Jaffe-Methode, da die Messergebnisse von Ketonkörpern und Vitaminen verfälscht werden. Dennoch sind mit Serienmessungen gute

ernährungstherapeutische Verlaufskontrollen möglich, nicht jedoch bei Einzelbestimmungen des Kreatinin-Höhen-Index (Leweling 1995 S 16).

Die Höhe der Kreatininausscheidung ist abhängig von Alter und Geschlecht, Körpertemperatur, Blut- und Urin-pH, intrazelluläre Kreatin- und Kreatinphosphat-Konzentration und Menstruation (Walser 1987). Unabhängig von der Skelettmuskelmasse reduziert sich die Ausscheidung bei mangelnder Beanspruchung (z.B. Bettlägrigkeit) aufgrund von reduziertem Energiewechsel und Kreatinphosphatkonzentration der Muskulatur (Weisner 1979 in Kienzle 1990). Im Postaggressionsstoffwechsel können kurzfristig höhere Kreatininausscheidungen erfolgen, ohne die Abnahme von Körperzellmasse festzustellen (McMahon & Bistran 1990).

Während des Fastens können die Kreatininausscheidungsraten kurzfristig erhöht sein, die vermutlich auf höhere Kreatin-Umsatzraten zurückzuführen sind (Waterlow et al. 1972 in Waterlow et al. 1978). Auch kann die Einschränkung der Kreatininclearance (Kc) mit Rückgang der glomerulären Filtrationsrate von etwa 50 % bei einer Flüssigkeitszufuhr unterhalb von 2 l/d zu einem Serumanstieg um etwa 40 % führen (Schulz & Schräpler 1977, Kling 1978).

Es ist zu beachten, dass der CHI zur Bestimmung der Muskelmasse herangezogen werden kann, aber keine Aussage über die tatsächlichen quantitativen Proteinverluste macht. Dies belegt folgende Untersuchung von Garlick et al. (1980). Zwei Gruppen erhielten für drei Wochen eine VLED, jeweils mit und ohne Proteinzufuhr. Die proteinfreie VLED-Gruppe erzielte eine renale Kreatininabnahme um 17 %, entsprechend einer Abnahme der Skelettmuskelmasse um 17 %. Unter der Voraussetzung konstanter Abnahme, also 0,8 %/d, macht dies einen N-Verlust von etwa 4 g N/d aus. Während der proteinhaltigen VLED verlief die renale Kreatininabnahme in gleicher Höhe, jedoch fiel der Netto-N-Verlust deutlich geringer aus. Als Gründe wurde eine verzögerte Nahrungskreatinfreisetzung, die bis zu 2 Tagen dauern kann, vermutet und weiter müssen N-Verluste nicht aus der Muskulatur stammen (Garlick et al. 1980). Untersuchungen an Ratten legen nahe, dass die initialen N-Verluste unter protein- oder energiedefizitärer Nahrung viszerale Organe entstammen (Addis et al. 1936, Waterlow & Stephen 1969, Garlick et al. 1975).

4.1.7 3-Methyl-Histidin (3-MH)

3-MH ist Bestandteil von myofibrillärem Aktin und Myosin und wird bei post-translationaler Methylierung von Histidinresten vorwiegend in der Skelettmuskelproteinolyse freigesetzt. Abb. 3 S 29 zeigt schematisch, dass 3-MH nicht reutilisiert oder verstoffwechselt wird. Infolgedessen kann der Theorie nach, die renale Ausscheidung den myofibrillären Proteinabbau und die Skelettmuskelmasse anzeigen (Young & Munro 1978). Der Vorteil gegenüber Kreatininbestimmungen liegt in geringeren intraindividuellen Schwankungen und

der präziseren Analytik. Der intraindividuelle Variationskoeffizient wird mit 3-10 % angesetzt (Roubenoff & Kehayias 1991). In Gesunden ist die Korrelation zu FFM höher als Kreatininbestimmung (Leweling 1995 S 17), und im Vergleich mit computertomographischer Skelettmuskelmassenbestimmung in normalgewichtigen, männlichen Probanden liegt ein Korrelationsfaktor, $r = 0,88$ vor (Wang et al. 1998). Auch hier ist vollständiges Sammeln von Urin und vorhergehend fleischfreie Kost notwendig.

Da Skelettmuskelproteinabbauraten schwerer zu bestimmen sind als Syntheseraten, wurde die 3-MH-Methode zunächst enthusiastisch aufgenommen (Rennie & Millward 1983). Jedoch ist der Wert der Aussagekraft umstritten, da 3-MH nicht ausschließlich aus der Aktin-Myosin-Degradation des Skelettmuskels erfolgt. In jeder Körperzelle befindet sich Aktin, mit deutlich höheren Umsatzraten als myofibrilläres Protein. Die ausschließlich auf den Skelettmuskelabbau bezogene Aussage erscheint somit schwierig (Rennie & Millward 1983). Die Datenmenge unter verschiedenen Populationen sind bisher gering, sodass Referenztabellen schwer zu erstellen sind.

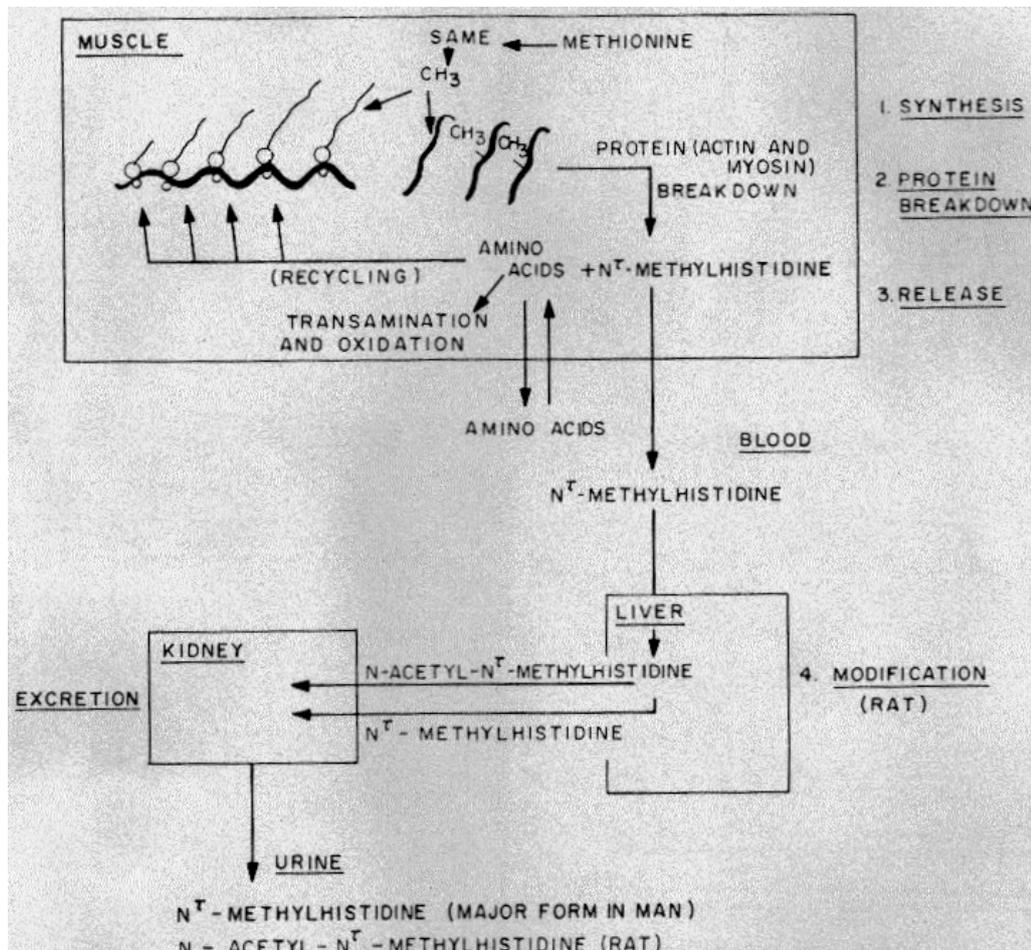


Abb. 3: Schema 3-Methyl-Histidin, Stoffwechsel und Ausscheidung
(Wildenthal 1980 S 275)

Die meisten 3-MH-Studien dienen zur Erforschung von Regulation und Mechanismen im Muskelproteinumsatz unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Situationen

und weniger im Focus veränderter Protein- und AS-Zufuhr (Übersicht in Rennie & Millward 1983). Der Skelettmuskelproteinumsatz reagiert sensitiv auf Stress, weshalb die Werte, aufgrund von erhöhten Muskelproteinabbauraten auch unter depletierten Patienten erhöht sein können. So liegen höhere Werte im Postaggressionsstoffwechsel und Fieber vor. Auch während einer Nulldiät können sich die Werte leicht erhöhen (Wechsler 1984), was zum Teil auf erhöhte Umsatzraten in der frühen Fastenphase zurückführbar ist. Sehr niedrige Ausscheidungen fand man bei Kindern mit PEM (Young & Munro 1978). Trotz der Limitierungen kann bei ungestressten, fastenden Patienten die 3-MH-Ausscheidung als grober Indikator der Abbauraten von myofibrillären Körperprotein herangezogen werden, und damit den Adaptationsgrad anzeigen. Nicht aber die Skelettmuskelmasse (Hoffer & Forse 1990).

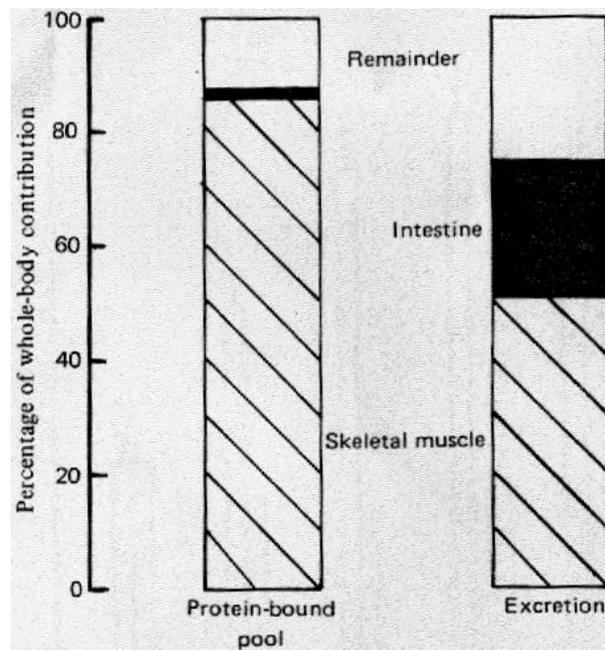


Abb. 4: Poolgröße von proteingebundenen 3-MH und tägliche Ausscheidungsrate in adulten Ratten (Rennie & Millward 1983)

In hungernden Ratten erfolgt ein Anstieg der 3-MH-Exkretion aufgrund einer erhöhten 3-MH-Produktion im Bereich des GIT und nicht des Skelettmuskels (Cotellesa et al. 1983). Isotopenmarker-Studien an Ratten in Abb. 4 zeigen im Skelettmuskel geringe 3-MH-Umsatzraten, sodass der Anteil an der gesamten 3-MH-Ausscheidung bei etwa 50 % liegt. Etwa 15 % des Gesamtkörper-3-MH-Pool in der Ratte liegen in Haut und GIT (Goodman et al. 1980). Obwohl der intestinale 3-HM-Pool lediglich 2 % des Gesamtkörperpools ausmacht, geht er aufgrund eines rund 20fach höheren Umsatzes mit 20-30 % in die Ausscheidung ein. Nach Rennie & Millward (1983) ist zu erwarten, dass Muskelzelltypen, wie Haut, Gefäße, Lunge und nicht-Muskel, aktinhaltige Zellen weitere 20-30 % der 3-MH-Exkretion ausmachen. Neuere Untersuchungen am Menschen belegen, dass lediglich 75 % der renalen 3-MH-Ausscheidung aus dem Skelettmuskelstoffwechsel stammt (Lukaski 1997). Somit bleibt zu prüfen, ob im Menschen ein Anstieg der renalen 3-MH-Ausscheidung nach Fastenbeginn

auf erhöhten Muskelproteinabbau, oder vermehrten Zellabbau in Haut und GIT zurückzuführen ist. Der Vergleich von 3-MH-Bilanzuntersuchungen an humanen Beinmuskeln in-vivo mit renalen 3-MH-Ausscheidungen zeigen Diskrepanzen zwischen Ausscheidung und Skelettmuskelproteindegradation. Lediglich arteriovenöse Unterschiedsmessungen von 3-MH, beispielsweise von der Beinmuskulatur, liefern zuverlässige Daten über den Status der Skelettmuskulatur (Rennie & Millward 1983).

4.2 Physikalische Bestimmungen der Körperzusammensetzung

Die Zielsetzung der medizinischen Behandlung adipöser Patienten ist die Gewichtsreduktion bis hin zu einer adäquaten Körperzusammensetzung. Die individuelle, maximale Fastendauer ist u. a. von Größe und Verhältnis der Energie- und Proteinreservoirs abhängig (s. Kap. 5.3 S 54). Dabei kann eine genaue Bestimmung der Körperzusammensetzung die therapeutische Sicherheit von Fastenkuren erhöhen. Berücksichtigt werden Grad der Abnormität vor der Therapie, Masse und Zusammensetzung des verlorenen Gewebes während der Therapie, und Abweichung der Körperzusammensetzung vom Idealkörpergewicht nach der Therapie.

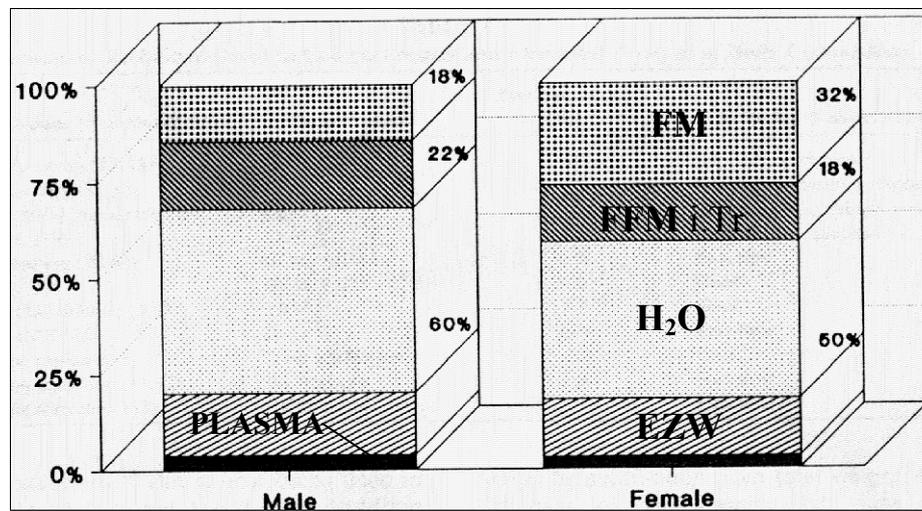
Die quantitative Bestimmung der Körperzusammensetzung ist schwierig zu bewerkstelligen, weil viele der herkömmlichen Methoden nur indirekte Kompartimentsbestimmungen erlauben. Indirekte Methoden basieren auf der theoretischen Annahme einer konstanten Zusammensetzung von FFM, die meist an gesunden, normalgewichtigen Menschen und Kadavern überprüft wurden. Aber im Falle adipöser Patienten liegen die Bestandteile der FFM (H₂O, Mineralien, Protein, Glycogen) keineswegs in konstanten Verhältnissen vor. So führt die Annahme fixer Werte zu unzuverlässigen Ergebnissen (Heymsfield & Waki 1991). Die Schwierigkeit, Validität und Genauigkeit von Messmethoden zu prüfen, liegt zum Teil daran, keine Methode als sicheren Standard akzeptieren zu können (Siwek et al. 1987).

Im COMA-Report von 1987 wurde die Notwendigkeit betont, genauere Änderungen im Körperproteingehalt bestimmen zu können. Seither wuchs das wissenschaftliche Interesse an diesem Fachgebiet (Kreitzman 1992). Es entstanden präzisere Messmethoden, die nicht den Limitierungen der theoretischen Voraussetzungen im Zweikompartiment-Modell unterliegen (Heymsfield & Waki 1991). Untersuchungen der Veränderungen in der Körperzusammensetzung vor und nach einer Gewichtsreduktion mit VLED stellten beträchtliche Unterschiede zwischen verschiedenen indirekten Bestimmungsmethoden (Garrow 1978 in Siwek et al. 1987, Van der Kooy et al. 1992) und direkten Methoden der Bestimmung einzelner Bestandteile fest (Übersicht in Kreitzman 1992).

Bis in die 1970er hinein verliefen die einzigen Methoden zur Erfassung der relativen Anteile eines Gewichtsverlustes über indirekte Methoden (hydrodensitometrische Dichte, Gesamtkörperkalium TBK, Gesamtkörperwasser TBW) oder rechnerisch über kumulative Netto-N-Bilanzen. Indirekte Methoden variieren in Sensitivität, theoretischen

Vorraussetzungen und Validität und messen nur einen Bestandteil eines Kompartiments. Meist sind sie für Athleten, Ältere, Kinder, Schwangere und Adipöse ungeeignet. Die Genauigkeit der Bestimmungen sinkt von direkten zu doppelt-indirekten Methoden ab. Doppelt indirekte Methoden basieren auf statistische Beziehungen eines gegebenen Parameters und Daten indirekter Methoden. Ein Beispiel sind die statistischen Beziehungen zwischen Hautfaltendickenmessung und densitometrischer Körperfettmasse (Leweling 1995 S 3).

Vergleichende Messungen mit präziseren, direkten Methoden (z.B. in-vivo-Neutronenaktivierungsanalyse) ergaben, dass die Ungenauigkeit von Messergebnissen indirekter Techniken mit dem Grad der Fettsucht steigt (Kreitzman 1992, Van der Kooy et al. 1992). So erreichen FM-Bestimmungen mittels Densitometrie, Anthropometrie oder BIA-



Messung einen Fehler von über 20 % (Roubenoff & Kehayias 1991).

Abb. 5: Körperkompartimentierung normalgewichtiger Männer und Frauen
(FM = Fettmasse, EZW = Extrazellulärwasser, FFM = Fettfreie Masse,
FFM i.Tr. = FFM - H₂O - EZW; Roubenoff & Kehayias 1991)

Abb. 5 verdeutlicht geschlechtsspezifische Unterschiede. Frauen besitzen eine größere FM, während Männer eine größere FFM haben.

Das Körpergewicht und Bodymass-Index BMI im Einkompartimentmodell ist als Maß für das Körperenergie depot und seiner Zusammensetzung nur bedingt geeignet. Ein hohes Körpergewicht (BMI >25 kg/m²) kann aus zuviel Fettgewebe, hoher Muskelmasse, schwerem Knochenbau oder vermehrter Flüssigkeitseinlagerung resultieren (Leweling 1995 S 4). Dennoch ist der BMI zur Bestimmung des Ernährungszustandes ein klinisch relevanter Parameter, der zu wenig Beachtung erfährt (Behrendt 1999 S 19). So konnten Windsor & Hill (1988) in Krankenhauspatienten nach 10 % KG-Verlust erhöhte postoperative Risiken feststellen.

Im **Zwei-Kompartimentmodell** ($KG = FFM + FM$) erfolgt die Bestimmung der FFM mittels Gesamtkörperwasser (TBW) und Hydrodensitometrie (Leweling 1995 S 10). Die Methoden beruhen auf der Annahme, dass FFM etwa 73,2 % Wasser, 20,5 % Protein und etwa 7 % restliche Bestandteile enthält. Das Körperwasser setzt sich zusammen aus Extrazellulärwasser (EZW) und Intrazellulärwasser (IZW). Die FFM korreliert mit Gesamtkörperprotein und Skelettmuskelmasse und Kreatinin/Höhen-Index. Ferner korreliert sie positiv mit der Schilddrüsengröße (Wesche u.a. 1998).

Die FFM ist im klinischen Alltag ein wichtiger Parameter, denn sie korreliert mit der Immunkompetenz, dem funktionellen Status und der Überlebenswahrscheinlichkeit (Roubenoff & Kehayias 1991). Longitudinale Kohorten-Studien zeigen, dass in gesunden Menschen zwischen 30 und 80 Jahren ein FFM-Verlust von etwa 20 % Teil des natürlichen Alterungsprozesses ist (Übersicht in Roubenoff & Kehayias 1991).

Die FFM von Übergewichtigen im Fasten hat keinen konstanten Wasser- und Kaliumgehalt und Körperdichte. Der Körperwassergehalt ist erhöht und kann intra- und extrazellulär interindividuell stark variieren (Waki et al. 1991, van der Kooy et al. 1992). Die Kaliumkonzentration in der FFM kann intraindividuell variieren. Nach Waki et al. (1991) ist die Rekalibrierung von indirekten Bestimmungsmethoden, die von Flüssigkeitsverteilungen beeinflusst werden, vor allem unter Adipösen erforderlich.

Auch die Zusammensetzung von Fettgewebe kann erheblich variieren. Der Gehalt an Fettmasse variiert zwischen 62-91 % und an Wasser zwischen 11-21 %. Die Referenzwerte sind 80 % Fett, Wasser 15 % und Protein 5 % (Snyder et al. 1975 in Siwek et al. 1987). Wechsler (1984) gibt im Normalgewichtigen folgende Fettgewebeanteile an: 79 % Fett, 18 % Wasser, 3 % Protein. Bei adipösen Patienten hingegen: 84 % Fett, 14 % Wasser und 2 % Protein.

Das **Drei-Kompartimentmodell** unterscheidet die FFM, bzw. die Magermasse (LBM) in Körperzellmasse (KZM) und Extrazellulärmasse (EZM). Im Gegensatz zur FFM schließt die LBM Membranlipide mit ein. Die KZM umfasst alle sauerstoffverbrauchenden, kaliumreichen, glukoseoxidierenden Zellen von Muskulatur, Fettgewebe, Eingeweide, ZNS, Blut, Knorpel, Knochen, Sehnen und schließt IZW mit ein. Während die EZM die fettfreie, interzelluläre Stütz- und Bindegewebsmasse (Knochen, Sehnen, Basalmembrane, Ligamente, EZW) darstellt. Sie ist Teil der Grundsubstanz, oder extrazellulären Matrix des Grundregulationssystems nach Pischinger (Heine 1991 S 25ff).

Der Anteil KZM zu FFM variiert mit Alter, FM und Geschlecht unabhängig voneinander (Gallagher et al. 1996) und scheint entgegen theoretischen Annahmen im Fasten adipöser Patienten nicht konstant zu bleiben (Waki et al. 1991, Roubenoff & Kehayias 1991). Die Messung von Gesamtkörperkalium (TBK) erlaubt die Bestimmung von KZM. Verringerte intrazelluläre Kaliumkonzentrationen konnten in hungernden Ratten gezeigt werden (Pichard

et al. 1991), aber nicht in Trauma- und Sepsispatienten mit hohen Körpergewichtsverlusten und Zelldehydratationen (Finn et al. 1996).

Das **Mehr-Kompartimentmodell** stellt die fortschrittlichste Entwicklung dar (Wang et al. 1992). Die Messung ex-vivo, wie auch in-vivo einzelner Kompartimente, wie Protein, Mineralien, Fett und Wasser ist extrem komplex, teuer und zeitaufwendig (Heymsfield & Waki 1991). Infolgedessen liegen bisher nur wenige Studien vor, die die Kompartimentveränderungen im Fasten untersuchen. Der Mineralienanteil ist mittels Absorptiometrieverfahren (dual photon, DPA oder dual x-ray, DXA) bestimmbar, während das Körperfett über Gesamtkohlenstoff (total body carbon, TBC) mittels Neutron inelastic scattering analysiert werden kann. Die in-vivo Neutronenaktivierungsanalyse leistet die direkte Bestimmung von Stickstoff, u.a Mineralien (Roubenoff & Kehayias 1991).

Skelettmuskulatur: Der Verlust von FFM, bzw. KZM mit zunehmenden Alter oder bei konsumierenden Krankheiten wird Sarcopenia genannt und schließt einen Skelettmuskelmassenverlust mit ein. Trotz zahlreicher Fortschritte auf dem Gebiet der Körperzusammensetzung fehlt es bislang an einfachen und direkten Bestimmungsmethoden der Skelettmuskelmasse (Lukaski 1997). Jüngste Bestrebungen erproben die quantitative Skelettmuskelmassenanalyse der oberen und unteren Extremitäten mittels appendicularer BIA-Messungen zu bestimmen (Tan et al. 1997, Heymsfield et al. 1998). Da sie noch in der Erprobungsphase liegen, fehlen bislang Validitätsprüfungen an adipösen Patienten. Daneben erlauben bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT) oder Magnetresonanz (MR) partielle Massenbestimmungen einer oder mehrerer Skelettmuskulariale. Die hohen Kosten (MR) und nicht unerhebliche ionisierende Strahlenbelastung bei größeren Flächen limitieren die breitere Anwendung (Roubenoff & Kehayias 1991).

4.2.1 Gesamtkörperkalium TBK nach ^{40}K -Zählung

Die Körperzellmasse KZM hat je nach Bestimmungsmethode in gesunden, normalgewichtigen Menschen eine intrazelluläre Kaliumkonzentration von 130-160 mmol/l und enthält 95-98 % des gesamten Körperkaliums (Cohn et al. 1983). Der Kaliumgehalt pro kg FFM beträgt in Männern etwa 62-69 mmol, in Frauen etwa 55-63 mmol und variiert mit Adipositas und Skelettmuskelmasse. Das stabile ^{40}K -Isotop liegt im konstanten Verhältniss von 0,012 % des gesamten Kaliums vor und ist über eine in-vivo Ganzkörperzählung bestimmbar (Leweling 1995 S 8). Einen Nachteil stellt die relativ teure und aufwendige Apparatur dar, die nur wenigen Forschungszentren vorbehalten ist. Nach Korrektur für Körpergröße und Kaliumverteilung liegt in gesunden, normalgewichtigen Personen der Variationskoeffizient VC bei etwa 1 %, die Präzision und Genauigkeit bei etwa 3 % (Vaswani et al. 1983, Roubenoff & Kehayias 1991). Die Reliabilität und Sensitivität von ^{40}K -Zählungen zur

Bestimmung der absoluten und relativen Veränderung von KZM ist besser als die Gesamtkörperstickstoffbestimmung mittels IVNAA (Cohn et al. 1983).

In adipösen Patienten verändern sich die absoluten und relativen Zahlen von extrazellulärem und intrazellulärem Wasser (EZW/IZW). Demzufolge ändern sich intra- u. interindividuell erheblich die Verhältnisse zwischen EZW/IZW, TBK/FFM und TBW/FFM (Waki et al. 1991). Kritisiert wurde die Validität bei Adipositaspatienten, da hier die Skelettmuskelmasse einen geringeren Anteil an der FFM hat (Colt et al. 1981). Infolgedessen vermuten die Autoren eine geringere intrazelluläre Kaliumkonzentration innerhalb des überschüssigen Gewebes.

Die seit den 1960ern durchgeführte ^{40}K -Gesamtkörperkaliummessung wurde oft zur Bestimmung der Zusammensetzung des Gewichtsverlustes herangezogen. Dazu sind zahlreiche Studien über FFM-Verluste unter variierenden Fastenprogrammen veröffentlicht worden (Drenick et al. 1964, Benoit et al. 1965, Drenick et al. 1966a). Bis zu diesem Zeitpunkt erfolgten die Messungen jedoch noch ohne Korrekturfaktoren für die Charakteristika adipöser Körper (Drenick et al. 1966a, Forbes & Welle 1983). Einer der ersten Studien zur Erfassung der Körperzusammensetzung während des Fastens mit rekalierten ^{40}K -Zählungen erfolgte in Runcie & Hilditch (1974). Sie erreichten inklusive Statistik- und Kalibrierungsfehler eine Standardabweichung von 4 %.

Lange Zeit wurde jedoch nicht berücksichtigt, dass der Verlust von etwa 450 g Glykogen zu einer Kaliumabnahme von etwa 180-200 mmol K^+ führt (Kreitzman et al. 1992), da Kalium mit 0,45 mmol K^+ /g Glykogen gebunden ist (Patrick 1977). Bei einer theoretischen Annahme von 60 mmol K^+ /kg FFM (Männer, norm: 66 mmol/kg FFM) und fast vollständiger Glykogendepletion im frühen Fastenverlauf, bedeutet dies einen Fehler von etwa 3,5 kg FFM (Kreitzman 1992, Kreitzman et al. 1992).

4.2.2 Gesamtkörperstickstoff TBN nach IVNAA

Die in-vivo-Neutronenaktivierungsanalyse (IVNAA) erlaubt die Quantifizierung einzelner chemischer Elemente und stellt die fortschrittlichste Technik dar, um Gesamtkörperstickstoff (total body nitrogen, TBN) direkt zu ermitteln. Die Präzision der Scanning-Technik erlaubt die genauere Referenzermittlung älterer Methoden (z.B. TBK). Da die Präzision mit Zunahme der radioaktiven Belastung der Probanden steigt, liegen infolgedessen große Schwankungen im Variationskoeffizienten von 3-10 % vor (Übersicht in Roubenoff & Kehayias 1991). Die Methode und apparative Technik ist der ^{40}K -Zählung ähnlich, jedoch werden N-Elemente mittels prompter γ -Neutronenaktivierung in einen (^{15}N)-Isotopenzustand gebracht. Die charakteristische Energiebandausstrahlung wird anschließend gemessen (Siwek et al. 1984 in Siwek et al. 1987).

Das direkte Bestimmungsverfahren eliminiert die inhärenten Probleme von N-Bilanzstudien, die in klinischer und analytisch-methodischer Hinsicht unzuverlässig erscheinen (Gelfand & Hendler 1989). Die TBN-Methode erlaubt eine Aussage über die Zusammensetzung der FFM, gibt jedoch keine Informationen über das Verteilungsmuster von Wasser, Protein und Mineralien innerhalb oder zwischen Organen wieder. Nachteile stellen die aufwendigen und teuren Apparaturen dar, die nur wenigen Forschungszentren vorbehalten sind (Deurenberg 1994 S 83). Die TBN-Methode wurde bisher an normalgewichtigen humanen Kadavern nach chemischen Analysen validiert und erreicht eine Genauigkeit von etwa $\pm 5 \%$ und Variationskoeffizient $VC \pm 2,5 \%$, entsprechend in Zahlen etwa 60 g Stickstoff (Knight et al. 1986). Die Brookhaven-Apparatur nach Cohn et al. (1983b) gibt eine Genauigkeit und Präzision von $\pm 3 \%$ an. Siwek et al. (1987) geben in ihren Untersuchungen in adipösen Patienten einen VC von 7 % an.

Das Verhältnis TBK/TBN ist im normalgewichtigen Gesunden konstant, jedoch in kachektischen Patienten verringert (Cohn et al. 1983).

4.2.3 Bioelektrische Impedanzanalyse BIA

Die bioelektrische Impedanzanalyse ist eine verbreitete Methode zur indirekten Erfassung der Körperzusammensetzung. Sie bietet eine Reihe von Vorteilen gegenüber anderen Methoden aufgrund der einfachen, schnellen, und nichtinvasiven Anwendung, sowie geringen Kosten der portablen Apparatur (Hendel et al. 1996a, Pirlich u.a. 1999). Die Methode basiert auf dem Zusammenhang zwischen Wechselstromwiderstand und Körperflüssigkeitsgehalt. Aufgrund der theoretischen Voraussetzung eines konstanten Wassergehaltes von FFM, kann indirekt auf die Fettmasse geschlossen werden. Neuere Fortentwicklungen der BIA (Multifrequenz-BIA) erlauben zusätzlich eine weitere Kompartimentierung der FFM in Körperzellmasse (KZM) und Extrazellulärmasse (EZM). Das Verhältnis EZM/KZM kennzeichnet Störungen im Wasserhaushalt (Pirlich u. a. 1999).

Um die vorhandenen alters-, geschlechts- und gewichtsspezifischen Unterschiede zu berücksichtigen, wurden zahlreiche Gleichungen entwickelt. Andererseits stellt die Validierung von BIA ein Problem dar, da die Referenzmethoden ihrerseits limitierenden theoretischen Voraussetzungen und methodischen Fehlern unterliegen. Anlass zur Kritik bieten auch Validierungsuntersuchungen, die die statistischen Übereinstimmungen mit Referenzmethoden überprüfen (Pirlich u.a. 1999). Während einer Gewichtsreduktion kann die BIA Änderungen der FFM nur unzureichend errechnen (Übersicht in Forbes et al. 1992, van der Kooy u.a. 1994), vermutlich aufgrund von Umverteilungen im extra- und intrazellulären Wassergehalt (Heymsfield et al. 1991). Einfügen des Körpergewichtsverlustes in die rechnerische Formel, könnten nach Forbes et al. (1992) Änderungen der FFM besser

analysieren. Beachtet werden sollte auch der Zeitpunkt der Messungen, da initiale Glykogen- und Wasserverluste die Werte verfälschen können (Deurenberg et al. 1989). Zudem liegen in adipösen Patienten teils erhebliche interindividuelle Variationen in Wassergehalt und -verteilung der FFM (Waki et al. 1991) und in der Fettverteilung vor (Pirlich u.a. 1999).

Ein Vergleich von mehreren BIA-Gleichungen und Referenzmethoden zur Ermittlung von FFM-Änderungen stellte fest, dass die meisten BIA-Berechnungen die FFM-Verluste gegenüber Densitometrie und TBW überschätzen (van der Kooy et al. 1992). Ein weiterer Vergleich von 11 prediktiven BIA-Gleichungen mit TBK-Bestimmung und Photonenspektrometrie (DXA) zeigte eine generelle Überschätzung der FFM vor und nach der Gewichtsreduktion (Hendel et al. 1996b). Nach Meinung der Autoren sind die meisten BIA-Verfahren nicht geeignet, im Adipösen eine Vorhersage der statischen Körperzusammensetzung zu leisten. Lediglich die signifikante Veränderung der Impedanz (R) kann eine qualitative Aussage über Verlust oder Gewinn von FFM machen, ohne jedoch zu quantifizieren (Hendel et al. 1996b). Dagegen erzielte Gray (1988) an 6 adipösen Patientinnen unter Nulldiät verglichen mit TBW nach Gesamtkörperwasserbestimmung kongruente BIA-Ergebnisse. Lediglich in einer massiv adipösen Patientin ($\text{BMI} = 67 \text{ kg/m}^2$) bestanden große Abweichungen. In mangelernährten AIDS-Patienten dagegen können ausreichend präzise BIA-Bestimmungen absolute und relative Veränderungen von FFM und KZM aufzeigen (Übersicht in Pirlich u.a. 1999). Hier wäre der Nutzen für normalgewichtigen FASTER zu prüfen.

Im Lauf der Evolution hat der Mensch biologische Charakteristika entwickelt, die auch Bedeutung in der Ernährung haben. Auswanderungen in das ökologische System der Savanne und größere Variationen im Energiegehalt der Nahrungsquellen (z.B. Fleisch), die jedoch in weiteren Entfernungen lagen, führten zu verbesserten Anpassungsstrategien des Stoffwechsels an die unregelmäßige Nahrungsaufnahme (Payne 1985 S 73). Der häufige Nahrungsmangel zu allen Zeiten der Menschheit wirkte selektiv auf die genetische Entwicklung und bildete komplexe, hochregulative Enzymsysteme im Energie- und Proteinstoffwechsel aus. Somit waren Individuen begünstigt, die in Zeiten des Überflusses größere Energiespeicher in Form von Fettgewebe akkumulierten. Im besonderen gilt das für Frauen, da chronischer Nahrungsmangel die Fertilität, sowie die Frucht- und Säuglingsentwicklung stören kann (Übersicht in Brown 1993).

Zahlreiche Einflüsse, die zu unterschiedlichen Reaktionen in Konzentration, Gehalt und Umsatzrate (engl.: turnover) bestimmter Körperproteine führen können, ergeben ein kompliziertes Bild. Häufig können Reaktionen innerhalb und zwischen Geweben und Organen variieren. Beispielsweise führen Proteinverluste in der Wachstumssituation unterernährter Kinder zu unterschiedlichen Depletionsmustern bestimmter Gewebe- und Zellproteine (Waterlow et al. 1978 S 1). Daneben ändern sich die relativen Beiträge der einzelnen Organe und Gewebe zum gesamten Proteinumsatz im menschlichen Körper mit Alter, Geschlecht, ethnischer Gruppe und Ernährungszustand. Auch pathologische Stoffwechsellagen bei schwerer Adipositas oder Diabetes mellitus und Adaptationen an veränderte Ernährungssituationen beeinflussen das dynamische Geschehen (Young et al. 1985).

Um Veränderungen im menschlichen N-Haushalt in physiologisch-pathologischer Hinsicht beurteilen zu wollen, ist die Darstellung einiger Zusammenhänge von Stickstoff im Körper, vorwiegend als Protein und Aminosäuren, notwendig. Dabei ist zweckdienlich, die zahlreichen Funktionen der Körperproteine im Organismus zwischen einer stofflichen Funktion (Enzyme, Hormone, Immunität, Stütz- und Gerüstprotein, u.a.) und einer energetischen Funktion (Energiereserven, Gluko- und Ketogenese) zu unterscheiden. Unter energierestrictiven Nahrungsbedingungen gewinnt die energetische Funktion an Bedeutung, während der obligate, minimale N-Bedarf weiter fortbesteht. In manchen Fällen kann der Körperproteinbestand die maximale Dauer einer Fastentherapie bestimmen (Le Maho et al. 1988, Cherel et al. 1992) (s. Kap. 5.2.2 S 51). In Normalgewichtigen ist der Fettmassenanteil in der Körperzusammensetzung der limitierende Faktor (Elia 1994) (s. Kap. 5.3.1 S 55).

In den folgenden Kap. 5.1 und 5.2 werden grundlegende Prinzipien und Regulationen des Energie- und Proteinstoffwechsels im Fasten beschrieben. Unterschiede zwischen adipöse und

normalgewichtige Körper, sowie daran anknüpfende Implikationen folgen in Kap. 5.3. Verschiedene Adaptationsmechanismen in Kap. 5.4, 5.5 und 5.6 führen zu einer Ökonomisierung im Protein- und Energiehaushalt. Die quantitative und qualitative N-Verteilung im Körperproteinbestand erfolgt in den Kap. 5.7 und 5.8. Der selektive Körperproteinabbau wird in Kap. 5.9 beschrieben. Hier werden Körperproteine der Skelettmuskulatur, der Leber und des gastrointestinalen Traktes (GIT) behandelt. Die Funktion leukozyitärer Körperproteine ist von immunologisch-diagnostischer Bedeutung. Plasmaproteine, mit ihren zahlreichen stofflichen Funktionen, können infolge geringer Halbwertszeiten (HWZ) und Syntheseort in der Leber für die Beurteilung des Proteinstatus von Bedeutung sein. Myokardiale Körperproteine müssen aufgrund der spezifischen Komplexität des Herzorgans ausgespart werden und finden nur ergänzend Erwähnung. Die Kenntnisse eines spezifisch-selektiven Körperprotein- und Zellabbaus in Kap. 5.9.2 resultieren aus jüngeren Ergebnissen und könnten für zukünftige Forschung bemerkenswerte Impulse geben. Zum besseren Verständnis einiger Zusammenhänge im N-Haushalt finden sich in Kap. 10 komplexere Abbildungen.

5.1 Regulation im Protein- und Energiehaushalt

Die Antwort des Stoffwechsels auf akute, gemeinsame Restriktionen in Energie- und Proteinzufuhr repräsentiert das Zusammenwirken von hormonellen Reaktionen, Substratmobilisierungen, Enzymadaptationen und eines veränderten Brennstoffgebrauchs im Intermediärstoffwechsel. Drei Brennstoffe (Protein, Kohlenhydrat, Fett) leisten im dynamischen Wechselspiel die Brennstoffhomöostase zur Energiebedarfsdeckung, mit Citratzyklus als zentrales, intermediäres System zur ATP-Gewinnung und Substratlieferung für diverse Biosynthesen (Owen et al. 1998).

Die Bedeutung der Proteine hat zu metabolischen und endokrinen Regulationssystemen geführt, die der Regulierung der Aminosäuren- und Glucoseoxidation nach der Protein- oder KH-Aufnahme eine weitaus höhere Priorität zukommen lässt, als etwa der Fett- und Energiebilanz. Gleiches gilt für die Beibehaltung relativ stabiler Glucose- und Proteinreservoirs (Flatt & Blackburn 1974, Young et al. 1991). Die bisher nicht vollständig bekannten Regulations- und Kontrollmechanismen verhindern ein energieintensives Aufbauen größerer Proteinreserven, vermutlich weil Proteinsynthesen im Vergleich zur Fettsynthese ineffizienter sind. ATP und GTP sind direkt beteiligt am Auf- und Abbau von Körperprotein (Garrow & James 1998 S 127). Zudem bedeutet die Bildung von mRNA und post-translationale Modifikationen eine zusätzliche Steigerung im Protein- u. Energieumsatz (Young et al. 1991).

Die Ökonomik im N-Haushalt ist im Wesentlichen eine Leistung der Reutilisierung von Aminosäuren (AS). Dies zeigt sich in der durchschnittlichen, täglich aufgenommenen Proteinmenge von etwa 50-100 g, entsprechend etwa einem Drittel vom täglichen AS-Pool-Umsatz (Waterlow & Stephen 1981). Im Vergleich zum Gesamtkörperproteingehalt von etwa 11 kg/70 kg KG (Wang et al. 1992) und zum Verhältnis der am Gesamtumsatz beteiligten Körperproteinmasse von etwa 6 kg, ist die täglich aufgenommene Proteinzufuhr relativ niedrig (Waterlow et al. 1978).

Ungeklärt scheinen die Regulationsmechanismen eines veränderlichen und verringerten Proteinanteils (Pcal%) am Energieverbrauch (Elia 1994), die bei Adipösen schon lange beobachtet und in jüngster Zeit von Owen und Kollegen (1998) bestätigt wurden. Vermutlich spielen erhöhte Plasmakonzentrationen energiereicher Substrate, wie freie Fettsäuren, Triglyceriden, Aminosäuren, Glucose und Ketonkörper eine entscheidende Rolle (Lowell & Goodman 1987, Nair et al. 1988).

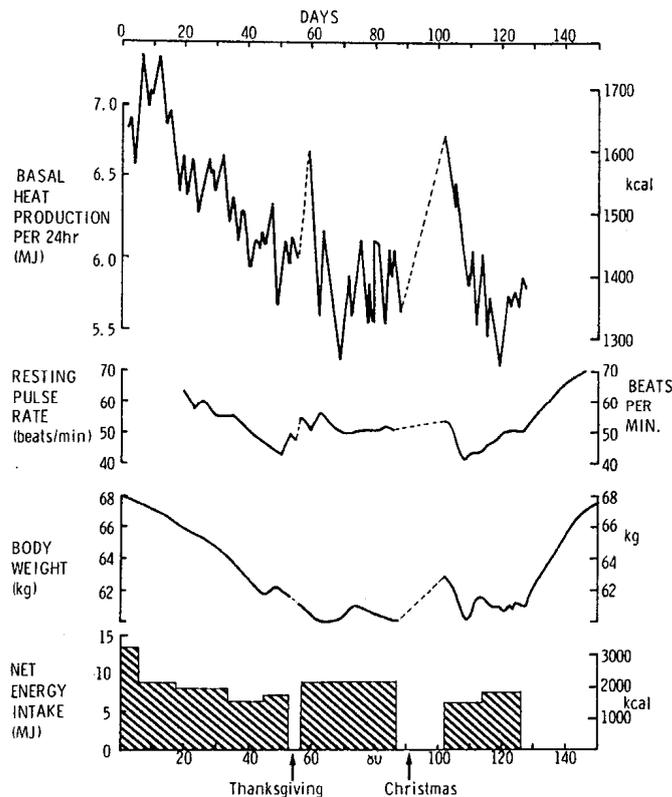
5.1.1 Wechselwirkungen im Energie- und Proteinstoffwechsel

Die Restriktion der Nahrungsenergie hat im Organismus weitreichende Stoffwechseladaptionen zur Folge, die mit dem Proteinstoffwechsel in einer komplexen und bisher gänzlich unerfassten Weise wechselwirken (Young & Marchini 1990, Owen et al. 1998). Die komplexen Interaktionen zwischen Protein und Energie in Stoffwechsel und Ernährung sind heute auf Ebene der ernährungsphysiologischen Bedarfsforschung ein Diskussionsthema (Young et al. 1991, Millward 1994). Hier stellt die Bedeutung der Energiezufuhr die Vergleichbarkeit von N-Bilanz-Studien vor unlösbaren Problemen. Weiter differenzierende Methoden, wie etwa Isotopendilutionsverfahren werden herangezogen und ergeben neue Empfehlungen. Ein Beispiel sind die neueren AS-Bedarfsempfehlungen aus den Forschungslabors des MIT (Massachusetts institute of technology) in den U.S.A. (Young et al. 1991). Veränderte oder pathologische Stoffwechsellagen, etwa im Alter, in der Adipositas oder Diabetes mellitus erhöhen die Unkenntnis und stellen herkömmliche Bedarfsempfehlungen in Frage (Dorè 1982, Garrow 1989, Young et al. 1991, Millward 1994).

