

Einfluss des Heilfastens auf Psyche, Körper sowie proteinabhängige Signalkaskaden

Eine explorative Pilotstudie an gesunden Probanden

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Ebru Tuncöz

aus Köln

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. Alexandra Philipsen
2. Gutachterin: Prof. Dr. Ilona Grunwald Kadow

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.06.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Alexandra Philipsen

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	10
1.1 Einführung	10
1.2 Pathogenetische Ansätze psychischer Erkrankungen	11
1.2.1 Metabolismus	11
1.2.2 Stress	13
1.2.3 Immunsystem und Inflammation	15
1.3 Heilfasten als therapeutischer Ansatz	18
1.3.1 Definition	19
1.3.2 Molekularbiologische Effekte	20
1.3.3 Klinische Effekte	22
1.3.4 Anwendungsgebiete	23
1.4 Autophagie	23
1.4.1 Kategorien und Mechanismus	24
1.4.2 Autophagie und Fasten	25
1.4.3 Autophagie, Stress und psychiatrische Erkrankungen	26
1.5 Einfluss der Ernährung auf systemische und zentrale Regulationen	28
1.6 Fragestellung und Zielsetzung	29
2. Material und Methoden	30
2.1 Studiendesign und Probandenkollektiv	30
2.2 Studienablauf	30
2.3 Fastenprogramm	31
2.4 Fragebögen	32
2.4.1 Psychologische Parameter	32
2.4.2 Visuelle Analogskala	34
2.5 Klinische Messungen	34
2.6 Statistische Analyse	36
2.7 Blutprobenverarbeitung	37
2.7.1 Laborparameter	38

2.7.2	PBMC-Isolierung	38
2.7.3	Markierungsfreie quantitative Proteomik mittels Massenspektrometrie	39
3.	Ergebnisse	42
3.1	Demographische Daten	42
3.2	Fragebögen	45
3.2.1	Psychologische Parameter	45
3.2.2	Visuelle Analogskala	49
3.3	Klinische Messungen	51
3.4	Bioimpedanzanalyse	54
3.5	Laborwerte	57
3.6	Proteom-Analyse	63
4.	Diskussion	74
4.1	Psychologische Parameter und subjektive Symptome	74
4.2	Klinische Effekte	77
4.3	Veränderungen proteinabhängiger Signalkaskaden	80
4.4	Grenzen	82
4.5	Ausblick	84
5.	Zusammenfassung	86
6.	Abbildungsverzeichnis	87
7.	Tabellenverzeichnis	89
8.	Literaturverzeichnis	90
9.	Danksagung	111

Abkürzungsverzeichnis

5HT	5-Hydroxytryptamin
AGC	Automatic Gain Control
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	AMP-abhängige Kinase
ASKU	Allgemeine Selbstwirksamkeit Kurzsкала
ASTS	Aktuelle Stimmungsskala
ATG	Autophagy-related Genes
ATP	Adenosintriphosphat
BCM	Body Cell Mass
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BIA	Bioimpedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CCKR	Gastrin- und Cholezystokinin-Rezeptoren
CD4+	Cluster of Differentiation 4 Positive
DALY	Disability-adjusted Life Years
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECM	Extracellular Mass
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EGF	Epidermal Growth Factor
ESC	European Society of Cardiology
FDR	False Discovery Rate
FGF	Fibroblast Growth Factor
FIP200	Focal Adhesion Kinase Family Interacting Protein of 200 kD
FKBP	FK506-binding Protein
FOXO4	Forkhead Box Protein O4
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

GR	Glukokortikoid-Rezeptor
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HDL	High Density Lipoprotein
HLA-DRA	Major Histocompatibility Complex, Class II, DR alpha
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IGFR	Insulin-like Growth Factor 1 Receptor
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
LAT	Linker for Activation of T Cells
LC3	Microtubule-associated Protein Light Chain 3
LDL	Low Density Lipoprotein
LFQ	Quantifizierungsintensitäten
MAAS	Mindfulness Attention Awareness Scale
MAPK	Mitogen-activated Protein Kinase
MHC	Major Histocompatibility Complex
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
MS	Tandem-Massenspektrometrie
MTORc1	Mammalian Target of Rapamycin Complex 1
NFAT	Nuclear Factor of Activated T cell cytoplasmic
NF-κB	Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of Activated B-Cells
NLRP3-Inflammasom	NOD-, LRR-, and Pyrin Domain-Containing Protein 3
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase

PDK1	3-Phosphoinositide-dependent Protein Kinase-1
PPAR α	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor alpha
PPP3CA	Protein Phosphatase 3 Catalytic Subunit Alpha
PSS	Perceived Stress Scale
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
R-HOMA	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
RR	Blutdruck
SDC	Natriumdesoxycholat
SNARE	Soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor Attachment Receptor
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TCA-Zyklus	Citratzyklus
TCEP	Tris(2-carboxyethyl)phosphin
TCR	T-Zell-Rezeptor
TFA	Trifluoressigsäure
TFEB	Transkriptionsfaktor EB
TH	T-Helferzellen
TLR2	Toll-like-Rezeptor 2
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
TSC1-TSC-2	Tuberöse-Sklerosekomplex
ULK1/2	Unc-52-like Kinase
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VPS34	Vacuolar Protein Sorting 34
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Einführung

Die Relevanz von psychischen Störungen nimmt weltweit zu. Damit wächst auch die Bedeutung, die pathophysiologischen Prozesse zu verstehen und daraus mögliche Therapieverfahren herzuleiten. Zurzeit liegt die 12-Monatsprävalenz psychischer Erkrankungen in Deutschland laut Jacobi et al. (2016) bei 27,8 % der erwachsenen Bevölkerung. Somit gehören psychische Erkrankungen zu den vier häufigsten Gründen für den Verlust gesunder Lebensjahre, auch „Disability-Adjusted Life Years“ (DALYs) genannt (Plass et al., 2014). Zudem haben psychische und Verhaltensstörungen in den letzten Jahren einen starken Zuwachs am Anteil der relativen Fehlzeiten erfahren und stellen zurzeit die häufigste Ursache für eine Arbeitsunfähigkeit dar (Abb. 1, Techniker Krankenkasse, 2022).

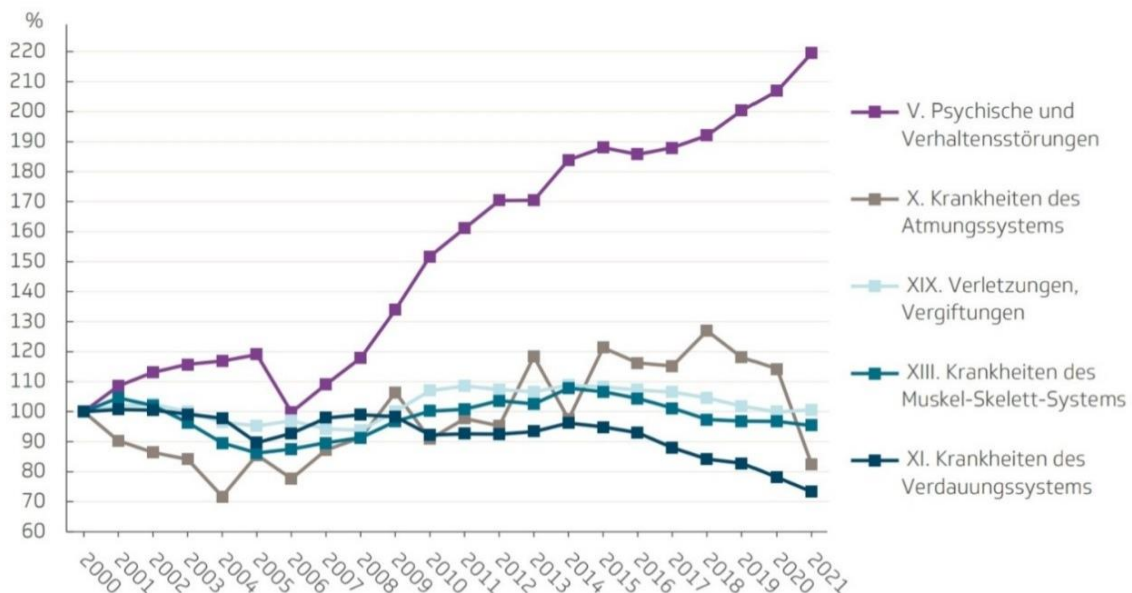


Abb. 1: Relative Veränderungen der Fehlzeiten in relevanten Diagnosekapiteln in den Jahren 2000 bis 2021. Erfasst wurden Erwerbspersonen mit Mitgliedschaft in der Techniker Krankenkasse (Abbildung aus Bessel S. Gesundheitsreport 2023 Arbeitsunfähigkeiten. Hamburg: Techniker Krankenkasse, 2023).