5.1.1.1 Grundumsatz

Schon lange bekannt ist die Senkung im Energieverbrauch, bzw. im Grundumsatz (GU) im Fasten. Dies wurde von Benedict (1919) an einer größeren Probandenzahl untersucht. Abb. 6

zeigt die Effekte einer kalorienreduzierten Kost auf den GU (bei Benedict „basal heat production“) und Körpergewicht im Verlauf von drei Monaten mit 10 %igen Gewichtsverlust. Die zu Beginn hohe Abnahme im GU von etwa 5-15 % repräsentiert eine Abnahme in der Stoffwechselaktivität der FFM. Die Reduktion im GU erfolgt innerhalb der ersten beiden Wochen, vorwiegend reguliert durch Katecholamin- und Schilddrüsenhormone (Welle 1995). Die weitere GU-Abnahme beruht auf Verlusten von metabolisch aktiver FFM (Waterlow 1986, Shetty 1990) und fällt proportional zur Gewichtsabnahme (Prentice et al. 1991). Folglich setzt sich die Abnahme im GU aus zwei Faktoren zusammen. Einerseits eine verringerte Stoffwechselaktivität bei konstanter FFM und andererseits eine absolute Abnahme von FFM, bzw. KZM.



Fasten

(Elias 1994)

Abb. 6: Grundumsatz und Körpergewicht von 34 normalen Männer unter restriktiver Nahrungszufuhr, unterbrochen an Feiertagen (Benedict et al. 1919 S 83)

Obwohl verlängertes Nulldiät-Fasten nach 4 Wochen zu einer absoluten Reduktion von etwa 20-30 % im GU führt (Übersicht in Elia 1994), liegt in den ersten zwei Tagen eine leichte Erhöhung im GU vor. Abb. 7 zeigt einen vorübergehenden Anstieg im Ruhe-Energieverbrauch anhand von einigen klassischen Studien und Arbeiten neueren Datums. In der sog. ersten Fastenphase (s. Kap. 5.2.1 S 48) variiert der Anstieg im GU zwischen 5-15 % über den erwarteten Nüchtern-Werten. Der GU-Anstieg erfolgt vermutlich aufgrund eines

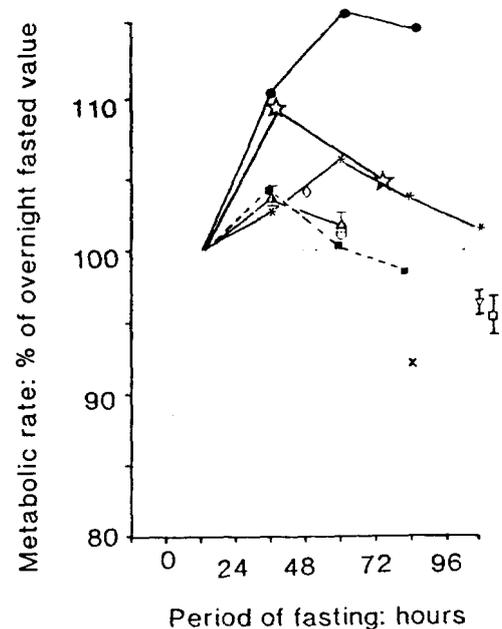


Abb. 7: Ruhe-Energieverbrauch im frühen Nulldiät-

höheren Energiebedarfs in Form von ATP und setzt sich aus mehreren Faktoren zusammen: einer gesteigerten Gluconeogenese (Felig et al. 1969), Triglycerid-Fettsäuren-Zyklus, etwa 1-2 % vom GU (Übersicht in Elia 1994), Protein-Aminosäuren-Zyklus in den ersten drei Tagen (Nair et al. 1987). Acetyl-CoA-Ketonkörper-Zyklus, da die Leber aus Acetyl-CoA (AcCoA) Ketonkörper synthetisiert, während andere Organe (Hirn, Muskulatur, u.a.) die Ketonkörper vor der Oxidation in den Citratzyklus in AcCoA konvertiert. Hier liegt der geschätzte Anteil am GU bei etwa 1-2 %. Zusätzlich bestehen Energieverluste in Form von Ketonkörper, die über Atem (Aceton) und Harn (3-Hydroxybutyrat, Acetoacetat und Aceton) ausgeschieden werden. Im frühen Fasten normalgewichtiger macht das etwa 3 % am GU aus, etwas geringer in Adipösen (Übersicht in Elia 1994).

5.1.1.2 Energieverbrauch im Proteinhaushalt

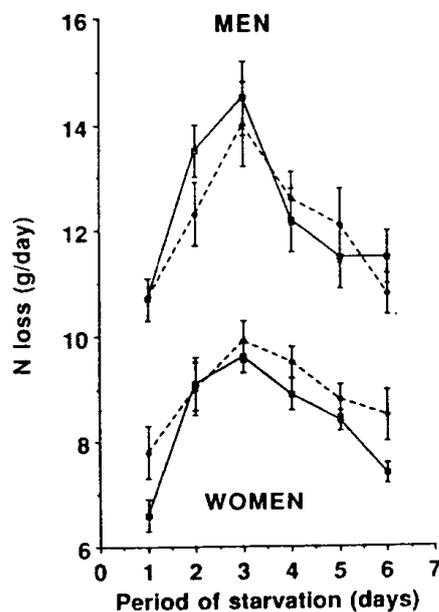
Proteinumsatz (Synthese und Degradation) und Substratzyklen im N-Stoffwechsel sind energieabhängige Prozesse, die in direktem Bezug zu den beobachteten Veränderungen im Grundumsatz stehen. Die quantitativen Angaben zu den einzelnen Schritten können bisher lediglich geschätzt werden (Young et al. 1991). Faktorielle Berechnungen der Energiekosten einzelner biochemischer Schritte im Proteinumsatz (Aminosäuren/Protein-Zyklus) ergaben einen etwa 10-15 %igen Anteil am Grundumsatz (Übersicht in Jackson 1985 S 122). Das Verhältnis GU/FFM sinkt um etwa 15 %, was auf eine höhere Energieeffizienz schließen lässt (Fricker et al. 1991). Die wichtigsten ATP- und GTP-abhängigen Prozesse im Proteinstoffwechsel und Aminosäurehomöostase (nach Young et al. 1991):

1. **Protein-Umsatz:** - Formation des Initiationskomplexes - Peptidbindung Synthesen -
Proteinabbau (Ubiquitin-abhängig; Ubiquitin-unabhängig) -
Autophagozytose
(Sequestration, lysosomale Protonenpumpe)
2. **RNA-Umsatz:** - rRNA, tRNA, mRNA
3. **Aminosäuren-Transport**
4. **Regulation und Signalübertragung:** - reversible Phosphorylierung, Enzyme, Faktoren
-
GTP-GDP-Austausch-Proteine - Signaltransduktionen - Ionen-Pumpen und
Kanäle - ATP-abhängige Hitzeschockproteine - Protein-Translokation
5. **Stickstoff-Haushalt:** - Glutamat-Glutamin-Zyklus - Glucose-Alanin-Zyklus -
Harnstoff-
Zyklus

5.1.1.3 N-Ausscheidung und Proteinhaushalt

Auch die Proteinoxidation, ausgedrückt über die renale Gesamtausscheidungsrate von Stickstoff, sinkt im verlängerten Fasten kontinuierlich ab. Deutlich zeigt Abb. 8 am Beispiel adipöser und normalgewichtiger Frauen und Männer neben geschlechtsspezifischen Unterschieden jedoch eine vorübergehend erhöhte N-Ausscheidung innerhalb der ersten Tage. Glukoneogenese und erhöhte Oxidation freier Aminosäuren bedingen den transienten Anstieg der N-Ausscheidung (Übersicht Elia 1994). Noch sind keine signifikanten körperrgewichtabhängigen Differenzen zu beobachten. Diese kommen erst im weiteren Fastenverlauf zum Tragen. Die Zusammensetzung von Harnstickstoff im progredienten Fastenverlauf ist in Abb. 24 S 142 aufgeführt. Der Rückgang von Harnstoff aus hepatischer Glukoneogenese bei gleichzeitigem Anstieg von Ammoniumion (NH_4^+) zeigt die Verlagerung der Glukoneogenese auf die Nieren (Abb. 22 S 140). Die renale Glukoneogenese über Glutamin, von allen freien Aminosäuren mit der größten Konzentration in Blut und Muskulatur, gewinnt im späteren Fastenverlauf den größten Anteil an der gesamten renalen N-Ausscheidung (Owen et al. 1998). Die anderen Bestandteile variieren nur unwesentlich. Sie sind mengenmäßig unbedeutend und lediglich klinisch-diagnostisch von Bedeutung.

Abb. 8: Änderungen renaler N-Ausscheidung in adipösen und



normalen Gruppen im Verlauf von 6 Tagen Nulldiät

(--Linie = Normal; - -Linie = Adipöse, n = jeweils
Daten in Göschke et al.

12;
1975)

5.1.2 Proteinumsatz

Es sind zahlreiche Studien über Effekte restriktiver Energiezufuhr und Dynamik im Gesamtkörperproteinumsatz durchgeführt worden (z.B. Millward et al. 1976, Steffee et al. 1976, Pencharz et al. 1980, Hoffer et al. 1984, 1990, Gougeon et al. 1995).

Zwei Studien veranschaulichen in Tab. 4 die Komplexität zwischen Energie- und Proteinstoffwechsel und zeigen prinzipielle Unterschiede im Kurzzeitfasten (3 Tage Nulldiät) normalgewichtiger und Langzeitfasten (21 Tage Nulldiät) adipöser Probanden. Der Gesamtkörperproteinumsatz ist von isotoopenmarkiertem Leuzin angezeigt. Die Bereitstellung glukogener Aminosäuren aus gesteigerter Proteolyse und anschließender Oxidation führt zu einer gesteigerten N-Ausscheidung in Form von Harnstoff als Endprodukt. Das charakteristische Ansteigen gilt für Normalgewichtige und Adipöse gleichermaßen. Jedoch im Langzeitfasten zeigen Adipöse eine größere Abnahme der Umsatzraten im Gesamtkörperprotein, was letztendlich in geringeren N-Ausscheidungen nachweisbar wird.

Tab. 4: Leuzinkinetik unter Nulldiät bei Normalgewichtigen und Adipösen
(Young et al. 1991)

	Normal ^a	Adipös ^b
Fastendauer in Tagen	3	21
Leuzinkinetik		
Flux (Proteolyse)	↑31 %	↓31 %
Oxidation	↑46 %	keine Änderung
Synthese	↑28 %	↓38 %
3-Methylhistidinexkretion	—	↓28 %

^a aus Nair et al. 1987; ^b aus Hoffer & Forse 1990
prozentuale Veränderungen von Werten vor Fastenbeginn
(↑ = Anstieg; ↓ = Abnahme; --- nicht gemessen)

5.1.3 Adaptation in der Körperproteinverteilung

Tierexperimentelle Studien mit unterschiedlichem Nährstoffverhältnis in Protein und Energie (P/E) und variierenden absoluten Mengen demonstrieren die teils unverständlichen Relationen zwischen Nährstoffzusammensetzung, Körperprotein und -zusammensetzung.

Ratten entwickeln bei einer Nahrungszufuhr mit geringem P/E-ratio und ad libitum Fütterung eine Hypoalbuminämie. Es folgt eine „Dysadaptation“ im Sinne einer Proteindepletion viszeraler Organe (Leber, GIT), nicht aber der Skelettmuskulatur, deren Proteingehalt in einigen Fällen zunimmt. Dagegen erzielt die Fütterung im gleichen P/E-Verhältnis, jedoch nur 50 % der ad libitum Menge eine Proteindepletion der Muskulatur, nicht aber der Leber. Auch liegt keine so große Hypoalbuminämie, wie in den dysadaptierten, ad libitum-gefütterten

Ratten vor. Beide Gruppen zeigen nur geringe FFM-Unterschiede, jedoch beträchtliche Umverteilungen der Körperproteine (Waterlow et al. 1978 S 635, Übersicht in Lunn & Austin 1983). Unklar bleibt dabei, ob die Daten auf den Menschen übertragbar sind.

5.1.4 Hormonregulation

Restriktionen in Nahrungsenergie und -protein ändern die Hormonkomposition im Blut. Dabei ist das Spektrum und Ausmaß eines veränderten Hormonprofils veränderlich. So ist das Hormonprofil bei chronischer PEM von der akuten Fastensituation zu unterscheiden (Benjamin 1989). Zirkulierende Hormone regulieren maßgeblich die Stoffwechseladaption. Schilddrüsenhormone, Katecholamine, Insulin, Glukagon, Glukokorticoide, Wachstumshormone u.a. stimulieren oder inhibieren vielfach Reaktionen im Energie- und Proteinstoffwechsel. Sie werden in der Regel als „anabol“ oder „katabol“ qualifiziert. Jedoch können einige Hormone, teils konzentrationsabhängig, unterschiedliche Reaktionen auf Proteinsynthesen in verschiedenen Geweben haben (DeFeo et al. 1993). Das Beispiel Hyperthyreose zeigt, wie Herz und Niere an Größe und Proteingehalt zunehmen, während die Skelettmuskulatur atrophiert (Leatham 1965 S 356).

Insulin, ein anaboles Protein, fördert die AS-Aufnahme in die Muskulatur, stimuliert somit indirekt Proteinsyntheseraten und hemmt direkt den Skelettmuskelproteinabbau (Gelfand & Barrett 1986). Mit Absinken des Glucosespiegels sinkt im frühen Fasten die zirkulierende Insulinkonzentration ab und die Abbauraten steigen an. Im späteren Fastenverlauf hemmen Mechanismen die proteolytischen Effekte eines reduzierten Insulinspiegels (Lit. bei McMahon & Bistran 1990). Verzweigtkettige Aminosäuren (VKAS), vor allem Leuzin, fördern über insulinäre Mechanismen die AS-Aufnahme in die Muskulatur und stimulieren somit die Muskelproteinsynthese. Ein Protein und/oder Energiemangel reduziert die Insulinfreisetzung und somit die Netto-Proteinsynthese.

Glukagon fördert die Aufnahme glucogener AS in die Leber und steigert die Aktivität des gluconeogenen Enzymsystems. Nach 60 Stunden Nulldiät ist die Konzentration um das 2-Fache angestiegen. Obwohl hohe Glukagonkonzentrationen - in-vitro - die Muskelproteinsynthese hemmen kann, ist bisher kein Effekt unter physiologischen Bedingungen beobachtet worden. Wichtiger ist das Insulin/Glukagon-Verhältnis (Waterlow et al. 1978).

Insulin und Glukagon regulieren die Glucose- und AS-Homöostase. Dabei löst das wechselnde Hormonverhältnis im Fasten (niedriger Insulinspiegel und vorübergehend erhöhter Glukagonspiegel) die Umstellung im Energiewechsel aus. Es werden Glucose, Aminosäuren und Triglyceride (freie Fettsäuren und Glycerin) aus den Energiedepots mobilisiert (Flatt & Blackburn 1974).

Kortisol, ein Korticosteroid, wirkt insulinantagonistisch und damit katabol. Es vermittelt die Senkung der Proteinsynthese und stimuliert direkt den ubiquitären nichtlysosomalen Proteinabbau im Muskel (Wing & Goldberg 1993). Im Fasten ist der zeitabhängige Verlauf des Kortisolspiegels unter nicht-pathologischen Bedingungen zunächst leicht erhöht, und unterstützt damit die Freisetzung glucogener Aminosäuren. Im weiteren Fastenverlauf nimmt die Plasmakonzentration bis unterhalb des Ausgangspunktes ab. Individuelle, modulierende Verläufe sind bei pathologisch veränderten Kortisolspiegeln beobachtet worden. So erfolgt bei erhöhtem Kortisolspiegel gleich eine Abnahme (Huether 1999). Dagegen kann im unfreiwilligen Hungerstress und bei schwerer Protein-Energie-Malnutrition (PEM) der Kortisolspiegel erhöht bleiben (Hauner 1995 S 205).

Katecholamine, Adrenalin und Noradrenalin, gelten gemeinsam mit Glucagon und Kortisol als katabole Stresshormone. Sie fördern die Substratbereitstellungen (AS aus Proteolyse, Triglyceride aus Lipolyse) und die renale Gluconeogenese (Stumvoll 1998). Im verlängerten Fasten sinkt die Katecholaminkonzentration im Blut. Sie kann aber in der frühen Fastenphase um das 2-Fache erhöht sein (Carlson et al. 1994). Vermutlich auch um die Folgen natriuretischer Diurese, welche in Blutdruckabfall resultiert, aufzufangen (Welle 1995).

Schilddrüsenhormone, Thyroxin (T4) und vor allem freies Trijodthyronin (T3), sind unter Nulldiät (Young et al. 1973) oder VLED (Young & Munro 1978) reduziert und senken die Proteinsynthese (Waterlow 1986) und den lysosomalen Muskelproteinabbau (Young & Munro 1980).

Somatomedine (Somatotropin) sind im Plasmaspiegel verringert durch geringe Proteinzufuhr, verminderten Insulinspiegel und/oder erhöhte Kortisolspiegel. Hierdurch wird die Skelettmuskelproteinsynthese vermindert (Hauner 1995 S 205).

Wachstumshormon (GH) steigt im Normalgewichtigen um das 6-Fache an und stimuliert die Lipolyse (Carlson et al. 1994).

Abb. 9 S 47 zeigt die schematische Zusammenfassung der wichtigsten Effekte einer Nahrungsenergierestriktion auf Hormone und Substrate während restriktiver Nahrungsenergiezufuhr.

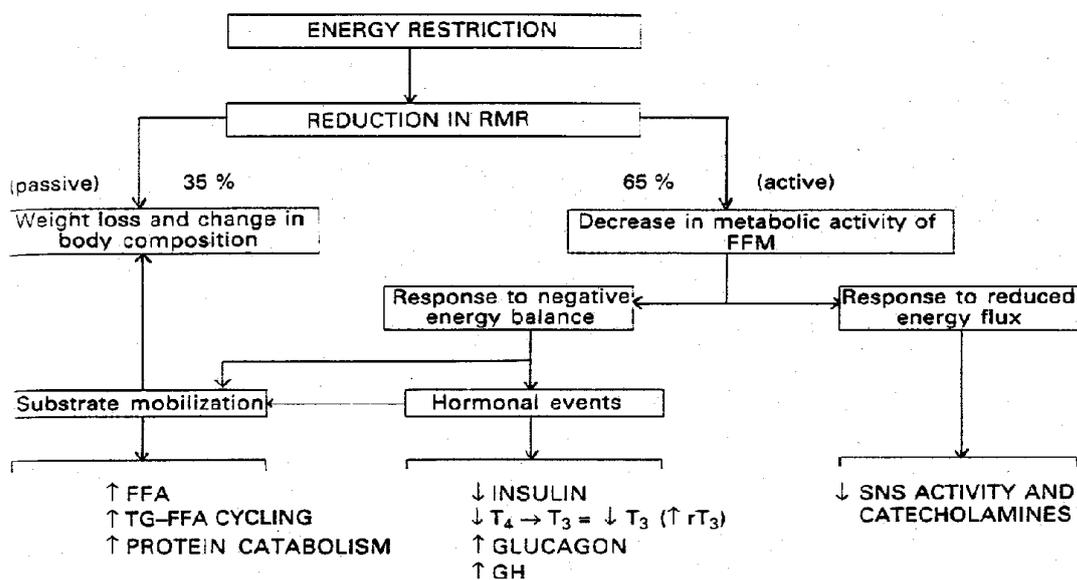


Abb. 9: Einfluss restriktiver Nahrungsenergiezufuhr auf Nüchtern-Ruheumsatz (resting metabolic rate, RMR), FFM, Substratmobilisierung und Hormonprofil (Shetty 1990)

5.2 Stickstoff und Energiehaushalt

Die wichtigste Aufgabe des Stoffwechsels besteht in der Homöostase des Blut-Glucose-Spiegels, um die Versorgung glucosepflichtiger Gewebe (ZNS, Erythrozyten, Knochen- und Nierenmark) zu gewährleisten. Die freigesetzten Fettsäuren können nicht in Glucose umgewandelt werden, weil aus Acetyl-CoA kein Pyruvat entstehen kann und der Glycerinanteil der Triacylglycerine nicht genügend Glucose liefert. Deshalb müssen glucogene Aminosäuren aus dem Proteinabbau zur Gluconeogenese herangezogen werden. Zudem liefern Aminosäuren im verlängerten Fasten C4-Körper aus der Aminosäureoxidation die wichtigsten Zwischenprodukte des Citratzyklus (s. Abb. 21 S 139) (Owen et al. 1998). Die

Erhaltung des Körperproteins, deren größtes Reservoir die Skelettmuskulatur darstellt und grundlegend für Fortbewegung und Nahrungssuche ist, stellt eine weitere wichtige Aufgabe der Stoffwechsellumstellungen dar. Dies geschieht durch Verlagerung der Energielieferanten von Glucose auf Fettsäuren und Ketonkörper. Die entscheidenden Stoffwechselfvorgänge sind Triacylglycerinfreisetzung im Fettgewebe (Lipolyse) und Gluconeogenese in Leber und Nieren (Cahill 1976). Die wichtigste Substratumstellung ist die Bildung großer Mengen Ketonkörper (Acetoacetat, 3-Hydroxybutyrat). Nach drei Tagen deckt das Gehirn etwa ein Drittel seines Energiebedarfs durch Ketonkörper. Nach mehreren Wochen ist die Umstellung beendet und das Gehirn benötigt pro Tag dann lediglich 40-60 g Glucose, anstelle von obligaten 100-140 g zu Beginn. Dies stellt den wichtigsten, indirekten Proteinsparmechanismus dar. Jetzt liegt der tägliche Proteinabbau bei etwa 15-20 g/d, vorher bei etwa 75-100 g/d (Cahill 1976).

Im Muskel stoppt die Fettsäureoxidation die Umwandlung von Pyruvat zu Acetyl-CoA. Pyruvat, Lactat und Alanin werden deshalb zur Leber transportiert und in Glucose umgewandelt. Der katabole Muskelstoffwechsel setzt vorwiegend Alanin und Glutamin als N-haltige Energiesubstrate frei, die in Leber (Alanin) und Niere (Glutamin) deaminiert werden (Abb. 22 S 140). Die α -Aminogruppen werden als Harnstoff und Ammoniak renal ausgeschieden und die Kohlenstoffskelette als Substrate für Citratzyklus und Gluconeogenese verwendet.

5.2.1 Drei Phasen im Fastenstoffwechsel

Die Aufteilung des Fastengeschehens in mehrere Phasen begann früh und ist unterschiedlich charakterisierbar. Beispielsweise unternahm Günther (1930) die klinisch-physiologische Unterteilung in drei Stadien des Fastens: 1. Stadium: ein bis drei Tage des Hungergefühls; 2. Stadium der physiologischen Kompensation, kein Hungergefühl; 3. Stadium der pathologischen Inanition (Günter S 37 1930). Abb. 10 S 50 zeigt den charakteristischen Ablauf der Energiesubstratumstellungen und in Tab. 5 S 51 sind Substratumsätze von verschiedenen Organen gezeigt.

Qualitativ sind die biochemisch-physiologischen Beziehungen für viele Spezies gleich (Robin 1988, Le Ninan et al. 1988, Belkhou et al. 1991). Sie können, charakterisiert nach relativen Änderungen im täglichen Körpergewichtsverlust, in drei Phasen unterschieden werden:

1. Phase: hohe Gewichtsverlusten infolge rascher Elektrolyt-, Wasser- und Proteinverluste. Im Fasten verliert der Körper Stickstoff nach der Freisetzung aus Amino- und Amidradikalen, deren Ursprung von Aminosäuren aus Protein und aminogenen Nicht-Proteinen stammen. Die Aminosäurenkarbonskelette (Abb. 21 S 139) werden direkt im Citratzyklus oxidiert oder

indirekt nach der Konversion zu Glucose (Gluconeogenese), das anschließend im Citratzyklus verstoffwechselt wird. Die Nieren leiten die N-Endprodukte (Abb. 22 S 140) in den Harn in Form von Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Ammoniumion (NH_4^+) und geringe Mengen anderer Bestandteile (Owen et al. 1969). Harnstoff und NH_4^+ repräsentieren die Hauptbestandteile der katabolen aminogenen Energie. Nach einigen Tagen nimmt absolut und relativ die renale Harnstoffmenge ab und NH_4^+ gewinnt relativ an Bedeutung. Im späteren Fastenverlauf (Phase 2) ist NH_4^+ der renale Hauptanteil von N-Endprodukten und steht in Beziehung zu Ketonurie (Sapir et al. 1972). Der tägliche Glucosebedarf von etwa 150-200 g wird vorwiegend aus Glycogenolyse bereitgestellt, die nach ein bis zwei Tagen erschöpft ist. Langsam steigt die Gluconeogenese in Leber und Niere an und erreicht das Maximum in der ersten Woche. Präkursoren der Lebergluconeogenese sind zu 50 % Lactat und Pyruvat aus Muskel- und Erythrozytenglykolyse, 25 % Glycerin aus Triglyceride und 25 % Alanin aus Muskelproteolyse (Übersicht in Carlson et al. 1994). Renale Präkursoren sind Lactat, Glycerin und Glutamin aus Muskelproteolyse. Die Gluconeogenese erfolgt zu 75 % in Leber und 25 % in Nieren (Stumvoll 1998). Eine gesteigerte Proteolyse in Leber und Muskulatur liefert die glukogenen Aminosäuren.

2. Phase: Plateau- oder Proteinsparphase: Körpergewichtsverluste sinkt und verbleibt annähernd konstant. Nach Verbrauch der Glykogenspeicher werden verstärkt freie Fettsäuren (FFS) lipolytisch freigesetzt. Die Ketonkörpersynthese, Hydroxybutyrat ($\beta\text{-OHB}^-$) und Acetoacetat (AcAc^-), steigt an. Die Umstellung der Energiesubstratverwertung auf FFS und Ketonkörper verläuft proportional zu ihrer Konzentration im Blut an (Wick & Drury 1941 in Dietze u.a. 1980) und hemmt Glykolyse und Glucoseoxidation (Randle et al. 1963). Hyperketonämie und Ketonurie erfordern die renale Neutralisation der Ketosäuren durch äquivalenten kationischen Austausch mittels NH_4^+ , Sulfat- und Phosphat-Anionen und reguliert somit den azidotischen Säuren-Basen-Haushalt. Wechselwirkungen zwischen Glucose-, AS- und Fett-Oxidation resultieren in eine bevorzugte Verbrennung von FFS, AcAc^- und $\beta\text{-OHB}^-$ als Hauptenergielieferanten mitochondrialer Zellen im Körper. Jedoch blockieren FFS und Ketonkörper die AS- und Glucose-Oxidation nicht vollständig, da sie als Acetyl-CoA in den Citratzyklus einfließen und ihn nicht allein antreiben können (Randle et al. 1963, Owen et al. 1967). Durch die Gluconeogenese kommt es zu einem zusätzlichen Mangel an Oxalacetat, das wichtig für die Einschleusung von Acetyl-CoA in den Citratzyklus ist. Da der Citratzyklus neben der ATP-Gewinnung auch wichtige Zwischenprodukte für Biosynthesen liefert, kommt es zu weiteren Substratverlusten. In Abb. 21 S 139 werden in anaplerotischen Reaktionen (Auffüllreaktionen) diese Zwischenprodukte durch C4-Körper aminogener Oxidationen (AS-Oxidation) fortwährend aufgefüllt (Owen et al. 1998). Freie Fettsäuren wirken direkt auf den Muskelstoffwechsel. Sie reduzieren die Netto-Muskelproteinolyse und senken die Konzentration kataboler Hormone (Lowell & Goodman 1988). Mit Zunahme der

Ketonkörperverbrennung im Gehirn nimmt die Gluconeogenese in der Spätphase, ab der zweiten Woche, auf 80 g täglich ab. Dann werden etwa 60 % des zerebralen Energiebedarfs über Ketone gedeckt. Die Gluconeogenese erfolgt jetzt zu 50 % in Leber und zu 50 % in den Nieren (Owen et al. 1998).

3. Phase: terminale Phase: Erneuter Anstieg der Körpergewichtsverlusten. Die Fettreservoirs sind entleert. FFS und Ketonkörper im Plasma sinken. Proteolyse ist gesteigert und Kortisonspiegel steigt an (Belkhou et al. 1991). Eine gestiegene Ausscheidung von 3-Methylhistidin repräsentiert die erhöhten Abbauraten von Körperprotein zur Energiebedarfsdeckung (Waterlow et al. 1978, Elia 1994). Der renale Anstieg von N-Ausscheidung wurde früher als prämortaler Vorgang bezeichnet, ist aber in vergleichenden Tierexperimenten ohne Organschäden umkehrbar (Cherel & Le Maho 1991). In massiv adipösen Organismen, die relativ zur FFM, bzw. Körperproteinmasse sehr große Fettspeicher haben, bleibt die charakteristische Phase 3 aus (Leiter & Marliss 1982, Le Maho et al. 1988).

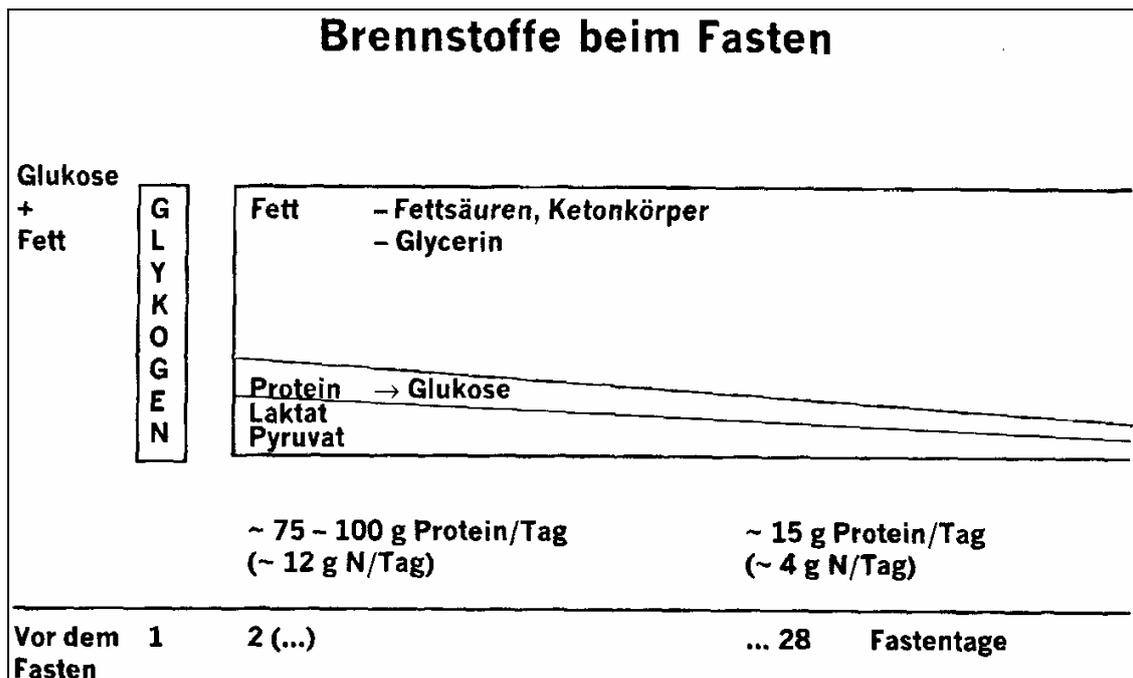


Abb. 10: Energiesubstratumstellung im Energiewechsel
(Lützner & Wilhelmi d T. 1998)

Tab. 5: Energiesubstrate in Organen nach 3 Tagen und 6 Wochen Nulldiät-Fasten (Angaben in g/d; modifiziert nach Cahill 1976 und Owen et al. 1998)

	Organe	Brennstoff	Fasten 3 Tage	Fasten 6 Wochen
	<u>Energieversorgung aus:</u>			
180	Fettgewebe	FFS	180	
150	Leber	Ketonkörper	150	
40		Glucose	130	
20		Glycerol	20	
40		Lactat + Pyruvat	40	
20		Aminosäuren	70	
40	Nieren	Glucose	20	
0	Muskulatur	Glycogen	20	
20		Aminosäuren	75	
	<u>Energieverbrauch von:</u>			
40	Gehirn	Glucose	100	
100		Ketonkörper	50	
20	Leber	Aminosäuren	70	
20	Muskulatur	Aminosäuren	75	
40	Andere Gewebe	Glucose	50	
30		FFS	30	
50		Ketonkörper		100

Eine schematische Darstellung in Abb. 23 S 141 verdeutlicht weiter die Substratbeziehungen im Energiewechsel der Organe.

5.2.2 Terminale Phase

Aus Beobachtungen an saisonal fastenden Tieren, wie etwa dem Königspinguin, ist in der dritten Fastenphase neben einem charakteristischen Anstieg der Gewichtsverlustrate, der N-

Ausscheidung und des Korticosteroidspiegels, auch die lokomotorische (körperliche) Aktivität erhöht (Koubi et al. 1991).

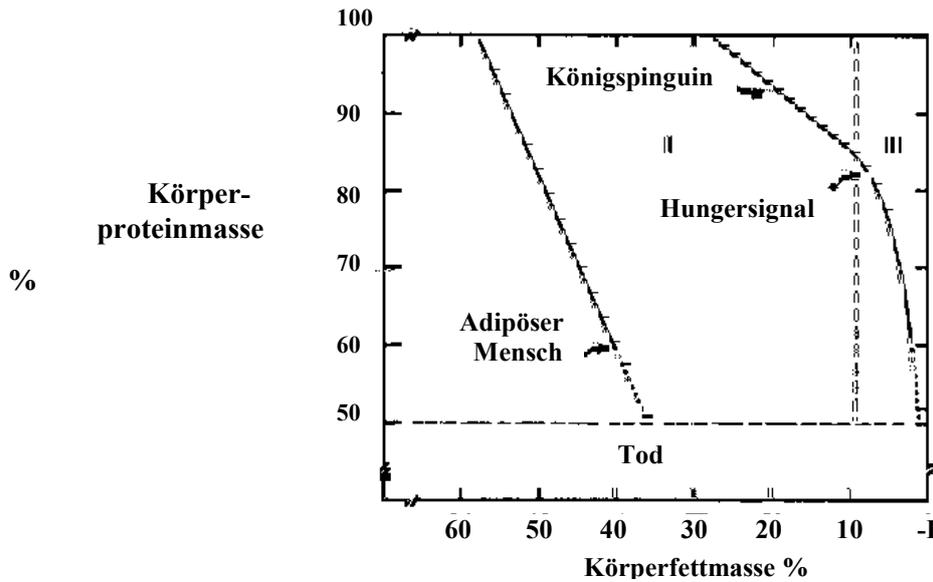
Im kontrollierten Rattenexperiment bestätigen sich die Beobachtungen eines geänderten Verhaltens. Die französische Gruppe um Cherel und Le Maho (1991) konnten in Vögeln (Wachteln, Pinguine) und Säugetieren (Ratten, Hamster) nachweisen, dass die erhöhten N-Ausscheidungen in der Phase 3 keine irreversiblen Schäden infolge einer Proteindepletion provozieren (Robin 1988, Le Ninan et al. 1988, Belkhou et al. 1991). Normalgewichtige Ratten (400 g) hungerten 13 Tage lang und verloren 43 % ihres Körpergewichtes. In der Phase erhöhter Proteolyse (N-Verlust) steigerten sie die lokomotorische Aktivität und nach Wiederaufnahme der Fütterung blieben keine gesundheitlichen Schäden zurück. Die Autoren vermuten, dass das Verhalten und die Reversibilität des Prozesses in der späten Fastenphase Teil physiologischer Adaptation an ausgedehnte Hungerzustände sind (Cherel & Le Maho 1991).

In mageren und moderat adipösen Ratten limitiert die verfügbare FM die maximale Fastenlänge. Bevor eine letale Proteindepletion erreicht wird, verhungern die Tiere an Unterversorgung von Brennstoffsubstraten aus Fettmobilisierung (Cherel et al. 1992).

In Hungerexperimenten mit extrem adipösen Zucker-Ratten konnte der experimentelle Nachweis erbracht werden, dass im adipösen Organismus die maximale Fastendauer von der letalen Depletion der Körperproteinreserven bestimmt wird (Cherel et al. 1992). Zum Todeszeitpunkt waren noch beträchtliche Fettreserven nachweisbar. Infolgedessen blieb das bei hungernden Tieren wichtige Hungersignal in der terminalen Phase des prä-mortalen, renalen N-Anstiegs aus. Es verstarben genetisch determinierte, adipöse Zucker-Ratten nach 57 % Verlust der initialen Proteinmasse und 82 % FM-Verlust. Normalgewichtige Ratten hingegen verstarben nach 29 % Körperproteinverlust und 98 % FM-Verlust (Cherel et al. 1992).

Abb. 11 S 53 zeigt schematisch die Beziehung zwischen prozentualer FM und Körperproteinmasse unter Nulldiät im adipösen Patienten und Königspinguin nach der Hypothese von Le Maho et al. (1988). Nach Meinung der Autoren könnte die Begründung der wenigen tödlichen Vorfälle im therapeutischen Fasten auf unterschiedliche Körperproteinmassen zu Beginn des Fastens zurückgeführt werden. Sie kann nach Forbes & Drenick (1979) zwischen 12 und 18 kg variieren. Die Entwicklung exakter Bestimmungsverfahren der Körperzusammensetzung könnte somit eine kritische Fastendauer vorhersehen und das therapeutische Fasten für Adipöse sicherer machen.

Zu den Experimenten von Cherel und Kollegen (1992) bleibt noch anzumerken, dass genetisch modifizierte Zucker- und ob-gen-Ratten im Vergleich zu übergewichtigen Ratten durch Hyperalimentation keine vergrößerten Körperproteinreserven und FFM haben (Übersicht in Forbes & Welle 1983, Cherel et al. 1992).



**Abb. 11: Beziehung zwischen Körperprotein und FM in
Phasen II und III (Le Maho et al. 1988)**

5.2.3 Minimaler Brennstoffbedarf

In einer aufwendigen Studie untersuchten Owen und Kollegen (1998) erstmals das exakte Zusammenspiel von Protein-, KH- und Fett-Oxidation und ermittelten den minimalen Energiebedarf adipöser Menschen im Fasten (Nulldiät). Zwei Männer und drei Frauen mit einem BMI von 40-58 kg/m² wurden untersucht. Sauerstoffverbrauch und CO₂-Produktionsraten wurden gekoppelt mit Ausscheidungsraten N-haltiger Endprodukte (Harnstoff, NH₄⁺) um absolute und relative Verbrauchsbeträge im Brennstoffgemisch zu bestimmen. Änderung der Fettmasse (FM) und fettfreie Masse (FFM) vor und nach 21 Tagen Nulldiät wurden densitometrisch bestimmt und FFM-Verluste mit N-Ausscheidung relativiert. Phenylacetat zur renalen Elimination von Glutamin (renale Gluconeogenese und NH₄⁺-Ausscheidung !) wurde verabreicht, um Veränderungen auf die Harnzusammensetzung zu untersuchen. Die Daten wurden gekoppelt mit arteriovenösen Katheter-Bilanzstudien von Leber, Nieren und unteren Extremitäten (Skelettmuskulatur). Es wurden die regionalen Netto-Austauschraten von Glucose, Harnstoff, NH₄⁺, Hormone und andere Substrate bestimmt. Mehrere physiologische, anaplerotische Prozesse, die Brennstoffe für die Erhaltung des Citratzyklus bereitstellen, wurden hierbei quantitativ zusammengefasst und

Mindestbedarfzahlen für Protein-, KH- und Fett-Oxidation ermittelt. Die Zahlen gelten für adipöse Menschen.

Ungefähre Beträge minimaler Brennstoffbedarf nach 21tägigem Fasten (Nulldiät) 5 Adipöser Männer und Frauen (nach Owen et al. 1998):

Minimaler Glucosebedarf für Brennstoffhomöostase beträgt etwa 0,5-1,5 g/d/kg KG, bzw. 1-3 g/d/kg FFM. Netto-Gluconeogenese aus Präkursoren etwa 0,2-0,48 g/d/kg KG, bzw. 0,37-0,95 g/d/kg FFM. (AS 15-25 g/d; Glyzerin 18-22 g/d; Aceton 3-11 g/d)

Minimaler Proteinbedarf aus aminogener Oxidation etwa 0,19-0,35 g/d/kg KG, bzw. 0,42-0,62 g/d/kg FFM. Minimaler N-Bedarf etwa 31-57 mg/d/kg KG, bzw. 68-98 mg/d/kg FFM, basierend auf die renale Gesamt-N-Ausscheidung von 4,43-6,9 g/24h am 18. Tag. Prozentualer Proteinanteil (Pcal%) vom Ruhe-Nüchtern-Umsatz (RNU) entspricht somit etwa 7 % bei physiologischem Brennwert von 17,7 kJ/g Protein (4,2 kcal/g). Weitere Abnahme der täglichen N-Ausscheidung im späteren Fastenverlauf (Owen et al. 1969) korreliert vermutlich mit FFM-Verlust (Keys et al 1950).

Die Daten entsprechen den obligatorischen N-Verlusten Normalgewichtiger von 37-60 mg/d/kg KG unter proteinfreier, energieadäquater Nahrungszufuhr (Fürst 1995 S 90).

Oxidation aus Fett: 1,32-1,74 g/d/kg KG, bzw. 2,83-3,13 g/d/kg FFM

Physiologische Untersuchungen mehrerer Tierspezies bestätigen die relativen Verbrauchszahlen unter absoluter Nahrungsrestriktion. Hier lagen die Proteinanteile am Gesamtenergieverbrauch zwischen 3 und 7 % (Robin 1988, Cherel et al. 1992).

5.3 Protein- und Energiehaushalt in Adipösen und Normalgewichtigen

In Kapitel 5.1 und 5.2 wurde gezeigt, dass im verlängerten Fasten der Energieverbrauch, bzw. Grundumsatz (GU) und die N-Verlustraten stark reduziert sind. Die maximale Dauer einer Fastenkur variiert zwischen Adipösen und Normalgewichtigen, die sich in Körperzusammensetzung und Physiologie erheblich unterscheiden. Aus diesem Grund ist es wichtig zu erörtern, bis zu welchem Grad Veränderungen, beispielsweise in der prozentualen Proteinoxidation am GU, von der initialen Körperzusammensetzung abhängig ist. So begann bereits E. Voit (1901) im Jahre 1895 in tierexperimentellen Vergleichstudien, die Beziehungen zwischen Fettmasse, N-Verluste, Körpergewicht und Energieverbrauch zu studieren.

5.3.1 Fettmasse und Überlebensdauer im Fasten

Gemeinsames Kennzeichen von Autopsiestudien an Tieren und Menschen, die an den Folgen von Hunger starben, ist das fast völlige Fehlen von subkutanem und intraabdominalem

Fettgewebe (Übersicht in Keys et al. 1950). Lediglich in Perikard, Zellmembran und ZNS konnten Fette beobachtet werden. Infolgedessen scheint im Normalgewichtigen die absolute Fettspeichermenge die maximale Überlebensdauer zu determinieren. Nach Le Maho et al. (1988) begrenzt im massiv adipösen Patienten der Körperproteinbestand und N-Verlust die maximale Fastendauer. Van Itallie & Yang (1984) untersuchten die Todesfälle unter VLED und fanden eine positive Korrelation zwischen Überlebensdauer und Fettmasse.

In normalgewichtigen Menschen ist der größte Anteil am Gewichtsverlust fettfreie Masse (FFM). Aus Autopsien verhungerner Kriegsoffer ist bekannt, dass FFM-Verluste von etwa über 40 % letal sind (Roubenoff & Kehayias 1991). Die früher allgemeine Auffassung, dass nach etwa 30-50 %igen Gewichtsverlust der Tod eintritt (Günther 1930, Keys et al. 1950), geht auf die klassischen Studien an hungernden Tieren von Chossat (1843) zurück (Chossat 1843 in Elia 1994). Nach den Daten von diversen hungerstreikenden Häftlingen, die kein übergewichtiges Ausgangsgewicht hatten, liegt die maximale Hungerdauer bei etwa 60-70 Tagen (Leiter & Marliss 1982). Fastenrekorde von über einem Jahr haben aber gezeigt, dass Überlebensdauer und die Gewichtsabnahme von der Größe der Fettdepots abhängt.