Psychiatrische Patienten haben ein erhöhtes Gesamtmortalitätsrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung. Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass die Lebenserwartung bei psychiatrischen Patienten um 7 bis 24 Jahre verringert ist (Chesney et al., 2014; Walker et al., 2015). Dies ist sowohl auf die höhere Suizidrate in dieser Population zurückzuführen als auch auf erkrankungsspezifische Folgen wie zum Beispiel die Mangelernährung bei der Anorexia nervosa. Walker et al. (2015) konnte in einer Metaanalyse zeigen, dass das relative Risiko für eine unnatürliche Todesursache bei psychisch Erkrankten im Vergleich zur Normalbevölkerung mehr als siebenfach erhöht und das Risiko für eine natürliche Todesursache nahezu doppelt so hoch ist.

Bis heute sind die genauen pathogenetischen Faktoren psychischer Erkrankungen nicht ausreichend erklärt. Häufig dient das Vulnerabilitäts-Stress-Modell als ein Erklärungsansatz (Zubin und Spring, 1977). Es wird angenommen, dass insbesondere chronischer Stress in Kombination mit einer erhöhten individuellen Diathese (Anfälligkeit) das Auftreten von psychischen Störungen begünstigt. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Stress, Neuroinflammation sowie Veränderungen in der Neuroplastizität einen bedeutenden Einfluss auf die Entstehung von psychischen Erkrankungen nehmen. Stress kann durch Ausschüttung von Katecholaminen das Immunsystem aktivieren und durch Zytokinproduktion eine Entzündungsreaktion hervorrufen (Goh und Agius, 2010). Diese Immunantwort ist insbesondere bei Personen mit chronischem Stress in der Kindheit oder auch bei „early life stress“ erhöht (Carpenter et al., 2010). Da Erkrankungen, die mit chronischer Entzündung assoziiert sind, u.a. Übergewicht, Diabetes, rheumatoide Arthritis oder auch Multiple Sklerose, als Risikofaktor für eine Depression oder bipolare Störung gelten, scheint das Immunsystem an der Pathogenese psychischer Erkrankungen beteiligt zu sein (Najjar et al., 2013).

1.2 Pathogenetische Ansätze psychischer Erkrankungen

1.2.1 Metabolismus

Wie bereits erwähnt, treten nicht nur unnatürliche, sondern auch natürliche Todesursachen bei psychisch Erkrankten gehäuft auf. Ein bedeutender Grund dafür ist das höhere

Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufgrund der erhöhten Prävalenz von Komorbiditäten wie Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder das metabolische Syndrom. Unter anderem hat sich gezeigt, dass Menschen mit Übergewicht ein erhöhtes Risiko haben, an einer Depression zu erkranken. Andersherum haben Patienten mit einer depressiven Störung auch ein um 70 % erhöhtes Risiko, übergewichtig zu werden (Mannan et al., 2016). Ein weiterer Zusammenhang findet sich zwischen psychischen Störungen und dem metabolischen Syndrom. Beim metabolischen Syndrom handelt es sich um einen Symptomkomplex aus zentraler Adipositas, erhöhten Triglyceridwerten, erniedrigtem HDL-Cholesterin (*High Density Lipoprotein*), arterieller Hypertonie sowie einem Diabetes mellitus Typ 2 oder einem Nüchternblutzucker von >100 mg/dl. Dieses findet sich bei psychiatrischen Patienten mit bspw. einer Schizophrenie oder einer Depression etwa 58 % häufiger als bei der Normalbevölkerung (Vancampfort et al., 2015). Da das metabolische Syndrom in Verbindung mit kardiovaskulären Ereignissen steht, stellt es auch eines der Gründe für das erhöhte Mortalitätsrisiko bei psychisch Erkrankten dar.

Die Ursache für das häufigere Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen liegt unter anderem im erhöhten Vorkommen von schlechten Verhaltensweisen wie Nikotin- und Drogenkonsum, Bewegungsmangel sowie eine ungesunde Ernährungsweise bei Menschen mit psychischen Störungen (Scott und Happell, 2011). Diese begünstigen das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren (European Society of Cardiology, 2021).