In Tab. 6 sind Fastenrekorde aufgelistet, die zum Teil medizinisch dokumentiert wurden. Die Gewichtsverluste liegen weit über 50 % in Patient Nr. 7 (Stewart & Fleming 1973) und anderen adipösen Patienten, ohne gesundheitliche Schäden fortzutragen (Forbes 1970, Forbes & Drenick 1979).

Tab. 6: Beispiele extrem langdauernder Nulldiäten adipöser Patienten (Nr.1 nach Bortz et al. 1967; Nr.5 nach Stuart & Fleming 1973; restliche Nr. nach MacFarlan 1991 S 64)

Patient Nr.	Geschlecht	Körpergewicht (KG) in kg				Jahr	Monate Fastendauer
		Beginn	Ende	Verlust	%-Verlust		
1	m	304	91	213	70	1967	23
2	m	636	216	420	66	1979	24
3	m	410	98	312	76	1987	<24
4	m	216	59	157	73	1985	17
5	m	207	82	125	61	1973	13
6	w	262	85	177	68	1951	22
7	w	251	69	182	73	1967	14
			50 	201 	80 		
8	w	200	70	130	65	1973	18

5.3.2 Fettfreie Masse

Es wird weitgehend anerkannt, dass adipöses Gewebe, die übergewichtige Masse, neben Fett und anderen Bestandteilen, auch Protein enthält. Unklar ist jedoch der prozentuale Anteil Protein am Übergewicht. Die Verhältnisangaben variieren zwischen den unterschiedlich durchgeführten Studien. Die meisten Messergebnisse basieren auf Annahmen konstanter

Bestandteile der FFM und liegen bei etwa 25- 35 % FFM am Übergewicht, entsprechend einem Proteinanteil von etwa 4,75-7 % (Forbes & Welle 1983, Webster et al. 1984, Garrow 1985, Murgatroyd & Coward 1989).

Untersuchungen an 80 adipösen Frauen, mit durchschnittlichem Übergewicht von 88 %, bzw. 49 kg, ermittelten im Vergleich zu nicht-adipösen Kontrollgruppen einen durchschnittlichen Überschuss an FFM von 32 % (Foster et al. 1988). Direkte Bestimmungsmethoden der Bestandteile (Wasser, Glykogen, Protein, Mineralien) ergaben einen Überschuss von 24 % FFM, bzw. 4,8 % Protein (Siwek et al. 1987). Die konservativste Schätzung liegt bei etwa 4,75 % Protein am Übergewicht (COMA-Report 1987). Keys et al. (1955) errechneten nach hyperkalorischer Kost am Menschen einen FFM-Anteil an der Körpergewichtszunahme von 38 %, bestehend aus 24 % KZM und 14 % EZW, bzw. EZM. Nach Ergebnissen einer Literaturübersicht bestätigen Gelfand & Hendler (1989) mit dem Schluss, dass von 30-35 % FFM-Anteil am Gewichtsüberschuss, etwa 25 % in Form von KZM und etwa 10 % aus EZM plus EZW bestehen.

Die Gewebezusammensetzung der überschüssigen FFM besteht vermutlich größtenteils aus Fettgewebe (Adipozyten und versorgendes Gewebe) (Siwek et al. 1987), hypertrophen Organen (Naeye & Rovde 1970 in Forbes & Welle 1983) und Skelettmuskelmasse (Forbes & Drenick 1979, Gallagher & Heymsfield 1998). Aus Autopsieergebnissen adipöser Menschenleichen sind vergrößerte Organe (Herz, Leber, Nieren, Milz, Blut, Pankreas) bekannt (Naeye & Rovde 1970 in Forbes & Welle 1983). Eine vergrößerte FFM liegt auch in adipösen Kindern und Jugendlichen vor (Brown et al. 1983, Stallings et al. 1988).

Im Gegensatz dazu wurde keine vermehrte FFM bei adipösen Patienten mit Cushing's Syndrom, Prader-Willy Syndrom oder hypothyreotischer Adipositas beobachtet (Forbes & Welle 1983). Auch in adipösen ob-gen-Ratten (Übersicht in Forbes und Welle 1983) und Zucker-Ratten (Cherel et al. 1992) liegen im Vergleich zu nicht adipösen Kontrollgruppen keine vermehrten Körperproteinbestände vor.

5.3.3 Veränderungen der Körperzusammensetzung im Fasten

Der initiale Körpergewichtsverlust setzt sich zusammen aus 400-600 g Glykogen, sowie dem glykogen- und proteingebundenen Wasseranteil. Glykogen und Protein binden die etwa 3-4-fache Menge Wasser (Van Itallie & Yang 1977). Somit kann der Gesamtwasserverlust etwa 2 bis 2,5 kg, in einigen Fällen bis zu 5 kg Wasser betragen (Olsson & Saltin 1970 in Kreitzman 1992). Eng an die Glykogen- und Wasserdepletion gekoppelt ist der initiale Kaliumverlust (Patrick 1977).

In der Situation verlängerter Nulldiät verzeichnen adipöse Patienten einen zweiphasigen Körpergewichtsverlust, der etwa ab dem 14. Fastentag durch eine weitere Reduzierung in den Körpergewichtsverlusten gekennzeichnet ist (Runcie & Hilditch 1974). Das Langzeitverhalten des Gewichtsverlustes scheint dagegen individuellen, homöostatischen Prozessen unterworfen zu sein.

Eine Reihe von Studien demonstriert die wahrscheinlich genetisch determinierte Regulation der Körperzusammensetzung (Forbes et al. 1995, Bouchard & Tremblay 1997).

So konnten Kreitzman & Coxon (1990) einen subjektspezifischen Parameter, den personal-fat-ratio (PFR) definieren, der die individuelle Veränderung der Körperzusammensetzung (FM und FFM) unter einer Gewichtsreduktion erfasst. Unabhängig von Ausgangsgewicht, Geschwindigkeit und Höhe des Gewichtsverlustes, der Nahrungsenergiezufuhr oder von körperlichem Training konnten über einen Zeitraum von 3 Jahren die Zusammensetzung des Gewichtsverlustes allein vom Körpergewicht ausgehend vorherberechnet werden (Kreitzman 1992). Der persönliche Körperfett-Ratio PFR ist definiert als das Verhältnis von Fettmasse FM zu FFM des Körpergewichts oberhalb der Kern-FFM. Die Kern-FFM ist die theoretische FFM bei 0 % Körperfettmasse, ermittelt am verlängerten Punkt der linearen Regression von Körpergewicht gegen Körperfett. Die Berechnung der PFR erfordert eine einmalige Bestimmung der Körperfettmasse. Der PFR variiert individuell und bleibt stabil bis zu einem KG-Verlust von über 80 kg. Die Validität konnte gezeigt werden zwischen einem BMI von 53-17 kg/m². Unter 504 Frauen variierte der PFR von 38 bis über 100, der mittlere Wert lag bei etwa 58.

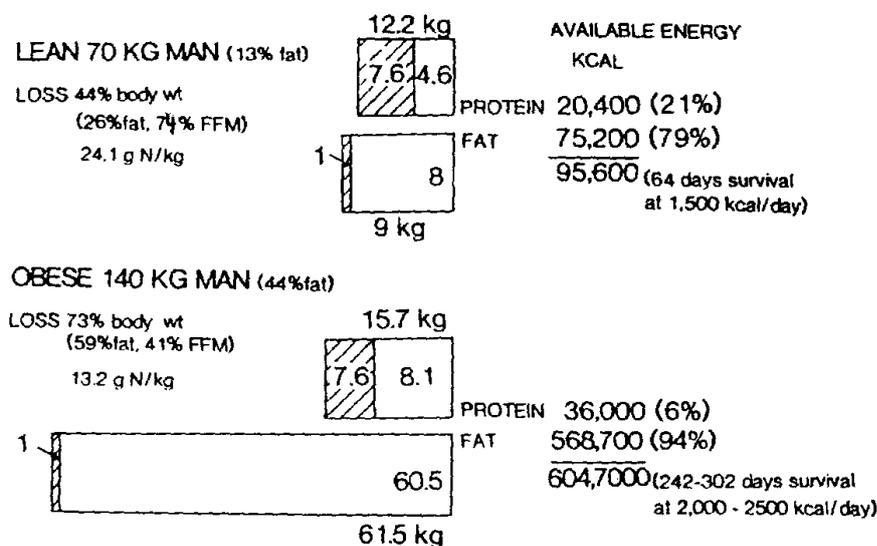
5.3.4 Protein- und Energiebedarf und Körperzusammensetzung

Abb. 12 S 59 zeigt ein hypothetisches Modell von Elia (1994) zu den Beziehungen von Protein, Energie, Fettmasse und Körpergewicht unter Nulldiät. Die Zahlenwerte basieren teils auf Autopsieanalysen verhungerner Menschen, sowie von IRA-Häftlingen, die infolge eines Hungerstreiks verstarben (Leiter & Marliss 1982).

Ein etwa 70 kg schwerer Mann, bestehend aus 9 kg Fett (13 % FM) und 12,2 kg Protein (87 % FFM), verliert bis zum Todeszeitpunkt etwa 8 kg Fett und 4,6 kg Protein. Glykogen fehlt in der Rechnung aufgrund der geringen Menge. Unter der Annahme vollständiger endogener Protein- und Fettverbrennung (Energiedichte: Protein 18,6 kJ/d (4,44

kcal/g); Fett 39,3 kJ/d (9,40 kcal/g)), liegt die gesamte verfügbare Energie unterhalb 418,4 MJ (100 000 kcal), davon etwa 79 % Fettenergie. Die rechnerische Überlebenszeit des Mannes würde, bei einem täglichen Energiebedarf von etwa 6,28 MJ (1500 kcal), etwa 64 Tage betragen. Dies stimmt durchaus mit diversen Beobachtungen überein, wie dem gut dokumentierten Fall von Meyers 1917 (Meyers 1917 in Elia 1994). Der Mann (61,4 kg, BMI=20,75) starb am 63. Hungertag und wog 36,4 kg (BMI=12,30). Unter der Annahme von etwa 8-11 kg FM (Garrow & Webster 1985) und etwa 1 kg verbliebener FM, beträgt der geschätzte FM-Verlust etwa 28-36 % am Gewichtsverlust und FFM etwa 64-72 %. Bei einem geschätzten N-Gehalt der FFM von 32 g/kg, können folgende durchschnittliche, tägliche Werte berechnet werden: Gesamtenergieverbrauch etwa 5,44-6,7 MJ (1300-1600 kcal) und eine Proteinoxidation (Pcal%) von 16-19 % am Energieverbrauch über die gesamte Hungerperiode. Unter der Annahme eines extrem adipösen Mannes dessen Energieverbrauch zu etwa 20 % von der Proteinoxidation gedeckt wird, würde der Tod bei nicht vollständig depletierter Fettmasse eintreten. Unter diesen Bedingungen würde keine optimale Überlebensstrategie vorliegen (Elia 1994).

Der untere Teil in Abb. 12 schildert die Verhältnisse im adipösen Mensch (140 kg) mit einem Übergewicht im FM/FFM-Verhältnis von 3/1 (Webster et al. 1984). Die FM von 61,5 kg beträgt etwa 7-mal mehr als im Normalgewichtigen. Die Körperproteinmasse etwa 15,7 kg. Bei unverändert gleicher Höhe der Proteinoxidation wäre der Körperproteinbestand der limitierende Faktor. Unter der Voraussetzung einer optimalen Überlebensstrategie, also einer im physiologischen Rahmen vollständigen Depletion der Energiereserven, ergibt die Überschlagsrechnung einen prozentualen Proteinanteil am Energieverbrauch (Pcal%) im adipösen Fall von etwa 6 % und im Normalgewichtigen etwa 21 %. Owen et al. (1998) ermittelte ähnliche Mindestbedarfzahlen (Pcal% = 7 %) (s. Kap. 5.2.3 S 53).



**Abb. 12: Schema zur
bei Nulldiät und**

Überschlagsrechnung: Überlebensdauer
**Zusammensetzung von Energiereserven und Gewichtsverlust eines
normalen und adipösen Mannes (Elia 1994)**

5.3.5 N-Ausscheidung und prozentuale Proteinoxidation am Grundumsatz

Eine weitere Methode differierende Proteinumsätze zwischen adipösen und mageren Menschen unter Nulldiät festzustellen, liegt in der Erfassung des täglichen N-Verlustes. Abb. 13 S 60 zeigt niedrigere N-Ausscheidungsraten bei Adipösen (BMI >25) als unter Normalgewichtigen. Obwohl Adipöse eine höhere FFM und N-Bestand als Magere haben, scheiden sie nach etwa einer Woche deutlich geringere N-Mengen aus. Zum Teil sind die verschieden hohen N-Verluste innerhalb der beiden Populationen auf unterschiedliche Nährstoffmengen Zufuhr vor Versuchsablauf zurückzuführen (Elia 1994).

Der prozentuale Proteinanteil am Energieverbrauch (Pcal%) lässt sich ermitteln, wenn Energieverbrauch und N-Verlust bekannt sind, nach der Gleichung:

$$\text{Pcal\%} = \text{N-Verlust (g)} \times 6,25 \times 4,44 \text{ (kcal/g)} / \text{GU}$$

Der GU des Adipösen ist in der Regel größer als in Mageren (Übersicht in Prentice et al. 1991). Folglich vergrößern sich die Unterschiede in der Beziehung zwischen Protein- und Energieverbrauch

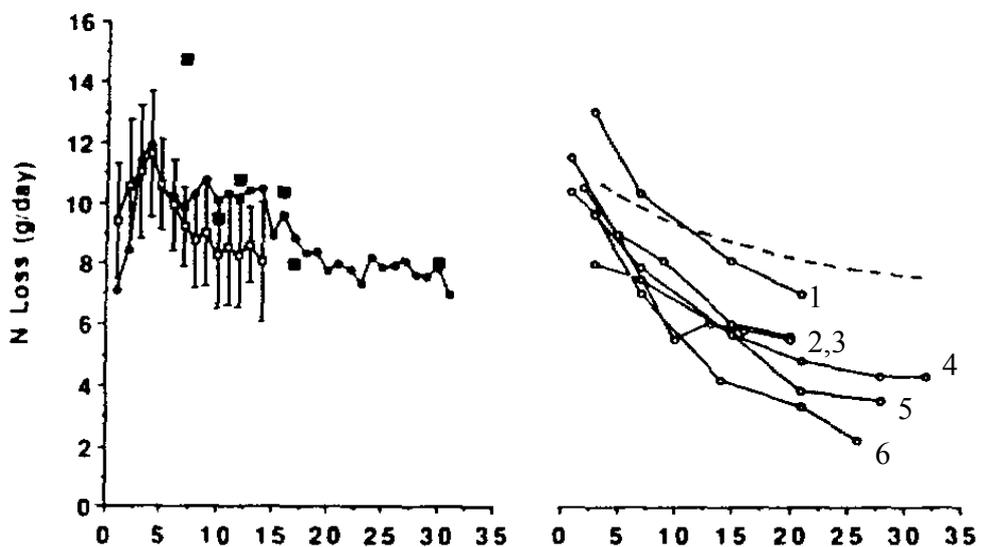


Abb. 13:

links: tägliche renale N-Ausscheidung von Normalgewichtigen (BMI etwa 20) während 35 d Nulldiät. Linie mit \pm SD ist eine Gruppe (n=7) Männer und Frauen (aus Elia 1994)

rechts: tägliche renale N-Ausscheidung von Übergewichtigen während 35 d Nulldiät. Linien 1-6 verglichen mit Daten aus Abb. links (----).

(adipöse Gruppen in Linie 1-6: 1- Göschke et al. 1975 (Männer); 2- Young et al.

1973; 3- Hoffer & Forse 1990; 4- Aoki et al. 1975; 5- Göschke et al. 1975 (Frauen); 6- Ballentyne et al. 1973; aus Elia 1994)

Abb. 14 S 61 zeigt für normalgewichtige Menschen etwa dreifach höhere Werte für Pcal% als für Adipöse nach etwa drei Wochen Nulldiät. Pcal% von Normalgewichtigen reicht von etwa 15-25 %, ohne im späteren Fastenverlauf wesentlich abzunehmen. Nach neueren Untersuchungen von Carlson et al. (1994) steigt die Proteinoxidation von 13 ± 1 % nach 12-h Fasten auf 19 ± 2 % nach 60 h Fasten an. Dagegen fallen die Pcal%-Werte für Adipöse auf 5-10 % im späteren Fastenverlauf.

Theoretische, kurvilineare Beziehungen zwischen Pcal% , BMI oder % initiale FM zeigt Abb. 15 S 61. Deutlich ist die negative Korrelation zwischen Pcal%-Wert und Übergewicht, bzw. BMI und FM zu erkennen. Etwas höhere Werte für Pcal% würden ausfallen, wenn die Proteinoxidation zum gesamten 24h-Energieverbrauch in Relation gesetzt werden würde. Dennoch bleiben die absoluten Unterschiede zwischen Mageren und Adipösen weiterhin bestehen.

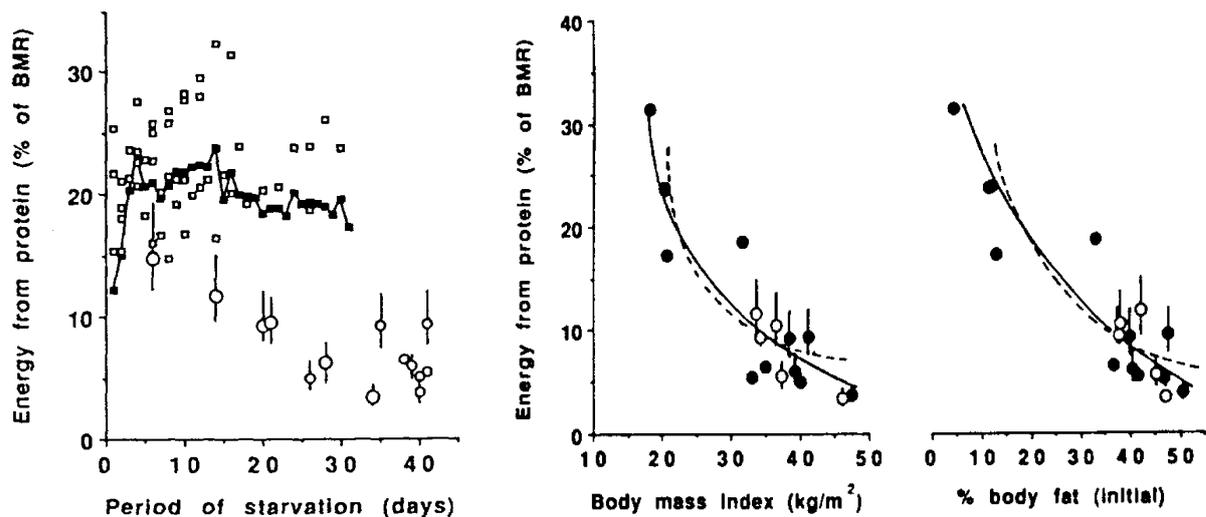


Abb. 14 (links): prozentualer Proteinanteil am GU in Relation zur Dauer einer Nulldiät unter Normalgewichtigen (■, □) und Adipösen (○) (Elia 1994)

Abb. 15 (mitte und rechts): Beziehung zwischen prozentualem Proteinanteil am GU und initialer BMI (links) und Prozent FM (rechts) unter Nulldiät. Die gestrichelte Linie stellt die theoretische Kurve aus Bedingungen unter der Abb. 6 (● = individuelle Daten, (9 Männer, 4 Frauen); ○ = durchschnittliche Gruppenergebnisse; Elia 1994)

5.4 Homöostase und Proteinsparmechanismen

Die detaillierte Beschreibung adaptiver Mechanismen ist weniger ein qualitatives Problem, hier wurden die prinzipiellen Vorgänge ausführlich beschrieben. Schwierigkeiten stellen sich ein, wenn Aussagen über quantitative Verhältnisse, wie dem Ausmaß und Grad der Adaptation und Dauer der Adaptionresistenz gefragt werden (Young & Marchini 1990). Auch direkte Adaptionsmechanismen von Stoffwechselfvorgängen, wie etwa der N-Transfer von Alanin auf Harnstoff oder die Harnstoffausscheidung in Abhängigkeit von Energie- und Proteinrestriktion liegen bisher nicht in quantitativen Größen vor (Young et al. 1991).

Bis zu einem gewissen Grad können Menschen und Tiere Veränderungen in der Zusammensetzung von Zellen, Geweben und Organen standhalten. Aber ab welchem Punkt und aus welchen Gründen die Adaptation der Zell- und Organfunktionen zur Regulation des inneren Gleichgewichtes (Homöostase) zusammenbrechen, bis schließlich der Tod einsetzt, ist jedoch weitgehend unbekannt (Waterlow 1986, Young & Marchini 1990).

Im Extremfall einer Bevölkerungsgruppe in Zaire konnte eine symptomfreie Adaptation bei einem Nahrungsproteingehalt von fünf Energieprozent unter ausreichender Nahrungsenergiezufuhr beobachtet werden. Bei erhöhtem Proteinbedarf (Kinder, Schwangerschaft, Stillzeit, Stress durch Infektion) bricht die Adaptation zusammen und PEM-Symptome treten auf (Mauron 1989 S 89).

Nach Waterlow 1986 können drei Typen der Adaptation unterschieden werden: biologisch/genetisch; physiologisch/metabolisch und Bewegung/Verhalten. Vorgestellt werden die Prinzipien der physiologisch-metabolischen Adaptationen. Sie bedeuten eine Ökonomisierung des Protein- und Energiehaushaltes.

Die wichtigste Adaption ist die Verringerung des Körpergewichts, da der Energie- und Proteinbedarf mit dem Körpergewicht korreliert (Waterlow 1986). Da aktive (GU und Bewegung nehmen ab) und passive Adaptationen (Abnahme der FFM) zu einer Lebensverlängerung beitragen, bezeichnet Shetty (1990) sie als begrüßenswerte Adaptationen. Das geringere Verhältnis GU/FFM deutet auf eine Steigerung metabolischer Effizienz hin (Fricker et al. 1991). Die Reichweite der metabolischen Veränderungen unter restriktiven Nahrungsbedingungen ist breit gestreut, deshalb werden hier die Bereiche abgesteckt, die direkt mit dem N-Haushalt in Beziehung stehen. Abb. 16 zeigt die grundlegenden biochemischen Systeme, die eine Homöostase der Proteine und Aminosäuren sichern:

AS-Aufnahme, -Transport und - Verteilung; Proteinsynthese; Proteinabbau; Reutilisierung von AS; AS-Oxidation und AS-Abbau

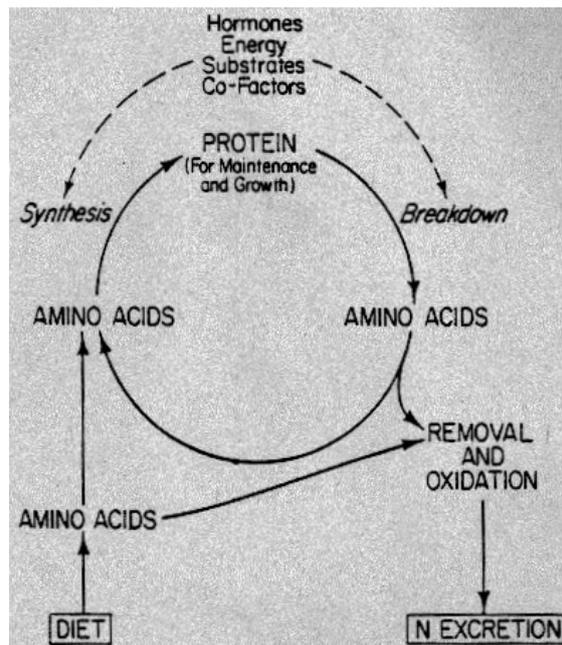


Abb.

16: Homöostase AS-Proteinhaushalt (Young & Pellett 1985)

Bei inadäquater Protein- oder AS-Versorgung wird die Homöostase gesichert durch Ratenänderungen im Auf- und Abbau von Proteinen. Die erhöhte Retention und Reutilisierung von Aminosäuren in Richtung Proteinsynthese führt zur Erhöhung der Halbwertszeit im Gesamtkörperprotein (Waterlow et al. 1978, Hoffer & Forse 1990). Essentielle Proteinsynthesen werden unterstützt über die Umverteilungen von Körperprotein zu überlebensnotwendigen Organen (Young et al. 1985).

Indikatoren des Proteinsparmechanismus sind erhöhte Blutfettspiegel, reduzierte Gesamtproteinumsatzraten und Proteinabbauraten in Skelettmuskeln (Lowell & Goodman 1987). Die Harnstoffsynthese, N-Ausscheidung, Aminosäureoxidation ist gesenkt (Young et al. 1985).

Einer der bestuntersuchten Stoffwechseladaptationen der Ernährungsphysiologie ist vermutlich die Antwort der Harnstoffbildung und N-Ausscheidung auf unterschiedliche Mengen der Proteinaufnahme. Mit sinkender Proteinaufnahme zeigt sich eine Aktivitätsabnahme der vier Enzyme des Harnstoffzyklus, wobei sich im Falle der Arginase eine Konzentrationsabnahme vollzieht (Young et al. 1985). Das & Waterlow (1974) konnten in der Kurvenabnahme der N-Ausscheidung eine direkte Korrelation mit dem Enzymwechsel zeigen. So ergibt die Form der N-Kurve einen guten Indikator über Rate und Limit der Enzymadaptation wieder. Diese Art der Regulation wird adaptive Kontrolle genannt und erfolgt durch Änderungen der Synthese- und Abbaugeschwindigkeit der Enzyme des Energie- und Proteinstoffwechsels (Stryer 1988 S 511).

Bei der Reduzierung glukoneogener Proteinolyse nehmen Ketonkörper und freie Fettsäuren (FFS) über mehrere Mechanismen eine zentrale Rolle ein (Sherwin et al. 1975). Liegt der Plasmaketonspiegel bei etwa 8 mmol/L, werden 75 % des Glucosebedarfs durch die Verwertung von Ketonkörpern ersetzt (Kreitzman 1992). Ebenfalls können Ketone direkten Einfluss auf den Proteinumsatz nehmen. So können Infusionen mit β -Hydroxybutyrat die Syntheserate stimulieren und die Leuzinoxidation senken. Die Netto-Proteolyse senkt sich um 30 % (Nair et al. 1988) und die Ausscheidungsrate von Harn-N und 3-MH wird signifikant reduziert (Pawan & Semple 1983). Freie Fettsäuren (FFS) können über direkte Mechanismen die Proteolyse im Skelettmuskel reduzieren (Lowell & Goodman 1987). Eine weitere indirekte Einsparung erfolgt über 2,5fach gesteigerte primäre Reesterifikation von FFS (Triglycerid-Fettsäuren-Zyklus) in den Adipozyten. Die Verfügbarkeit von glukoneogenen Glycerol wird dadurch maximiert (Carlson et al. 1994).

5.5 Gesamtkörperproteinumsatz

Der Mechanismus eines fortlaufenden Auf- und Abbaus von Proteinmolekülen erlaubt es, veränderten Anforderungen auf exogenen oder endogenen Reizen entsprechend zu reagieren. Es verfolgt die kontinuierliche Redistribution von Aminosäuren in Proteinen, die für den Moment essentiell sind (Schimke 1970). Young & Marchini (1990) vermuten, dass eine adaptative Reduktion im Körperproteinumsatz, d.h. die Drosselung von Auf- und Abbauraten, eventuell eine geringere Kapazität auf Reize zu reagieren bedeuten könnte.

Die Umsatzrate wird bestimmt, durch die physiologische und quantitative Messung einer Substanz, welche innerhalb einer speziellen Zeitperiode und Menge verstoffwechselt wurde. Im steady state befinden sich Auf- und Abbauprozesse in einem Fließgleichgewicht und betragen jeweils die gleiche Ratenhöhe. Die Halbwertszeit beträgt beispielsweise für freie Fettsäuren 2-4 min, für den Plasmaproteinpool des Menschen 12-16 h, für Bindegewebs- und Gerüstproteine etwa 160 h. Daraus errechnet sich eine Erneuerungsrate für den gesamten Proteinbestand des Körpers von etwa 1 % pro Tag. In einem 70 kg schweren Menschen sind etwa 6 kg intrazelluläres Körperprotein am Umsatz beteiligt (Fürst 1995 S 87ff).

Gesamtkörperumsatzmessungen machen nur Netto-Aussagen und können nicht über organspezifische Umsatzzaten Aussagen treffen. Eine erhöhte Syntheserate in dem einen Organ, kann eine erniedrigte Rate eines anderen Organs gegenüberstehen. Die meisten Kenntnisse über nutritive Einflüsse auf Körperproteine stammen aus tierexperimentellen Studien. Aufgrund methodologischer und ethischer Limitierungen liegen im Menschen hauptsächlich Daten von Umsatzmessungen von Gesamtkörperprotein (engl.: whole body protein turnover) oder Plasmaproteinen vor. Umsatzzaten bestimmter Organproteine wurden in

Ratten untersucht. Da die quantitativen Anteile verschiedener Gewebe und Organe am Gesamtproteinumsatz zwischen Ratte und Mensch stark differieren, sind diese Daten nur brauchbar um die Richtungsänderung nutritiver Einflüsse zu bestimmen (Waterlow et al. 1978 S 596).

Die Umsatzraten differieren zwischen Gewebetypen, Tierspezies, Wachstumsphasen und unterschiedlichen Ernährungsstatus. Die Konzentration zirkulierender Hormone, sowie Intermediate des KH-, Fett- und Proteinstoffwechsels vermitteln im wesentlichen die Umsatzraten, wobei Wechselwirkungen zwischen den Faktoren noch ungeklärt sind (Millward 1990). Freie Aminosäuren können die Abbauraten in Geweben und Zellen reduzieren, wobei die Effektivität zwischen den Gewebeformen aus unbekanntem Gründen uneinheitlich sind. Beispielsweise können Umsatzraten in Geweben auf hormonelle Stimulation unterschiedlich reagieren. So hat Insulin gegenteilige Effekte auf Fibrinogen und Albuminsynthese (De Feo et al. 1993). Demzufolge sind Daten über Gesamtkörper-proteinumsatzraten mit Vorsicht zu interpretieren. In Zukunft werden Umsatz-Studien einzelner Proteine innerhalb und zwischen verschiedenen Körperregionen mehr Aufschluss geben können über die tatsächlichen Verhältnisse im Körper (Charlton 1996).

Die Verringerung im Gesamtkörperproteinumsatz bedeutet eine Reduzierung im Energie- und N-Bedarf. Deshalb werden Umsatzmessungen mittels Isotopendilutionsverfahren zur Feststellung herangezogen, ob ein Proteinsparmechanismus eingesetzt hat oder nicht (Young et al. 1991). Jedoch kann keine Aussage über Höhe und Grad der Anpassung oder des Anpassungsvermögens gemacht werden.

Eine Reihe von Studien mit unterschiedlichen Isotopendilutionsverfahren zeigten reduzierte Umsatzraten in protein- und energiemangelernährten Kindern (Golden et al. 1977), unter proteinfreier Kost (Motil et al. 1981) und während verlängerter Nulldiät (Felig et al. 1970, Sherwin 1978). Innerhalb der ersten drei Fastentage steigt die Gesamtkörper- und Skelettmuskelproteolyse an (Nair et al. 1987, Fryburg et al. 1990). Im weiteren Fastenverlauf sinken dann die Proteinumsätze ab (Waterlow et al. 1978, Hoffer & Forse 1990).

An adipösen Patienten konnte gezeigt werden, dass sich bei „proteinadäquater“ VLED nur geringe (Garlick et al. 1980) oder keine (Winterer et al. 1980) Änderungen der Umsatzraten einstellen. Ein zusätzlicher Nahrungsproteinmangel provozierte aber eine starke Senkung der Umsatzraten. Unter proteinfreier VLED erfolgte ein Abfall der Syntheserate um 20 g N/d und eine Verringerung der Abbauraten um 16 g N/d (Garlick et al. 1980). In einem weiteren Beispiel sind in Tab. 7 mittels konstanter Infusion mit ^{14}C -Leuzin die veränderten Umsatzraten nach 3 Wochen VLED mit und ohne 50 g Proteinzufuhr bei gleichbleibender Energie von 2,1 MJ (500 kcal) aufgezeigt (Waterlow et al. 1978). Der Flux repräsentiert die Abbaurate.

Tab. 7: Gesamtproteinsynthese und -umsatzraten in adipösen Menschen unter VLED mit und ohne Proteinzufuhr (Waterlow et al. 1978 S 601)

Individuen	Raten im Verhältnis zu protein- und energieadäquater Kost in % \pm SEM			Anzahl	
	Flux	Synthese	Oxidation		
Energiearm plus Protein		87 \pm 5	87 \pm 3	89 \pm 19	5
Energiearm ohne Protein	48 \pm 7	58 \pm 6	19 \pm 3,5		3

Die Adaptation adipöser Frauen an eine niedrig-Protein VLED (0,8 g Protein/kg Idealkörpergewicht (IKG) plus 0,7 g Kohlenhydrat/kg IKG) resultierte in negativer N-Bilanz (-2 g N/d). Dagegen konnte bei 1,5 g Protein/kg IKG ein N-Gleichgewicht erreicht werden (Hoffer et al. 1984a). Unter den Bedingungen restriktiver Nahrungsenergie reicht die Bedarfsempfehlung der RDA (recommended dietary allowance) für Protein (0,8 g/kg IKG) nicht aus, um ein Gleichgewicht in der N-Bilanz zu erzielen. Im Gegensatz hierzu stehen die positiven N-Bilanzen von adipösen Frauen, die nach 3wöchiger Nulldiät eine tägliche Supplementation von 80 g Protein erhielten. Dabei blieb der Leuzin-Flux auch am Tag 7 unverändert auf dem Wert der Nulldiät. Auch bei einer Zufuhr von täglich 80 g KH verringerten sich die N-Verluste, doch der Leuzinflux nahm um weitere 18 % auf 42 % von der Kontrollgruppe ab (Hoffer & Forse 1990).

Diese Daten zeigen, dass die N-Bilanz nicht unmittelbar mit dem Leuzin-Flux parallel läuft, was mit einer höheren AS-Reutilisierung begründet wird. Gründe hierfür liefern unterschiedliche Proteinsparmechanismen von Nahrungsprotein und -kohlenhydrat. KH reduziert die N-Verluste zusätzlich, während Nahrungsprotein die N-Ausscheidung erhöht, jedoch eine positive Netto-Bilanz produziert.

Waterlow (1986) vermutet, dass über eine Reduzierung endogener Proteinabbauraten, der Zufluss freier AS in den AS-Pool, sowie die AS-Oxidation gedrosselt wird und eine Steigerung der AS-Reutilisierung erfolgt. Das weitere Fortbestehen gedrosselter Abbauraten könnte den Mechanismus erklären, über den die Retention von Stickstoff aus der Nahrung erhöht wird. Die Zufuhr geringer Mengen Nahrungsenergie unterstützt die Proteinhomöostase. Die Verabreichung von Glucose im Nulldiät-Fasten erhöht die Retention von Stickstoff (Gamble 1946, Aoki et al. 1975) und reduziert den Leuzinflux, der den Gesamtkörperproteinabbau repräsentiert (Vasquez et al. 1985 in Tessari et al. 1996). Die Fähigkeit des Körpers Stickstoff zu retenieren steigt im prolongierten Fasten an.

Die Studie von Hoffer & Forse (1990) bekräftigt die Hypothese, dass Teile des adaptativen Proteinsparmechanismus über den Mechanismus veränderter Proteinumsatzraten bewirkt wirkt. Eine Abnahme der Abbauraten führt zur Steigerung der AS-Reutilisierung in Richtung

Synthese. Unklar bleibt, über welche Mechanismen eine Reduzierung des Abbaus gesteuert wird und ob zusätzliche regulative Faktoren mitspielen.

5.6 Skelettmuskelproteinumsatz

Das myofibrilläre Skelettmuskelprotein hat deutlich geringere Umsatzraten als Körperproteine in anderen Geweben (Garlick et al. 1975). Im Gesamtkörperprotein ist der Skelettmuskelproteinumsatz mit 25 % am Umsatz beteiligt, obwohl Skelettmuskelprotein etwa 50 % des gesamten Körperproteinbestandes einnimmt (Garrow & James 1993 S 60). Deshalb sind keine wesentlichen Gesamtproteinumsatzänderungen zu erwarten, wenn Änderungen im Skelettmuskelumsatz erfolgen (Hoffer et al. 1984).

In den ersten Tagen einer Nulldiät oder VLED erhöht sich die 3-MH-Ausscheidung in Adipösen um etwa 25 % (Larivière et al. 1990), um dann etwa nach 21 d Nulldiät um 28 % des initialen Wertes zu fallen. Eine weitere Abnahme um 23 % konnte bei anschließender Proteinsubstitution (7 d, 80 g Protein/d) und um weitere 31 % bei Kohlenhydratsubstitution (7 d, 80 g KH/d) erzielt werden (Hoffer & Forse 1990). Auch in Young et al. (1973) erfolgte nach 20 Tagen Nulldiät eine 30 %ige Abnahme der 3-MH-Ausscheidung. Die gleichen Beträge konnten auch nach 28 d VLED beobachtet werden (Hoffer et al. 1984b) und nach 21 Tagen VLED (82,5 g Protein/d) (Marliss et al. 1978) oder mit zusätzlicher KH-Zufuhr (Young & Munro 1978). Auch Winterer et al. (1980) konnten zwischen VLED und Nulldiät keine Unterschiede demonstrieren.

Diese Ergebnisse konnten andere Autoren nicht bestätigen. Adipöse Patienten hatten nach 3 Wochen proteinfreier Kohlenhydratdiät mit schrittweisen Steigerung von 0,335 auf 3,35 MJ/d (80 auf 800 kcal/d), neben verringerten Umsatzraten im Gesamtkörperprotein, keine veränderten 3-MH-Ausscheidungen nachweisen können (Adibi et al. 1982). Das gleiche Resultat berichten Garlick et al. (1980), die nach 3 Wochen bei 2,1 MJ/d Nahrungsenergiezufuhr mit oder ohne Proteinsubstitution (50 g/d) keine Reduzierungen von 3-MH feststellen konnten.

Rattenergebnisse scheinen dagegen konsistenter zu sein: Nahrungsrestriktion in Protein und Protein plus Energie resultieren in verringerter 3-MH-Ausscheidung (Übersicht in Garlick et

al. 1980). Radioisotopen-Studien in Ratten die 2 Tage fasteten oder für 21 Tage proteinfrei ernährt wurden, verringerten die Abbauraten des Gesamtmuskelproteins (Garlick et al. 1975, Millward et al. 1976). Bei längeren Hungerperioden von über 4 Tagen erhöhten sich die Abbauraten. Dennoch ist es schwierig die tierexperimentellen Daten auf den Menschen zu übertragen aufgrund des unbekanntem Übersetzungsgrad von nahrung induziertem Stress in Spezies, die derart in der Körpergröße differieren (Garlick et al. 1980).

5.7 Körperproteinbestand

Die gesamte Körperproteinmasse eines 70 kg schweren, männlichen Menschen beträgt in etwa 11 kg und entspricht etwa 16 % vom Körpergewicht (KG) (Wang et al. 1992). Der Körperproteinbestand im adipösen Menschen steigt mit dem übergewichtigen Körpergewicht (ab BMI >25) an. Nach Mindestschätzungen liegt der Proteinanteil am Übergewicht bei etwa 4,75 % (COMA-Report 1987). Im Beispiel eines 140 kg schweren Mannes mit etwa 70 kg Übergewicht steigt damit die Körperproteinmasse auf mindestens 14,3 kg an.

Tab. 8 zeigt die absolute und relative N-Verteilung im menschlichen Körper. Die Gesamtstickstoffmasse beträgt demnach etwa 1,8 kg, d.h. 2,6 % vom KG. Die Hälfte aller Körperproteine bestehen aus Kollagen (25 %), Aktin-Myosin und Hämoglobin. Die Skelettmuskulatur nimmt etwa die Hälfte ein, der Rest Leber, GIT, Haut und Leukozyten. Die stoffwechselaktivsten Organe, Leber und Niere, enthalten etwa 10 % des Gesamtkörperproteins (Garrow & James 1998 S 63). Etwa 63 % des Gesamtkörperstickstoffs liegt intrazellulär vor und die restlichen 37 % extrazellulär.

Tab. 8: N-Verteilung, intra- und extrazellulärer Stickstoffgehalt im normalgewichtigen Mann (Cohn et al. 1983)

	KG kg	N g	IZN		EZN	
			g	%	g	%
Gesamt	70,0	1800	1130	62,8	670	37,2
total soft tissue	60,0	1500	969	64,6	531	35,4
Fettgewebe	13,5	101	32,3	32,0	68,7	68,0
nicht- Muskelmasse	18,5	620	258	41,7	362	58,3
Skelett	10,0	300	122	40,7	178	59,3
Knochen	5,0	210				
Mark	3,0	58				
Knorpel	2,0	51				

Skelett- Muskulatur	28,0	770	678	88,1	92	11,9
Innere Organe	6,2	146	97,0	77,4	49,0	22,6
<u>Haut</u>	<u>2,6</u>	<u>120</u>	<u>17,9</u>	<u>14,9</u>	<u>102,1</u>	<u>85,1</u>

(KG = Körpergewicht; IZN = intrazellulärer Stickstoff; EZN = extrazellulärer Stickstoff)

Im ausgewachsenen Menschen ist der Proteinbestand über die Nahrung beeinflussbar (Munro 1966). Die Aufnahme großer oder geringer Mengen Nahrungsprotein lässt in den ersten Tagen den Proteinbestand an- oder absteigen, bis Adaptationsmechanismen ein neues Fließgleichgewicht einstellen. Ein Proteinpool gleicht tägliche Schwankungen in der Nahrungszusammensetzung aus.

Die physiologische Bandbreite dieser Anpassungen ließ das Konzept einer labilen Körperproteinreserve entstehen, welches als kurzfristiges Depot Schwankungen ausgleicht und in Notzeiten Körperproteine rasch mobilisieren kann (s. Kap. 5.8.1). Aus Tierstudien ist bekannt, dass Körperproteine der Leber und anderer viszeraler Organe unter Bedingungen einer Null-Kalorien-Zufuhr oder proteinfreier Kost bis zu 40 % ihre Proteinmasse verlieren (Ju & Nasset 1959), und bei voller Funktionsfähigkeit keine pathophysiologischen Symptome zeigen (Allison 1964 S 64 ff).

Die Skelettmuskulatur stellt mit etwa 45 % am gesamten Proteinbestand die größte Reserve dar (Young & Munro 1978), welche in Physiologie, Struktur und Funktion erhebliche Unterschiede aufweist. Sie verliert vermutlich aufgrund ihrer funktionellen Bedeutung und geringeren Umsatzraten langsamer Strukturproteine (Waterlow et al. 1978). Der Körperzellbestand, wie auch der Körperproteinbestand der Muskulatur wird von Synthese- und Degradationsrate jedes einzelnen Proteins reguliert (Li & Goldberg 1976). Die Proteinumsatzraten variieren von Gewebe zu Gewebe und die relativen Beiträge der einzelnen Gewebe zum gesamten Proteinumsatz im Körper ändert sich mit dem Alter und Adaptation an unterschiedliche Nahrungszufuhr (Young et al. 1985).

Im Rattenmodell konnte nachgewiesen werden, dass ein Optimum im Nahrungproteingehalt eine maximale Skelettmuskelproteinmasse entstehen lässt. Mit größerer Proteinzufuhr verringerte sich die Skelettmuskelproteinmasse, sowie die Überlebensdauer im Hunger (Allison et al. 1964 in Allison & Wannemacher 1965). Auch Nettleton & Hegsted (1977) berichten, dass die Masse von Skelettmuskelprotein in Ratten mehr von der Energiezufuhr als vom Nahrungsproteingehalt abhängig ist.

5.8 Körperproteinreserven

Im normalen, adäquat ernährten Organismus behält der Körper eine beträchtliche Reservekapazität zur Aufrechterhaltung biochemischer und physiologischer Funktionen aufrecht, die weit über den alltäglichen Bedarf liegen (Golden 1985 S 170). Physiologisch bedeutet dies einen Überschuss an funktioneller Kapazität in Organen und Geweben.

Die Erhaltung der Reserven erfordern eine hohe Zufuhr an Nahrungsprotein und -energie. Im Falle eines fortgesetzten Nahrungsproteinmangels ist am Punkt der Erschöpfung der homöostatische Reserve die Funktion beeinträchtigt. Das klinische Bild einer Mangelernährung beginnt sich abzuzeichnen (Jackson 1985 S 112).

Ein wichtiger Teil der physiologischen Reserven, die im Sinne der Homöostase von Bedeutung sind, ist das Konzept vom labilen Reserveprotein. So folgerte Whipple 1940 nach Experimenten an Hunden, dass die physiologische Fähigkeit auf Stress zu reagieren vom Zustand eines labilen Proteinpools abhängt, welches im Notfall ohne physiologische Einbußen zur Verfügung steht (Whipple et al. 1947).

5.8.1 Labiler Körperproteinpool

Seit gut über 100 Jahren ist bekannt, dass die Masse bestimmter Gewebeproteine mit der Höhe der Nahrungszufuhr variiert (Noorden 1906). Während in einigen Geweben der Proteingehalt in unterschiedlichem Maße sinken kann, kann er in anderen steigen.

Erste Ansichten entwickelte C .v. Voit (1866) nach Beobachtungen aus vorangegangener proteinreicher Kost, die im Hunger zu einer erhöhten N-Ausscheidung führten. Er beobachtete, wie retenierter Stickstoff umso labiler, das heißt umso schneller wieder ausgeschieden wurde, je mehr und schneller angemäsetet wurde. Er schloss eine Zellvermehrung der Körpermasse aus und definierte den Begriff vom labilen oder zirkulierenden Protein (Vorrathseiweiß), welches sich vom „stabileren“ Strukturprotein (Organeiweiß) unterschied.

Im Laufe der Zeit bildeten verschiedene Forscher zahlreiche Begriffe und Modifikationen heran. Häufige Bezeichnungen waren „Speicherprotein“, „zirkulierendes Protein“, „Übergangprotein“ oder „Reserveprotein“ (Übersicht in Noorden (Hg) 1906).

Jedoch Speicher im Sinne von Fettspeicher liegen nicht vor, da die Proteinreserven als funktionelles Protein und nicht zur Energiespeicherung angelegt sind. Zwar sind in Leberzellen oder in den Leydig-Zwischenzellen des Hodens kristalline Zelleinschlüsse aus Protein beobachtet worden (Thews u. a. 1999 S 7), jedoch sind sie quantitativ irrelevant. Deshalb ist es zweckmäßiger vom labilen Körperprotein zu sprechen (Allison & Wannemacher 1965).

Der Zustand der Körperproteine ist durch dynamisches Auf-, Um-, und Abbauen gekennzeichnet. Unter variierenden Halbwertszeiten (HWZ) liegen sie in Geweben und Organen im dynamischen Fließgleichgewicht vor. Je kürzer die HWZ, desto „labiler“ ist das Protein (Waterlow et al. 1978). Swick & Benevenga (1977) definieren den labilen Proteinpool als das Produkt aus einer vorübergehenden Änderung in den relativen Raten im kontinuierlichen Prozess von Proteinsynthese und Proteinabbau.

Die Verzögerung in der Rejustierung der N-Ausscheidung auf veränderte Mengen der N-Aufnahme wird unter proteinfreier Kost deutlich. Abb. 17 zeigt den rapiden Abfall der N-Ausscheidungsrate innerhalb der ersten Tage, bis nach einer Periode weniger starken Abfalls ein Plateau, das N-Minimum oder auch der obligatorische renale N-Verlust, erreicht wird.

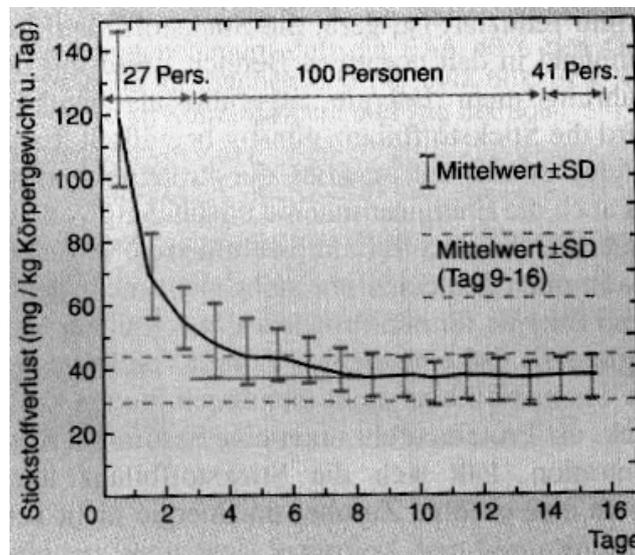


Abb. 17: N-Ausscheidung unter proteinfreier Kost
(Fürst 1995 S 90)

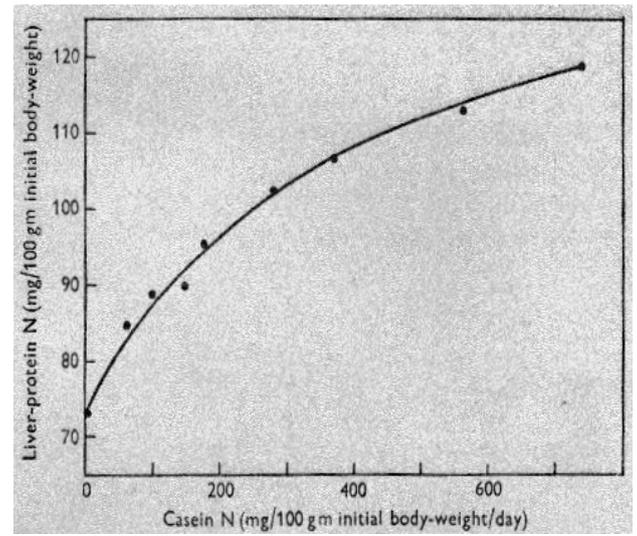
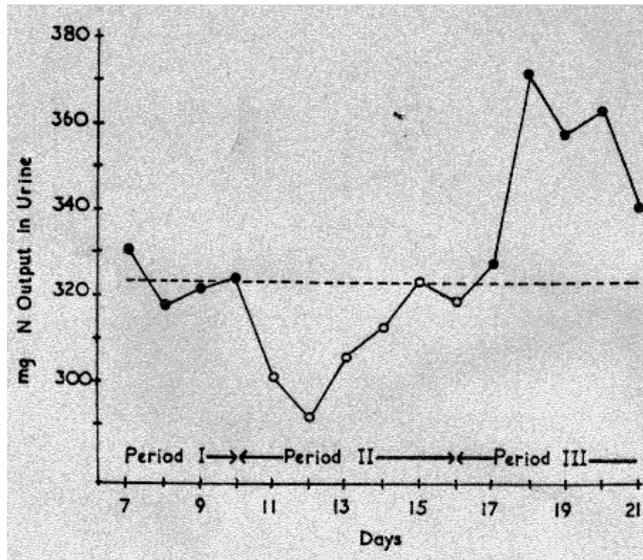
Die oberhalb des N-Minimums ausgeschiedene N-Menge wird herangezogen, um die Kapazität des Körpers labile Proteinreserven anzusetzen, bestimmen zu können.

Untersuchungen am Menschen von Deuel und Kollegen (1928) ergaben nach einer 30tägigen proteinfreien Kost eine renale N-Ausscheidung über N-Minimum von etwa 49 g, bzw. 306 g Protein. Dies entspricht einem labilen Proteinpool von etwa 3 % der Gesamtkörperproteinmasse. Das N-Minimum betrug 2,1 g N/d.

Nach vorangegangener protein- und kohlenhydratreicher Kost kann der labile Proteinpool im Menschen auf bis zu 5 % (Munro 1964 S 387), im Tierexperiment (Hund und Ratte) bis zu 8 % (Allison & Wannemacher 1965) vom Gesamtkörperproteinbestand ansteigen. Im normalgewichtigen Menschen (70 kg) entspricht diese Menge etwa 550 g labiles Körperprotein, bzw. 800 bis 1000 g bei massiv adipösen Patienten, unter der Annahme von

25-35 % FFM am Übergewicht (Webster et al. 1984). Mit längerem Studienverlauf (längere Mast- und Depletionsphasen) konnte der labile Proteinpool in Hund und Ratte (Allison & Wannemacher 1965) und Rind (Paquay et al. 1972 in Swick & Benevenga 1977) bis zu 20 % vom Gesamtkörperproteinbestand erreichen. Aufgrund der Schwierigkeiten alle N-Verluste zu erfassen, können die Zahlen nur als ungefähre betrachtet werden.

Auch die Erhöhung der KH-Zufuhr, Periode II in Abb. 18, vermag die N-Retention für kurze Zeit zu steigern. Die gestrichelte Querlinie präsentiert die konstante Proteinzufuhr. Nach Ablauf der zusätzlichen KH-Zufuhr wird der retenierte Stickstoff wieder ausgeschieden.



von Abb. 18: N-Ausscheidung in Relation zur Leberproteingehalt KH-Aufnahme (Munro 1964 S 388) Ratten (Munro 1964 S 409)

Abb. 19: Effekte variierender Zufuhr Kaseinprotein auf in adulten

Die metabolische Bedeutung eines labilen Proteinpools ist eng an einen verhältnismäßig kleinen AS-Pool geknüpft. Die Anreicherung von labilem Körperprotein liefert in beträchtlichem Maße die postprandiale AS-Retention, die anschließend im kontrollierten Abbau die Erhaltung relativ konstanter AS-Blut-Konzentrationen zwischen den Mahlzeiten liefert.

Das labile Körperprotein scheint nicht auf ein Organ begrenzt zu sein, sondern liegt verteilt auf Muskulatur, Leber, Intestinaltrakt, Pankreas und Blutproteine vor (Allison & Wannemacher 1965). So liegt im Plasma des erwachsenen Menschen etwa 200 g Protein kolloidal gelöst vor. Bei Bedarf dienen sie als Teil des labilen Proteinpools und stellen eine schnell verfügbare Proteinreserve dar (Thews u.a. 1999 S 112). In überernährten, adipösen Ratten sind Organgewicht und -proteingehalt von Leber, Herz und Nieren vergrößert (Schemmel et al. 1983).

In ernährungsphysiologischer Hinsicht wirft das Konzept vom labilen Körperprotein Fragen in Bezug auf die Ermittlung eines „optimalen“ Proteinbedarfs auf. Inwieweit die labilen Anteile

der funktionellen Gewebeproteine für den Ablauf wichtiger Organfunktionen erforderlich sind, hat letztendlich Konsequenzen auf die Menge einer adäquaten Proteinzufuhr. Die Bedarfsforschung ist mit diesem Problem konfrontiert, wie die einfache Untersuchung von Munro (1964 S 407ff) in Abb. 19 verdeutlicht. Hier führte der Versuch, die physiologische Ausdehnung des labilen Proteinpools zu bestimmen, zu schwierig interpretierbaren Ergebnissen. Da keine Sättigung im Leberproteingehalt zu beobachten ist, kann infolgedessen keine Aussage über „optimale“ Werte gemacht werden (Waterlow 1968).

Diese Schwierigkeiten stellen auch in der heutigen Proteinbedarfsforschung ein zentrales Thema dar und führten zu modifizierten Modellkonzeptionen (Abb. 25 S 143) (Millward et al. 1990).

5.8.2 Physiologische Brennstoffreserven

Nach Tab. 9 liegen die geschätzten physiologischen Brennstoffreserven in Form von Körperprotein im normalgewichtigen Mann bei etwa 5 kg. Dies entspricht in etwa 45 % eines Gesamtkörperproteinbestandes von etwa 11 kg/70 kg KG. In anderen Schätzungen werden die mobilisierbaren Körperproteinmengen etwas höher angesetzt. Nach Stryer (1988 S 662) und Cahill et al. (1968) etwa 6 kg/70 kg KG in Männern.

Tab. 9: Brennstoffreserven eines normalgewichtigen Mannes
(Garrow & James 1998 S 130)

Organ-Gewebe (Gewicht in kg)	Glucose und Glykogen		mobilisierbares Protein		Triglyzeride	
	(g)	(kJ)	(g)	(kJ)	(g)	(kJ)
Blut (10)	15	255	100	1700	5	185
Leber (1)	100	1700	100	1700	50	1850
Intestinum (1)	0	0	100	1020	0	0
Gehirn (2,4)	2	34	40	680	0	0
Muskulatur (30)	300	5100	4000	65.000	600	22.200
Fettgewebe (15)	20	340	300	5100	12.000	444.000
Haut (4)	13	220	240	4080	40	1480
Gesamt	450	7649	5000	82.280	12.695	469.715

Nach Wendt (1973) kann eine physiologische und pathologische Proteinspeicherung durch reversible Anlagerungen an endothelialen Basalmembranen entstehen. Nach einer Überschlagsrechnung von Wendt gelten etwa 1,2 kg basalmembranem Körperprotein bei 80

kg KG als physiologisch. In Einzelfällen sollen nach chronischer Eiweiß- und Kalorienmast pathologische Proteinablagerungen von über 5 kg entstehen. Diese Zahlen werden in zukünftigen Arbeiten zu überprüfen sein.

5.9 Selektiver Körperproteinabbau

Der Franzose Chossat (1843) führte vermutlich als erster physiologisch-anatomische Vergleichsstudien an hungernden Tieren durch. Chossat untersuchte die Veränderungen im Verhungerungsprozess und fand eine hierarchisch geregelte Abnahme der Organgewichte. Auch Morgulies, Pflüger, C. v.Voit und E. Voit zeigten das Gesetz des selektiven Abbaus von weniger wichtigen zu lebensnotwendigeren Organen an vielen Beispielen. Eines der bekanntesten Beispiele im Tierreich für enorme Umverteilungen von Körperprotein ist die bei fastenden, laichenden Lachsen beobachtbare Umsetzung des Rückenmuskels zur Heranbildung des Geschlechtsteils (Miescher-Rüsch 1881 in Noorden 1906). Eine ausführliche Beschreibung und Übersicht von zahlreichen historischen Quellen findet sich in v. Noorden (1906 S 502 ff). In Tab. 10 sind die teils erheblich variierenden Organgewichte einiger Tierspezies nach dem Hungertod aufgeführt. Nieren und Herz verlieren in Relation zum Körpergewichtsverlust nur gering an Größe. Histologisch füllt sich die extrazelluläre Matrix mit einer gelartigen Substanz. Zellen können schrumpfen oder verschwinden vollständig. Ähnliche morphologische Zeichen finden sich in stark reduzierten Skelettmuskeln (Günther 1930).

Tab. 10: Relative Organgewichtsverluste verhungelter Tiere
(alle Angaben in %; Günther 1930 S 17)

Autor Tierspezies	Chossat Taube	Voit Kater	Sedlmair Katze	Kumagawa ^a Hund
Fettgewebe	93	97	97	-
Milz	71	67	74	57
Leber	52	54	72	50
Pankreas	64	17	39	62
Skelettmuskel	42	31	70	42
Herzmuskel	45	3	55	16
Nieren	32	26	58	55
Haut und Haar	33	21	32	28
Magen-Darm	42	18	53	32
Lunge	22	18	30	29

^a nach Voit erfolgte die Berechnung auf fettfreies Tier

Das Depletionsmuster von Organen innerhalb verschiedener kachektischer Krankheitsbilder kann erheblich variieren. Die Kombination mehrerer Methoden (anthropometrisch, radiographisch, biochemisch, sonographisch) ermöglicht die Untersuchung von FM, FFM, Skelettmuskelmasse und Volumen viszeraler Organe in Patienten mit Krebs oder Anorexia nervosa (Heymsfield & McManus 1985 in McMahon & Bistran 1990).

Bei etwa gleich hohen Verlusten in Körpergewicht, Skelettmuskel und FM, variierte die Atrophie viszeraler Organe (Herz, Leber, Nieren, Milz) erheblich voneinander. In anorektischen Patienten atrophierten Skelettmuskel und viszerale Organe in gleich hohem Maße wie das Körpergewicht. Im Gegensatz dazu hatten Krebspatienten größere Skelettmuskelverluste. Leber und Milz blieben unverändert oder waren vergrößert, während Herz und Nieren unverändert oder verkleinert waren. Insgesamt hatten Krebspatienten größere viszerale Organe als Patienten mit Anorexia nervosa.

Den Autoren zufolge resultiert das Depletionsmuster aus Interaktionen zwischen mangelnder Nährstoffversorgung und dem charakteristischen Hormon- und Zytokinprofil im kachektischen Krebsyndrom (McMahon & Bistran 1990).

5.9.1 Organprotein

In der Ratte beträgt der höchstmögliche Proteinverlust etwa 50-60 % des gesamten Körperproteinbestandes (Wannemacher & Allison 1968 in Waterlow et al. 1978). In den ersten Tagen einer Nulldiät erfolgt der N-Verlust größtenteils aus dem Gastrointestinaltrakt (GIT) (Ju & Nasset 1959) und Leber (Addis et al. 1936). Danach vorwiegend in Muskulatur und Haut (Ratten).

Tab. 11 S 76 zeigt relative Proteinverluste in Rattenorganen nach Nulldiät und 10 % Gesamtproteinverlust. Muskulatur, Haut und Lunge tragen mit etwa 62 % am Gesamtproteinverlust bei. Relativ zum initialen Organgehalt beträgt der Verlust lediglich 8 %. Die Leber hat bereits nach 2 Tagen eine Abnahme im Proteingehalt von 20 %, nach 7 Tagen sind es 40 %. Die Bedeutung der Leberproteine rasch auf schnelle Veränderungen zu reagieren wird durch kurze Halbwertszeiten von Leberproteinen ermöglicht (Waterlow et al. 1978).

Tab. 11: Organproteinverluste in Ratten (durchschnittlich 200 g KG) nach 2 und nach

7 Tagen Null-Kalorien-Zufuhr

(Addis et al. 1936)

Organ/ Gewebe Gesamtkörper-	%-Anteil am Gesamtproteinverlust	% -Anteil am initialen Organgehalt		%-Anteil am initialen proteinbestand
	nach 7 Tagen	nach 2 Tagen;	7 Tagen	
Muskulatur, Haut, Lunge	62	-	8	84,5
Leber	16	20	40	4,5
Intestinum, Pankreas, Milz	14	-	28	5,3
Blut	6	-	20	5
Nieren	1	4	20	-
Herz	0,6	4	18	-
Hirn	-	-	5	-
Prostata	-	-	29	-
Hoden	-	-	-	-
Nebennieren	-	-	-	-
Augen	-	-	-	-

Die Ergebnisse von Langzeitstudien können in Kurzzeitstudien in erheblichem Maße abweichen. Nach 100 Tagen proteinfreier, energieadäquater Kost haben Ratten ein anderes Depletionsmuster (Allison & Wannemacher 1963 in Allison & Wannemacher 1965) als nach 7 Tagen Nulldiät. Der Leberproteinverlust trägt lediglich 7 % am gesamten Proteinverlust bei. Die Muskulatur und Haut hingegen rund 80 %. In einer weiteren Untersuchung erhielten ausgewachsene Sprague-Dawley-Ratten eine sehr energiearme Diät, die entsprechend einer VLED alle essentiellen Nährstoffe in ausreichender Menge und Qualität enthielt, jedoch nur 23 Energie% der ad libitum gefütterten Kontrollratten (Young et al. 1988). Nach 21 Tagen und 36 % Körpergewichtsverlust wurden folgende Organproteinverluste gegen der Kontrollgruppe festgestellt. Intestinaler Proteingehalt etwa 50 %, Leberproteingehalt 39 %, Pankreas 62 % und Herzmuskelprotein 53 %. Swick und Benevenga (1977) schließen aus diesen und anderen Studienergebnissen, dass die relativen Beiträge von Plasmaprotein, Leber und GIT im frühen Fastenverlauf an Bedeutung gewinnen.

Dagegen läuft ein anderes Depletionsmuster in adipösen Osborne-Mendel-Ratten nach einer 12-tägigen, sehr energiearmen Reinproteindiät ab (Schemmel et al. 1983). Der Organgewichtsverlust des Herzen in der Proteindiätgruppe betrug 26 %, in der Nulldiätgruppe 21 % und waren damit etwa gleich hoch. Die Nierengewichtsabnahme differierte nicht zwischen Kontrollgruppe und der proteinsupplementierten Fastengruppe, waren in der Nulldiätgruppe jedoch um 15 % reduziert. Der Leberproteingehalt nahm in der Nulldiätgruppe signifikant ab, nicht hingegen in der proteinsupplementierten Gruppe.

Nach Kleiber (1961 S 38) wird an dieser Stelle das teleologische und das biologische Prinzip in der Biologie erkennbar. Hierzu sieht Kleiber zwei Erklärungen: erstens, das teleologische Argument: der Organismus hat das Ziel zu Überleben. Zu diesem Zweck ist das Gehirn wichtiger als das Fettgewebe. Infolgedessen erhält der Organismus die Gehirnmasse auf

kosten von Fettgewebe. Das biologische Argument: Natürliche Selektion hat die Organismen, die ihre Fettreserven auf Kosten des Gehirns erhalten haben, ausselektiert. Infolgedessen überlebten eher die, die das Hirn auf Kosten des Fettgewebes erhalten haben.

Vorwiegend Gewebetypen mit charakteristisch kurzen HWZ der Zellen sind von Nährstoffmangel bei Kindern mit Protein-Energie-Mangelnutrition (PEM) und im Tierexperiment betroffen (Waterlow et al. 1978 S 469). Intestinales Epithelium, Leukozyten (Weiße Blutkörperchen), lymphatisches Gewebe und Epidermis atrophieren und sind in der Funktion beeinträchtigt. Zunächst ist eine verlangsamte Zellbildung gegenbilanziert mit einem verringerten Zellverlust. Ähnlich wie die verminderten Umsatzraten eines Protein, können die Zellen somit ihren Bestand und Funktion aufrecht halten (Waterlow et al. 1978 S 469). In diesen Geweben sind die hohen Zellerneuerungsraten, bzw. eine kurze Zellenlebensdauer für den frühen nutritiven Funktionsverlust verantwortlich.

5.9.1.1 Intestinales Epithelium

Im intestinalen Trakt erfolgen Proteinsynthesen vorwiegend für epitheliale Zellerneuerung und Sekretproteine. Die Struktur und rasche Proliferationskinetik des Darms reagiert äußerst sensibel auf eine Einschränkung der Nahrungszufuhr. Kryptenatrophie, Abnahme der Zellenanzahl pro Krypte und Anstieg des Mitoseindex (Anzahl in Mitose befindlichen Zellen pro Krypte) konnten beobachtet werden (Hopper et al. 1968). Gewebebiopsien fanden in fastenden Menschen abnorme und atrophierte Mikrovilli in der jejunalen Mucosa (Thomson et al. 1966). Unter VLED konnte in tierexperimentellen Rattenversuchen eine beeinträchtigte Funktion des Intestinums beobachtet werden (Übersicht in Young et al. 1988). In zwei Tagen hungernden Ratten fand man im Jenunum mittels Isotopendilution (^{14}C -Leuzin) eine um 40 % reduzierte Proteinsyntheserate (McNurlan et al. 1979). Eine verringerte Produktion von Zellen um etwa die Hälfte, sekretorischen, sowie intrazellulären Proteinen werden vermutet.

Infolge der kurzen Lebenszeit menschlicher intestinaler Epithelzellen von 3-6 Tagen, nimmt die Zytogenese einen großen Anteil der Proteinsynthese ein. Bei einem Gewicht von etwa 5 % des Körpergewichts, werden nach Schätzungen täglich etwa 300-350 g intestinales Epithelium auf- und abgebaut. Dazu werden bei 20 %igen Proteingehalt etwa 50-70 g Protein benötigt. Die geschätzten Zahlenwerte gelten für ausgewachsene, normalgewichtige Männer. Die fraktionelle Zellerneuerungsrate, der prozentuale Anteil an der täglichen Gesamtzellproduktion im Körper, beträgt mindestens 20 %/d. Die zweite Komponente sind sekretorische Proteinsynthesen mit etwa 17 g/d für Speichel, Magensaft, Galle und Pankreas. Mit täglich etwa 70-80 g Proteinsynthesen macht der Intestinaltrakt etwa ein Viertel vom Gesamtkörperumsatz aus (Übersicht in Waterlow et al. 1978 S 470). In der Ratte beträgt die Gesamt-N-Menge von Magen, Dünndarm und Pankreas etwa 2,5 % des Gesamt-Körper-N,

dabei beträgt ihr Umsatz etwa 10 % des Gesamt-Körper-Umsatzes (Ju & Nasset 1959). Die Zahlen verdeutlichen die hohe Aktivität des Organs.

Aufgrund von Veränderungen der Mucosa, sowie der dünneren Darmwand wurden unter sehr mangelernährten Menschen häufig Diarrhoe beobachtet. Im Falle kachektischer Kriegsoffer wurden selbst Monate nach dem Hungern schwer kontrollierbare Durchfälle beobachtet (Michel 1955 S 156). Auch die Todesursache von Hungerstreikern wird in der Hungerdiarrhoe gesehen (Blaxter & Waterlow 1985).

5.9.1.2 Lymphatisches Gewebe und Leukozyten

Schon lange ist die Atrophie lymphatischer Gewebe (Thymus, Milz, Lymphknoten, Peyersche Plaques) in Menschen mit Protein- und Energiemalnutrition (PEM) bekannt und wurde tierexperimentell bestätigt. Der hohe Gewichtsverlust des Thymus wurde früher auch als nutritive Thymektomie bezeichnet (Chandra 1991). In Mäusen ist das Milz- und Thymusgewicht nach 3 Tagen Nulldiät um 50 % gesunken (Übersicht in Kling 1978).

In erwachsenen Menschen liegen etwa 1,5 kg oder 2,5 % des Körpergewichts in Form von leukozytischen Zellen vor. Die tägliche Zellproduktion von Granulozyten (etwa 70 % Anteil an Leukozyten, bestehend aus Neutrophile, Eosinophile, Basophile) im Menschen (70 kg) erfordert etwa 17,5 g Protein/d, was dem der täglichen Albuminsyntheserate gleich kommt. Die Schätzungen über den Anteil am Gesamtkörperproteinumsatz zum Zeitpunkt der Autoren Waterlow und Kollegen (1978) variieren zu stark, um genauere Aussagen vorlegen zu können.

Auf Protein- und/oder Energiemangel reagiert das lymphatische Gewebe besonders empfindlich mit Lymphopenie (niedrige Lymphozytenzahl) und Neutropenie (geringe neutrophile Granulozytenzahl). Adipöse Patienten entwickelten während einer Nulldiät einen 10 Tage anhaltenden Anstieg der Leukozytenzahl und begannen anschließend zu fallen. Nach durchschnittlich 44 Fastentagen fielen die Werte auf 35-60 % vom Ausgangswert wieder ab (Drenick & Alvarez 1971). Aber auch nach 6 Wochen proteinadäquater, jedoch energierestriktiver VLED reduzierte sich signifikant die Zahl an Leukozyten, Neutrophilen, Lymphozyten und Monozyten in adipösen Patienten. Es lag jedoch keine erhöhte Morbidität vor (Field et al. 1991).

5.9.1.3 Epidermis

Die Haut ist vom ernährungswissenschaftlichen Standpunkt aus ein wichtiges Organ. Haarfollikel und Bulbus sind Fortsätze der Epidermis. Ein Protein- oder DNA-Verlust aus diesen wurde zur Bestimmung des Krankheitsgrades bei Kindern mit PEM oder Erwachsenen verwendet (Waterlow et al. 1978).

In der Ratte macht der epidermale N- Gehalt (Haut und Haar) etwa ein Drittel am Gesamtkörperprotein aus (Waterlow & Stephen 1966). Im Menschen ist der relative Anteil aufgrund eines geringeren Oberflächen-Volumen-Verhältnisses und geringerem Haarwuchs geringer. Etwa 750 g Protein, vorwiegend Kollagen, liegen in der menschlichen Epidermis vor (Waterlow et al. 1978).

Aufgrund methodischer Probleme liegen bisher vom Menschen keine zuverlässigen Daten über die Menge epidermaler Proteinverluste im Hungern vor (Young et al. 1985). Normalgewichtige Probanden zeigten nach 20 Wochen Reduktionskost (7 MJ/d, 50 g Protein/d) und etwa 14 kg KG-Verlust eine blasse, graue und dünne Haut (Xerosis), sowie beginnender Haarausfall. Der FFM-Verlust lag mit 60 % bei etwa 8,4 kg (Keys et al. 1950). Die extreme Hungerdystrophie von Kriegsopfern bewirkte einen vollständigen Wachstumsstillstand der Haare und Nägel. Hautverletzungen begannen schnell zu Eitern und Wundliegen begann schon nach wenigen Tagen der Bettlägerigkeit (Michel 1955 S 170).

5.9.1.4 Leber

Das Lebergewicht beträgt im Normalgewichtigen etwa 1500 g. Der Proteingehalt liegt bei etwa 250 g, die tägliche Proteinsynthese etwa 70 g/d. Davon gehen etwa 20 g/d für sekretorische Plasmaproteine (>10 g/d Albumin) und 50 g für intrazelluläre Leberproteine ab (Waterlow et al. 1978 S 483). Das Lebergewicht kann in Kindern mit PEM um 40 % abnehmen (Munro 1964 S 407). Hierbei wird in allererster Linie labiles Zytoplasma des endoplasmatischen Retikulums umgesetzt (Wechsler u.a. 1984). Nach Langzeitfasten (Nulldiät) von 30 Wochen wurde bei einer Autopsie einer verstorbenen Patientin eine verfettete Leber von nur 600 g Gesamtgewicht gefunden (Garnett et al. 1969). Runcie & Thomson (1970) berichten, dass trotz großer Lebergewichtsabnahmen keine Beeinträchtigung der Leberfunktionen nachweisbar sind. Häufig gemessene Transaminasenerhöhungen (GOT, GPT) im Blut sind vollständig reversibel und gehen nicht mit weiterem erhöhtem Leberenzymspiegel einher. Leberbiopsien konnten keine Leberparenchymschädigungen nachweisen (Ditschuneit 1971).

In einer kontrollierten, tierexperimentellen Vergleichsstudie wurden die Effekte von Nulldiät (Gruppe 1) und einer Reinprotein-VLED (Gruppe 2) auf den absoluten und relativen Leberproteingehalt untersucht (Schemmel et al. 1983). Die adipösen, männlichen Osborne-Mendel-Ratten wurden vor Versuchsbeginn auf 46 % über Normalgewicht angemästet. Das Gesamtlebergewicht in Gruppe 2 war insignifikant reduziert, in Gruppe 1 um 28 % reduziert. Relativ zum Gesamtkörpergewicht blieb jedoch das Lebergewicht in Gruppe 1 unverändert. Der relative N-Gehalt blieb in Gruppe 2 mit 2,6 % unverändert, in Nulldiät-Gruppe 1 mit 2,3 % dagegen signifikant reduziert.

5.9.1.5 Skelettmuskulatur

Die Muskulatur in Mensch und Tier besteht aus zahlreichen Muskelgruppen und -fasertypen, die in Funktion und Größe der Muskelgruppe variieren. Gleiches gilt für Struktur und Proteinzusammensetzung von Muskelfasertypen und der Höhe von Proteinumsatzraten individueller Proteine in und zwischen den Muskelgruppen. Die intrakorporale, humane Skelettmuskelverteilung wird von Körpergewicht, Alter und Geschlecht unabhängig voneinander beeinflusst (Gallagher & Heymsfield 1998). Die Reaktionen auf Hormone, Ernährung und Muskeltraining sind ebenfalls nicht einheitlich (Übersicht in Young & Munro 1980 S 272).

Obwohl in Tab. 12 S 81 an Ratten gezeigt wurde, dass durchaus unterschiedliche Proteinumsatzraten zwischen Muskelgruppen auftreten, müssen Generalisierungen erhalten. Folglich müssen Studien über den Proteinverlust der Gesamtmuskulatur nicht repräsentativ für einzelne Muskelgruppen sein. Gleiches gilt auch umgekehrt (Waterlow et al. 1978). Neben uneinheitlichen physiologischen Einflüssen auf die Muskulatur, stehen die pathophysiologischen Reaktionsmuster des Muskelproteinstoffwechsels bei Diabetes mellitus, Adipositas oder Herzerkrankungen (Wildenthal 1980). Aus Tab. 13 S 81 wird deutlich, dass tierexperimentelle Studien aufgrund stark abweichender quantitativer Verhältnisse nur bedingt auf den Menschen übertragbar sind.

Etwa 70 % des gesamten Skelettmuskelproteins und damit etwa 25 % der Gesamtkörperproteinmasse sind myofibrilläre Proteine (Wildenthal 1980 S 150). Die restlichen Muskelproteine sind sarkoplasmatisch und Kollagen. Etwa 1 % der gesamten Muskulatur liegt extrazellulär vor. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass der absolute Kollagenanteil in hohem Maße nährstoffunabhängig ist (Übersicht in Waterlow et al. 1978 S 640). So kann in PEM-Kinder der relative Kollagenanteil von 25 % auf 50 % des gesamten Körperproteins ansteigen. Der absolute Kollagenbestand nimmt dabei nicht ab.

Im Gegensatz dazu nehmen die intrazellulären sarkoplasmatischen und myofibrillären Proteine unter variierenden, restriktiven Nahrungsbedingungen etwa in gleichem Maße ab. Infolgedessen kann der Kollagenanteil im Skelettmuskelprotein verstorbener PEM-Kinder von 1 % auf 47 % ansteigen (Wildenthal 1980).

In Ratten liegt die HWZ löslicher sarkoplasmatischer Proteine mit etwa 10 Tagen zweifach niedriger als myofibrilläres Aktomyosin mit einer HWZ von etwa 20 Tagen (Waterlow et al. 1978). Die konstante Zusammensetzung einer Muskelgruppe mit einem Proteingemisch verschiedener Halbwertszeiten, bzw. Umsatzraten setzt im Prozess einer nutritiven Muskelatrophierung eine hochregulative Kontrolle ihrer relativen Auf- und Abbauraten voraus. Hier konnten die Regulationsmechanismen noch nicht aufgeklärt werden (Fryburg et al. 1990).

Tab. 12: Umsatzraten von Aktomyosin einiger Skelettmuskeltypen ausgewachsener Ratten (Waterlow et al. 1978 S 504)

Muskel	Aktomyosin Umsatzrate in %/d
Diaphragma	6,2
Soleus	7,5
Plantaris	3,6
Gastrocnemius und Quadriceps	3,4

210

Albuminsynthese, g/d 0,46

Muskelprotein:

Gesamt, g 27,8
Gesamtsynthese, g/d 1,36

7,5

50

7,5

Tab. 13: Absolute Syntheseraten von Albumin und Muskelprotein in erwachsener Ratte und Mensch

(Waterlow et al. 1978 S 459)

Ratte	
<u>Mensch</u>	
Körpergewicht, kg	0,5
70	
<u>Gesamtumsatz:</u>	
g/kg/d	20,6
3,0	
g/d	10,5
14	
5600	
105	
<u>Verhältnis Syntheseraten:</u>	
Albumin/Gesamtkörper, %	4,4
Muskel/Gesamtkörper, %	13
Muskel/Albumin	3

Das Skelettmuskelgewebe besteht aus verschiedenen Zelltypen. Beispielsweise bestehen die Zellen im Myokard einer adulten Ratte lediglich zu 20-25 % aus myozytären Gewebe, während restliche Anteile aus Nerven- und Gefäßzellen, Fibroblasten, Phagozyten und zirkulierende Erythrozyten bestehen. Myozyten machen aber aufgrund ihrer Zellgröße etwa 75 % des Herzvolumens aus (Wildenthal 1980 S 132). Im Prozess der physiologischen Inanition verliert das Gewebe zunehmend intrazelluläres Wasser, Mineralien und Protein. Die Zellen schrumpfen, lösen sich zuletzt auf und die Zellenzahl nimmt somit ab (Keys et al. 1950 S 184, Roubenoff & Kehayias 1991, Finn et al. 1996).

Im Minnesota-Experiment von Keys und Kollegen (1950) verloren 32 normalgewichtige Männer nach 24 Wochen Reduktionskost (täglich 7 MJ, bzw. 1570 kcal, 50 g Protein) durchschnittlich 16,8 kg, bzw. 24 % ihres Körpergewichtes. Nach Abzug des Skelettknochens reduzierte sich der Oberarm- und Oberschenkelmuskelumfang um etwa 40 %, während der FFM-Anteil am Gesamtgewichtsverlust bei 60 % lag. Weitere Daten von Menschen liegen bisher nur von verhungerten Kriegsoffizieren vor, wie etwa aus Untersuchungen im Warschauer Ghetto. Unter 359 Autopsien verstorbener Hungeropfer hatten 2,7 % eine relativ gut erhaltene Skelettmuskelmasse, während 61 % schwerste Muskelatrophien zeigten.

Begleitet wurden die Ergebnisse von degenerativen Schädigungen der Muskelfasern (Keys et al. 1950 S 185, Michel 1954 S 107).

Neben der Massenänderung ändert sich auch die Zusammensetzung der Skelettmuskulatur. In chronischen PEM-Patienten liegen pro Einheit Muskelmasse ein höherer Wassergehalt und geringere Proteinkonzentrationen vor (McMahon & Bistran 1990). Es liegen Berichte vor, dass in unterernährten Patienten eine größere, selektive Atrophie von Muskelfasern vom Typ-II vorliegt. Hingegen atrophieren langsam kontrahierende Typ-I-Fasern in geringerem Maß (Übersicht in Russell et al. 1983).

Tierexperimentelle Daten zeigen, dass zwischen verschiedenen Skelettmuskelgruppen und -typen ein unterschiedliches Depletionsmuster vorliegt. In Tab. 14 S 83 sind diverse Reaktionen von 13 verschiedenen Rattenmuskeln, getrennt nach Fasertyp und Körperregion aufgelistet. Untersucht wurden Albinoratten mit 100 g KG nach 3 Tagen Nulldiät und anschließend dreiwöchiger Diät mit 1 % Proteingehalt. Zwischen Belastungsintensität, Funktion, Fasertyp und Atrophie besteht offenbar kein Zusammenhang. Etwa gleich hohe Proteinverluste erfolgten in roten Muskelfasertypen (Soleus mit 27 %) und in kontinuierlich arbeitenden, weißen Fasertypen (Diaphragma mit 35 %). Die durchschnittlich höchsten Proteinverluste konnten in Rumpf (34 %) und Hinterteil (23 %) nachgewiesen werden. Die Muskulatur im Vorderteil mit durchschnittlich 9 % hatte die geringsten Proteinverluste. Zwischen der geschätzten Syntheseaktivität (RNA/Protein) und Proteinverlust ist keine Beziehung feststellbar.

Tab. 14: Reaktionen verschiedener Skelettmuskel in Ratten unter Nahrungsrestriktion
(Waterlow et al. 1978 S 630, nach Daten von Spence & Hansen-Smith 1978)

Muskulatur	RNA/Protein g/g x 10 ³	Proteinverlust in %	RNA/Protein Abnahme in %
Rumpf			
Rectus abdominis	15,8	35	30
Psoas	15,1	33	35
Diaphragma	19,2	35	28
Hinterglieder			
Quadriceps	14,1	21	36
Tibialis anterior	13,7	18	24
Gastrocnemius	14,2	20	28
Soleus	15,1	27	31
Gluteus	14,3	27	35
Vorderglieder			
Triceps brachii	12,8	24	27
Biceps brachii	16,0	11	20

		80		
Brachialis	14,7		9	29
Flexor carpi radialis	17,2	0		24
Extensor carpi ulnaris	19,4	0		22

5.9.2 Spezifisch-selektiver Körperprotein- und Zellabbau

Das Konzept der kontinuierlichen Proteindegradation, bzw. turnover ermöglicht über die Regulierung der Konzentration kurzlebiger Enzyme, die eine regulatorische Schlüsselfunktionen innehaben, die Steuerung wichtiger adaptiver Mechanismen an veränderte Umweltbedingungen. Infolgedessen katalysieren die kurzlebigsten Leberproteine wichtige Stoffwechselschritte (Dean 1980 S 3 ff).

Individuelle Proteine haben charakteristische Halbwertszeiten (HWZ) in spezifischen Organen und variieren zwischen diesen. Auch können Untereinheiten heteropolymerischer Enzyme in Enzymkomplexen differierende HWZ haben. Die Gesamt-Umsatzrate wird ebenso reguliert wie Umsatzraten einzelner Proteine. Auch spielen endogene Inhibitoren eine wichtige Rolle bei der physiologischen Zellabbauregulation (Libby & Goldberg 1980 S 201).

Die HWZ intrazellulärer Proteine scheinen durch eine Reihe von physikalischen Charakteristika beeinflusst zu werden. Generell nimmt die HWZ ab, mit Zunahme der Proteingröße, mit geringerem isoelektrischem Punkt und mit Zunahme hydrophober Oberflächen. Weitere Faktoren, die die HWZ eines Proteins determinieren sind Konformationsänderungen durch Wechselwirkungen mit Liganden (Metalle, Cofaktoren, Substrate), kovalente Konformationsänderungen oder Denaturierung. Prinzipiell erhöhen Denaturierungen die Abbauraten, während Ligandenbindungen sie senken. Untersuchungen über die gesetzmäßige Beeinflussung von Liganden auf die proteolytische Aktivität innerhalb von Enzymkomplexen ergaben jedoch teils widersprüchliche Ergebnisse (Dean 1980 S 5).

Eine Erklärung hierfür konnte die in jüngster Zeit aufgeklärte Beziehung zwischen Ubiquitinmarkierung und der Natur des aminoendständigen Restes des für den Abbau bestimmten Proteins gegeben werden (Bachmair et al. 1986, Stryer 1988 S 828, Hochstrasser 1996). Proteine die für den Abbau bestimmt sind werden mit mehreren Ubiquitinmolekülen markiert. Das kleine Ubiquitinprotein (8,5 kd) wird von drei Enzymfamilien (E1, E2, E3) in einer ATP-getriebenen Konjugationsreaktion an das Protein markiert. Dabei beeinflusst der aminoendständige AS-Rest die Halbwertszeit eines Proteins. Möglicherweise kann das E3-Enzym die aminoterminalen Reste eines Proteins lesen und signalisiert somit die Markierung. Die eigentliche Proteolyse erfolgt schließlich mittels Proteasen (Cathepsine, u.a.) unter Verbrauch von ATP im Proteosom (Jentsch & Schlenker 1995).

Zellsysteme können über nicht genauer bekannte Molekularmechnismen strukturell deformierte und defekte Körperproteine erkennen und über hochregulatorische Systeme

selektiv degradieren. Ein Ubiquitin/Proteosom vermitteltes Abbausystem ermöglicht eine hochdifferenzierte Regulation der Umsatz-, bzw. Abbauraten einzelner Proteinmoleküle. Es ermöglicht die Aussortierung veränderter und denaturierter Proteine nach Hitzeschock, oxidativen Stress, Schwermetallexposition u.v.m.. Sog. Hitzeschock-Stress-Proteine (stress heat shock protein family HSPs), oder molekulare Schaperone, können beschädigte Körperproteine wieder funktionstüchtig machen oder den Abbauweg einleiten (Bachmair et al. 1986, Übersicht in Jentsch & Schlenker 1995, Hochstrasser 1996, Benjamin & McMillan 1998, Pierlet & Arthur-Goettig 1999).

Noch ist unklar welche Beziehungen zwischen Auf- und Abbau bestehen, jedoch reduziert der Syntheseinhibitor Cycloheximidin auch die Abbauraten. So verringerte sich der beschleunigte Abbau stabiler Proteine unter restriktiven Ernährungsbedingungen zeitverzögert, wenn die Synthese blockiert wird. Es werden intermediäre Zwischenprodukte der Proteinsynthese vermutet, die zumindest partiell für die Verzögerung verantwortlich sind (Dean 1980). Aus jüngster Zeit liegen tierexperimentelle Hinweise vor, dass im frühen Fasten die Aktivierung konjugierter Ubiquitin-Proteinkomplexe mit erhöhter Proteolyse myofibrillärer Skelettmuskelproteine einhergeht (Wing et al. 1995). Lösliche, globuläre niedermolekulare Proteine mit kurzen HWZ wurden dagegen nicht proteolytisch aktiviert. Auch kann der lysosomale Abbau, welcher vorwiegend extrazelluläre, endozytäre Proteine abbaut, unter Stresssituationen auch intrazelluläre Proteine degradieren (Jentsch & Schlenker 1995).

Ein weiteres Indiz für einen selektiven Abbau beschädigter und denaturierter Proteine und Zellen kommen aus der Krebsforschung. So konnten in hungernden Ratten präkanzeröse (präneoplastische) Leberzellen drastisch reduziert werden (Grasl-Kraupp et al. 1994). Nach 8 Tagen absoluter Nahrungsrestriktion oder nach 3 Monaten 40 %iger Nahrungsrestriktion wurden 20-30 % aller Leberzellen durch Apoptose (programmierter Zelltod) eliminiert. Dabei nahmen etwa 85 % aller präneoplastischen Leberzellen ab. Die Zufuhr von Nafenopin, einem Tumorpromoter, erzeugte im Vergleich zu nichthungernden Kontrollgruppen die Hälfte an Leberzellenkrebs. Die Autoren schliessen nicht aus, dass die bevorzugte, selektive Apoptose von präneoplastischen Zellen während des Fastens auch im Menschen von Bedeutung sind (Grasl-Kraupp et al. 1994).