Als zusätzlicher Faktor kommt hinzu, dass viele antipsychotische und antidepressive Medikamente wie z. B. Olanzapin oder Amitriptylin in ihrem Nebenwirkungsprofil häufig den Metabolismus betreffen und zu Gewichtszunahme, Dyslipidämie und einer gestörten Glukosetoleranz führen können (Deutsches Ärzteblatt, 2005; Khawam et al., 2006; Rognoni et al., 2021). Die genauen Mechanismen sind noch nicht vollends verstanden. Vermutet wird, dass der Serotonin- und Histamin-Rezeptor-Antagonismus zu einem gesteigerten Appetit führt (Baptista et al., 2002). Zudem sollen einige Medikamente wie Olanzapin zu einer Induktion der Lipidbiosynthese führen (Vik-Mo et al., 2008). Dadurch lässt sich teilweise die erhöhte Prävalenz metabolischer Erkrankungen bei psychisch Erkrankten erklären.

Daneben werden jedoch auch weitere Mechanismen vermutet, da nach Berücksichtigung der genannten Faktoren (Übergewicht, Medikamente etc.) immer noch ein signifikant höheres Vorkommen von kardiovaskulären Risikofaktoren nachgewiesen werden konnte. Diskutiert werden u.a. inflammatorische Prozesse als gemeinsamer Nenner zwischen dem metabolischen Syndrom und mentalen Störungen, bestimmte Polymorphismen des *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), Störungen in neuroregulatorischen Signalwegen (u.a. Serotonin, Dopamin, Endocannabinoide) sowie die Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (Nousen et al., 2013).

1.2.2 Stress

Stress kann unterschiedlich definiert werden. Je nach Situation kann es sich um positiven (Eustress) oder negativen (Distress) Stress handeln. Jeder Mensch hat ausgehend von seinen persönlichen Erfahrungen eine individuell ausgeprägte Resilienz um mit Stressoren umzugehen. Auch die Suszeptibilität und damit die Anfälligkeit ist von Individuum zu Individuum unterschiedlich. Entscheidend für die individuelle Ausprägung ist neben genetischen Faktoren auch die Exposition gegenüber ungünstigen Ereignissen insbesondere im Zeitraum pränatal über frühe postnatale Lebenszeit bis hin zur Adoleszenz (Cattaneo und Riva, 2016).

Verschiedene Mechanismen sind bei der Stressantwort beteiligt. Ein wichtiger Signalweg, welcher auch mit stressinduzierten psychischen Erkrankungen assoziiert ist, stellt die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HPA-Achse) mit den Glukokortikoiden als vermittelndes Hormon dar. Dabei ist insbesondere die Aktivität des Glukokortikoid-Rezeptors (GR) als gegenregulierende Maßnahme entscheidend. Untersuchungen an Mäusen konnten bereits zeigen, dass der GR eine wichtige Rolle bei Verhaltens- und Stimmungsstörungen spielt (Cattaneo und Riva, 2016). Dabei wurden die Tiere einem chronischen, milden Stress ausgesetzt, was zu einer reduzierten Phosphorylierung bestimmter Kinasen führte. Dies wiederum verursachte eine gestörte Funktion des GR mit dadurch bedingten erhöhten Kortisolwerten im Organismus.

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor, welcher stressassoziierte Veränderungen der HPA-Achse verursachen kann, ist das Co-Chaperon FKBP5 (*FK506-binding Protein*). FKBP5

wie auch sein homologer Gegenspieler FKBP4 sind an der Regulierung der GR-Aktivität beteiligt, wobei FKBP5 die Translokation des Rezeptorkomplexes in den Nukleus begrenzt und dadurch als Antagonist zum GR wirkt (Abb. 2). Somit beeinflusst es die Regulierfähigkeit der HPA-Achse. Es konnte gezeigt werden, dass bestimmte Polymorphismen des FKBP5-Gens mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von depressiven Episoden sowie einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) assoziiert sind. Die erhöhte FKBP5-Konzentration bewirkt eine verstärkte Kortisol-Reaktion bei psychischem Stress und verhindert eine adäquate Rückregulation der HPA-Achse. In-vivo- und In-vitro-Studien konnten zeigen, dass eine Normalisierung der Veränderungen des FKBP5-Proteins durch das antidepressive Medikament Duloxetin, ein Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, möglich ist (Guidotti et al., 2013).