6 Ernährungstatus in der Fastentherapie der Adipositas

„Solange sich der hungernde Organismus im Zustande der physiologischen Kompensation befindet, in dem die nötigen Energien durch die eigenen Reserven gedeckt werden, findet eine allmähliche, stetige Gewichtsabnahme statt (physiologische Inanition). Wenn die Kompensationseinrichtungen erschöpft sind, treten allmählich zunehmende Krankheitserscheinungen auf.“ (Günther 1930 S 36)

Ein optimaler Ernährungsstatus ist verbunden mit der Gewährleistung der gesamten Kapazität in biochemischen und physiologischen Funktionen. Sie machen die homöostatischen Reserven des Körpers aus. Die Aufrechterhaltung der Reserven ist mit hohen Kosten seitens der Nährstoff- und Nahrungsenergieaufnahme verbunden. Bei sinkender Aufnahme kommt es zur progressiven Abnahme der homöostatischen Reserven, das sich in einer Reduzierung der FFM widerspiegelt. Der Organismus verliert somit die Fähigkeit auf Situationen, wie Stress, angemessen zu reagieren. Das Risiko zu Erkranken steigt (Morbidity) und die Fähigkeit, die Integrität des Organismus aufrechtzuerhalten sinkt, womit die Mortalität zunimmt. Bedauerlicherweise gehören sie zu den häufigen Erfahrungen im klinischen Alltag (Jackson 1985 S 122).

Eine Mangelernährung zeigt sich zunächst in physiologischen und metabolischen Veränderungen und läuft nach folgender Reihenfolge fort: unterschiedliche Abnahme verschiedener Gewebe in Größe und Proteingehalt, geänderte Verhältnisse der Körperkompartimente und schließlich in gesteigerter Morbidity und Mortalität aufgrund von funktionellem Immunversagen. Die unterschiedlichen Prinzipien der Techniken, die zur Ermittlung des Proteinstatus eingesetzt werden, leiten sich im Wesentlichen von diesen Abläufen ab. Jeder Nährstoffmangel führt zunächst zu einer entsprechenden Änderung der Stoffwechselforgänge und gilt der Einsparung zur Sicherung der Homöostase.

Als Indikator körperlicher Reserven gilt die Bestimmung von FFM (Roubenoff & Kehayias 1991), sowie die biochemische Bestimmung von Plasmaproteinen (Benjamin 1989). Immunologische Tests hingegen zählen zu den funktionellen Parametern.

Bisher wurden nur wenige Studien zur direkten Erfassung des Ernährungsstatus im therapeutischen Fasten vorgenommen. Viele Kenntnisse resultieren aus Beobachtung von Krankenhaus- oder PEM-Patienten. So konnte an chirurgischen Patienten gezeigt werden, dass ein Körpergewichtsverlust von 10 % eine signifikant höhere postoperative Komplikationsrate provoziert (Windsor & Hill 1988). Infolgedessen liegen große Bemühungen vor, den präoperativen Ernährungszustand eines Patienten objektiv über verschiedene Ernährungsindices zu erfassen. Die Entwicklung verschiedener Parameter-Formel (Ernährungsindex oder -score; prognostic nutritional index, PNI) und die kritische Überprüfung einer Beziehung zum postoperativen Verlauf verliefen enttäuschend. Neben dem Ernährungszustand wird das perioperative Risiko erheblich von Begleiterkrankungen und chirurgisch-anästhesiologischen Faktoren mitentschieden (Splitter u.a. 1995; Behrendt 1999).

In Kap. 6.2 stehen relative FFM-Verluste aus Netto-N-Bilanzen, indirekt und direkt ermittelnden Methoden. Kap. 6.3 erfasst Studien über das Verhalten der Skelettmuskelmasse. Kap. 6.4 demonstrieren Plasmaproteinbestimmungen den Nutzen zur Ermittlung von vizeralen Proteindepletion. Und in Kap. 6.5 folgen Ergebnisse immunologischer Tests. Es folgen gesammelte Daten verschiedener Fastenregime zur Überprüfung verschieden ermittelter Ergebnisse über die Verluste von FFM. Alle Probanden waren morbid übergewichtig nach BROCA, BMI oder Metropolitan Life Insurance Comp. (Übersicht in Kasper 1996 S 226). Anschließend erfolgt jeweils die Diskussion der Ergebnisse.

6.1 Netto-N-Bilanzen

Im Fasten wird die Differenz zwischen Ein- und Ausfuhr von Stickstoff von mehreren Faktoren beeinflusst, bis sich im Verlauf einer Diät ein temporäres und nahezu konstantes Fließgleichgewicht einstellt. Am Größten ist die Diskrepanz nach vorrausgegangener protein- und/oder energiereicher Kost, geringer dagegen die Differenzen nach Proteindepletion oder proteinarmer Diät. Weitere Einflussfaktoren sind Geschlecht, Alter, initiale Fettmasse und fettfreie Masse, Proteinqualität, Fastendauer und Mineralienzufuhr (Munro 1951, Göschke et al. 1975, Ditschuneit 1980, Fisler et al. 1982, Yang & Van Itallie 1984, Fisler & Drenick 1987, Prentice et al. 1991). Neben diesen zahlreichen Faktoren spielt vermutlich die genetische Prädisposition zur besseren oder schlechteren Adaption eine entscheidende Rolle (Kreitzman & Coxon 1990, Forbes et al. 1995, Bouchard & Trembly 1997). Somit können Netto-N-Bilanzen in homogenen Kollektiven eine interindividuelle Variation von Faktor drei erreichen (Fisler et al. 1982). Soweit möglich wurden die Daten unter Berücksichtigung

wichtiger Faktoren, wie Körpergewicht, Geschlecht, Kaliumsupplementation, Nahrungsprotein- und -energiezufuhr vor Versuchsbeginn untersucht.

6.1.1 Nulldiät

Die Überschlagsrechnung des Proteinverlustes im Nulldiät-Fasten eines normalgewichtigen, 80 kg schweren Mannes ergibt:

in der 1. Woche etwa 630 g Protein bei durchschnittlich (14,4 g N/d) 90 g/d Proteinverlust

in der 2. Woche etwa 560 g Protein bei (12,8 g N/d) 80 g/d

in der 3. Woche etwa 420 g Protein bei (9,6 g N/d) 60 g/d

in der 4. Woche etwa 350 g Protein bei (8 g N/d) 50 g/d

Der Gesamtproteinverlust liegt somit bei etwa 1960 g in 28 Tagen (Mehnert & Förster 1970).

Die täglichen fäkalen N-Verluste reduzieren sich in der Nulldiät auf 0,1-0,2 g N/d und können vernachlässigt werden (Fisler et al. 1982).

Im übergewichtigen Patienten liegen nach Wechsler et al. (1984) die durchschnittlichen N-Ausscheidungen bei Nulldiät (ohne Kaliumsupplementation) deutlich niedriger:

in der 1. Woche 8,5 g N/d, bzw. 53 g Protein/d

in der 2. Woche 5,5 g N/d, bzw. 34,4 g Protein/d

in der 3. Woche 5,0 g N/d, bzw. 34,4 g Protein/d

in der 4. Woche 3,5-4,5 g N/d, bzw. 22-28 g Protein/d

Der durchschnittliche Gesamtproteinverlust nach 4 Wochen Nulldiät im Adipösen liegt demnach bei etwa 1145 g Protein (183,2 g Stickstoff), was einem FFM-Anteil am Körpergewichtsverlust von etwa 37 % bedeutet (Wechsler u.a. 1984). Der durchschnittliche N-Verlust liegt bei 15 g N/kg KG-Verlust.

In früheren Arbeiten gibt Ditschuneit (1976) einen Proteinverlust in 28 Tagen Nulldiät (n=189) von 700 bis 900 g an, Göschke et al. (1975) etwa 1000 g Proteinverlust.

Mit weiter fortschreitendem Verlauf der Nulldiät sinken die täglichen N-Ausscheidungen auf 2-4 g N/d, bzw. 12,5-25 g Protein/d ab und bleiben konstant (Cahill et al. 1968, Göschke et al. 1975).

Forbes & Drenick (1979) schätzen den durchschnittlichen N-Verlust/kg KG-Verlust auf 10 g N/kg KG-Verlust bei adipösen Patienten mit >50 kg FM, in moderat Adipösen (BMI >25 kg/m²) 15 g N/kg KG-Verlust und in normalgewichtigen Menschen bei 20 g N/kg KG-Verlust. Runcie & Hilditch (1974), Fisler et al. (1982), Garrow (1982) und Fisler & Drenick (1987) kommen zu ähnlich Ergebnissen.

Unter der Voraussetzung einer gleichmäßigen, physiologischen Proteindepletion und relativ konstanten Verlustverhältnissen von N/kg KG ab der vierten Woche, ist die theoretische maximale Nulldiät-dauer bis zur letalen Proteindepletion (ab 40 % Verlust) eines normalgewichtigen Mannes (70 kg, mind. 11 kg Körperprotein) nach Überschlagsrechnung

schätzbar: mindestens 4,4 kg verfügbare Proteinmasse weniger 2 kg Verlust in den ersten vier Wochen = 2,4 kg. Bei durchschnittlichem Verbrauch von 50 g Protein/d bleiben noch weitere 48 Fastentage denkbar (Gesamt: 28+48=76). Normalgewichtige Hungerstreiker verstarben jedoch nach ungefähr 60-70 Tagen (Korkok 1981), da die initiale FM die Fastendauer limitiert (s. Kap. 5.2.2). Im Falle adipöser Patienten siehe Überschlagsrechnung in Kap. 5.3.1.

6.1.2 VLED

In den meisten N-Bilanzstudien mit VLED zur Gewichtsreduktion adipöser Patienten wird nach 2 bis 4 Wochen eine ausgeglichene N-Bilanz erreicht. In einigen Fällen konnte bereits bei einer täglichen, qualitativ hochwertigen Proteinzufuhr von 23 g eine apparente, ausgeglichene N-Bilanz erzielt werden (Mason 1924). Hingegen konnten in anderen Untersuchungen selbst bei Proteinmengen von über 100 g/d keine ausgeglichene N-Bilanzen erreicht werden (Fisler et al. 1982, Yang et al. 1981, Yang & Van Itallie 1984). Jedoch kann selbst bei „inadäquater“ Proteinzufuhr bei deplietierten Menschen schnell eine gesteigerte N-Retention und somit zu positiven N-Bilanzen führen, ohne im Langzeitversuch zu gleichen Resultaten zu kommen (Garrow & James 1993 S 422). Ditschuneit (1984) betont in einer Übersichtsarbeit, dass gelegentlich unberechenbare N-Verluste auftreten, die nicht aufgrund des Körpergewichtsverlustes vorausgesagt werden können. In vielen N-Bilanz-Studien werden erhebliche interindividuelle Schwankungen beobachtet, deren klare Ursachen noch unbekannt sind (Sukhatme & Margen 1978, Forbes & Drenick 1979, Waterlow 1986), jedoch genetische Faktoren vermutet werden können (Bouchard & Tremblay 1997).

Eine Studie in Tab. 15 ermittelte die kumulativen Körperproteinverluste unterschiedlicher Fastendiäten (Wechsler u.a. 1984). In der Rechnung wurden die geschätzten fäkalen und epidermalen täglichen N-Verluste bei VLED von etwa 0,7-1,5 g/d mit 1 g N/d als extra Verluste hinzugerechnet (Fisler et al. 1982).

Tab. 15: Körperproteinverluste in adipösen Patienten mit VLED und verschiedenen Nährstoffrelationen (P=Protein, KH=Kohlenhydrat, F=Fett in g; MF=modifiziertes Fasten, SK=Schroth Kur; modifiziert nach Wechsler et al.

Diätform, Patientenzahl, Verluste Übergewicht n. BROCA	Nährstoffe	erreichtes Ggw. in N-Bilanz nach Tagen	Proteinverlust	plus extra
	g	g	g	g
MF I, n=27, 84%	P 33, KH 25, F 0,7	21	442,0	573,3
MF II, n=10, 93%	P 33, KH 45, F 0,7	25	332,5	448,8
MF III, n=10, 89%	P 50, KH 25, F 10	14	90,7	178,2
MF IV, n=14, 93%	P 50, KH 45, F 7	13	110,63	191,9
SK, n=10, 80%	P 7, KH 100, F 1	-	821,3	996,4

Nach Wechsler u.a. (1980) liegen noch nach 8 Wochen ausgeglichene N-Bilanzen vor, ohne jedoch die Diätform zu spezifizieren. MF I mit 33 g/d Proteinzufuhr bei 1 MJ/d (240 kcal/d) erbrachte gegenüber einer Nulldiät etwa eine Halbierung der negativen N-Bilanz. Reine Proteinpräparate haben gegenüber Mischpräparaten keine Vorteile im N-Verlust erbringen können. Im Gegenteil dazu, sprechen MF II und andere Ergebnisse (Howard et al. 1978, DeHaven et al. 1980, Scalfi et al. 1987, Vazquez et al. 1995) für einen zusätzlichen proteinsparenden Effekt von Kohlenhydraten in VLED. In Tab. 16 wurden adipöse Frauen (BMI=35-49) in vier VLED-Gruppen eingeteilt. Vor Versuchbeginn erhielten sie für 3 Tage eine protein- und energieadäquate Kost (75-100 g Protein; 1,05-1,25 MJ/d). Die isoenergetische VLED enthielt 2,5 MJ/d (600 kcal/d) plus Kaliumzufuhr von 2000-2700 mg/d. Die fäkale N-Ausscheidung wurde mitbestimmt. Nach 4 Wochen hatten nahezu alle Teilnehmer ein apparentes Gleichgewicht in der N-Bilanz.

Tab. 16: Körperproteinverluste in adipösen Patientinnen nach 28 Tagen VLED

(P=Protein; KH=Kohlenhydrat; Angaben in g Mittelwerte \pm SD¹; Vasquez et al.

1995)

Nährstoffe	Patientenzahl	Gesamt-N-Verlust	Körperproteinverlust
P 50, KH 10	n = 10	56 \pm 4,9	350,0 \pm 30,6
P 70, KH 10	n = 14	46 \pm 7,6	287,5 \pm 47,5
P 50, KH 76	n = 11	31 \pm 4,9	193,8 \pm 30,6
P 70, KH 86	n = 13	24 \pm 4,8	150,0 \pm 30,0

¹ Standardabweichung

Die Ergebnisse in Tab. 15 und 16 zeigen deutlich die Abhängigkeit der N-Ausscheidung von der Höhe der zugeführten Nahrungsenergie. Die Beobachtungszeit von 28 Tagen ist sehr kurz. Nach Gougeon et al. (1995) können sich mit zunehmender Fastendauer wieder negative N-Bilanzen einstellen. Selbst bei einer hohen Proteinzufuhr von 1,5 g N/kg IKG können trotz apparent ausgeglichenen N-Bilanzen im prolongierten Gebrauch größere FFM-Verluste entstehen (Wadden et al. 1983).

Die Gründe von diskrepierenden Studienergebnissen werden teils den systematischen Fehlern der N-Bilanz-Methode (Apfelbaum et al. 1987, Gelfand & Hendler 1989), teils der mangelnden Fähigkeit zur Adaptation zugeschrieben. Studien mit verschiedenen Isotopenverdünnungsverfahren zur Bestimmung von Veränderungen im Gesamtkörperproteinumsatz zeigen ebenfalls variierende interindividuelle Ergebnisse (Waterlow 1986, Gelfand & Hendler 1989, Übersicht in Gougeon et al. 1995).

6.1.3 Kohlenhydratsubstituiertes Fasten

Eine geringe KH-Zufuhr versorgt die minimalen Glucosemengen aus dem glucogenen AS-Bedarf und reduziert die renale Gluconeogenese, Ketogenese, Ammoniumgenese, sowie hepatische Harnstoffsynthese (Vazquez et al. 1995, Owen et al. 1998). Bis 100 g KH/d werden proportionale Proteineinspareffekte erzielt (Munro 1951). Nach Gamble (1946) in Abb. 20 reduzieren sich bei einem 80 kg schweren Mann mit einer täglichen Glucosezufuhr von 100 g die N-Verluste um die Hälfte von etwa 80 g auf 40 g Proteinverlust pro Tag am 6. Fastentag. Wolfe et al. (1977) geben bei einer Glucosegabe von 167 g, entsprechend 2,38 MJ/d (568 kcal) eine tägliche N-Ausscheidung von $2,6 \pm 0,4$ g (3 Männer) an. Der Kontrollwert unter Nulldiät lag bei $6 \pm 0,9$ g N/d. Andere Autoren bestätigen die 50 %ige Reduzierung im N-Verlust unter KH-Supplementation (Aoki et al. 1975, Adibi et al. 1982). Obwohl eine weitere Verringerung im N-Verlust bis zu einer reinen KH-Zufuhr von etwa 2,93 MJ/d (700 kcal/d) erreicht werden kann, sind die Spareffekte ab 100 g KH/d nur gering (Gamble 1946, O'Connell et al. 1974). Allgemein gilt, dass mit Ansteigen der KH-Zufuhr das obligatorische N-Minimum schneller erreicht wird (O'Connell et al. 1974).

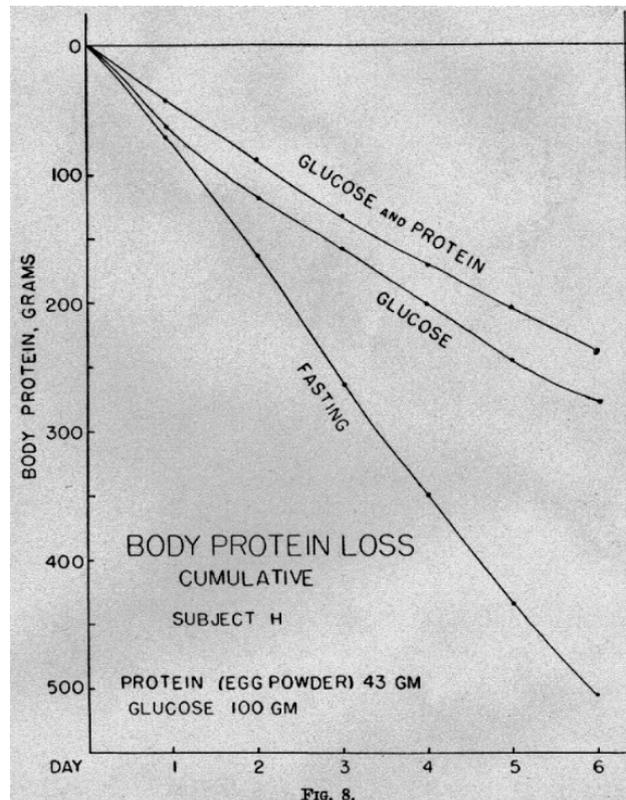


Abb. 20: N-Verlust in Nulldiät und KH-Fasten (100 g/d) normalgewichtiger Männer (Gamble 1946)

Nach einleitender Reduktionskost mit 4,6 MJ/d (1100 kcal/d) und anschliessend 21-tägigem Heilfasten nach Buchinger mit täglich 0,98 MJ (235 kcal) verloren 24 adipöse Frauen durchschnittlich 853 g Körperprotein. Am 7. Fastentag betrug der tägliche N-Verlust 4-4,5 g, bzw. 25-28,1 g Protein (Kienzle 1990). Steiniger u.a. (1999) berichten von 202 Frauen und 191 Männer nach 21 Tagen Saftfasten nach Buchinger. Bei den Frauen sanken die täglichen

Proteinausscheidungen von 38 ± 13 auf 16 ± 8 g/d, und bei den Männer von 38 ± 13 auf 24 ± 10 g/d. Die Gesamtproteinverluste betragen 540 ± 270 g (Frauen) und 860 ± 280 g (Männer).

In einem anderem Fall verringerte eine intravenöse Glucosezufuhr in 5 normalgewichtigen Männer mit ausschließlich 700 g/d (Gruppe I; n=3) und 150 g/d (Gruppe II; n=2) die täglichen N-Verluste am 7. Fastentag gegenüber einer Kontrollgruppe (Nulldiät) von durchschnittlich 6 g N/d auf 1,9 g N/d in Gruppe I und 2,4 g N/d in Gruppe II. Die Gesamt-N-Verlust nach 10 Tagen betrug in Gruppe I etwa 52,6 g N (50,5-54,6 g N), bzw. 328,4 g Protein und 70 g N (59,3-80,1 g N), bzw. 437,5 g Protein in Gruppe II. Von der Kontrollgruppe mit Nulldiät liegen keine Angaben über den N-Verlust vor (O'Connell et al. 1974).

Diskussion Netto-N-Bilanzen:

Zum Grundproblem gehört die teils hohe intraindividuelle Variabilität, weshalb keine zuverlässige Vorraussagen machbar sind (Hoffer et al. 1984). So konnten an männlichen Adipösen selbst bei höherer Proteinzufuhr keine ausgeglichene N-Bilanzen erzielt werden (Yang et al. 1981, Fisler et al. 1982). Eine positive N-Bilanz ab der 3. Woche VLED bei weiter fortschreitendem Körpergewichtsverlust bedeutet eine relative Zunahme im Körperproteinbestand. Infolgedessen sind physiologische Verluste begrüßenswert. Zudem ist zu beachten, dass ein Gleichgewicht in der N-Bilanz nicht eine Depletion in Organen ausschließt (COMA-Report 1987).

Nach Untersuchungen haben Yang et al. (1981) vorgeschlagen, drei Adaptionstypen zu klassifizieren: maladaptative Typen, sie erreichen keine ausgeglichene N-Bilanz; un stabile Typen, sie erreichen erst eine ausgeglichene N-Bilanz, danach erneut negative N-Bilanz; und adaptive Typen mit permanent ausgeglichenen N-Bilanzen. Bisher fehlen diagnostische Instrumente bereits im Vorfeld einer Behandlung nach Adaptionstypen trennen.

Die Proteinbedarfsforschung hat vorgeschlagen aufgrund der methodologischen Probleme von N-Bilanzen ein neues Modell des N-Haushaltes zu entwickeln (s. Abb. 25 S 143). Zentrales neues Element ist der sog. „anabolic drive“, der von Nahrungsprotein ausgehen kann und entgegen früheren Behauptungen sehr wohl den Körperproteinbestand temporär ansteigen lassen kann (Millward et al. 1990).

6.2 Fettfreie Masse

Die Literatur über Zusammenhänge zwischen FFM-Verlust (bzw. LBM-, KZM-) und verminderter funktioneller Kapazität, erhöhter Morbidität und Mortalität wächst zunehmend (Allison et al. 1999). Häufig werden die Ergebnisse durch besondere Umstände begleitet, wie Alter, Mikronährstoffmangel und akute oder vorrausgehende Infektionen und Operationen. Die Morbidität und Mortalität korrelieren mit FFM-Verlusten vorwiegend in kachektischen Patienten mit AIDS, Krebs und rheumatoider Arthritis, sowie intensivmedizinischen, chirurgischen Patienten (Roubenoff & Kehayias 1991). Der bedeutende Unterschied zwischen fasten- oder hungerbedingter Malnutrition und krankheitsbedingter Malnutrition ist der stark beschleunigte N-Verlust im postaggressiv gestressten Patienten (Roubenoff & Kehayias 1991).

Autopsiedaten von verhungerten Kriegsoptionen lassen erkennen, dass ein Körperzellmassenverlust von über 60 % mit dem Leben nicht vereinbar ist (Übersicht in Keys et al. 1950 und Michel 1954). Und nach Beobachtungen an adipösen Patienten schätzt Garrow (1982), dass eine absolute und stufenlose Abnahme der FFM von 15 % mit keinerlei physiologischen Nachteilen einhergeht.

Aufgrund der charakteristischen Zusammensetzung übergewichtiger Masse, fordern verschiedene Autoren, dass im Rahmen einer Körpergewichtsreduktion das verlorene Körpergewicht dem FM/FFM-Verhältnis von etwa 70/30 entspricht (COMA-Report 1987).

Die Berechnung des FFM-Anteils der Körpergewichtsveränderung kann über kumulative Netto-N-Bilanzen errechnet werden. Nach Fricker et al. (1991) stellt sie eine geeignete Methode dar, den Anteil FFM am Gewichtsverlust zu bestimmen.

Es bleibt immer zu berücksichtigen, dass der interindividuelle Variationsfaktor von Netto-N-Bilanzen erheblich sein kann. In einer Untersuchung (Tab. 17 S 94 Nr. 8) an 6 adipösen männlichen Patienten variierte die kumulative Netto-N-Bilanz um das Dreifache (Yang et al. 1981). Nach 64 Tagen mit 2,93 MJ/d (700 kcal/d) mit mindestens 65 g Protein/d und durchschnittlich 22 kg KG-Verlust reichten die N-Verluste von 77,6 bis 234,1 g N, entsprechend 2,4 bis 7 kg FFM. Somit lag der FFM-Anteil am Gesamtgewichtsverlust zwischen 11 % und 32 %. Auch die Variabilität fäkaler N-Verluste in VLED liegt höher als bisher angenommen. Oft wurden 0,5 g N/d angeschlagen, aber Verluste bis zu 2,24 g N/d wurden beobachtet (Bell et al. 1969 in Fricker et al. 1991). Ein Vergleich mit der hydrodensitometrischen FFM-Bestimmung an einer hohen Patientenzahl (n=112) in Nr. 24 (Donnelly et al. 1994) bestätigt die FFM-Verluste der anderen Ergebnisse.

6.2.1 Ergebnisse aus Netto-N-Bilanzstudien

In Tab. 17 wurde vorausgesetzt, dass 1 kg FFM etwa 33 g Stickstoff enthält (Fisler & Drenick 1987, Forbes 1987, Fricker et al. 1991). Der glykogen- und natriumassoziierte Wasserverlust von etwa 2-3 kg wurde nicht mitberücksichtigt. Es wurden nur Studien einbezogen mit einer Fastendauer von mindestens 3 Wochen. Wo die geschätzten fäkalen und epidermalen täglichen N-Verluste bei VLED gefehlt haben, hat der Verfasser mit 1 g N/d als extra Verluste hinzugerechnet (Fisler et al. 1982).

Tab. 17: FFM-Anteil am KG-Verlust nach kumulativen Netto-N-Bilanzen (m-männl.; w-weibl.; ungefähre Mittelwerte KG-Verlust und FFM-Anteil; 1 Owen et al. 1969; 2 Passmore et al. 1958; 3, 7 Fisler et al. 1982; 4, 10, 11, 12 Wechsler et al. 1984; 5 Wenzel u.a. 1984; 8 Yang et al. 1984; 9, 22 Henry et al. 1986; 13, 20 Wenzel u.a. 1986; 14 Ditschuneit u.a. 1976; 16 Kienzle 1990; 18 Göschke et al. 1975; 19 Merritt et al. 1980; 21 Owen et al. 1998; 17 Runcie & Hilditch 1974; 23 Garrow et al. 1989; 24 Donnelly et al. 1994)

Quelle Anteil Nr.	Patient	Fastendauer Tage	Energie MJ/d (kcal/d)	Protein g/d	KG-Verlust kg	FFM- %
21	2 m, 3 w	21	Nulldiät	0	11,7	31
4	40 w	28	Nulldiät	0	12,5	45
14	81 m, (108 w)	28	Nulldiät	0	13,8 (12,5)	26-
36						
18	15 m, 15 w	28	Nulldiät	0	14	36
17	18 m (58 w)	30	Nulldiät	0	16 (12)	29
1	6 m, 5 w	38	Nulldiät		0	20
41						
7	7 m (15 m) ^k	40	Nulldiät	0	24,0 (23,1) ^k	32
(40) ^k						
16	24 w	21	0,98 (235)	0	9,45	24
10	27 w	28	1,0 (240)	33	11,6	25
9	3 w, 2 m	36	1,26 (300)		30	16,2
44						
22	8 w, 2 m ^D	36	1,26 (300)		30	11,1
31						
11	10 w	28	1,34 (320)	33	11	20
23	16 w	-	1,38 (330) ^c		-	-
26 ^d						
20	10 w	28	1,63 (390)	30	9,8	22
e						
12	10 w	28	1,65 (395)	50	13,9	
7						
2	2 m, 5 w	42	1,67 (400)		25	-
27						
3	10 m	40	1,67 (400)		105	19,4
25						
5	5 w, 6 m	21	2,1 (500) ^s		10	11,2
30						
13	10 m	28	2,1 (500) ^s	7	13,2	
36						
24	112 w	84	2,184 (522)		50	20,8
20 ^h						

19	12 ^A	23	2,85	(680) ^m	97	6,8
13						
8	3 m (3 m)	64	2,9 (700)	121 (63)	20,4 (23,5)	26

(24)

^k ohne KCL^c Cambridge Diet^s Schroth Kur^m Mischkost^d angegeben in g N-Verlust/kg KG-Verlust^e extra Verluste von 1 g N/d vom Verfasser hinzuaddiert^h FFM nach hydrodensitometrischen FM-Bestimmung (FFM = KG-FM)^A heranwachsende Jugendliche^D nicht-insulinpflichtige, adipöse Diabetiker**6.2.2 Ergebnisse aus TBK-Studien**

Berücksichtigt wurden 200 mmol glycogenassoziierte Kaliumverluste, entsprechend etwa 3,5 kg FFM (Kreitzman et al. 1992). In Messungen vor und nach Gewichtsverlust entfällt glycogenassoziiertes ⁴⁰K. Theoretisch vorausgesetzt wurden 60 mmol K⁺/kg FFM (Heymsfield & Waki 1991).

Tab. 18: FFM-Anteil am KG-Verlust nach ⁴⁰K-Zählungen (w-weibl.; m-männl.; RK-Reduktionskost; NS-nicht signifikant; ungefähre Mittelwerte KG-Verlust und FFM-Anteil; 1 Runcie & Hilditch 1974; 2 Siwek et al. 1987; 3 Vaswani et al. 1983; 4 Pierson et al. 1976; 5 Stallings et al. 1988b; 6 Doré et al. 1982 in Garrow 1982; 7 Hendel et al. 1996b; 8 Hendel et al. 1996a; 9 Brown et al. 1983)

Quelle Anteil Nr.	Patienten	Dauer Tage	Energie MJ/d (kcal/d)	Protein g/d	KG-Verlust kg	FFM- %
1 (21) !	1 w (1 w)	27	Nulldiät	0	13,75 (12,3)	15
2 15,6 ! ^φ	3 m, 7 w	28	Nulldiät ^K	0		12,1
9 26,5 ^β	4 w, 1 m ^a	140	2,51 (600)	84	30,4	
3 29,8 ^χ	17 w	84	3,35 (800)		70	12,5
4 34	5	46	3,35 (800)		?	17,4
5 40,5 !	5 w, 1 m ^a	84	3,68 (880)	2,5 kg/IKG	14,3	
6 26	19 w	356	RK		?	31
7 N.S. ^χ	16 w	356	RK	≈60	11,7 ±	7,4*
8	31		RK		≈60	10,6 ± 6,8

7,6.^χ

* \pm SD (Standardabweichung)

! abzüglich glykogenassoziierter Kaliumdepletion

^φ erste Messung nach 3 Tagen 3,36 MJ/d (800 kcal/d), letzte Messung am letzten Tag der Nulldiät

^β erste Messung nach einer Woche Diät

^χ Messungen vor und nach Diät, d.h. nicht glykogenassoziiert

^κ plus 48,4 mmol KCL/d

^a heranwachsende Jugendliche (9-18 J)

6.2.3 Ergebnisse aus IVNAA-Studien

Der FFM-Anteil wurde ermittelt aus den angegebenen quantitativen N-Differenzen der ersten und letzten N-Bestimmung nach IVNAA. Die Berechnung von FFM in Tab. 19 erfolgte entsprechend der Annahme von 33 g N/kg FFM.

Tab. 19: FFM-Anteil am KG-Verlust nach IVNAA (m-männl.; w-weibl; N.S. nicht Signifikant;_

1 Siwek et al. 1987; 2 Morgan et al. 1992; 3 Coxon et al. 1992; 4 Vaswani et al. 1983) .

Quelle Anteil Nr.	Patienten	Dauer Tage	Energie MJ/d (kcal/d)	Protein g/d	KG-Verlust kg	FFM- %
1 16,4 ^φ	3 m, 7 w	28	Nulldiät ^κ	0		12,1
3 23,7	12 w	70	1,67 (400)		42	16,2
2 23,5	11 w	77	1,7 (405)		42	16,2
4 N.S.	17 w	84	3,35 (800)		70	12,5

^φ vor Nulldiät 3-4 Tage 3,36 MJ/d (800 kcal/d)

^κ plus 48,4 mmol KCL/d

Ergänzungen zu Nr. 2: Die N-Verluste variierten von 20-200 g. Ein Patient hatte 32 % FFM-Anteil am KG-Verlust. Durchschnittlicher N-Verlust/kg Gewichtsverlust beträgt 7,7 g N/kg.

(Morgan et al. 1992). Zu Nr. 3: Die Summe aus Glykogen, TBW (Tritiumdilution), TBN (IVNAA) und Mineralien (dual-photon-x-ray-absorption, DPX) ergab einen FFM-Anteil von $22,2 \pm 2,7$ % am Gewichtsverlust (Coxon et al. 1992).

Ein generelles Problem in humanen Bilanzstudien ist die Unterschätzung der gesamten Ausscheidungen. So können positive Kaliumbilanzierungen gegen negative TBK-Bilanzen stehen (Stallings et al. 1988a). Sie werden zum Teil dem generellen Bilanzproblem der „positiv“-Verschiebung zugeschrieben.

Zudem liegen Hinweise vor, nach vier Wochen Nulldiät bei individuellen IVNAA-Bestimmungen inklusive Fehler und Standardabweichung nichtsignifikante Ergebnisse zu liefern (Kreitzman 1989).

Abschließende Diskussion

Im Minnesota-Experiment verloren 32 normalgewichtige Männer etwa 15 % ihrer initialen FFM, obwohl nach Netto-N-Bilanz schätzungsweise 26 % des Körperproteinbestandes, entsprechend etwa 2,7 kg Protein, abnahmen (Keys et al. 1950). In diesen Experimenten zur Untersuchung chronischer Unterernährung resultiert die Diskrepanz zwischen FFM und Körperprotein aus einem relativen Anstieg des Körperwassergehaltes, die die Folge von Hungerödemen verkörpern (Garrow 1982). Aufgrund der stark diuretischen Effekte (etwa 2-3 kg Wasser) von Nulldiät und VLED sind keine Ödemen zu erwarten (Keys et al. 1950, COMA-Report 1987, Kreitzman 1988).

Aufsummierte Netto-N-Bilanzen und TBN bieten gegenüber TBK den Vorteil, dass sie von Diurese, Glykogen- und Kaliumverlusten weitgehend unabhängige Bestandsänderungen nachweisen können (Fricker et al. 1991). Dagegen stehen die Limitierungen und methodische Fehlerquellen von N-Bilanz und TBN. Eines der dringlichsten Probleme von N-Bilanzstudien ist nach Gelfand & Hendler (1989) das Phänomen der „positiv-Verschiebung“ (s. Kap. 4.1.1 S 18). Die Übersicht von N-Bilanzen in VLED-Studien zeigte, dass mit zunehmender N-Zufuhr ausgeglichene N-Bilanzen schneller erreicht wurden und dadurch Netto-N-Verluste geringer waren. Andererseits konnten verschiedene Bestimmungsmethoden der Körperzusammensetzung nicht diese Ergebnisse bestätigen (Gelfand & Hendler 1989). Auch die Ergebnisse in Tab. 16 und 17 lassen keine korrelierenden Tendenzen zwischen Proteinzufuhr und FFM-Anteil am KG-Verlust erkennen. Lediglich unter den Nulldiäten in Tab. 16 konnte kein geringeres FFM/FM-Verhältnis als 30/70 beobachtet werden. Es kann vermutet werden, dass genetisch-individuelle Faktoren, wie der von Kreitzman & Coxon (1990) postulierte personal-fat-ratio (PFR s. Kap. 5.3.3) maßgeblich an den inkonsistenten VLED-Ergebnissen beteiligt sind. Als ein generelles Prinzip konnten Prentice et al. (1991) und Fisler & Drenick (1987) zeigen, dass die Höhe der zugeführten Nahrungsenergie den FFM-Anteil am Gesamtgewichtsverlust entscheidend mitbestimmt. So

schlussfolgern sie, dass in VLED mit 1,26- 2,93 MJ/d (300-700 kcal/d) die FM etwa 60-70 % am KG-Verlust beträgt, ohne wesentlich von der Proteinzufuhr beeinflusst zu werden. Nach Meinung von Kamrath et al. (1992) ist angesichts eines erwünschten FFM-Anteil am Gewichtsverlust von etwa 30 % der Ausdruck proteinsparendes, modifiziertes Fasten (PSMF) unangebracht. Stattdessen sollten erst verlorene FFM-Anteile von über 33-38 % als exzessiv bezeichnet werden. Nur die aufsummierten Netto-N-Bilanzen in Tab. 16 lassen exzessive Verluste bei Nulldiäten und wenigen VLED erkennen. Auch hier wäre zu diskutieren, ob im gesunden, postadipösen Organismus für eine gewisse Periode eine geringere FFM als normalgewichtige Vergleichspersonen gesundheitliche Nebenwirkung erwarten lassen.

Ein von Cohn et al. (1983b) bei stark konsumierenden Krankheiten beobachteter Anstieg im absoluten TBN/TBK-Verhältnis konnte von Archibald et al. (1981, in Brown et al. 1983) im direkten Vergleich zwischen TBN und TBK bestätigt werden. In adoleszenten Adipösen und mit einer Magerfleischdiät (2,9 MJ/d, bzw. 690 kcal/d) zeigten sich geringere TBN-Verluste (4,2 %) als TBK-Verluste (13,6 %). Diese Neigung konnte in Tab. 17 und 18 bestätigt werden und könnte darauf hinweisen, dass mehr KZM als Körperprotein verloren geht (Cohn et al. 1983). In der Tat konnten in stark katabolischen Trauma- und Sepsispatienten mittels kombinierten Messungen von TBW, EZW, TBN, TBK eine Abnahme der KZM infolge von 15-20 % IZW-Verlust (Zelldehydration) als TBN-Verlust (15 %) nachweisen. Der TBK-Verlust betrug 20 % bei unveränderter intrazellulärer Kaliumkonzentration (Finn et al. 1996). In den meisten TBK-Studien wurden die Ergebnisse auf FFM bezogen und nicht auf die konsistentere KZM. Veränderte intrazelluläre Kaliumkonzentrationen könnten die Ergebnisse beeinflusst haben (Pichard et al. 1991), wie auch große interindividuelle Variationen im EZW von Adipösen (Waki et al. 1991). Hier können nur kombinierte Verfahren mit z.B. TBW und TBK die Aussagekraft von verfügbaren Bestimmungsmethoden präzisieren.

Die höhere Sicherheit von VLED im Vergleich zu Nulldiät kann in geringeren Verlustraten einzelner Körperproteine liegen, ohne das größere Unterschiede im Langzeitverhalten von aufsummierten N-Verlusten sichtbar werden. Die gute Verträglichkeit dieser Kostformen, auch auf lange Zeit, verdeutlicht, dass die oft behauptete Gefahr, die von Proteinverlusten ausgeht, nicht von Adipösen ausgeht (Gelfand & Hendler 1989).

6.3 Skelettmuskelmasse

Unter stabilen Bedingungen (steady state) und vorangegangener fleischfreier Kost liefert 3-MH präzisere quantitative Skelettmuskelbestimmungen als Kreatinin. Während des Fastens im nicht-Fließgleichgewicht (non-steady-state) scheint renales Kreatinin besser als 3-MH geeignet, die Skelettmuskelmasse zu bestimmen. Dennoch können bestenfalls nur Annäherungen erreicht werden (Benjamin 1989). Beispielsweise fand die Obduktion eines

paralisierten Patienten praktisch keine Skelettmuskulatur, jedoch residuale 3-MH- und Kreatinin-Exkretionen von 20-80 % vom Normalwert (Lit. bei Rennie & Millward 1983). Und Benedict (1915) fand nach einer Nulldiät eines Normalgewichtigen, dass der gemessene Kreatininabfall einem theoretischen Muskulaturverlust von nahezu 100 % entspräche (Ashley & White 1961). Deuel et al. (1927) konnten selbst nach 63 Tagen proteinfreier, energieadäquater Diät und Owen et al. (1969) nach 5-6 wöchiger Nulldiät mit adipösen Patienten keine gesenkte Kreatininausscheidungen finden. Zu anderen Ergebnissen kamen Rapoport et al. (1965). Nach 3 Wochen Nulldiät sank die Kreatininausscheidung um 54 % des Ausgangswertes ab. Auch Wechsler (1984) fand in Nulldiätfasten eine signifikante Abnahme von 24h-Kreatinin. In einer kontrollierten Studie untersuchte Kienzle (1990) an adipösen Patientinnen die renale Kreatininausscheidung in einer bewegungsaktiven (n=11) und bewegungsinaktiven (n=13) Gruppe während 21-tägigem kohlenhydratsubstituierten Fasten. Lediglich in der bewegungsinaktiven Fastengruppe konnte ab Tag 21, rechnerisch eine signifikante Abnahme der Skelettmuskelmasse ermittelt werden. Die Ausscheidung nahm um 56 % ab. Dagegen verzeichneten die bewegungsaktiven FASTERinnen bei gleichhohen N-Verlusten einen nicht-signifikanten Abfall der Kreatininausscheidung. Die Berechnung der Muskelmassenverluste ($24\text{h-Kreatinin (g)} \times 17 = \text{Muskelmasse (kg)}$ bei Frauen) nach Gofferje & Fekl (1979) ergab einen höheren Wert (10,7 kg) als der gesamte Körpergewichtsverlust der passiven Gruppe. Kreatinin-Höhen-Index ergab am 21. Tag bei Passiven nur 60,9 %, bei Aktiven 83,1 %. Die Kontrollgruppe (5 MJ/d; 1200 kcal/d) 94,5 %. Nach Kienzle (1990) sind die Ergebnisse als unwahrscheinlich einzustufen.

Nach Schulz & Schräpler (1977) sinkt die glomeruläre Filtrationsrate und damit die Kreatininklearance K_c um bis zu 40 % ab. Allerdings sind die Daten in der Literatur nicht konsistent (Übersicht in Schulz & Schräpler 1977), so liegen erhebliche intra- und interindividuelle Schwankungen unter adipösen Fastenden vor und machen eine Interpretation der Kreatininausscheidung schwierig.

6.4 Plasmaproteine

Gesamteiweiß: Die Hypoproteinämie bezeichnet die subnormale, plasmatische Gesamteiweißkonzentration (normal: 61-82 g/l). In Normalgewichtigen kann sie bei einem Körperproteinverlust von 2-3 kg auftreten (Strohmeyer 1987 S 262). Mehrere Autoren konnten nach 3-4 Wochen Nulldiät keine pathologischen Abweichungen feststellen (Van Riet et al. 1964, Drenick et al. 1964, Rapoport et al. 1965, Wechsler 1983). Über verminderte, aber nichtpathologische Werte für Gesamteiweiß berichten VLED-Studien (Vasquez et al. 1995).

Albumin: Eine leichte Hypoalbuminämie liegt vor bei einer Serumkonzentration unter 35 g/l. Ein schwerer Mangel dagegen bei weniger 25 g/l. Serumalbumin ist im klinischen Bereich ein ernährungsrelevanter Parameter (Behrendt 1999), aber kein spezifischer Indikator einer akuten Protein-Energie-Malnutrition (Benjamin 1989). So konnten in adipösen Patienten nach 3-6 Wochen Nulldiät keine größeren Abweichungen beobachtet werden (Van Riet et al. 1964, Drenick et al. 1964 Rapoport et.al. 1965, Wechsler 1985).

Transferrin: Der Normbereich liegt von 180-360 mg/dl. Wechsler (1983) verzeichnet nach 28 Tagen proteinmodifiziertem Fasten einen signifikanten, aber nicht subnormalen Konzentrationsabfall. Nach 21 Tagen Nulldiät hatten 20 adipöse FASTERINNEN einen Konzentrationsabfall um 33 %. Jedoch lagen die Werte mit 225 ± 50 mg/dl im Normalbereich (Kling 1978). Signifikant reduzierte, aber nicht pathologische Werte konnten in verschiedenen VLED-Studien bestätigt werden (Shetty et al. 1979, Fisler et al. 1982, Kelleher et al. 1983, Hoffer et al. 1984b).

Präalbumin PA und retinolbindendes Protein RBP können mit kleinen viszeralen Pools und kurzen HWZ am sensibelsten auf nutritive Veränderungen reagieren. In Tab. 20 verschiedene Studiendaten zusammengetragen.

Tab. 20: Retinolbindendes Protein RBP und Präalbumin PA nach Fastendiäten

(1, 2 Goffrje & Kozlik 1977; 3 Brown et al. Forbes 1983; 4 Scalfi et al. 1990; 5 Vasquez _____ et al. 1995; 6 Wenzel et al. 1986; 7, 8, 9 Kelleher et al. 1983; 10 Fisler et al. 1982) _____.

Quelle Nr.	Patienten	Dauer Tage	Energie MJ/d (kcal/d)	Protein g/d	RBP norm: >30mg/l	PA norm:
						<u>>180mg/l</u>
1	10	5	Nulldiät	0	35	160-170
11	5	28	0,75 (180)	40	$43 \pm 0,2$	$225 \pm 1,7^{*a}$
4	7	28	1,0 (240)	34	$32 \pm 0,3^{*}$	$193 \pm 45^{*b}$
9	6	40	1,26 (300)	75	23 (17-30)	158 (120-160)
2	10	5	1,6 (390)	15	52	260
6	10	28	1,6 (390)	30	34	$240 \pm 23^{*}$
10	38	40	1,67 (400)	100		$200 \pm 40^{*}$
3	8	35	2,1 (500)	84		<150
(n=5)						
5	14	28	2,57 (615)	70	$29 \pm 4^{*}$	$142 \pm 14^{*}$
8	7	42	3,14-2,1 (500-750)	90-130	26 (17-38)	170 (140-200)

110-170

* \pm SD (Standardabweichung)

^a am Tag 10: 195 ± 14

^b am Tag 10: $179 \pm 1,7$;

Die Ergebnisse in Tab. 20 zeigen, dass selbst bei einer Proteinzufuhr von 75 g Protein/d und 3,47 MJ/d Nahrungsenergiezufuhr RBP und PA unter Normalwert fallen können. Der KH-Gehalt, in Tab. 20 nicht aufgeführt, beeinflusst auf unbekannte Weise die RBP-PA-Spiegel (s. Kap. 4.1.2 S 21). Benjamin (1989) bestätigt die höhere Empfindlichkeit auf Energiezufuhr zu reagieren, und weniger auf Proteinzufuhr.

Die funktionelle Bedeutung eines Konzentrationsabfalls labiler Plasmaproteine in VLED und Nulldiät ist noch unklar. Bei gleichzeitig ausgeglichener N-Bilanz sind die Daten schwierig zu Interpretieren (Kelleher et al. 1983). Festgehalten werden kann, dass mit zunehmender Dauer von VLED die Konzentrationen von RBP und PA abfallen und eher die akute Makronährstoffversorgung anzeigt, als den Ernährungszustand.

6.5 Immunologische Parameter

Chronische, schwere Nahrungsrestriktion resultiert häufig in Mikronährstoffmangel, verminderter Immunkompetenz und mangelnder Infektionsresistenz (Chandra 1991). Untersuchungen an Deportierten und Kriegsopfern während und nach dem 2. Weltkrieg kommen zu dem Schluss, dass erhöhte Infektionsraten der oberen Atemwege unabhängig vom Grad der Körpergewichtsabnahme auftraten. Hingegen traten Hautinfektionen, infektiöse Diarrhoe und Tuberkulose mit zunehmendem Gewichtsverlust auf (Michel 1955 S 167). Dagegen stehen immunologische Konsequenzen von Gewichtsreduktionsprogrammen mit ausbalanzierter Mikronährstoffversorgung, die bei adipösen Menschen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. So liegen Berichte über Verbesserungen, sowie Verschlechterungen der zellulären und humoralen Immunreaktivität vor (Übersicht in Stallone 1994).

Die allgemeine Erfahrung von Fastenärzten besagt, dass eine richtig angewandte und dosierte Fastenbehandlung eine positive Beeinflussung der gesamten Immunitätslage bewirken kann (Krauß & Hartmann 1964, Lützner 1993, Wilhelmi de T. 1995, Kuhn 1995). Beispielsweise berichten Buchinger (1982), Krauß & Hartmann (1964) und Lützner (1993) über bessere Wundheilung, während andererseits in depletierten Patienten eine schlechtere Wundheilung beobachtet wurde (Übersicht in Keys et al. 1950 und Benjamin 1989). Die klinischen Beobachtungen in der naturheilkundlichen Fastenliteratur wurden hauptsächlich aus kasuistischen Fällen geschöpft (Wilhelmi de T. 1995). Andererseits wurden positive immunologische Effekte therapeutischen Fastens an größeren Patientenkollektiven mit rheumatischer Polyarthrit (Kjeldsen-Kragh et al. 1996) oder Adipositas (Wing et al. 1983)

hinreichend gut untersucht. Hinweise und Erklärungsansätze die für positive immunologische Effekte sprechen liegen vor (Lützner & May 1990, Shoham 1993, Wilhelmi d. T. 1995).

Nach Shoham (o.J.) differenzieren Adaptionsmuster im Immunsystem entsprechend dem Profil eines, meist kombinierten, in Dauer, Periodizität und Intensität variierenden Nährstoffmangels. Darüber hinaus reagieren Kinder und Erwachsene auf spezifische Nährstoffmangelsituationen unterschiedlich. Zusätzlich muss die veränderte Immunitätslage adipöser Patienten berücksichtigt werden; so zeigen Adipöse in vitro, wie auch in vivo eine reduzierte zellulär vermittelte Immunität (Stallone 1994). In PEM-Kindern und Krankenhauspatienten kann eine adäquate Ernährung die Immunkompetenz verbessern und die Infektionsanfälligkeit verringern (Garrow & James 1993 S 691). Beispielsweise bessert eine adäquate Nährstoffversorgung depletierter Patienten die T-Zellen vermittelte Immunabwehr (Daly et al. 1990).

Bezogen auf einen einzelnen spezifischen Nährstoffmangel (Protein und/oder Energie) liegen nur tierexperimentelle Daten vor (Shoham o.J., Chandra 1991). Andererseits liegen Daten von klinischen Beobachtungen vor, die innerhalb therapeutischer Fastenkuren eine ausschließliche Protein- und Energierestriktion vornehmen, ohne die Mineral- und Vitaminversorgung einzuschränken (Krauß & Hartmann 1964, Lützner 1993, Steiniger u.a. 1999).

Nach einer chronisch verabreichten proteinfreien oder proteinarmen Diät entwickeln adulte, proteindepletierte Tiere eine reduzierte humorale Immunität und Immunglobulin-Spiegel, sowie eine größere bakterielle Infektanfälligkeit. Im Gegensatz zum klassischen Krankheitsbild einer PEM, ist die zellulär vermittelte Immunität erhöht. So erhöht sich Anzahl und Aktivität von T-Zellen, die Tumorentwicklung kann verzögert werden (z.B. Jose & Good 1971) und die Bildung tumor-zytolytischer T-Zellen steigt (Übersicht in Shoham o.J.).

Ein Extremfall stellt sicherlich der winterschlafhaltende Bär dar, welcher ohne Wasser- und Nährstoffzufuhr bis zu 5 Monate fastet, ohne eine Beeinträchtigung der Immunkompetenz zu erleiden. Beobachtet wurde eine verminderte Lymphozytenproliferation bei normaler phagozytischen Funktion (Übersicht in Shoham o.J. S 162).

Glutamin: Neben Alanin ist Glutamin der wichtigste Stickstofftransporter vom Skelettmuskel zu Darm, Niere und Leber (Owen et al. 1998). Glutamin ist aber auch ein wichtiges Energiesubstrat für fast alle Zellen des Immunsystems und hat in vitro immunmodulierende Wirkungen. Dabei nimmt die Glutaminverwertung mit der Aktivierung von Lymphozyten und Makrophagen zu. Hier wird vermutet, dass Glutamin, sowie Zwischenprodukte hieraus, die ATP-Bildung oder indirekt Substrate für die DNA- und RNA-Synthesen liefern (Splittler u.a. 1995 S 411). Hinweise liegen vor, dass die parenterale Glutaminzufuhr einen Anstieg der T-Lymphozytenzahl nach größeren vaskulären Eingriffen fördert und nach Knochenmarkstransplantationen die Infektionsrate und Krankenhausaufenthaltsdauer

reduziert. Nach vorläufigen Studienergebnissen kann ein Glutaminmangel in vivo zu einer Immunsuppression führen (Splittler u.a. 1995 S 411). In einer Studie von Owen et al. (1998) stieg die Glutamin-Plasmakonzentration von adipösen Patienten unter Nulldiät bis zum 18 Tage um 20 % an. Infolgedessen darf erwartet werden, dass im Fasten die Glutaminversorgung von Immunzellen gewährleistet wird.

Ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den einzelnen Immunzellpopulationen gewährleistet eine adäquate Antwort auf ein Agens. Neben der Bestimmung der B- und T-Lymphozyten und ihrer Subpopulationen ist auch das System der phagozytierenden Zellen mit einzubeziehen.

In funktionellen Tests zur Bestimmung der Phagozytose- und Proliferationskapazität werden die Immunkompetenzen getestet. Ein häufig angewandter Test zur Beurteilung der spezifischen, zellvermittelten Immunreaktivität in vivo ist das Auslösen einer Hautreaktion vom verzögerten Spättyp (delayed-type hypersensitivity DTH). Von der allergischen Reaktion vom Soforttyp (Anaphylaxis) und dem Arthus-Phänomen (Antikörper, bzw. humoral vermittelte Reaktionszeit: Minuten bis Stunden) unterscheidet sich der DTH-Hauttest durch die Latenzzeit von 24-48 h. Die immunreaktiven Antigene werden über intrakutane Injektion mit 0,1 ml Tuberkulin, Candida, Trichophytin, Streptokinase, Streptodornase, Toxoplasmen oder Mumps-Antigen appliziert. Die Bestimmung des Ausmaßes der Induration erfolgt nach 24-70 h. Die zelluläre Immunantwort ist ungestört, wenn bei einem von meist drei applizierten Antigenen die Ausdehnung der Hautreaktion mehr als 5 mm beträgt. Die Unfähigkeit auf Standardantigene zu reagieren bedeutet eine Anergie. Eine relative oder absolute Anergie konnte bei vielen chirurgischen Patienten mit postoperativen Komplikationen beobachtet werden. So werden innerhalb des prognostischen Ernährungsindex Anergietests durchgeführt. Die Reaktivität nimmt im Alter oder bei mangelnd immunisierten Kindern ab. Der Anergietest korreliert mit verringerter Serumalbuminkonzentration (<2,25 g/ml sind anerg, >3,0 generell positiv) (Splittler u.a. 1995 S 404) und Infektionsmortalität (Lorenz 1995 S 320).

Die Rolle mangelnder Nährstoffversorgung von PEM-Patienten in industriellen Entwicklungsländer und Krankenhauspatienten ist gut bekannt (Übersicht in Field et al. 1991, Chandra 1991). Immer liegt eine beschädigte, zellulär vermittelte Immunantwort vor, was von tierexperimentellen Studien mit Protein- und/oder Energieunterernährung bestätigt wird (Chandra 1991). Infolgedessen werden im prognostischen Ernährungsindex oder Ernährungsscores einige immunologische Parameter, wie die periphere Lymphozytenzahl oder DTH-Hauttest miteinbezogen (Selberg & Müller in Müller 1998 S 82). Zu berücksichtigen ist hierbei, dass ein PEM in Marasmus oder Kwashiorkor meist ein multiples Nährstoffmangelsyndrom bedeutet und die Immunlage durch häufige begleitende Infektionen beeinträchtigt wird. So werden in fastenden Patienten mit ausreichender Mikronährstoffsupplementation keine klinisch-pathologischen Effekte infolge einer verminderten Immunität beobachtet (Drenick & Alvarez 1971, Holm & Palmblad 1976, Wing

et al. 1983). An anderer Stelle wurde hervorgehoben, dass der DTH-Hauttest nicht notwendigerweise mit dem Ernährungsstatus übereinstimmen muss (Twomey et al. 1981). Dennoch bietet der DTH-Test als standardisiertes Verfahren eine gewisse Vergleichbarkeit von Studienergebnissen. Zu bemerken ist, dass die Autoren der wenigen verfügbaren Studien in Tab. 21 in keinem Fall über erhöhte Inzidenzen berichten.

Tab. 21: DTH-Anergietest und Fastendiäten (k.V.- keine Veränderung; ↑ signifikant verbessert; ↓ signifikant verschlechtert; 1 Kuhn 1995; 2 Wing et al. 1983; 3 Holm & Palmblad 1976; 4 Merritt et al. 1980; 5 Field et al. 1991; 6 Stallone et al. 1994)

Quelle Nr.	Patienten Zahl	Fastendauer Tage	Fastenform MJ/d (kcal/d)	KG-Verlust kg	Testergebniss Anergie
1 ^M	3 + 15 ^A	21	Heilfasten ^B		↑ (n=5) ^a
2	14 ^A	14	0,34 (80) ^K	9,4	↑ ^b
3	norm	10	Nulldiät		k.V.
4	4 ^C	28	2,85 (680) ^P	7	k.V.
5	12 ^A	42	1,55 (370) ^P	13	k.V.
6	14 ^A	84	1,76-3,35 (420-800)	21	↓

(n=11)^c

^a Patienten mit Anergie vor Fastenbeginn, die restlichen (n=12) mit k.V.

^b ergänzend: erhöhte zytolytische Aktivität von NK-Zellen und Bakteriozidität von Monozyten

^c ergänzend: humorale Immunität mit verringerter funktionellen Kapazität

^A Adipöse

^B nach Buchinger

^C adipöse Jugendliche

^M DTH-Test nach Multitest-Mèrieux

^K nur Kohlenhydrat

^P Reinprotein

^Q Reinprotein

Die Abnahme im Indurationdurchmesser des DTH-Test in Nr. 6 korrelierte positiv mit dem Verlust von Körpergewicht, FM und BMI. Zum Teil gibt dies jüngste Ergebnisse aus einer kürzlich veröffentlichten epidemiologischen Studie wieder (Allison et al. 1999). Hier konnten anhand zwei völlig unabhängiger Kohortenstudien (Tecumseh Community Health Study und Framingham Heart Study) Beziehungen zwischen Körpergewichtsverlust und erhöhten Mortalitätsraten herausgestellt werden, während FM-Verluste die Mortalitätsraten senkten (Allison et al. 1999). Die Autoren betonen jedoch, dass noch weitere Untersuchungen zur genauen Bestimmung der Zusammensetzung des Gewichtsverlustes erforderlich sind, bevor ein abschliessendes Urteil abgegeben werden kann.

7 Schlussbetrachtung

Derzeit ist kein einzelner Test oder Testgruppe für eine Beurteilung eines ernährungsabhängigen Proteinstatus in ausreichendem Maße in Routine und Reliabilität verfügbar. Nach Benjamin (1989) und Behrendt (1999) sind die Bemühungen einen objektiven und zuverlässigen Test zur Erfassung des E-Status im klinischen Alltag zu erreichen bisher gescheitert. Auch Young et al. (1990) sehen bisher keine befriedigenden Messwerkzeuge einen Proteinstatus zu bestimmen. Lediglich BIA-Messungen an nicht-adipösen, kachektischen Patienten scheinen praktikable Ergebnisse liefern zu können (Übersicht in Pirlich u.a. 1999). Weitere Forschung ist nötig, um die metabolische, physiologische und pathologische Antwort auf einen Protein- und Energiemangel genauer zu untersuchen und hieraus objektivere und validere Indikatoren für den Einsatz sowohl im Feld, Forschung oder Klinik zu finden. Bedauerlicherweise liegt der Focus der Forschung in Biochemie und Stoffwechsel und nicht in Ausrichtung auf die soeben genannten Punkte, so dass ihre Ergebnisse in ihrer Aussagekraft über den Ernährungszustand gesenkt werden.

Die Ausführungen in Kap. 6 haben verdeutlicht, dass es problematisch ist, ausgeglichene N-Bilanzen hinreichend zu interpretieren. Sie können lediglich eine Aussage über den Adaptationszustand und keine über den „optimalen“ Proteinbedarf treffen (Hegsted 1995). Infolgedessen sind die genannten Vorzüge ausgeglichener Proteinbilanzen von VLED gegenüber Nulldiäten (Kasper 1996 S 238) zu relativieren. Das Argument geringerer Konzentrationsabnahmen plasmatischer Proteine bei VLED als mit Nulldiät (Wechsler 1984) ist nicht zu unterstützen, solange keine pathophysiologischen Bedeutungen subnormaler Plasmaproteinspiegel bekannt sind. Die Korrelation zwischen niedrigen PA-RBP-Spiegel und mangelernährten PEM- oder Krankenhauspatienten bedeutet nicht, dass eine direkte Kausalität zwischen PA-RBP und erhöhter Morbidität vorliegt (Benjamin 1989). Problematisch könnte die ununterbrochene Fastenbehandlung bis zum Idealgewicht sein. So liegen Hinweise vor, dass große KG-Verluste nach VLED mit „adäquater“ Proteinzufuhr und geringer Immunität korrelieren (Stallone 1994), sowie mit erhöhter Mortalität in Zusammenhang stehen (Allison et al. 1999).

Abgesehen von den möglichen Folgen eines klinischen Energie- und Proteinmangels liegen vielversprechende Hinweise vor, dass das Fasten einen spezifisch-selektiven Proteinabbau von pathologischen und denaturierten Proteinen und Körperzellen fördert (Grasl-Graupp 1994, Pirlet & Arthur-Goettig 1999). Möglich ist, dass hier O. Buchingers Bild vom

„... nagenden Fastenblut...“, welches „...die abgelagerten Krankheitsstoffe...“ abbaut, seine Entsprechung findet (Buchinger 1982 S 32).

Anhand von tierexperimentellen Vergleichsstudien im N-Bilanzverhalten nach Wiederaufnahme der Fütterung (Swick & Benevenga 1977, Brownell 1986, Robin 1988, Cherel & Le Maho 1991), von rekonvaleszierenden Kriegsopfern (Michel 1954) und PEM-Kindern (Reeds et al. 1978), sowie aus humanen Hungerexperimenten (Keys et al. 1950) ist die hohe Regenerationsfähigkeit reversibel verlorener FFM im gesunden Organismus hinreichend bekannt. Die Hypothese des sog. Jo-Jo-Effektes, basierend auf einer dauerhaften Reduzierung stoffwechselaktiver Körperzellmasse infolge mehrfacher Gewichtsreduktionen, konnte in tierexperimentellen und retrospektiven Studien nicht bestätigt werden (Übersicht in Prentice et al. 1991, 1992b). Aus den vorläufigen Schlussfolgerungen dieser Arbeit ist daher in zukünftigen Studien zu prüfen, ab wann vorübergehend größere Verluste als 25-35 % FFM-Anteil am Gewichtsverlust bei weitgehend gesunden Menschen zu pathologischen Körperproteinverlusten führen.

In Bezug auf pathologische Proteinverluste sind Folgerungen und Empfehlungen für die Praxis diskutabel. Bei jeder Durchführung einer bestimmten therapeutischen Maßnahme muss eine Nutzen-Risiko-Abschätzung vorrausgehen (Wechsler 1995). Somit stehen dem Gesundheitsrisiko von Adipositas die Risiken einer Fastenbehandlung gegenüber (Fisler 1992). Verglichen mit altersgleichen Kontrollgruppen ist bereits ab einem BMI von 25-30 kg/m² mit einer Erhöhung der Morbidität um 30-80 % zu rechnen (Manson et al. 1990 in Kamrath et al. 1992). Optimal wären die Kenntnis der „pathologischen“ Körperzusammensetzung vor der Therapie, die ideale Masse und Zusammensetzung des verlorenen, abgenommenen Gewebes während der Therapie, und die Abweichung der Körperzusammensetzung vom Optimum nach der Therapie. Doch hierzu mangelt es an Daten über statistische Zusammenhänge von Morbidität und relative, sowie absolute N-Bestandsänderungen infolge von Fasten. Die bisher einzig verfügbare direkte IVNAA-Methode zur Proteinbestandserfassung erscheint aufgrund von Limitierungen (teuer, aufwendig, strahlenbelastend) zur Aufklärung ungeeignet.

Aus Untersuchungen von sehr adipösen Patienten nach Nulldiäten liegen Hinweise vor, dass die Langzeitprognose ein reduziertes Körpergewicht zu halten sich verbessert, wenn bis zum Idealgewicht ausgefastet wurde (Munro et al. 1970). Somit gewinnt die Frage an Bedeutung, ab wann ein pathologischer Proteinverlust vorliegt, um die Sicherheit und die maximale Fastendauer präziser bestimmen zu können. Andererseits konnte eine jüngst erschienene epidemiologische Studie aus Untersuchungen von zwei unabhängigen Kohortenstudien eine negative Korrelation zwischen Körpergewicht und Mortalitätsraten aufzeigen, während die Körperfettmasse und Mortalitätsrate positiv korrelierten (Allison et al. 1999). Hieraus stellt sich die Frage, ob mehrmaliges, intermittierendes Fasten zur

Gewichtsreduktion in Etappen der Physiologie des Menschen angepasst ist. Dieses lassen Daten von saisonal fastenden Gruppen in Afrika vermuten (Prentice et al. 1992a).

Ditschuneit (1984) sieht in Körperproteinverlusten von etwa 8 %, entsprechend etwa 1200 g nach 4-6 Wochen Nulldiät keine Gefährdung der Gesundheit. Auch ist nach Ditschuneit (1970) die fortlaufende medizinische Kontrolle erst ab 100 Tagen Nulldiät erforderlich. Infolgedessen bewertet Ditschuneit (1980) die Nulldiät als eine wirkungsvolle und gefahrlose Therapie der Adipositas. In über 12 Jahren klinischer Erfahrung in Fastentherapie der Adipositas sind trotz Blutspiegelsenkungen von Albumin, Gesamteiweiß, Immunglobulinen, Complement oder Hämoglobin keine Proteinverlustproblematik oder verminderte Immunresistenz in Erscheinung getreten. Andererseits empfiehlt Kasper (1995 S 237) keine Nulldiättherapie, die über 100 Tage hinaus geht und Wechsler (1995) empfiehlt die Behandlung mit VLED auf maximal 4-6 Wochen zu beschränken und generell unterhalb 1000 kcal/d nur unter ärztlicher Aufsicht zu Fasten.

Unter nichtstationären Bedingungen und bei dringend angeratener Gewichtsreduktion vor Operationen ist der Einsatz von VLED sicherlich empfehlenswert. Die verbesserten Mikro- und Makronährstoffgemische haben die Komplikationsrate verringern können (National Task Force 1993). Dennoch könnten die nachgewiesenen adaptativen Reduktionen im Körperproteinumsatz auf eine geringere Kapazität auf Reize zu reagieren bedeuten (Young & Marchini 1990), was sicherlich für alle sehr energiearmen Reduktionsdiäten gelten würde.

Die deutlich reduzierten N-Verluste im kohlenhydratmodifizierten Fasten lassen erkennen, dass die maximale Fastendauer bis zum Erreichen einer letalen Körperproteindepletion hinausverzögert werden kann. Es kann vermutet werden, dass gegenüber Nulldiäten das Risiko pathologischer Körperproteinverluste verringert wird. So betrug der durchschnittliche Körperproteinverlust in 342 adipösen Frauen nach 21 d Heilfasten bei etwa 550 ± 220 g, also etwa 5 % vom Gesamtkörperproteinbestand (Steiniger u.a. 1999). Leider stehen Untersuchungen längerer Heilfastenperioden noch aus. Im Gegensatz zu stark ketogenen Nulldiäten und sehr energiearmen Reinproteinpräparaten ist zu erwarten, dass die Sicherheit von kohlenhydratsubstituiertem Fasten über gesteigerte Natrium- und Wasserretention erhöht wird. Somit könnten mögliche Folgen einer Hypotonie vermieden werden (De Haven et al. 1980, Contaldo et al. 1981).

In deutschsprachigen Fastenkliniken, Sanatorien und einigen REHA-Kliniken werden jährlich etwa 7000-8000 Heilfastenbehandlungen oder präventives Fasten durchgeführt (Lützner & Wilhelmi d T. 1998). Etwa dreiwöchige Heilfastenbehandlungen von über 5000, zum Teil nicht adipöse, Patienten brachten keine klinisch-pathologischen Befunde (Krauß & Hartmann 1964). Auch bei 700 Heilfastenpatienten evaluierten biochemischen Parameter des Proteinhaushaltes konnten keine pathologischen, auf Körperproteinverluste

zurückzuschließenden Ergebnisse gefunden werden (Steiniger u. a. 1999). Nicht zu vernachlässigen sind positive psychoneuroimmunologische Effekte (Stallone 1994), die von einer stationären Heilfastentherapie mit begleitendem Fastenprogramm ausgehen kann. Sie findet häufig in einer natürlichen und geschützten Umgebung statt und schließt psychisch-spirituelle Dimensionen mit ein (Wilhelmi d T. et al. 1994).

Nach den Ergebnissen der Nationalen Verzehrsstudie NVS (PFDG 1991) und MONICA-Studie (Thiel u.a. 1991) ernährten sich vor allem Männer zu energie- und proteinreich. Die Ausführungen in Kap. 5.8.1 S 70 liefern Hinweise, dass nach Hyperalimentation eine „labile“ Körperproteinpoolvergrößerung von etwa 8 % des gesamten Körperproteinbestandes erreicht werden kann. Während neuere Studien zeigen, dass mit Hyperalimentation und anschließender Nulldiät der Netto-N-Verlust deutlich verringert wurde (Carraro & Wolfe 1992). Diese Ergebnisse fügen sich in ein neues, erweitertes Konzept der Proteinbedarfsforschung, wo die ungeschlüssigen Fehler von N-Bilanzstudien, mit neuen Erkenntnissen der biochemischen Proteinforschung gekoppelt werden. Die Effekte von Nahrungsprotein auf den N-Haushalt, in Abb. 25 S 143 als sog. anabolic drive zusammengefasst, verdeutlichen, dass eine „überschüssige“ N-Zufuhr keineswegs sofort ausgeschieden werden muss (Millward et al. 1996). Diese Kenntnisse befürworten in gewissem Umfang die Durchführung proteinfreier Fastenformen in bestimmten Gruppen. Dagegen liegen Hinweise vor, dass insbesondere ältere Menschen mit einer gewohnheitsmässig eingeschränkten Nährstoffzufuhr temporäre Einschränkungen der Proteinzufuhr weniger gut kompensieren können. So ergab eine kontrollierte, experimentelle Untersuchung an älteren Frauen (n=12; Alter: 66-79 J.) nach 9 Wochen eukalorischer, aber proteinreduzierter Kost (0,45 g Protein/d/kg KG) eine signifikant geringere FFM, Muskelfunktion und Immunreaktion (Castaneda et al. 1995).

Bedauerlicherweise ist in Deutschland in den letzten Jahren mehrmals die unreflektierte Weitergabe von irreführenden Informationen an die Öffentlichkeit der Internisten (Wechsler 1995) und Verbraucher (Hofmann 1999) geraten. Der in den Publikationen angegebene Proteinanteil am Gewichtsverlust von 37 % nach 28 Tagen Nulldiät ist nicht korrekt. Der Proteinanteil mitsamt gebundenem Wasser beträgt 37 % am Gewichtsverlust (Wechsler, pers. Mitteilung 1999). Dagegen ergeben das Weglassen von extrarenalen N-Verlusten mit jener unzulässigen Rechenmethode ein „Proteinverlust von nur 3 %“ nach 28 Tagen modifiziertem Fasten (Wechsler 1995). Sicherlich können Sachkundige diese Ergebnisse nicht hinterfragen. Des Weiteren kann der Verfasser den Ausführungen von Wechsler u.a. (1984 S 180) über die angeführten Quellen (Spencer 1968, Runcie & Thomson 1970) angeblicher Todesursachen infolge Funktionsproteinverlusten nicht zustimmen. Nach Spencer (1968) prädisponierten nachgewiesene Herzfehler oder KHK einen Herztod. Die Obduktion ergab im Gegensatz zum Todesfall bei Garnett et al. (1969) keine myokardiale Atrophie, sondern eine

pathologische Herzhypertrophie (Spencer 1968). Während Runcie & Thomson (1970) die Ursachen von beobachteten Nulldiätkomplifikationen in pathologischen Elektrolytenimbancen sahen. Bei allen Diskussionen über mögliche Herzkomplicationen infolge von pathologisch hohen Körperproteinverlusten darf nicht unerwähnt bleiben, dass (hypocalorische) EKG-Veränderungen auch bei VLED mit täglich 130 g Proteinzufuhr auftreten und das Herz elektrisch instabil machen können (Übersicht in Moss 1985, Fisler 1992).

Aufgrund einiger Anhaltspunkte darf spekuliert werden, dass körperliches Bewegungstraining vor pathologischem Proteinabbau schützen kann (Steiniger u.a. 1999). So kann im Fasten ein gezieltes Muskel- und Bewegungstraining die Abnahme von FFM mindern (Übersicht in Forbes 1992, Van Loan et al. 1994), wie auch die Skelettmuskelmasse schützen, gemessen mit bildgebendem MRI-Verfahren (Ross et al. 1995) und anthropometrischen Methoden (Geliebter et al. 1997).

AS-Tracerstudien mit variierenden Applikationsorten (intravenös, intragastral) haben gezeigt, dass zwischen verschiedenen Organen die relativen und absoluten Anteile einer Aminosäure am Gesamtkörperproteinpool variieren können. Solange die quantitativen Beziehungen und Kontributionen von GIT, Leber, Muskeln und Fettgewebe zu der Gesamtkörperökonomik des AS-Stoffwechsels nicht exakt messbar und unter differierenden Ernährungssituationen erreicht wurde, wird es nicht möglich sein ein adäquates, integratives Modell der Mechanismen zu präsentieren (Young et al. 1985 S 198).

Aus dem Bereich der homozygotischen Zwillingsforschung wird zunehmend evident, dass genetische Einflüsse maßgeblich die Homöostase der FFM regulieren (Forbes et al. 1995, Bouchard & Tremblay 1997). Sie scheinen auch für die interindividuellen Fähigkeiten zur Konservierung von Aminosäuren unter Mangelzuständen verantwortlich zu sein. Hier besteht noch Forschungsbedarf.

Neue Forschungsergebnisse über hoch selektive Reparatur- und Abbaumechanismen (s. Kap. 5.9.2 S 83) funktionsunfähiger, denaturierter Körperproteine (Benjamin & McMillan 1998, Pirllet & Arthur-Goettig 1999), beispielsweise bei oxidativem Herzstress in adipösen Patienten (Fisler 1992, Vincent et al. 1999), könnten neue Impulse für die Aufklärung von pathophysiologischen Mechanismen myokardialer Proteinverluste geben (Van Itallie & Yang 1984). Hierzu müssten die genaueren Beziehungen zwischen der sog. heat shock family of stress proteins (HSPs oder molekulare Chaperone) und Fasten aufgeklärt werden.

Als weiterer interessanter Forschungsgegenstand könnten Endprodukte nichtenzymatischer Glykosylierungen von Körperproteinen werden (abk: AGEs, advanced glycation endproducts). Sie spielen bisher im Alterungsprozess von Geweben, bei diabetischen Mikro- und Makroangiopathien und bei Arteriosklerosen eine entscheidende Rolle (Thews u.a. 1999 S 519, Übersicht in Bierhaus et al. 1998). Auffallend sind die Beschreibungen über

Gefäßablagerungen, Verdickungen verschiedenster Zellwände und Einschlüsse in Basalmembranen mit AGE-Proteinen. Anscheinend stehen sie mit der Wendt'schen Hypothese über pathologische Proteinablagerungen und daraus folgenden Erkrankungen (Hypoporopathien) in Verbindung. Kjeldsen-Kragh et al. (1996) konnten bereits an rheumatischen Arthritispatienten nachweisen, dass nach 10 tägigem Fasten weniger glycosylierte Immunglobuline vorliegen und Lützner (1986) liefert kasuistische Berichte über Heilfastenerfolge bei Mikroangiopathien.

8 Zusammenfassung

Die frühe Entdeckung von Stickstoff und später von Protein als essentieller Nährstoff begünstigte die umfangreiche Erforschung des Stickstoffhaushaltes in der medizinischen Pathophysiologie. Die negativen Stickstoffbilanzen bei fiebrigen, infektiösen und schwächenden Erkrankungen, als auch im Fasten, wurden undifferenziert als pathologische Stickstoff- und Muskelmassenverluste bewertet (Kap. 2). Mit steigendem Bedarf einer effektiven diätetischen Adipositas therapie stand die Frage pathologischer Proteinverluste wieder im Interesse medizinischer Forschung. Hierzu zählen Entfettungskuren gegen Ende des

letzten Jahrhunderts, stationäre Nulldiäten in den 1960er und „proteinsparende“, sehr energiearme Diäten (VLED) ab dem Ende der 1970er (Kap. 3).

Die vorhandene Literatur über Ergebnisse und Erfassung des Proteinstatus im Fasten wurde überblickt. Dazu wurden Prinzipien und Grenzen biochemischer, physikalischer und immunologischer Untersuchungsmethoden des N-Haushaltes beschrieben und auf Aussagekraft hin diskutiert. Das N-Bilanz-Verfahren ist limitiert in Methodik und Interpretation, kann aber über Netto-Verluste gültige Aussagen machen. Plasmaproteine sind entweder unsensibel oder, unabhängig vom Ernährungsstatus, von der akuten Nährstoffzufuhr bedingt. Die Skelettmuskelmassenbestimmung über renales Kreatinin und 3-Methylhistidin liefern im Fasten unzuverlässige Ergebnisse. Die indirekte quantitative Bestimmung von relativen und absoluten Veränderungen im Körperprotein oder FFM mittels ^{40}K -Zählung und Impedanzanalyse (BIA) ist in der Situation adipöser Körper und im Fasten methodisch limitiert. Die direkte N-Bestimmung über eine aufwendige in-vivo Neutronenaktivierungsanalyse (IVNAA) kann vermutlich auf Körperveränderungen im Fasten sensibel reagieren, jedoch stehen Reliabilitätsprüfungen an größeren Populationen noch aus (Kap. 4).

Die Interaktionen im Organismus zwischen Energie und Protein sind komplex. Die Regulationsprinzipien sind größtenteils bekannt, nicht aber molekulare, hormonelle und substratspezifische Regulationsmechanismen. Im Fasten zeigen die Homöostase des Energiesubstratstoffwechsels und des Körpergewichtes charakteristische Verläufe. Der Energie- und Proteinstoffwechsel adaptiert hochregulativ an Nährstoffrestriktionen und ökonomisiert das Energiesubstratgemisch entsprechend nach verfügbaren Energiereserven. Mehrere direkte und indirekte Mechanismen ökonomisieren den Protein- und Energiehaushalt. Frühe und spätere Umstellungen glukoseobligater Organe auf Fettsäuren- und Ketonsubstrate zählen zu den wichtigsten indirekten Einsparungen von N-Verlusten. Daneben spielen direkte Einflüsse auf Proteinumsatz, sowie Reutilisierung und Redistribution von Aminosäuren eine wichtige Rolle.

Es wird gezeigt, dass eine optimale Überlebensstrategie über einen selektiven Körperproteinabbau in verschiedenen Organen und Muskelgruppen erzielt wird. Dabei bleiben die Regulationsmechanismen weitgehend unverstanden. Zudem demonstrieren Studien einen gezielten Abbau pathologischer Strukturen im Fasten.

Während die maximale Fastendauer in Normalgewichtigen von initialer Fettmasse limitiert wird, kann in Adipösen die FFM, bzw. der Proteinbestand die letale Fastendauer determinieren. Die Überlebensdauer von adipösen FasterInnen sind von zwei Faktoren (Pcal% und FM/FFM) bestimmt. Sie variieren interindividuell und sind vermutlich genetisch determiniert. Im Vergleich zu Mageren haben Adipöse mit 30 % FFM-Anteil am Übergewicht eine höhere FFM und einen etwa 2-3fach geringeren Proteinanteil am Energieverbrauch (Pcal%). Zusammen ermöglichen sie die optimale Überlebensstrategie im Fasten. Abschließend läßt sich sagen, dass Wechselwirkungen zwischen Energie- und

Proteinstoffwechsel von folgenden Faktoren beeinflusst werden: Geschlecht, Alter, Fettmasse, Fettfreimasse, Quantität und Qualität von Nahrungsprotein, Grad und Länge der Energierestriktion, Ernährungszustand, Mineralienzufuhr, Bewegung und Genotyp. Unklar bleiben genetische und molekulare Regulationsprozesse, die die Variabilität im N-Verlust bestimmen.

9 Literaturverzeichnis

- (1) Addis T, Poo LJ, Lew W
The quantities of protein lost by the various organs and tissues of the body during a fast J Biol Chem 115, 111-118, 1936
- (2) Adibi SA, Stanko RT, Morse EL
Modulation of leucine oxidation and turnover by graded amounts of carbohydrate intake in obese subjects
Metabolism 31, 578-87, 1982
- (3) Allison JB
The nutritive value of dietary proteins, p. 41-86
In: Munro & Allison (eds), part 2, 1964
- (4) Allison JB, Wannemacher RW
The concept and significance of labile and over-all protein reserves on the body
Am J Clin Nutr 16, 445-51, 1965
- (5) Allison DB, Zannolli R, Faith MS, Heo M, Pietrobelli A, Van Itallie TB, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB: Weight loss increases and fat loss decreases all-cause mortality rate: results from two independent cohort studies
Int J Obes 23, 603-11, 1999

- (6) Aoki TT, Muller WA, Brennan MF, Cahill GF jr.
Metabolic effects of glucose in brief and prolonged fasted man
Am J Clin Nutr 28, 507-511, 1975
- (7) Apfelbaum M, Bost-Sarron J, Brignant L, Dupin H
La composition de poids diete hydrique. Effects de la supplementation protidique
Gastroenterologia 108, 121-34, 1967
- (8) Apfelbaum M, Baigts F, Giachetti I, Serog P
Effects of a high protein very-low-energy diet on ambulatory subjects with special
reference to nitrogen balance
Int J Obes 5, 117-30, 1981
- (9) Apfelbaum M, Fricker J, Igoin-Apfelbaum L
Low- and very-low-calorie diets
Am J Clin Nutr 45, 1126-34, 1987
- (10) Ashley BCE, White HM
Metabolic studies in starvation
Australasian Ann Med 10, 92-113, 1961
- (11) Bachmair A, Finley D, Varshavsky A
In vivo half-life of a protein is a function of its amino-terminal residue
Science 234, 179-86, 1986
- (12) Baird IM, Parsons RL, Howard AN
Clinical and metabolic studies of chemically defined diets in the management of obesity
Metabolism 23, 645-57, 1974
- (13) Ball MF, Canary JJ, Kyle LH
Comparative effects of caloric restriction on total starvation.
Ann Intern Med 67, 60-7, 1967
- (14) Ballentyne FC, Smith J, Fleck A
Albumin metabolism in fasting obese subjects
Br J Nutr 30, 585-93, 1973
- (15) Barrett EJ, Revkin JH, Young LH
An isotopic method for measurement of muscle protein synthesis and degradation in
vivo Biochem J 245, 223-28, 1987
- (16) Behrendt W
Klinisch relevante Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustande
Akt Ernähr-Med 14, 14-19, 1999
- (17) Belkhou R, Cherel Y, Heitz A, Robin JP, Le Maho
Energy contribution of proteins and lipids during prolonged fasting in the rat
Nutr Res 11, 365-74, 1991
- (18) Bell JD, Margen S, Calloway DH
Ketosis, weight loss, uric acid and nitrogen balance in obese woman fed single nutrients
at low caloric levels
Metabolism 18, 193-208, 1969
- (19) Benedict FG
A study of prolonged fasting, 416 pp.
Carnegie Inst. of Washington, Washington, publ. no. 203, 1915
- (20) Benedict FG, Miles WR, Roth P, Smith HM
Human vitality and efficiency under prolonged restricted diet, 701 pp
Carnegie Inst. of Washington, Washington, publ. no. 280, 1919
- (21) Benjamin DR
Laboratory tests and nutritional assessment Protein-energy status
Pediatr Clin North Am 36, 139-61, 1989
- (22) Benjamin IJ, McMillan DR
Stress (heat shock) proteins, review
Circ Res 83, 117-32, 1998
- (23) Benoit FL, Martin RL, Watten RH
Changes in body composition during weight reduction in obesity
Ann Intern Med 63, 604, 1965
- (24) Bier DM
Intrinsically difficult problems: The kinetics of body proteins and amino acids in man
Diabetes Metab Rev 5, 111-132, 1989

- (25) Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP
AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease
and diabetes mellitus. I. The AGE concept, review
Cardiovascular Research 37, 586-600, 1998
- (26) Biesalski HK, Fürst P, Kasper H, Kluthe R, Pöler W, Puchstein C, Stähelin HB (Hg)
Ernährungsmedizin, 517 S
Thieme, Stuttgart 1995
- (27) Bistrian BR
Clinical use of a protein-sparing modified fast
JAMA 240, 2299-302, 1978
- (28) Blackburn GL, Flatt JP, Cloves GHA, O'Donnell F, Hensle T
Protein sparing therapy during periods of starvation with sepsis of trauma
Ann Surg 177, 588, 1973
- (29) Blaxter K, Waterlow JC (eds)
Nutritional adaptation in man, 244 S
John Libbey, London 1985
- (30) Bloom WL
Fasting as an introduction to the treatment of obesity
Metabolism 8, 214, 1958
- (31) Bolinger RE, Lukert BP, Brown RV, Guevara RW, Steinberg R
Metabolic balance of obese subjects during fasting
Arch Intern Med 118, 3-8, 1966
- (32) Bortz WM, Wroldson A, Morris P
Fat, carbohydrate, salt and weight loss
Am J Clin Nutr 20, 1104-1112, 1967
- (33) Bouchard C, Trembly A
Genetic influences on the response of body fat and fat distribution to positive and
negative energy balances in human identical twins
J Nutr 127, 943S-947S, 1997
- (34) Brown PJ
Cultural perspectives on the etiology and treatment of obesity, p. 179-196
In: Stunkard & Wadden (eds), 1993
- (35) Brown MR, Klish WJ, Hollander J, Campbell MA, Forbes GB
A high protein, low calorie liquid diet in the treatment of very obese adolescents: long-
term effect on lean body mass
Am J Clin Nutr 38, 20-31, 1983
- (36) Brownell KD
The effects of repeated cycles of weight loss and regain in rats
Physiology & Behavior 38, 459-64, 1986
- (37) Buchinger O
Das Heilfasten
Hippokrates, Stuttgart, 20. Aufl. 1982
- (38) Bühring M, Kemper FH (Hg)
Naturheilverfahren und unkonventionelle medizinische Richtungen
Springer, Heidelberg, Loseblattsysteme, 1994
- (39) Cahill GF Jr., Owen OE, Morgan AP
The consumption of fuels during prolonged starvation
Adv Enzym Regul 6, 143-50, 1968
- (40) Cahill GF Jr.
Starvation in man
N Engl J Med 19, 668-75, 1970
- (41) Cahill GF jr.
Starvation in man
Clin Endocrin Metab 5, 397-415, 1976
- (42) Calloway DH
Nitrogen balance of men with marginal intakes of protein and energy
J Nutr 105, 914-923, 1975