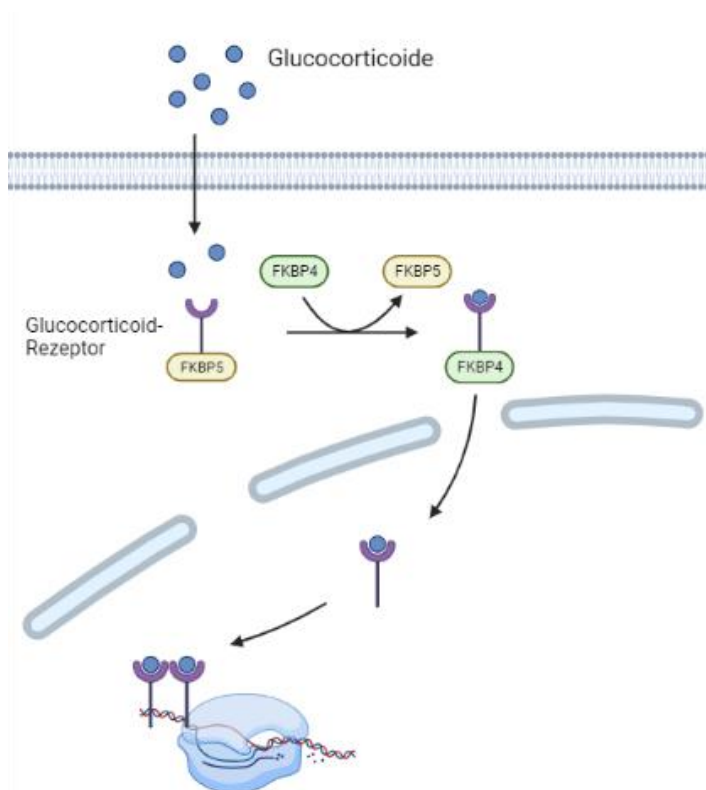


Abb. 2: Regulierung der Glukokortikoid-Rezeptor-Aktivität (GR) durch FKBP5. In gebundenem Zustand verhindert FKBP5 die Translokation des GR in den Nukleus. Nach Austausch mit dem Co-Chaperon FKBP4 ist eine Translokation in den Nukleus möglich, wo

der GR als Homodimer nach Bindung an die DNA die Expression relevanter Gene bewirkt. FKBP4/5 = FK506-binding Protein 4/5. Abbildung modifiziert nach Cattaneo und Riva (2016).

1.2.3 Immunsystem und Inflammation

Neben der entscheidenden Rolle der Glukokortikoide in der Regulierung der Stressreaktion muss ebenfalls der Einfluss auf das Immunsystem betrachtet werden. In der klinischen Praxis ist der anti-inflammatorische Effekt von Glukokortikoiden weit verbreitet und wird häufig zur Therapie entzündlicher Erkrankungen eingesetzt. Durch Hemmung der Lymphozytenproliferation und Apoptoseinduktion von eosinophilen und basophilen Granulozyten unterdrücken Glukokortikoide die Immunantwort in akuten Stresssituationen (Sorrells und Sapolsky, 2007). Bei chronischem, psychosozialem Stress bilden Immunzellen jedoch eine Glukokortikoid-Resistenz, sodass der negative Feedbackmechanismus gestört ist und es zu einer dauerhaften entzündlichen Immunantwort kommt (Silverman und Sternberg, 2012).

Die zelluläre Immunantwort wird durch B- und T-Zellen geregelt. Dabei ist die T-Zell-Aktivierung hauptverantwortlich für die Bildung des erworbenen Immunsystems und der damit verbundenen antigenspezifischen Immunreaktion. Für die Aktivierung ist zumeist eine vorherige Antigenpräsentation durch das angeborene Immunsystem notwendig. Die Zellen des angeborenen Immunsystems besitzen spezielle Rezeptoren wie den Toll-like-Rezeptor, um Pathogene schnell und antigenunabhängig zu erkennen. Anschließend binden diese mit Hilfe des sogenannten Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC, z.B. HLA-DRA) an den T-Zell-Rezeptor (TCR) naiver T-Zellen und aktivieren dadurch eine Signalkaskade, die die Transkription bestimmter Gene stimuliert. Dabei spielt das membrangebundene Adapter-Protein LAT (*Linker for Activation of T Cells*) eine wichtige Rolle, indem es durch Einfluss auf bestimmte Proteine und Enzyme die TCR-abhängigen Signalkaskaden reguliert (Balagopalan et al. 2015). Des Weiteren ist auch Calcineurin (*PPP3CA*) an der T-Zell-Aktivierung beteiligt, welches durch Aktivierung von NFATc (*Nuclear Factor of Activated T cell cytoplasmic*) die Expression von IL-2 (Interleukin) erhöht. Nachfolgend kommt es zur Differenzierung der naiven T-Zellen zu verschiedenen Unterformen, wie z.B. zytotoxische T-Zellen oder CD4-positive T-Helferzellen (TH). Die