- (43) Carlson MG, Snead WL, Campbell PJ
Fuel and energy metabolism in fasting humans
Am J Clin Nutr 60, 29-36, 1994
- (44) Carraro F, Wolfe RR
High-protein intake alters the response of fasting in normal human subjects
Am J Clin Nutr 55, 959-62, 1992
- (45) Castaneda C, Charnley JM, Evans WJ, Crim MC
Elderly woman accommodate to a low-protein diet with losses of body cell mass, muscle function, and immune response
Am J Clin Nutr 62, 30-9, 1995
- (46) Chandra RK, Sharma S, Bhujwala RA
Effect of acute and chronic starvation on plaque forming cell response in mice
Indian J Med 61, 93-7, 1973
- (47) Chandra RK
1990 McCollum Award Lecture. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future
Am J Clin Nutr 53, 1087-101, 1991
- (48) Charlton MR
Protein metabolism and liver disease
Baillière's Clin Endocrinol Metab 10, 617-635, 1996
- (49) Cherel Y, LeMaho Y
Refeeding after the late increase in nitrogen excretion during prolonged fasting in the rat
Physiology & Behavior 50, 345-9, 1991
- (50) Cherel Y, Robin J-P, Heitz A, Calgari C, Le Maho
Relationships between lipid availability and protein utilization during prolonged fasting
J Comp Physiol B 162, 305-13, 1992
- (51) Chittenden RH
Physiological economy in nutrition. An experimental study, 478 pp.
Stokes, NewYork 1905
- (52) Chossat C
Recherches experimentales sur l'inanition
Acad Sci Paris 8, 1843
- (53) Clague MB
Turnover in pathological states, pp. 525-39
In: Waterlow JC & Stephen JML (eds), 1981
- (54) Cohn SH, Vartsky D, Yasumura S, Vaswani AN, Ellis KJ
Indexes of body cell mass: nitrogen versus potassium
Am J Physiol 244, E305-10, 1983
- (55) Colt EWD, Wang J, Stallone F
A possible low intracellular potassium in obesity
Am J Clin Nutr 34, 367-72, 1981
- (56) COMA-Report
Department of Health & Social Security; Report on health and social subjects No.31, The use of very low calorie diets in obesity. Committee on medical aspects of food policy. Report of the working group on very low calorie diets. HMSO, London 1987
- (57) Contaldo F, DiBiase G, Fiscetti A, Mancini M
Evaluation of the safety of very-low-calorie diets in the treatment of severely obese patients in a metabolic ward
Int J Obes 5, 221-6, 1981
- (58) Cotellesa L, Emery PW, Rennie MJ
Paradoxical increase in 3-methylhistidine excretion during starvation in rats
Proc Nutr Soc 42, 26A, 1983
- (59) Coward WA, Lunn PG
The biochemistry and physiology of kwashiorkor and marasmus
Br Med Bull 37, 19-24, 1981
- (60) Coxon AY, Kreitzman SN, Howard AN, Morgan WD, Johnson PG, Compston JE, Eston R
Change in body composition and energy balance on a very-low-calorie diet: a multicenter study
Am J Clin Nutr 56, 303-5, 1992

- (61) Crumpton E, Wine DB, Drenick EJ
Starvation: stress or satisfaction ?
JAMA 196, 108-10, 1966
- (62) Cubberly PT, Polster CS, Schulman CL
Lactic acidosis and death after the treatment of obesity by fasting
The N Engl J of Med 272, 628-30, 1965
- (63) Daly M, Reynolds J, Sigal RK, Shou J, Liberman MD
Effect of dietary protein and amino acids on immune function
Crit Care Med 18, S86-S93, 1990
- (64) Dapper C
Stoffwechsel bei Entfettungskuren
Zschr f klin Med 23, 113, 1893
- (65) Dapper C
Über Entfettungskuren
Archiv für Verdauungskrankheiten 3, 1-18, 1897
- (66) Das TK, Waterlow JC
The rate of adaptation of urea cycle enzymes, aminotransferases and glutamic dehydrogenase to changes in dietary protein intake
Br J Nutr 32, 353-73, 1974
- (67) Dean RT
Regulation and mechanisms of degradation of endogenous proteins by mammalian cells: general considerations, p. 3-30
In: Wildenthal (ed), 1980
- (68) DeFeo P, Volpi E, Lucidi P
Physiological increments in plasma insulin concentrations have selective and different effects on synthesis of hepatic proteins in normal humans
Diabetes 42, 995-1002, 1993
- (69) De Haven J, Sherwin R, Hendler R, Felig Ph
Nitrogen and sodium balance and sympathetic-nervous-system activity in obese subjects treated with a low-calorie protein or mixed diet
N Engl J Med 302, 477-82, 1980
- (70) Deuel HJ jr., Sandiford J, Sandiford K, and Boothby WM
A Study of the nitrogen minimum
J Biol Chem 76, 391-406, 1928
- (71) Deurenberg P
Assessment and classification of obesity, S 83-88
In: Ditschuneit et al. (eds), 1994
- (72) Deurenberg P, Weststrate JA, van der Kooy K
Body composition changes assessed by bioelectrical impedance measurements
Am J Clin Nutr 49, 401-3, 1989
- (73) Dietze G, Wicklmayer M, Mehnert H
Stoffwechselprobleme bei Nahrungskarenz, S 58-71
In: Ahnefeld FW (Hg): Parenterale Ernährung, Zuckschwerdt-Verlag, Ulm München, 1980
- (74) Ditschuneit H
Der Stoffwechsel bei Fettsucht und komplettem Fasten
Medizin u Ernähr 1971
- (75) Ditschuneit H
Totales Fasten
Ver Ges Inn Med 10, 161, 1976
- (76) Ditschuneit HH
Durchführung und Ergebnisse der ambulanten und stationären Behandlung mit totalem und modifiziertem Fasten, S 43-61
In: Ditschuneit & Wechsler (Hg), 1980
- (77) Ditschuneit HH
Ergebnisse ambulanter Adipositas therapie mit verschiedenen proteinreichen Diäten
In: Ditschuneit H & Wechsler G (Hg), 1984

- (78) Ditschuneit H, Faulhaber JD, Beil I, Pfeiffer EF
Veränderungen des Stoffwechsels bei Null-Diät
Der Internist 11, 176-83, 1970
- (79) Ditschuneit H, Ditschuneit HH, Wechsler J
Adipositasbehandlung - Nulldiät oder kalorienreduzierte Diät?
Internist 20, 151-8, 1979
- (80) Ditschuneit H, Wechsler J (Hg)
Möglichkeiten und Grenzen der Adipositas therapie, 91 S
Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden 1980
- (81) Ditschuneit H, Wechsler G, (Hg)
Ergebnisse der Adipositasforschung
perimed Verlag, Erlangen, 1984
- (82) Ditschuneit H, Gries FA, Hauner H, Schusdziarra V, Wechsler J
Obesity in Europe 1993, 546 S
John Libbey, London 1994
- (83) Donnelly JE, Jacobsen DJ, Whatley JE
Influence of degree of obesity on loss of fat-free mass during very-low-energy diets
Am J Clin Nutr 60, 874-8, 1994
- (84) Doré C, Hesp R, Wilkins D, Garrow JS
Prediction of energy requirements of obese patients after massive weight loss
Human Nutrition: Clinical Nutrition 36C, 41-8, 1982
- (85) Drenick EJ, Swendseid ME, Bland WH, Tuttle SG
Prolonged starvation as treatment for severe obesity
JAMA 187, 102-5, 1964
- (86) Drenick EJ
Obesity: Weight reduction and body composition, (letter; comment)
Ann Intern Med 64, 1148-50, 1966
- (87) Drenick EJ, Bland WH, Singer FR, Lederer M
Body potassium content in obese subjects and potassium depletion during prolonged
fasting Am J Clin Nutr 18, 278-85, 1966a
- (88) Drenick EJ, Joven CB, Swendseid ME
Occurrence of acute Wernicke's Encephalopathy during prolonged starvation for the
treatment of obesity
New Engl J Med 274, 937-9, 1966b
- (89) Drenick EJ, Hunt IF, Swendseid ME
Influence of fasting and refeeding on body composition
Am J Public Health 58, 477, 1968
- (90) Drenick EJ, Alvarez LC
Neutropenia in prolonged fasting
Am J Clin Nutr 24, 859, 1971
- (91) Duncan GG, Jenson WK, Fraser RI, Cristofori FC
Correction and control of intractable obesity
JAMA 181, 309-12, 1962
- (92) Elia M
Effect of starvation and very-low calorie diets on protein-energy interrelationships in
lean and obese subjects
In: Scrimshaw NS, Schürch B (eds), Protein-energy interactions. Proceedings
of an I/D/E/C/G Workshop 1994
- (93) Farthing MJG
Serum thyroxin-binding Präalbumin may reflect energy and nitrogen intake rather than
overall nutritional status in chronic intestinal disease
Nut Res 3, 618-9, 1983
- (94) Felig P
The glucose-alanine cycle
Metab Clin Exp 22, 179-207, 1973
- (95) Felig P
Amino acid metabolism in man
Ann Rev Biochem 44, 933-55, 1975

- (96) Felig P
Four questions about protein diets
New Engl J Med 298, 1025-6, 1978
- (97) Felig P, Marliss E, Cahill GF
Role of substrate in the regulation of hepatic gluconeogenesis
Adv-Enzyme-Regul. 7, 41-46, 1969
- (98) Felig P, Pozefsky T, Marliss E
Alanine: key role in gluconeogenesis
Science 167, 1003-4, 1970
- (99) Field CJ, Gougeon R, Marliss EB
Changes in circulating leukocytes and mitogen responses during very-low-energy all-protein reducing diets
Am J Clin Nutr 54, 123-9, 1991
- (100) Fink S, Eckert E, Mitchell J, Crosby R, Pomeroy C
T-lymphocyte subsets in patients with abnormal body weight: Longitudinal studies in anorexia nervosa and obesity (abstract)
Int J Eat Dis 20, ???, 1996
- (101) Finn PJ, Plank LD, Clark MA, Connolly AB, Hill GL
Progressive cellular dehydration and proteolysis in critically ill patients
Lancet 347, 654-56, 1996
- (102) Fisler JS
Cardiac effects of starvation and semistarvation diets: safety and mechanisms of action
Am J Clin Nutr 56, 230S-4S, 1992
- (103) Fisler JS, Swendseid ME, Kaptein EM, Drenick EJ
Factors affecting nitrogen-balance during PSMF
Fed Proc 40, 906, 1981
- (104) Fisler JS, Drenick EJ, Blumfield DE, Swendeid ME
Nitrogen economy during very low calorie reducing diets: quality and quantity of dietary protein
Am J Clin Nutr 35, 471-86, 1982
- (105) Fisler JS, Drenick EJ
Starvation and semistarvation diets in the management of obesity
Ann Rev Nutr 7, 465-84, 1987
- (106) Flatt JP, Blackburn GL
The metabolic fuel regulatory system: implications for protein-sparing therapies during caloric deprivation and disease
Am J Clin Nutr 27, 175-87, 1974
- (107) Folin O, Dennis W
On starvation and obesity with special reference to acidosis
J Biol Chem 21, 183-86, 1915
- (108) Forbes GB
Weight loss during fasting: implications for the obese
Am J Clin Nutr 29, 1212-9, 1970
- (109) Forbes GB
Human body composition, 456 pp.
Springer, NY, 1987
- (110) Forbes GB
Exercise and lean weight: the influence of body weight
Nutr Rev 50, 157-61, 1992
- (111) Forbes GB, Bruining GJ
Urinary creatinine excretion and lean body mass
Am J Clin Nutr 29, 1359-66, 1976
- (112) Forbes GB, Drenick EJ
Loss of body nitrogen on fasting
Am J Clin Nutr 32, 1570-4, 1979
- (113) Forbes GB, Welle SL
Lean body mass in obesity
Int J Obes 7, 99-107, 1983

- (114) Forbes GB, Simon W, Amatruda JM
Is bioimpedance a good predictor of body-composition change?
Am J Clin Nutr 56,4-6, 1992
- (115) Forbes GB, Sauer EV, Weitkamp LR
Lean body mass in twins
Metabolism 44, 1442-6, 1995
- (116) Foster GD, Wadden TA, Mullen JL, Stunkard AJ, Wang J, Feurer ID, Pierson RD, Yang MU, Presta E, Van Itallie TB, Lemberg PS, Gold J
Resting energy expenditure, body composition, and excess weight in the obese
Metabolism 37, 467-72, 1988
- (117) Foster GD, Wadden TA, Feurer ID, Jennings AS, Stunkard AJ, Crosby L, Ship J, Mullen JL
Controlled trial of the metabolic effects of a very-low-calorie diet: short-and long-term effects
Am J Clin Nutr 51, 167-72, 1990
- (118) Frank A, Graham C, Frank S
Fatalities on the liquid-protein diet: an analysis of possible causes
Int J Obes 5, 243-248, 1981
- (119) Fricker J, Rozen R, Melchior JC, Apfelbaum M
Energy-metabolism adaptation in obese adults on a very-low-calorie diet
Am J Clin Nutr 53, 826-30, 1991
- (120) Fryburg DA, Barrett EJ, Louard RJ, Gelfand RA
Effect of starvation on human muscle protein metabolism and its response to insulin
Am Physiol Society 259, E477-82, 1990
- (121) Fürst P
Proteine, S 78-94
In: Biesalski u.a. (Hg), 1995
- (122) Gallagher D, Visser M, Wang Z, Harris T, Pierson RN jr, Heymsfield SB
Metabolically active component of fat-free body mass: influences of age, adiposity, and gender
Metabolism 45, 992-7, 1996
- (123) Gallagher D, Heymsfield SB
Muscle distribution: variations with body weight, gender, and age
Appl Radiat Isot 49(5-6), 733-4, 1998
- (124) Gamble JL
Physiological information gained from studies on the life raft ration
Harvey Lect. 9 42, 247-73, 1946-1947
- (125) Garlick PJ, Millward DJ, James WPT, Waterlow JC
The effect of protein deprivation and starvation on the rate on protein synthesis in tissues of the rat
Biochim Biophys Acta 414, 71-84, 1975
- (126) Garlick PJ, Clugston GA, Waterlow JC
Influence of low-energy diets on whole-body protein turnover in obese subjects
Am J Physiol 238, E235-244, 1980
- (127) Garlick PJ, Reeds PJ
Proteins, p 56-76, review
In: Garrow & James (eds), 1998
- (128) Garnett ES, Barnard DL, Ford J, Goodbody RA, Woodehouse MA
Gross Fragmentation of cardiac myofibrils after therapeutic starvation for obesity
Lancet 3, 914-6, 1969
- (129) Garrow JS
Is there a body protein reserve?
Proc Nutr Soc 41, 373-9, 1982
- (130) Garrow JS
Responses to overnutrition, S 105-110
In: Blaxter & Waterlow (eds), 1985
- (131) Garrow JS
Very low calorie diets should not be used
Int J Obesity 13(suppl 2), 145-47, 1989

- (132) Garrow JS, Webster JD
 Quetelet's index (w/h^2) as a measure for fatness
Int J Obes 9, 147-53, 1985
- (133) Garrow JS, Webster JD, Pearson M, Pacy PJ
 Comparison in 17 obese women of Cambridge Diet or milk daily for 6 months
Int J Obes 14, 1989
- (134) Garrow JS, James WPT (eds)
 Human nutrition and dietetics, 847 pp
 Churchill Livingstone, London 9th edition, 1998
- (135) Gelfand RA, Barrett EJ
 Effect of physiologic hyperinsulinemia on skeletal muscle protein synthesis and
 breakdown in man
J Clin Invest 80, 1-6, 1987
- (136) Gelfand RA, Hendler R
 Effect of nutrient composition on the metabolic response to very low calorie diets:
 learning more and more about less and less
Diabetes Metab Rev 5, 17-30, 1989
- (137) Geliebter A, Maher MM, Gerace L, Gutin B, Heymsfield SB, Hashim SA
 Effects of strength or aerobic training on body composition, resting metabolic rate, and
 peak oxygen consumption in obese dieting subjects
Am J Clin Nutr 66, 557-63, 1997
- (138) Göschke H, Stahl M, Thölen H
 Nitrogen loss in normal and obese subjects during total fasting
Klin Wochenschr 53, 605-10, 1975
- (139) Gofferje H, Kozlik V
 Proteinstatus bei kurzfristigem Fasten und bei Zufuhr essentieller Aminosäuren
 Infusionstherapie 4, 320-4, 1977
- (140) Gofferje H, Fekl W
 Diagnostik der Mangelernährung
 Infusionsther 6, 95-9, 1979
- (141) Golden HMN, Waterlow JC, Picou
 Protein turnover, synthesis and breakdown before and after recovery from protein-
 energy-malnutrition
Clin Sci Mol Med 53, 473-77, 1977
- (142) Golden MHN
 The consequences of protein deficiency in man and its relationship to the features
 of kwashiorkor, S 169-85
 In: Blaxter & Waterlow (eds), 1985
- (143) Goodman MN, Larsen PR, Kaplan MM, Aoki TT, Young VR, Ruderman NB
 Starvation in the rat. II. Effect of age and obesity on protein sparing and fuel
 metabolism *Am J Physiol* 239, E277-86, 1980
- (144) Gougeon R, Hoffer LJ, Pencharz PB, Marliss EB
 Protein metabolism in obese subjects during a very-low-energy diet
Am J Clin Nutr 56, 249-54S, 1992
- (145) Gougeon R, Pencharz PB, Marliss EB
 Whole-body protein turnover in obese subjects during very low energy diets of
 differing amino acid composition
Inter J Obes 19, 739-48, 1995
- (146) Gougeon-Reyburn R, Marliss EB
 Effects of sodium bicarbonate on nitrogen metabolism and ketone bodies during very
 low energy protein diets in obese subjects
Metabolism 38, 1222-30, 1989
- (147) Grasl-Kraupp B, Bursch W, Ruttkey-Nedecky B, Wagner A, Lauer B, Schulte-Hermann
 R Food restriction eliminates preneoplastic cells through apoptosis and antagonizes
 carcinogenesis in rat liver
Proc Natl Acad Sci 91, 9995-9, 1994
- (148) Gray GE, Gray LK
 Anthropometric measurements and their interpretation: Principles, practices, and
 problems *J Am Diet Assoc* 77, 534-9, 1980

- (149) Gray DS
Changes in bioelectrical impedance during fasting
Am J Clin Nutr 48, 1184-7, 1988
- (150) Günther H
Die wissenschaftlichen Grundlagen der Hunger- und Durstkuren, 171 S
Verlag von S. Hirzel in Leipzig 1930
- (151) Harper AE
Origin of Recommended Dietary Allowances - an historic overview
Am J Clin Nutr 41, 140-48, 1985
- (152) Hartmann G, Schmid R
Prolongiertes Fasten als Behandlungsform der Adipositas
Dtsch med Wschr 37, 1663-8, 1967
- (153) Hauner H
Dysfunktionen des Energiestoffwechsels; Übergewicht, S 189-199
In: Biesalski u.a. (Hg.), 1995
- (154) Hegsted DM
Assessment of nitrogen requirements
Am J Clin Nutr 31, 1669-77, 1978
- (155) Hegsted DM
Book review: „protein and energy“ by Carpenter KJ
Am J Clin Nutr 61, 163-4, 1995
- (156) Heine H
Lehrbuch der biologischen Medizin, 199 S
Hippokrates, Stuttgart, 1. Aufl., 1991
- (157) Hendel HW, Gotfredsen A, Andersen T, Hojgaard L, Hilsted J
Body composition during weight loss in obese patients estimated by dual energy X-ray absorptiometry and by total body potassium
Int J Obes Relat Metab Disord 20, 1111-9, 1996a
- (158) Hendel HW, Gotfredsen A, Hojgaard L, Andersen T, Hilsted J
Change in fat-free mass assessed by bioelectrical impedance, total body potassium and dual energy X-ray absorptiometry during prolonged weight loss
Scand J Clin Lab Invest 56, 671-79, 1996b
- (159) Henry RR, Wiest-Kent TA, Schaeffer L, Kolterman OG, Olefsky JM
Metabolic consequences of very-low-calorie diet therapy in obese non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects
Diabetes 35, 155-64, 1986
- (160) Heymsfield SB, Bethel RA, Ansley JD
Cardiac abnormalities in cachectic patients before and during nutritional repletion
Am Heart J 95, 584-94, 1978
- (161) Heymsfield SB, McManus CB
Tissue components of weight loss in cancer patients: a new method of study and preliminary observations
Cancer 55, 238-49, 1985
- (162) Heymsfield SB, Waki M
Body composition in humans: advances in the development of multicompartiment chemical models
Nutr Rev 49, 97-108, 1991
- (163) Heymsfield SB, Gallagher D, Grammes J, Nunez C, Wang Z
Upper extremity skeletal muscle mass: Potential of measurement with single frequency bioimpedance analysis
Appl Radiat Isot 49, 473-4, 1998
- (164) Hierholzer K, Schmidt RF (Hg)
Lehrbuch Pathophysiologie des Menschen, 1000 S
VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1991
- (165) Hirschfeld F
Beiträge zur Ernährungslehre des Menschen
Virchows Archiv CXIV, 301, 1889a

- (166) Hirschfeld F
Über die Voitsche Lehre von dem Eiweißbedarf des Menschen
Pflüger Archiv 44, 428-36, 1889b
- (167) Hirschfeld F
Die Behandlung der Fettleibigkeit
Zschr f klin Med XXII, 142, 1893
- (168) Hirschfeld F
Über den Eiweißverlust bei Entfettungscuren
Berliner Klin Wochenschrift 24, 621, 1894
- (169) Hochstrasser M
Ubiquitin-dependent protein degradation
Annu Rev Genet 30, 405-39, 1996
- (170) Hoffer LJ, Bistran BR, Young VR, Blackburn GL, Matthews DE
Metabolic effects of very low calorie weight reduction diets
J Clin Invest 73, 750-58, 1984a
- (171) Hoffer LJ, Bistran BR, Young VR, Blackburn GL, Wannemacher RW
Metabolic effects of carbohydrate in low-calorie diets
Metabolism 33, 820-25, 1984b
- (172) Hoffer LJ, Forse RA
Protein metabolic effects of a prolonged fast and hypocaloric refeeding
Am J Physiol 258(5Pt1), E832-40, 1990
- (173) Hofmann L
Fasten - Radikalkur oder Heilmethode?
AID-Verbraucherdienst 44 (4), 82-7, 1999
- (174) Holm G, Palmblad J
Acute energy deprivation in man: effect on cell-mediated immunological reactions
Clin Exp Immunol 25, 207-11, 1976
- (175) Hopper AF, Wannemacher RW, McGovern PA
Cell population changes in the intestinal epithelium of the rat following starvation and proteindepletion
Proc Soc Exp Biol Med 128, 695-8, 1968
- (176) Howard AN
The historical development, efficacy and safety of very-low-calorie diets
Int J Obes 5, 195-208, 1981
- (177) Howard AN
The historical development of very low calorie diets
Int J Obes 13(suppl.2), 1-9, 1989
- (178) Howard AN, Grant A, Edwards O, Littlewood ER, McLean Baird
The treatment of obesity with a very-low calorie liquid-formula diet: an inpatient/outpatient comparison using skimmed-milk protein as the chief protein source
Int J Obesity 2, 321-32, 1978
- (179) Huether G
Neurobiologische Effekte und psychische Auswirkungen des Fastens
Vortrag im Rahmen der Tagung -Fasten Aktuell- vom 6.- 8.5. 1999 in Giessen
- (180) Ingenbleek Y, De Visscher M, De Nayer Ph
Measurement of Präalbumin as index of protein-calorie malnutrition
Lancet 15, 106-8, 1972
- (181) Ingenbleek Y, Van den Schrieck HG, De Nayer Ph, De Visscher M
The role of retinol-binding protein in protein-calorie malnutrition
Metabolism 24, 633-41, 1975
- (182) Jackson AA
Nutritional adaptation in disease and recovery, S 111-125
In: Blaxter & Waterlow (eds), 1985
- (183) Jentsch S, Schlenker S
Selective protein degradation: a journey's end within the proteasome, review
Cell 82, 881-8, 1995
- (184) Jose DG, Good RA
Absence of enhancing antibody in cell mediated immunity to tumour heterografts in

- protein deficient rats
Nature 231, 323-4, 1971
- (185) Ju JS, Nasset ES
Changes in total nitrogen content of some abdominal viscera in fasting and
realimentation J Nutr 68, 633-45, 1959
- (186) Kamrath RO, Plummer LJ, Sadur CN, Weinstein RL
Body composition and weight maintenance with a very-low-calorie diet for the
treatment of moderate obesity
Am J Clin Nutr 56, 286S-7S, 1992
- (187) Karlawish J, Craig RM, Koretz R
The effect of total parenteral nutrition on serum albumin
J Clin Gastroenterol 19, 300-2, 1994
- (188) Kasper H
Ernährungsmedizin und Diätetik, 614 S
Urban & Schwarzenberg, München, 8. Neub. Aufl., 1996
- (189) Keeton RW, Dickson D
Excretion of nitrogen by obese patients on diet low in calories, containing varying
amounts of protein
Archives of Internal Medicine 51, 890-902, 1933
- (190) Kelleher PC, Phinney SD, Sims EA, Bogardus C, Horton ES, Bistrian BR, Amatruda JM,
Lockwood DH
Effects of carbohydrate-containing and carbohydrate-restricted hypocaloric and
eucaloric diets on serum concentrations of retinol-binding protein, thyroxine-binding
Präalbumin and transferrin
Metabolism 32, 95-101, 1983
- (191) Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelsen O, Taylor HL
Human starvation
Minneapolis: Univ. of Minnesota Press (1951), 1950
- (192) Keys A, Andersen JT, Brozek J
Weight gain from simple overeating. I. Character of tissue gained
Metabolism 4, 427, 1955
- (193) Kienzle P
Einfluss von Körperlicher Belastung auf die Kreatininausscheidung, die
Stickstoffbilanz und die Plasmaaminosäurespiegel unter Reduktionsdiät
(kohlenhydrat-substituiertes Fasten) Dissertation, Ruprecht-Karls-Universität zu
Heidelberg, 1990
- (194) Kjeldsen-Kragh J, Sumar N, Bodman-Smith K, Brostoff J
Changes in glycosylation of IgG during fasting in patients with Rheumatoid Arthritis
Br Soc Rheuma 35, 117-9, 1996
- (195) Kjellberg J, Levi L, Palmblad J, Paulsson L, Thorell T, Yensen R
Energy deprivation in man - methodological problems and possibilities
Acta Med Scand 201, 9-13, 1977
- (196) Kleiber M
The fire of life - an introduction in animal energetics
J. Wiley & Sons, NY, 1961
- (197) Klemperer G
Untersuchungen über Stoffwechsel und Ernährung in Krankheiten
Zschr klin Med 16, 550-605, 1889
- (198) Kling S
Einfluss totaler Nahrungskarenz auf klinisch-chemische Befunde bei adipösen
Patienten unter besonderer Berücksichtigung der Serumproteinveränderungen
Dissertation, München, 1978
- (199) Knight GS, Beddoe AH, Streat SJ, Hill GL
Body composition of two human cadavers by neutron activation and chemical analysis
Am J Physiol 250, E179-85, 1986
- (200) Kopple JD
Uses and limitations of the balance technique
JPEN 11, 79S-85S, 1987

- (201) Korkok M
Hunger strikers may have died of fat, not protein, loss. (medical news
by Marliss EB) JAMA 246, 1878-79, 1981
- (202) Koubi HE, Robin JP, Dewasmes G, Le Maho Y, Frutoso J, Minaire Y
Fasting-induced rise in locomotor activity in rats coincides with increased protein
utilization Physiol Behav 50, 337-343, 1991
- (203) Krauß H, Hartmann K
Untersuchung über den Eiweißhaushalt im Fasten
Arch Phys Therapie 2, 109-122, 1964
- (204) Kreitzman SN
Lean body mass, exercise and VLCD
Int J Obes 13(suppl 2), 17-25, 1989
- (205) Kreitzman SN
Factors influencing body composition during very-low-calorie diets
Am J Clin Nutr 56, 217-23S, 1992
- (206) Kreitzman SN, Coxon A
Independence of body composition from mode, rate or direction of weight change in
woman as a result of dieting or regaining weight
Int J Obes 14, 904, 1990
- (207) Kreitzmann SN, Coxon AY, Szaz KF
Glycogen storage: illusions of easy weight loss, excessive weight regain, and distortions
in estimates of body composition
Am J Clin Nutr 56, 292S-3S, 1992
- (208) Kuhn C
Immunologische Befunde vor und nach 21tägigem Fasten
Ärztezeitschrift f Naturheilverf 8, 610-7, 1995
- (209) Kurzen MS, Calloway DH
Nitrate and nitrogen balances in men
Am J Clin Nutr 34, 1305-13, 1981
- (210) Landergren E
Untersuchungen über die Eiweißumsetzung der Menschen
Skand Arch Phys 14, 112-175, 1903
- (211) Larivière F, Wagner DA, Kupranycz D, Hoffer LJ
Prolonged fasting as conditioned by prior protein depletion: Effects on urinary nitrogen
excretion and whole-body protein turnover
Metabolism 39, 1270-7, 1990
- (212) Laube H, Köhle K, Ditschuneit H, Pfeiffer EF
Dauererfolg von Fastenkuren
Dtsch med Wschr 97, 830-835, 1972
- (213) Leatham JH
Some aspects of hormone and protein metabolic interrelationships, p. 343-381
In: Munro & Allison (eds), 1964
- (214) Leiter LA, Marliss EB
Survival during fasting may depend on fat as well as protein stores
JAMA 248, 2306-07, 1982
- (215) Le Maho Y, Robin JP, Cherel Y
Starvation as a treatment for obesity: The need to conserve body protein
Am Phys Soc 3, 21-24, 1988
- (216) Le Ninan F, Cherel Y, Robin JP, Leloup J, Le Maho Y
Early changes in plasma hormones and metabolites during fasting in king penguin
chicks J Comp Physiol B 158, 395-401, 1988
- (217) Leweling H
Bestimmung des Ernährungsstatus, S 13-18
In: Biesalski u.a. (Hg.) 1995
- (218) Lexikon Medizin, 2023 S
Urban & Schwarzenberg, München, Sonderausgabe, 1997
- (219) Li JB, Goldberg AL
Effects of food deprivation on protein synthesis and degradation in skeletal rat muscles
Am J Physiol 231, 441-48, 1976

- (220) Li JB, Wassner SJ
Effects of food deprivation and refeeding on total protein and actomyosin degradation. Am J Physiol 246, E32-7, 1984
- (221) Libby P, Goldberg AL
The control and mechanism of protein breakdown in striated muscle: studies with selectice inhibitors, S 201-222
In: Wildenthal (ed), 1980
- (222) Liebig, J von
Thierchemie in ihrer Aufwendung auf Physiologie
n.b. 1840
- (223) Lowell BB, Goodman MN
Protein sparing in skeletal muscle during prolonged starvation
Diabetes 36, 14-19, 1987
- (224) Lukaski H
Sarcopenia: Assessment of muscle mass
J Nutr 127(suppl 5), 994S-997S, 1997
- (225) Lunn PG, Austin S
Dietary manipulation of plasma albumin concentration
J Nutr 113, 1791-802, 1983
- (226) Lütznert H
Diätetische Therapie der Mikroangiopathien
Ärztezeitschr f Naturheilverf 27, 413-416, 1986
- (227) Lütznert H, May W
Diätetik und Immunologie
therapeutikon 4, 92-108, 1990
- (228) Lütznert H
Aktive Diätetik, S
Hippokrates, Stuttgart, 1993
- (229) Lütznert H, Wilhelmi de F
Fasten/Fastentherapie
In: Bühring M, Kemper FH (Hg), 1998
- (230) MacFarlan D
The guinness book of records
Guinness Publishing Co, Barcelona, Spanien, 1991
- (231) Magnus-Levy H
Physiologie des Stoffwechsels, S 370
In: v. Noorden (Hg), 1906
- (232) Marliss EB, Murray FT, Nakhooda AF
The metabolic response to hypocaloric protein diets in obese man
J Clin Invest 62, 468-79, 1978
- (233) Mason EH
The treatment of obesity
Canadian Med Assoc J 14, 1052-6, 1924
- (234) Mason EH
Studies upon obesity: The source of heat during periods of reduction
J Clin Invest 4, 93-104, 1927
- (235) Mauron J
Eiweiß in der Ernährung der dritten Welt, S 82-98
In: Wenger und Brandstetter (Hg), 1989
- (236) Matthews DE, Bier DM
Stable isotope methods for nutritional investigation
Ann Rev Nutr 3, 309-39, 1983
- (237) McCollum EV
A history of nutrition, 451 pp
The Riverside Press, Cambridge Boston 1957
- (238) McMahon MM, Bistran BR
The physiology of nutrition assessment and therapy in protein-calorie malnutrition
D M 36, 373-417, 1990

- (239) McNurlan MA, Tomkins AM, Garlick PJ
The effect of starvation on the rate of protein synthesis in rat liver and
small intestine Biochem J 178, 373-79, 1979
- (240) Mehnert H, Förster H
Stoffwechselkrankheiten, 72 S
Thieme, Stuttgart, 1970
- (241) Merritt RJ, Bistran BR, Blackburn GL, Suskind RM
Consequences of modified fasting in obese pediatric and adolescent patients. I. Protein-
sparing modified fast
J Pediatrics 96, 13-19, 1980
- (242) Michel M
Gesundheitsschäden durch Verfolgung und Gefangenschaft und ihre
Spätfolgen; Ergebnisse der Internationalen Sozialmedizinischen Konferenz über die
Pathologie der ehemaligen Deportierten und Internierten, Kopenhagen, 1954
- (243) Millward DJ
The hormonal control of protein turnover
Clin Nutr 9, 115-26, 1990
- (244) Millward DJ
Can we define indispensable amino acid requirements and assess protein quality in
adults? In: Harper AE (ed) Symposium on emerging aspects of amino acid
metabolism. J Nutr 124, 1509S-1516S, 1994
- (245) Millward DJ, Garlick PJ, Nnanyelugo DO, Waterlow JC
The relative importance of muscle protein synthesis and breakdown in the regulation of
muscle mass
Biochem J 156, 185-88, 1976
- (246) Millward DJ, Waterlow JC
Effects of nutrition on protein turnover in skeletal muscle
Federation Proc 37, 2283-90, 1978
- (247) Millward DJ, Price GM, Pacy PJH, Halliday D
Symposium on 'Protein requirements', Maintenance protein requirements: the need for
conceptual re-evaluation
Proc Nutr Society 49, 473-87, 1990
- (248) Millward DJ, Fereday A, Gibson NR, Pacy PJ
Post-prandial protein metabolism
Baillieres Clin Endocrinol Metab 10, 511-32, 1996
- (249) Miescher-Rüsch F
Über das Leben des Rheinlaches im Süßwasser
Arch f Anat u Physiol, Anat Abt 1881
- (250) Morgan WD, Ryde SJS, Birks JL, Thomas DW, Kreitzman SN
Changes in total body nitrogen during weight reduction by very-low-calorie diets
Am J Clin Nutr 56, 262S-4S, 1992
- (251) Moss AJ
Caution: very-low-calorie diets can be deadly
Ann Intern Med 102, 121-23, 1985
- (252) Motil KJ, Matthews DE, Bier DM, Burke JF, Munro HN, Young VR
Whole-body leucine and lysine metabolism: response to dietary protein intake in young
men Am J Physiol 240, E712-21, 1981
- (253) Müller MJ
Ernährungsmedizinische Praxis: Methoden-Prävention-Behandlung
Springer, Berlin-Heidelberg 1998
- (254) Munro HN
Carbohydrate and fat as factors in protein utilization and metabolism
Physiol Rev 31, 449, 1951
- (255) Munro HN
Historical introduction, pp. 1-26, Vol. I.
In: Munro & Allison (eds), 1964
- (256) Munro HN
Relationship between body protein synthesis and protein intake
Nutr Dieta 8, 179-87, 1966

- (257) Munro HN (ed)
Mammalian Protein Metabolism
Academic Press, London, Vol. IV, 1970
- (258) Munro HN
Historical perspective on protein requirements: objectives for the future, S. 155-167
In: Blaxter & Waterlow (eds), 1985
- (259) Munro HN, Allison JB (eds)
Mammalian Protein Metabolism
Academic Press, London, Vol. I.,II.,III., 1964-1969
- (260) Munro JF, Maccuish AC, Goodall JAD, Fraser J, Duncan LJP
Further experience with prolonged therapeutic starvation in Gross Refractory obesity
British Med J 4, 712-4, 1970
- (261) Murgatroyd P, Coward A
An improved method for estimating changes in whole-body fat and protein mass in man
Br J Nutr 62, 311-4, 1989
- (262) Naeye RL, Rovde P
The sizes and numbers of cells in visceral organs in human obesity
Am J Clin Path 54, 251-3, 1970
- (263) Nair KS, Woolf PD, Welle SL, Matthews DE
Leucine, glucose and energy metabolism after 3 days of fasting in healthy human
subjects Am J Clin Nutr 46, 557-62, 1987
- (264) Nair KS, Welle SL, Halliday D, Campbell RG
Effect of β -hydroxybutyrate on whole-body leucine kinetics and fractional mixed
skeletal muscle protein synthesis in humans
J Clin Invest 82, 198-205, 1988
- (265) National Task Force
The prevention and treatment of obesity: Very-low-calorie diets
JAMA 270, 967-74, 1993
- (266) Nettleton JA, Hegsted DM
Short- and long-term effects on nitrogen metabolism of feeding protein during mild or
severe energy restriction
J Nutr 107, 1909-17, 1977
- (267) Noorden K v.
Pathologie des Stoffwechsels
Verlag Hirschwald, Berlin, 1983
- (268) Noorden von, (Hg)
Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels
Verlag Hirschwald, Berlin, Bd 1 1906
- (269) Noorden K v.
Die Fettsucht
Leipzig, Bd.VIII. , 1910
- (270) O'Connell RC, Morgan AP, Aoki TT, Ball MR, Moore FD
Nitrogen conservation in starvation: graded responses to intravenous glucose
J Clin Endocrinol Metab 39, 555-63, 1974
- (271) Oddoye EA, Margen S
Nitrogen balance studies in humans: long-term effect of high nitrogen intake on
nitrogen accretion
J Nutr 109, 363-77, 1979
- (272) Oe, De Fijter, Oe, Stevens, de Vries
Four-site skinfold anthropometry (FSA) versus body impedance analysis (BIA) in
assessing nutritional status of patients on maintenance hemodialysis: which method is to
be preferred in routine patient care?
Clin Nephrol 49, 180-5, 1998
- (273) Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill GFjr
Brain metabolism during fasting
J Clin Invest 46, 1589-95, 1967
- (274) Owen OE, Felig P, Morgan AP, Wahren J, Cahill GFjr
Liver and kidney metabolism during prolonged fasting
J Clin Invest 48, 574-583, 1969

- (275) Owen OE, Smalley KJ, D'Alessio DA, Mozzoli MD, Dawson EK
Protein, fat and carbohydrate requirements during starvation:
anaplerosis and cataplerosis Am J Clin Nutr 68, 12-34, 1998
- (276) Palmblad J, Cantell K, Holm G, Norberg R, Stranders H, Sunblad L
Acute energy deprivation in man: effect on serum immunoglobulins antibody response,
complement factors 3 and 3, acute phase reactants and interferon-producing capacity of
blood lymphocytes
Clin exp Immunol 30, 50-55, 1977
- (277) Passmore R, Strong JA, Ritchie FJ
The chemical composition of the tissue lost by obese patients on a reducing regime
Br J Nutr 12, 113, 1958
- (278) Patrick J
Assessment of body potassium stores
Kidney Int 11, 476-90, 1977
- (279) Pawan GLS, Semple SJG
Effect of 3-Hydroxybutyrate in obese subjects on very-low-energy Diets and during
therapeutic starvation
Lancet 8, 15-17, 1983
- (280) Payne P
Nutritional adaptation in man: social adjustments and their nutritional implications, S
71-86 In: Blaxter & Waterlow (eds), 1985
- (281) Pencharz PB, Motil KJ, Parsons HG, Duffy BJ
The effect of an energy-restricted diet on the protein metabolism of obese adolescents:
nitrogen balance and whole-body nitrogen turnover
Clin Sci 59, 13-18, 1980
- (282) Pettenkofer H, Voit C
Untersuchungen über den Stoffverbrauch des normalen Menschen
Zschr Biol 2, 459-573, 1866
- (283) Pichard C, Hoshino E, Allard JP, Charlton MP, Atwood HL, Jeejeebhoy KN
Intracellular potassium and membrane potential in rat muscles during malnutrition and
subsequent refeeding
Am J Clin Nutr 54, 489-98, 1991
- (284) Pierson RN jr, Wang J, Yang M-U
The assessment of human body composition during weight reduction: Evaluation of a
new model for clinical studies
J Nutr 106, 1694-701, 1976
- (285) Pirlet K, Arthur-Goettig A
Maintaining life and health by natural selection of protein molecules, manuscript
J theor Biol, vorraussichtliche Veröffentlichung: Ende 1999
- (286) Pirlich M, Plauth M, Lochs H
Bioelektrische Impedanzanalyse: Fehlerquellen und methodische Grenzen bei der
klinischen Anwendung zur Analyse der Körperzusammensetzung
Akt Ernähr Med 24, 81-90, 1999
- (287) Prausnitz
Zur Eiweißzersetzung im hungernden Menschen
Münch med Wschr 319, 1891
- (288) Prausnitz
Eiweißzersetzung beim Menschen während der ersten Hungertage
Z Biol 29, 147,(151), 1892
- (289) Prentice AM, Goldberg GR, Jebb SA, Black AE, Murgatroyd PR, Diaz EO
Physiological responses to slimming
Proc Nutr Soc 50, 441-458, 1991
- (290) Prentice AM, Diaz, Goldberg GR, Jebb SA, Coward WA, Whitehead RG
Famine and refeeding: Adaptations in energy metabolism. The biology of Feast and
Famine Academic Press, London, 1992a
- (291) Prentice AM, Jebb SA, Goldberg GR, Coward WA, Murgatroyd PR, Poppitt SD, Cole TJ
Effects of weight cycling on body composition
Am J Clin Nutr 56, 209-16S, 1992b

- (292) Projektträger Forschung im Dienste der Gesundheit (Hg.)
Die Nationale Verzehrsstudie. Ergebnisse der Basisauswertung
Wirtschaftsverlag, Bonn, 2. Aufl. 1991
- (293) Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA
The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic
disturbances of diabetes m.
Lancet 1, 785-9, 1963
- (294) Rapoport A, From GLA, Husdan H
Metabolic studies in prolonged fasting
Metabolism 15, 31-46, 1965
- (295) Reeds PJ, Jackson AA, Picou D, Poulter N
Muscle mass and composition in malnourished infants and children and changes seen
after recovery
Pediat Res 12, 613-18, 1978
- (296) Reifensstein EC jr., Albright F, Wells SI
The accumulation, interpretation and presentation of data pertaining to metabolic
balances, notably those of calcium, phosphorus and nitrogen
J Clin Endocrinol 5, 367, 1945
- (297) Rennie MJ, Millward DJ
3-Methylhistidine excretion and the urinary 3-methylhistidine/creatinine ratio are poor
indicators of skeletal muscle protein breakdown
Clin Sci 65, 217-25, 1983
- (298) Riet HG van, Schwarz F, Kinderen PJ
Metabolic observations during the treatment of obese patients by periods of total
starvation Metabolism 13, 291-302, 1964
- (299) Robin JP
Modifications métaboliques et comportementales au cours du jeûne prolongé.
Réalimentation après un jeûne prolongé
Dissertation, L' Université Louis Pasteur Strasbourg, 1988
- (300) Ross R, Pedwell H, Rissanen J
Effects of energy restriction and exercise on skeletal muscle and adipose tissue in
woman as measured by magnetic resonance imaging
Am J Clin Nutr 61, 1179-85, 1995
- (301) Roubenoff R, Kehayias JJ
The meaning and measurement of lean body mass
Nutr Rev 49, 163-75, 1991
- (302) Rudman D, Millikan WJ, Richardson TJ, Bixler TJ, Stackhouse WJ, McGarrity WC
Elemental balances during intravenous hyperalimentation
J Clin Invest 55, 94-104, 1975
- (303) Runcie J, Thomson TJ
Prolonged starvation - a dangerous procedure?
Br Med J 3, 432-5, 1970
- (304) Runcie J, Hilditch TE
Energy provision, tissue utilization, and weight loss in prolonged starvation
Br Med J 2, 352-56, 1974
- (305) Russell D McR, Leiter LA, Whitwell J, Marliss EB, Jeejeebhoy KN
Skeletal muscle function during hypocaloric diets and fasting: a comparison with
standard nutritional assessment parameters
Am J Clin Nutr 37, 133-38, 1983
- (306) Russell D McR, Prendergast PJ, Darby PL, Garfinkel PE, Whitwell J, Jeejeebhoy KN
A comparison between muscle function and body composition in anorexia nervosa: the
effect of refeeding
Am J Clin Nutr 38, 229-37, 1983
- (307) Sachs E, Bernstein LH
Protein markers of nutrition status as related to sex and age
Clin Chem 32, 339-41, 1986
- (308) Sandhofer F, Dienstl F, Bolzano K, Schwingshackl H
Severe cardiovascular complication associated with prolonged starvation
Br Med J 1, 462-3, 1973