aktivierten T-Zellen können je nach Funktion unter anderem über die Zytokinproduktion eine humorale und zelluläre Immunantwort bewirken oder eine Apoptose der Zielzellen einleiten. Zudem konnte gezeigt werden, dass FKBP51 über den Transkriptionsfaktor FOXO4 (*Forkhead Box Protein O4*) in der Lage ist, die CD4+ TH-Antwort sowie die TH1- und TH17-Zytokinproduktion zu modulieren (Han et al., 2021). FKBP5 spielt jedoch nicht nur bei der TH-Antwort eine Rolle. Auch der Einfluss von FKBP5 auf den NF- κ B-Signalweg (*Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of Activated B-Cells*) konnte durch Zannas et al. (2019) nachgewiesen werden. Dabei fanden sich durch Auslöser wie Kindheitstraumata, depressive Symptome sowie steigendem Alter eine herabgesetzte Methylierung spezieller CpG-Inseln, was eine Hochregulierung von FKBP5 in Immunzellen bewirkt und dadurch eine erhöhte NF- κ B-Aktivität verursacht. Dies wiederum ist mit einer Entzündungsreaktion verbunden, die u.a. das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen steigert (Zannas et al., 2019).

Immer mehr Evidenzen belegen, dass die Neuroinflammation als einer der ursächlichen Mechanismen für das Vorliegen zahlreicher psychischer Erkrankungen verantwortlich sein könnte (Réus et al. 2015). Unter Neuroinflammation versteht man eine erhöhte Aktivität des hirneigenen Immunsystems, welche mit zellulären sowie molekularen Veränderungen einhergeht. Dabei sind insbesondere die Mikroglia als Bestandteil des zellulären Immunsystems involviert. Überdies sind Zytokine, darunter Interferone, Tumornekrosefaktoren sowie Interleukine, als vermittelnde Proteine bei einem Entzündungsgeschehen beteiligt. In Studien konnte bereits eine erhöhte Mikrogliazell-dichte in der weißen Substanz bei Patienten mit Schizophrenie festgestellt werden (Fillman et al., 2013). Zudem zeigten sich bei Patienten mit einer Interferonbehandlung, wie zum Beispiel bei Hepatitis C oder auch einem malignen Melanom, in 20-50 % der Fälle depressive Symptome als Nebenwirkung (Constant et al., 2005; Raison et al., 2006). Studien haben außerdem demonstrieren können, dass bei depressiven Patienten proinflammatorische Marker wie IL-6 oder auch TNF-alpha (Tumornekrosefaktor-alpha) erhöht sind (Liu et al., 2012). Als Ursache wird unter anderem eine subklinische Entzündungsreaktion auf belastende Lebensereignisse wie zum Beispiel Kindheitstraumata (u.a. Vernachlässigung, Gewalt, Missbrauch) aufgeführt.

Die damit verbundene Zytokinproduktion und deren vielfältiger Einfluss auf verschiedene Stoffwechselwege wird dabei als zugrundeliegender Pathomechanismus angenommen. Zytokine können zu einer verminderten Neurotransmitterverfügbarkeit führen, indem sie unter anderem die Synthese von Serotonin und Dopamin hemmen (Miller et al., 2009). Des Weiteren nehmen Zytokine Einfluss auf die HPA-Achse und führen zu einem verminderten Vorhandensein der aktiven Form des Glukokortikoid-Rezeptors (GR alpha) sowie einer gesteigerten inaktiven Form (GR beta). Dies verursacht die bereits genannte Glukokortikoid-Resistenz mit gestörtem negativen Feedbackmechanismus (Pace et al., 2007). Darüber hinaus sollen Zytokine die Neuroplastizität durch Exzitotoxizität und reduzierter Produktion trophischer Faktoren wie z.B. BDNF negativ beeinflussen (Miller et al., 2009).

Der Zusammenhang zwischen Erkrankungen mit gestörter Immunreaktion bzw. erhöhter Entzündungsaktivität und psychischen Störungen wurde bereits des Öfteren belegt. Unter anderem findet sich ein deutlich höheres Vorkommen von depressiven Symptomen bei autoimmunen Erkrankungen und andersherum auch ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Autoimmunerkrankung bei depressiven Patienten (Andersson et al., 2015; Dickens et al., 2002; Euesden et al., 2017; Kurina et al., 2001; Patten et al., 2017). Beispielsweise zeigen 30 % der Diabetiker depressive Symptome, und bei bis zu 10 % findet sich sogar eine schwere depressive Episode (Buchberger et al., 2016; Fiore et al., 2014). Der genaue Pathomechanismus ist noch nicht ausreichend erklärt, es scheint jedoch erste Hinweise darauf zu geben, dass TH17-Zellen eine wichtige Rolle spielen. Bei TH17-Zellen handelt es sich um eine Form von T-Helferzellen, die Interleukin-17 produzieren und an der Aktivierung neutrophiler Granulozyten beteiligt sind. Zudem wird vermutet, dass sie an der Entstehung chronischer Entzündungen sowie von Autoimmunerkrankungen beteiligt sind. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass eine anti-IL-17A Therapie bei Patienten mit Psoriasis zu einer Linderung depressiver Symptome führte (Griffiths et al., 2017). Zudem konnte bei der Therapie mit einigen Antidiabetika (u.a. Pioglitazone, Glucagon-like-Peptid-1-Agonisten, Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren), die die Produktion von Zytokinen sowie des C-reaktiven Proteins verringerten, eine Reduktion depressiver Symptome bei Diabetikern nachgewiesen werden (Moulten et al., 2018). Zusammenfassend spricht die aktuelle Datenlage für eine eindeutige Wechselwirkung zwischen Inflammation und psychischen Störungen.

Diese Erkenntnisse spiegeln sich ebenfalls in Bezug auf die Ernährungsgewohnheiten und deren Einfluss auf psychische und metabolische Erkrankungen wider. Insbesondere Ernährungsweisen mit erhöhtem inflammatorischem Index zeigen eine positive Korrelation mit der Inzidenz von psychischen Störungen wie der Depression (Sánchez-Villegas et al., 2015; Shakya et al., 2021; Shivappa et al., 2016). Lebensmittel, die einem erhöhten inflammatorischen Index zugeordnet werden können, sind unter anderem zucker- und fettreiche Produkte wie Süßgebäck und verarbeitetes Fleisch. Dies sind meist Produkte, die metabolische Erkrankungen wie Diabetes oder Adipositas fördern, aber auch zu kardiovaskulären Erkrankungen führen können (Silva et al., 2021). Anti-inflammatorische Effekte wurden hingegen bei Lebensmitteln wie Kurkuma, Thymian, Ingwer und Knoblauch oder auch Grün- bzw. Schwarztee beschrieben (Dietary Inflammatory Index, Shivappa et al., 2014). Zudem spielt auch der generelle Anteil an Gemüse, Früchten, Vollkornprodukten sowie ungesättigten Fettsäuren wie Omega-3 in der Ernährung eine wichtige Rolle. In klinisch kontrollierten Studien zeigte sich bereits ein positiver Effekt auf depressive Symptome durch die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren bei Patienten mit diagnostizierter schwerer Depression (Grosso et al., 2014). Neben speziellen Lebensmitteln oder Ernährungsweisen konnte auch beim Heilfasten ein anti-inflammatorischer Effekt beobachtet werden. Dies lässt die Hypothese einer möglichen Symptomverbesserung bei psychisch Erkrankten durch eine Fastenintervention zu.

1.3 Heilfasten als therapeutischer Ansatz

Um den genannten metabolischen, immunologischen sowie psychischen Erkrankungen entgegenzuwirken und insbesondere die Entzündungsaktivität zu mindern, werden in der klinischen Praxis zahlreiche Medikamente gegeben, die jedoch häufig zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. Daher sollen in dieser Studie die Effekte des Heilfastens als alternative bzw. zusätzliche Interventionsmöglichkeit untersucht werden.

1.3.1 Definition

Beim Fasten handelt es sich um einen freiwilligen Verzicht auf Nahrung, Genussmittel oder auch Flüssigkeit und wird in den verschiedensten Formen und Zielsetzungen angewendet. Ob aus religiösen Gründen, wie zum Beispiel im Islam der Fastenmonat Ramadan, oder auch aus gesundheitlichen bzw. therapeutischen Gründen; das Fasten ist seit langem in der Geschichte der Menschheit verankert.