- (309) Sapir DG, Owen OE, Cheng JT, Ginsberg R, Boden G, Walker WG
The effect of carbohydrates on ammonium and ketoacid excretion
during starvation J Clin Invest 51, 2093-102, 1972
- (310) Sapir DG, Chambers NE, Ryan JW
The role of potassium in the control of ammonium excretion during starvation.
Metabolism 25, 211-20, 1976
- (311) Scalfi L, Contaldo F, Borelli R, De Caterina M, Spagnuolo G, Alfieri A, Mancini M
Protein balance during very-low-calorie diets for the treatment of severe obesity
Ann Nutr Metab 31, 154-59, 1987
- (312) Scalfi L, Laviano A, Reed LA, Borrelli R, Contaldo F
Albumin and labile-protein serum concentration during very-low-calorie diets with
different compositions
Am J Clin Nutr 51, 338-42, 1990
- (313) Schemmel RA, Stone M, Warren MJ, Stoddart KA
Nitrogen and protein losses in rats during weight reduction with a high protein, very
low energy diet or fasting
J Nutr 113, 727-34, 1983
- (314) Schenck EG (Hg)
Theorie, Geschichte und Praxis der Ernährungsbehandlung, Band 1 Das Fasten, 379 S
Hippokrates Verlag, Stuttgart-Leipzig, 1938
- (315) Schenck EG
Das Fasten als therapeutische Methode
Physik Med u Rehab 10, 31-37, 1969
- (316) Schimke RT
Regulation of protein degradation in mammalian tissues
In: Munro HN (ed), 1970
- (317) Schulz E, Schräpler P
Nierenfunktionsänderung bei Adipösen unter strengem Fasten
Med Klin 72, 253-7, 1977
- (318) Sherwin RS
Effect of starvation on the turnover and metabolic response to leucine
J Clin Invest 61, 1471-81, 1978
- (319) Sherwin RS, Hendler RG, Feling P
Effect of ketone infusions on amino acid and nitrogen metabolism in man
J Clin Invest 55, 1382-90, 1975
- (320) Shetty PS, Watrasiewicz KE, Jung RT, James WP
Rapid-turnover transport proteins: an index of subclinical protein-energy malnutrition
Lancet 2, 230-2, 1979
- (321) Shetty PS
Physiological mechanisms in the adaptive response of metabolic rates to energy
restriction Nutr Res Rev 3, 49-74, 1990
- (322) Shoham J
The effect of nutrition on the immune system
nicht bekannt, o.J.
- (323) Shoham J
The effect of fast on the immune system, Vortrag anlässlich der 6. Überlinger
Stoffwechselfagung, Dep. of Life Sciences, Bar-Ilan, University Israel, 1993
- (324) Siegenthaler W (Hg)
Klinische Pathophysiologie, 1246 S
Thieme, Stuttgart, 6. Aufl., 1987
- (325) Siwek RA, Burkinshaw L, Oxby CB, Robinson PAJ
Multi-element analysis of the obese subject by in vivo neutron activation analysis
Phys Med Biol 29, 687-701, 1984
- (326) Siwek RA, Wales JK, Swaminathan R, Burkinshaw L, Oxby CB
Body composition of fasting obese patients measured by in vivo neutron activation
analysis and isotopic dilution
Clin Phys Physiol Meas 8, 271-82, 1987

- (327) Slany J, Mösslacher H, Bodner P, Irsigler K, Lageder H, Schmid P, Schlick W
Kardiovaskuläre Folgen einer Nullkaloriendiät bei Adipösen
Wien Klin Wochenschrift 86, 423-7, 1974
- (328) Sours HE, Frattali VP, Brand CD, Feldman RA, Forbes AL, Swanson RC, Paris AL
Sudden death associated with very low calorie weight reduction regimes
Am J Clin Nutr 34, 453-461, 1981
- (329) Spence CA and Hansen-Smith FM
Br J Nutr 1978
- (330) Spencer IOB
Death during therapeutic starvation for obesity
Lancet, June 15, 1288-90, 1968
- (331) Splittler A, Holzer S, Roth E
Ernährung und Immunologie (Immunonutrition), S 396-416
In: Biesalski u. a. (Hg), 1995
- (332) Stallings VA, Archibald EH, Pencharz PB
Potassium, magnesium, and calcium balance in obese adolescents on a protein-sparing modified fast
Am J Clin Nutr 47, 220-4, 1988a
- (333) Stallings VA, Archibald EH, Pencharz PB, Harrison JE, Bell LE
One-year follow-up of weight, total body potassium, and total body nitrogen in obese adolescents treated with the protein-sparing modified fast
Am J Clin Nutr 48, 91-4, 1988b
- (334) Stallone DD
The influence of obesity and its treatment on the immune system
Nutr Rev 52, 37-50, 1994
- (335) Stallone DD, Stunkard AJ, Zweiman B, Wadden TA, Foster GD
Delayed-type hypersensitivity response in obese women following weight reduction
Clin Diagn Lab Immunol 1, 202-5, 1994
- (336) Steffee WP, Goldsmith RS, Pencharz PB, Scrimshaw NS, Young VR
Dietary protein intake and dynamic aspects of whole body nitrogen metabolism in adult humans
Metabolism 25, 281-97, 1976
- (337) Steiniger J, Janietz K, Steglich H-D
Zur Eiweißfrage beim Fasten
Forsch Komplementärmed 6, 1-3, 1999
- (338) Stewart WK, Fleming LB
Features of a successful therapeutic fast of 382 days duration
Postgrad Med J 49, 203-9, 1973
- (339) Strang JM, McCluggage HB, Evans FA
The nitrogen balance during dietary correction of obesity
Am J Med Sci 181, 336-49, 1931
- (340) Strohmeyer G
Ernährung, S 251ff
In: Siegenthaler W (Hg), 1987
- (341) Stryer
Lehrbuch Biochemie, 1127 S
Springer, Berlin-Heidelberg, 1988
- (342) Stunkard AJ, Wadden TA (eds)
Obesity - theory and therapy, 377 pp
Raven Press, 2nd ed., New York, 1993
- (343) Stumvoll M
The human kidney as an important producer of glucose
Med Klin 93, 300-6, 1998
- (344) Sukhatme PV, Margen S
Models for protein deficiency
Am J Clin Nutr 31, 1237-56, 1978
- (345) Swick RW, Benevenga NJ
Labile protein reserves and protein turnover
J Dairy Sci 60, 505-15, 1977

- (346) Tan YX, Nunez C, Sun Y, Zhang K, Wang Z, Heymsfield SB
New electrode system for rapid whole-body and segmental
bioimpedance assessment *Med Sci Sports Exerc* 29, 1269-73, 1997
- (347) Tessari P, Barazzoni R, Zanetti M, Kiwanuka, Tiengo
The role of substrates in the regulation of protein metabolism
Baillieres Clin Endocrinol Metab 10, 511-32, 1996
- (348) Thiel C, Thai DM, Heinemann L, Johnsen D, Müller W
Ernährungssituation der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland Ost.
Ernähr Umschau 38 (5), 180-6, 1991
- (349) Thews G, Mutschler E, Vaupel P
Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, 868 S
Wissenschaftl Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 5. Aufl., 1999
- (350) Thomson TJ, Runcie J, Miller V
Treatment of obesity by total fasting for up to 249 days
Lancet 5, 992-6, 1966
- (351) Twomey P, Ziegler D, Rombeau J
Utility of skin testing in nutritional assessment: a critical review
JPEN 6, 50-8, 1981
- (352) Van Loan MD, Keim NL, Barbieri TF, Mayclin PL
The effects of endurance exercise with and without a reduction of energy intake on fat-free mass and the composition of fat-free mass in obese woman
Europ J Clin Nutr 48, 408-415, 1994
- (353) Van der Kooy K, Leenen R, Deurenberg P, Seidell JC, Hautvast JGAJ
Changes in body composition and fat distribution in response to weight loss and weight regain, S 301-8
In: Ditschuneit u. a. (Hg), 1994
- (354) Van der Kooy K, Leenen R, Deurenberg P, Seidell JC, Westerterp KR, Hautvast JGAJ
Changes in fat-free mass in obese subjects after weight loss: a comparison of body composition measures
Int J Obes 16, 675-683, 1992
- (355) Vandewoude MFJ, Cortvrindt RG, Goovaerts MF, Van Paesschen MA, Buysens MD
Malnutrition and the Heart: A microscopic analysis
Infusionstherapie 15, 217-20, 1988
- (356) Van Itallie TB, Yang MU
Medical Intelligence. Current concepts in nutrition diet and weight loss
New Engl J Med 297, 1158-1161, 1977
- (357) Van Itallie TB, Yang MU
Nitrogen balance during weight reduction: effect of body stores of protein and fat, p. 379-84
In: Bray GA (ed), 1978
- (358) Van Itallie TB, Yang MU
Cardiac dysfunction in obese dieters: a potentially lethal complication of rapid, massive weight loss
Am J Clin Nutr 39, 695-702, 1984
- (359) Vaswani AN, Vartsky D, Ellis KJ, Yasmura S, Cohn SH
Effects of caloric restriction on body composition and total body nitrogen as measured by neutron activation
Metabolism 32, 185-8, 1983
- (360) Vazquez JA, Adibi SA
Protein sparing during treatment of obesity ketogenic versus nonketogenic very-low-calorie diet
Metabolism 41, 406-14, 1992
- (361) Vazquez JA, Kazi U, Madani N
Protein metabolism during weight reduction with very-low-energy diets: evaluation of the independent effects of protein and carbohydrate on protein sparing.
Am J Clin Nutr 62, 93-103, 1995
- (362) Visek WJ
An update of concepts of essential amino acids
Ann Rev Nutr 4, 137-55, 1984

- (363) Voigt KD, Apostolakis M, Jungmann H
Stoffwechsel- und Kreislaufstudien bei absoluter Nahrungskarenz
Klin Wschr 45, 924-31, 1967
- (364) Voit C
Über die Verschiedenheiten der Eiweißzersetzung beim Hungern
Z Biol 2, 308-65, 1866
- (365) Voit C
Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung
In: Hermann L (Hg.): Hermann's Handbuch der Physiologie
Vogel, Leipzig, 6, 89, 1881
- (366) Voit E
Die Bedeutung des Körperfettes für die Eiweißzersetzung des hungernden Tieres
Sitzungsberichte d Münch morph-phys Ges 1895 S 128
Z Biol 41, 502-59, 1901
- (367) Voit E
Die Abnahme des Skeletts und der Weichteile bei Hunger
Z Biol 46, 167-97, 1905
- (368) Wadden TA, Stunkard AJ, Brownell KD
Very low calorie diets: Their efficacy, safety, and future
Ann intern Med 99, 675-684, 1983
- (369) Wadden TA, Van Itallie TB, Blackburn GL
Responsible and irresponsible use of very-low-calorie diets in the treatment of obesity
JAMA 263, 83-85, 1990
- (370) Waki M, Kral JG, Mazariegos M, Wang J, Pierson RN, Heymsfield SB
Relative expansion of extracellular fluid in obese vs. nonobese women
Am J Physiol 261, E199-3, 1991
- (371) Walser M
Therapeutic aspects of branched-chain amino and keto acids
Clin Sci 66, 1-15, 1984
- (372) Walser M
Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age
JPEN 11, 73S-79S, 1987
- (373) Wang Z, Pierson RN jr., Heymsfield SB
The five-level model: a new approach to organizing body-composition research
Am J Clin Nutr 56, 19-28, 1992
- (374) Wang Z, Deurenberg P, Matthews DE, Heymsfield SB
Urinary 3-methylhistidine excretion: association with total body skeletal
muscle mass by computerized axial tomography
JPEN 22, 82-6, 1998
- (375) Waterlow JC
Effect of protein depletion on the distribution of protein synthesis
Nature 184, 1875-6, 1959
- (376) Waterlow JC
Metabolic adaptation to low intakes of energy and protein
Ann Rev Nutr 6, 495-526, 1986
- (377) Waterlow JC, Stephen JML
The effect of low protein diets on the turnover rates of serum, liver and muscle proteins
in the rat, measured by continuous infusion of L-(14C)-lysine
Clin Sci 35, 287-305, 1968
- (378) Waterlow JC, Stephen JML
Enzymes and the assessment of protein nutrition
Proc Nutr Soc 28, 234-42, 1969
- (379) Waterlow JC, Garlick PJ, Millward DJ
Protein turnover in mammalian tissues and in the whole body, 804 S
Elsevier/North-Holland, Biomedical Press, Amsterdam 1978a
- (380) Waterlow JC, Golden MHN, Garlick PJ
Protein turnover in man measured with ¹⁵N: comparison of end products and dose
regimes Am J Physiol 235, E165-74, 1978b

- (381) Waterlow JC, Stephen JML (eds)
Nitrogen metabolism in man, 558 pp.
Applied Science Publishers, London 1981
- (382) Waterlow JC
Protein turnover with special references to man
Quarterly J Exper Physiol 69, 405-38, 1984
- (383) Webster JD, Hesp R, Garrow JS
The composition of excess weight in obese women estimated by body density, total
body water and total body potassium
Hum Nutr Clin Nutr 38C, 299-306, 1984
- (384) Wechsler JG, Neef P
Erfolge und Mißerfolge der Adipositas therapie S 79-88
In: Ditschuneit & Wechsler (Hg), 1980
- (385) Wechsler JG, Schönborn J, Wenzel H
Stoffwechselregulation bei totalem und modifiziertem Fasten, S 37-42
In: Ditschuneit & Wechsler (Hg), 1980
- (386) Wechsler JG, Wenzel H, Swobodnik W, Ditschuneit H
Proteinverlust bei Adipositas während Gewichtsreduktion
In: Ditschuneit H & Wechsler JG (Hg), 1984
- (387) Wechsler JG
Fastentherapie der Adipositas, S.n.b.
Thieme, Stuttgart 1984
- (388) Wechsler JG
Therapie der Adipositas
Internist 36, 1064-9, 1995
- (389) Weisner H, Frerk C, Bernhard W
Muskelschwäche und Kreatininausscheidung
Nervenarzt 50, 582-6, 1979
- (390) Welle S
Sympathetic nervous system response to intake
Am J Clin Nutr 62(suppl), 1118S-22S, 1995
- (391) Wendt L
Krankheiten verminderter Membranpermeabilität, 482 S
E.E. Koch, Frankfurt/Main, 2. erweiterte Aufl. 1973
- (392) Wenger R, Brandstetter BM (Hg)
Eiweiß in Nahrung und Ernährung des Menschen. 7. Dreiländertagung in Wien 1988
Wiss Verl-Ges, Stuttgart, 1989
- (393) Wenzel H, Wechsler JG, Hutt V, Ditschuneit H
Einfluss einer relativ kohlenhydratreichen, hypokalorischen Reduktionsdiät auf
Gewichtsverhalten und Stoffwechsel
In: Ditschuneit & Wechsler (Hg), 1984
- (394) Wenzel H, Eppelt S, Splitt S, Swobodnik W, Wechsler JG, Ditschuneit H
Ergebnisse der Adipositasbehandlung mit eiweißangereicherter Molke
Akt Ernähr Med 11, 71-79, 1986
- (395) Wesche MFT, Wiersinga WM, Smits NJ
Lean body mass as a determinant of thyroid size
Clin Endocrinol 48, 701-6, 1998
- (396) Wick AN, Drury DR
The effect of concentration on the rate of utilization of β -hydroxybutyric acid by the
rabbit J Biol Chem 138, 129-35, 1941
- (397) Whipple GH
Protein production exchange in the body including hemoglobin, plasma protein and cell
protein
Am J Med Sci 196, 609-21, 1938
- (398) Whipple GH, Miller LL, Robscheit-Robbins FS
Raiding of body tissue protein to form plasma protein and hemoglobin
J Exp Med 85, 277-286, 1947

- (399) Wildenthal K (ed)
Degradative processes in heart and skeletal muscle, 461pp.
Elsevier/North-Holland, Amsterdam 1980
- (400) Wilhelmi de T. F
Therapeutisches Fasten nach Buchinger und Immunsystem
Ärztezeitschrift f Nhv 5, 331-41, 1995
- (401) Wilhelmi de T. F, Friebe R, Hebisch D, Kuhn C, Platzer G, Schrag S
The Buchinger Clinic Programme for the treatment of obesity, pp. 289-293
In: Ditschuneit et al. (eds), 1994
- (402) Windsor JA, Hill GL
Risk factors for postoperative pneumonia: the importance of protein depletion
Ann Surg 207, 290-6, 1988
- (403) Wing EJ, Stanko RT, Winkelstein A, Adibi SA
Fasting-enhanced immune effector mechanisms in obese subjects
Am J Med 75, 91-6, 1983
- (404) Wing SS, Goldberg AL
Glucocorticoids activate the ATP-ubiquitin-dependent proteolytic system in skeletal muscle during fasting
Am J Physiol 264(4Pt1), E668-76, 1993
- (405) Wing SS, Haas AL, Goldberg AL
Increase in ubiquitin-protein conjugates concomitant with the increase in proteolysis in rat skeletal muscle during starvation and atrophy denervation
Biochem J 307(Pt3), 639-45, 1995
- (406) Winterer J, Bistran JBR, Bilmazes G, Blackburn GL, Young VR
Whole body protein turnover, studied with ¹⁵N-glycine and muscle protein breakdown in mildly obese subjects during a protein-sparing diet and a brief total fast
Metabolism 29, 575-81, 1980
- (407) Wirth A, Diehm C, Zappe F, Vogel I, Kern E
Training bei hypokalorischer Kost; ??????
- (408) Wolfe BM, Culebras JM, Sim AJW, Ball MR, Moore FD
Comparative effects of carbohydrate and fat on amino acid utilizations in fasting man
Ann Surg 186, 518-40, 1977
- (409) Yang MU, Barbosa-Saldivar JL, Pi-Sunyer FX, Van Itallie TB
Metabolic effects of substituting carbohydrate for protein in a low-calorie diet: a prolonged study in obese patients
Int J Obesity 5, 231-236, 1981
- (410) Yang MU, Van Itallie TB
Variability in body protein loss during protracted, severe calorie restriction: role of triiodothyronine and other possible determinants
Am J Clin Nutr 40, 611-22, 1984
- (411) Young EA, Ramos RG, Harris MM
Gastrointestinal and cardiac responses to low-calorie semistarvation diets
Am J Clin Nutr 47, 981-8, 1988
- (412) Young VR, Haverberg LN, Bilmazes C, Munro HN
Potential use of 3-MH excretion as an index of progressive reduction in muscle protein catabolism during starvation
Metabolism 22, 1429-36, 1973
- (413) Young VR, Munro HN
N^T-Methylhistidine (3-methylhistidine) and muscle protein turnover: an overview
Federation Proceedings 37, 2291-3000, 1978
- (414) Young VR, Munro HN
Muscle protein turnover in human beings in health and in disease, p 271-91
In: Wildenthal (ed), 1980
- (415) Young VR, Moldawer LL, Hoerr R, Bier DM
Mechanisms of adaptation to protein malnutrition, S 189-215
In: Blaxter & Waterlow (eds), 1985
- (416) Young VR, Pellett PL
Wheat proteins in relation to protein requirements and availability of amino acids
Am J Clin Nutr 41, 1077-90, 1985

- (417) Young VR, Marchini JS
 Mechanism and nutritional significance of metabolic responses to altered intakes of protein and amino acids, with reference to nutritional adaptation in humans
 Am J Clin Nutr 51, 270-89, 1990
- (418) Young VR, Marchini JS, Cortiella J
 Assessment of protein nutritional status
 J Nutr 120, 1496-1502, 1990
- (419) Young VR, Yu YM, Fukagawa NK
 Protein and energy interactions throughout life: Metabolic basis and nutritional implications
 Acta Paediatr Scand 89(suppl)373, 5-24, 1991

10 Anhang

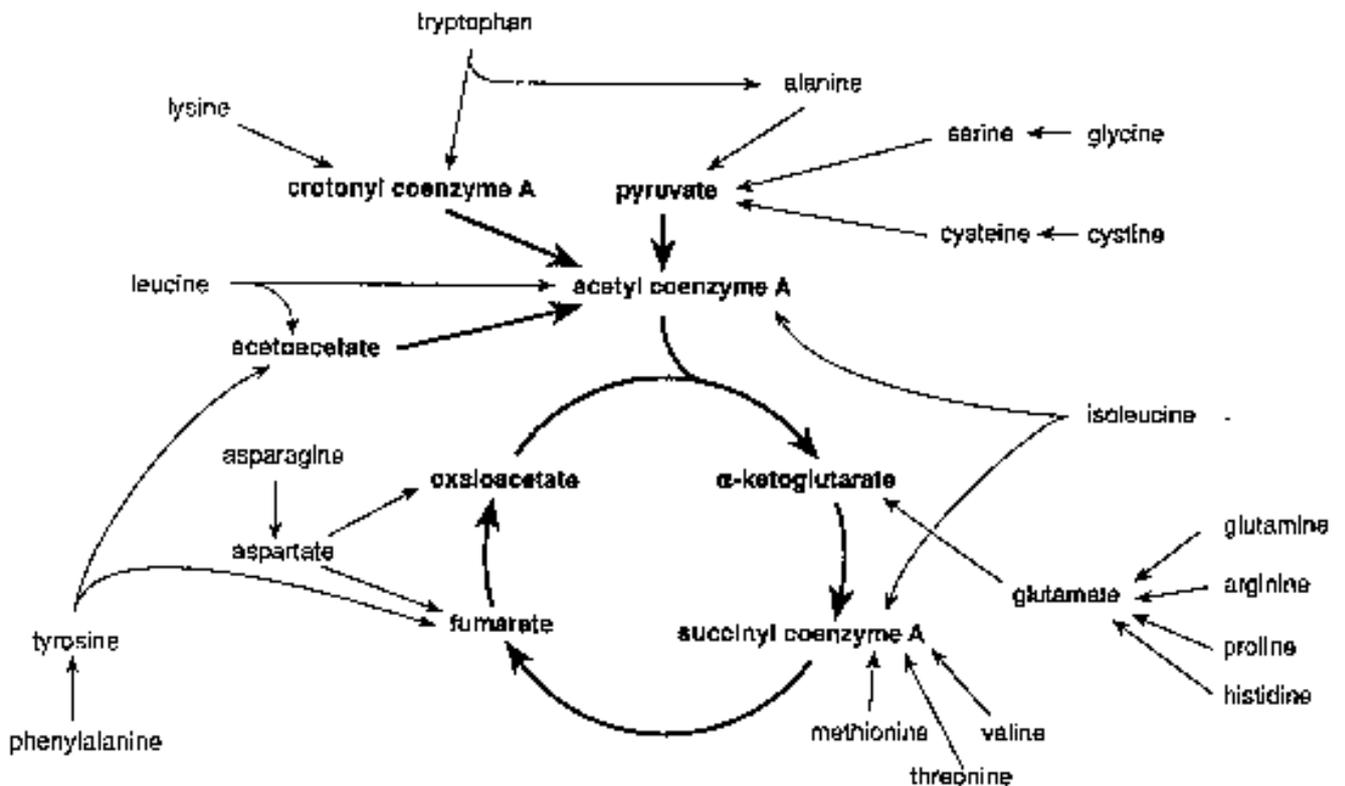


Abb. 21: Stoffwechselwege gluko- und ketogener Aminosäurenkarbonskelette und

Citratzyklus (Garrow & James 1993 S 60)

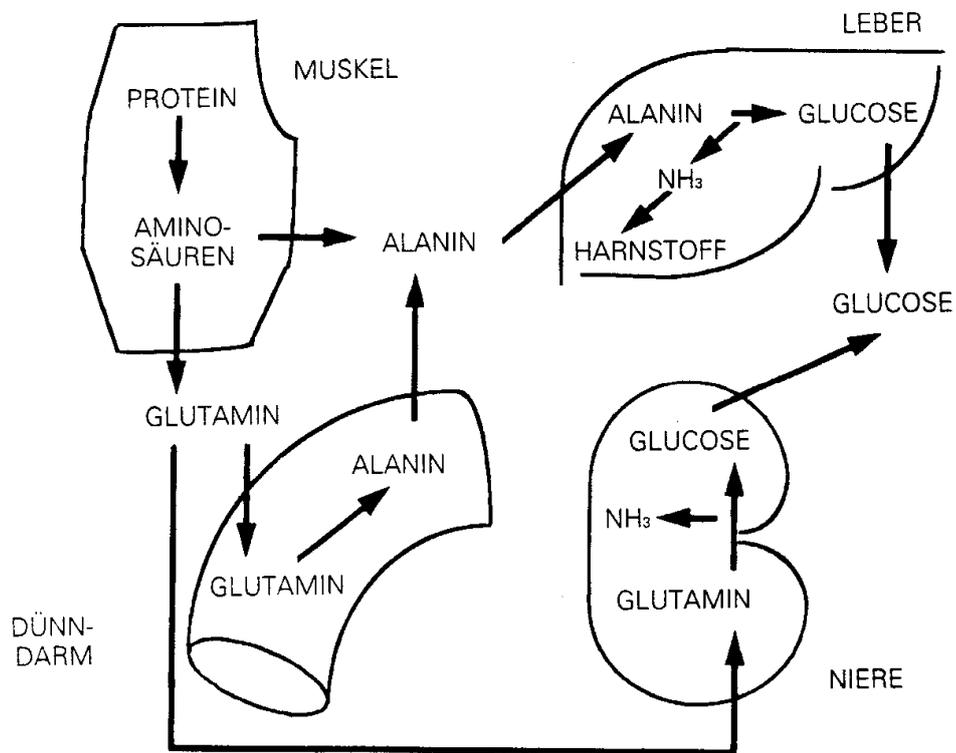


Abb. 22: Die Rolle der Niere im Organsubstratstoffwechsel (Stumvoll 1998)

Alanin und Glutamin aus der Muskelproteolyse wird in der Leber und Niere in Glukose umgesetzt. Die entstehenden Aminogruppen gehen in die Harnstoffsynthese der Leber und in die Ammoniums synthese der Niere ein. Der Darm nimmt Glutamin auf und gibt Alanin an die Leber weiter.

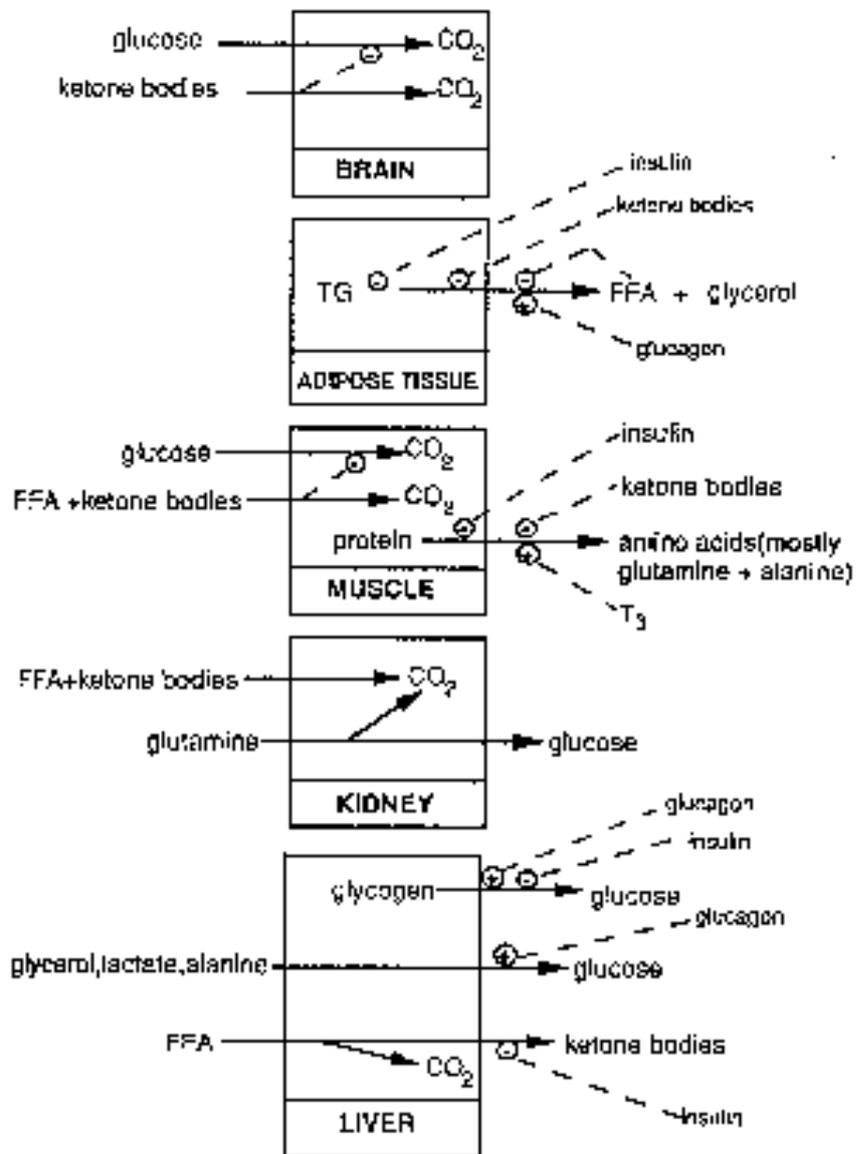


Abb. 23: Substratstoffwechsel in Gehirn, Fettgewebe, Muskulatur,
Nieren und Leber (Garrow & James 1993 S 133)

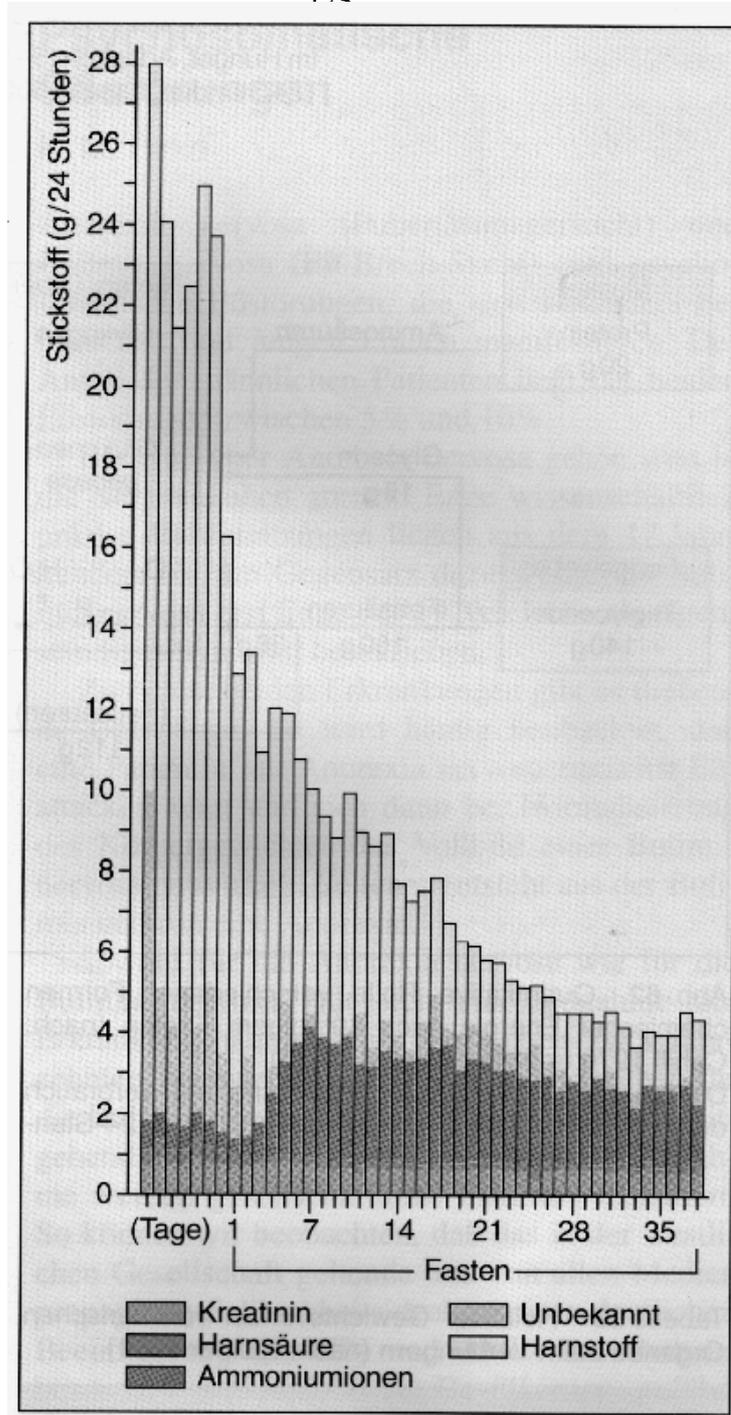


Abb. 24: Harnbestandteile im Fasten

(Owen et al. 1969 in Biesalski u.a. 1995 S 207)

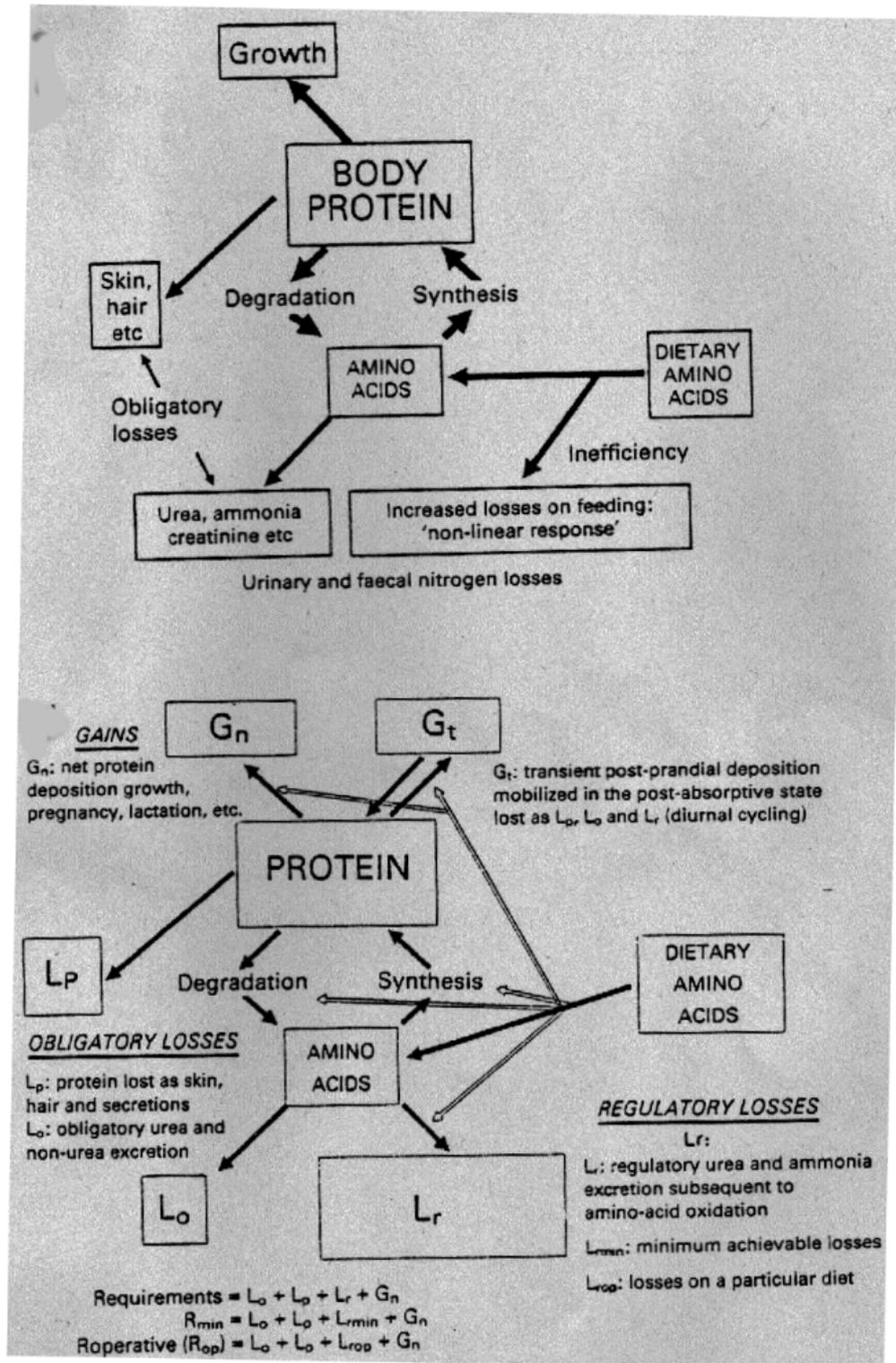


Abb. 25: Oben herkömmliches und unten neues Proteinbedarfsmodell mit Anabolic Overdrive von Millward und Rivers

(Millward et al. 1990)

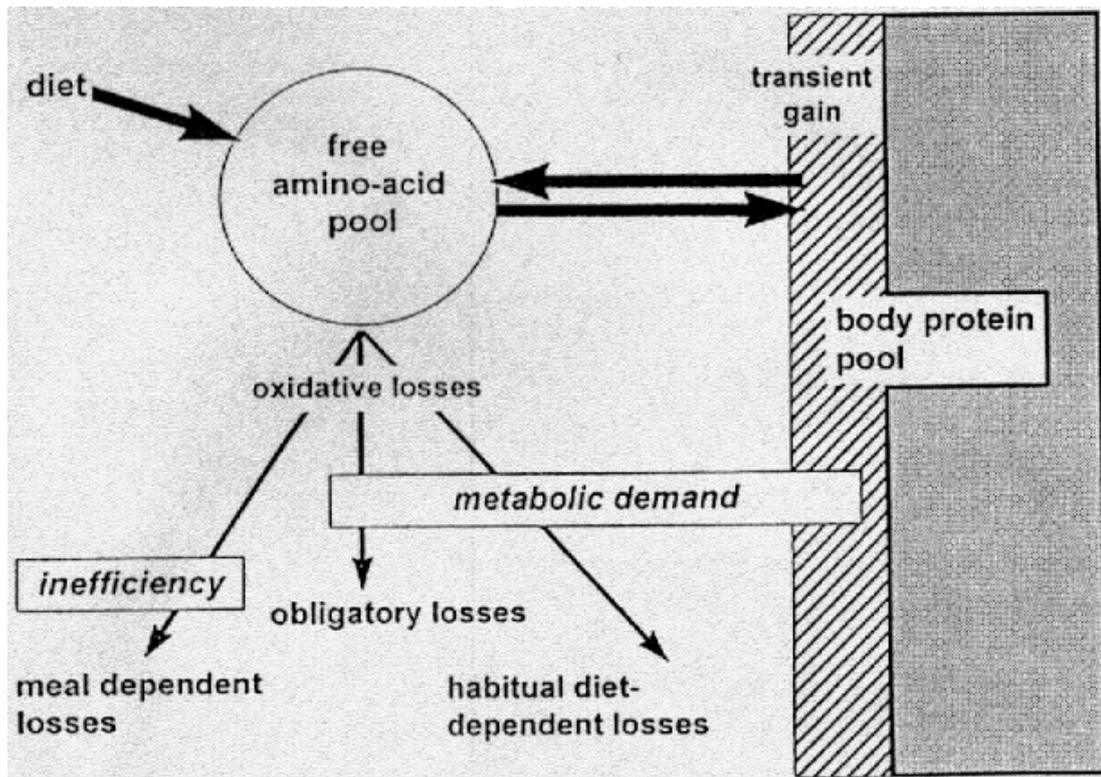


Abb. 26: Modell der postprandialen Wege im Proteinhaushalt (Millward et al. 1996)

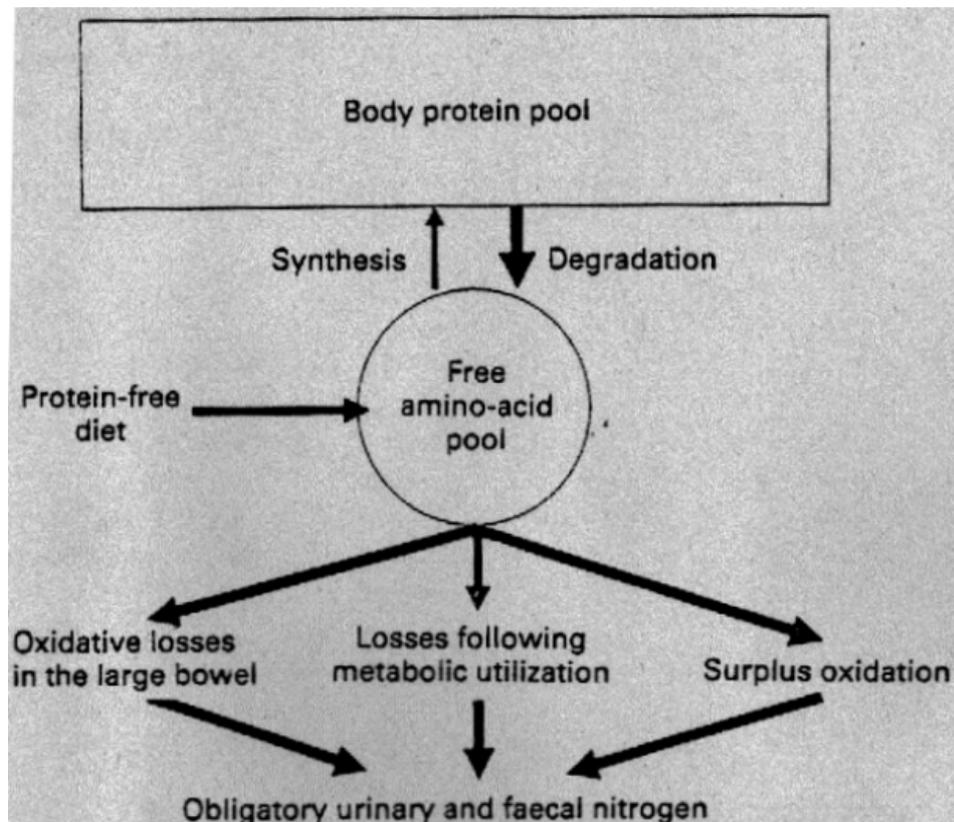


Abb. 27: Herkunft von obligatorischen renalen und fäkalen N-Verlusten bei protein-freier Diät (Millward et al. 1990)

Unter einer proteinfreien (energieadäquaten) Diät werden Körperproteine mobilisiert, um den Bedarf an spezifischen Aminosäuren zu decken, da sie für oxidative N-Verluste des Darmes und verschiedenen Stoffwechselforgänge gebraucht werden. Andere freigewordene Aminosäuren, die nicht speziell gebraucht oder reutilisiert werden können fallen unter extra -surplus- Oxidationen. Infolgedessen reflektieren die apparenten N-Ausscheidungen den tatsächlichen Bedarf nicht wieder (Millward et al. 1990).

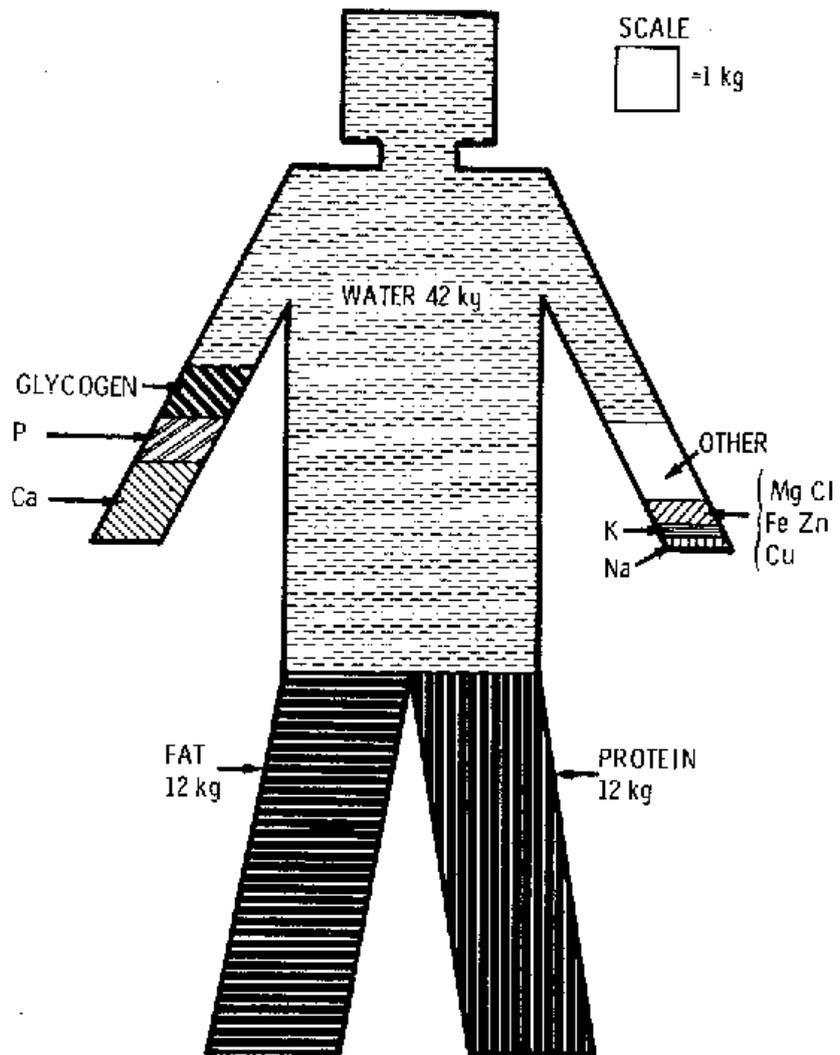


Abb. 28: Bestandteile des menschlichen Körpers

(Garrow & James 1998 S 14)