Der Begriff des Heilfastens wurde vom Arzt Otto Buchinger (1878-1966) geprägt und umfasst neben dem medizinischen auch den psychosozialen und spirituellen Aspekt des Fastens. Eingesetzt wird es sowohl präventiv als auch therapeutisch bei zahlreichen Krankheiten (Wilhelmi de Toledo et al., 2013). Daneben sprach sich Buchinger auch für das „Fasten für Gesunde“ ohne konkrete medizinische Intention aus: „Der sogenannte Gesunde soll fasten! Sein jährliches, ehrliches Fasten soll ihn vor Krankheit und Siechtum bewahren!“ (Buchinger, 1999). Das Heilfasten nach der Buchinger Methode beinhaltet eine sogenannte niederkalorische Trinkdiät, bei der eine begrenzte Menge an Frucht- und Gemüsesäften eingenommen und durch moderate körperliche Aktivität begleitet wird. Bei therapeutischer Indikation ist eine Dauer von zwei bis vier Wochen üblich. Zum Einstieg für Gesunde hat sich insbesondere die Fastenwoche mit 8 Tagen inklusive einem Entlastungstag sowie zwei Aufbautagen bewährt, wie es auch in der vorliegenden Studie leicht modifiziert angewendet wurde (Abb. 3, Wilhelmi de Toledo et al., 2013).

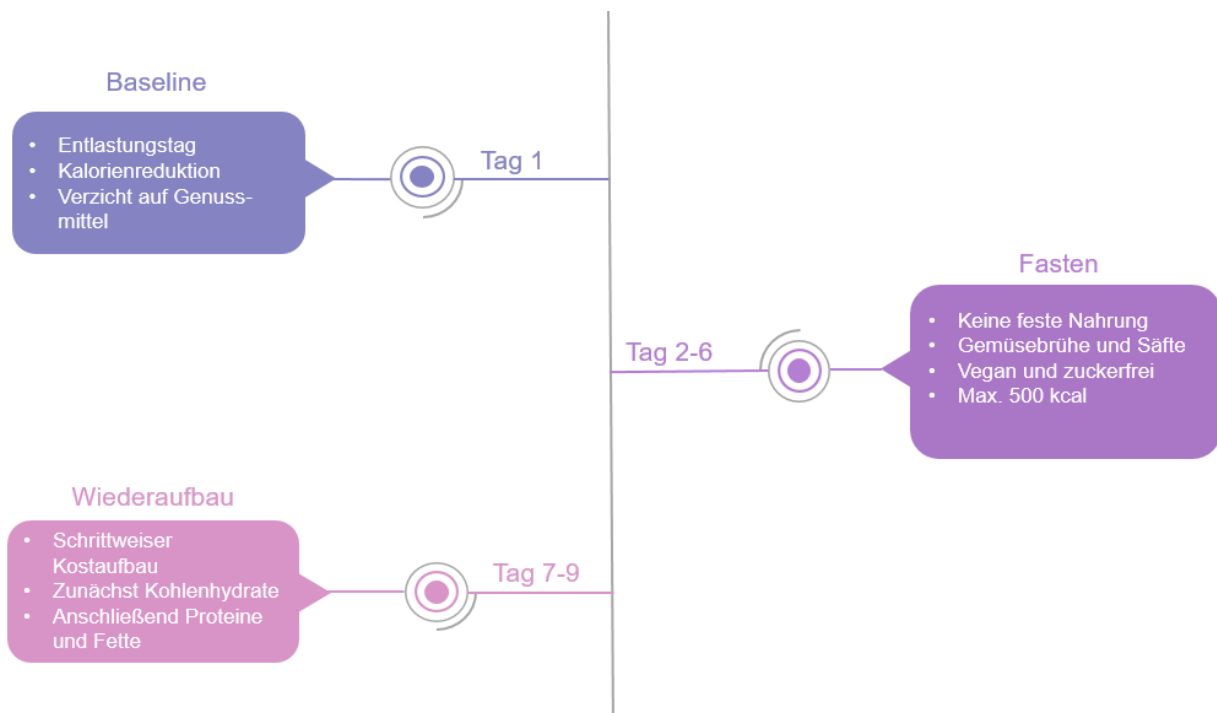


Abb. 3: Heilfasten nach der Buchinger Methode. Nach dem Entlastungstag (Tag 1) wird fünf Tage lang nur flüssige, vegane sowie zuckerfreie Nahrung eingenommen, mit einer maximalen Kalorienzufuhr von 500 kcal. Anschließend folgen drei Aufbau-tage mit sukzessiver Einführung von fester Nahrung (Wilhelmi de Toledo et al., 2013).

1.3.2 Molekularbiologische Effekte

Der Energiestoffwechsel des menschlichen Organismus ist durch das enge Zusammenspiel zwischen aufbauenden (anabolen) und abbauenden (katabolen) Prozessen geprägt (Judge und Dodd, 2020). Die Regulierung zwischen Anabolismus und Katabolismus erfolgt hauptsächlich über die Menge an vorliegendem Adenosintriphosphat (ATP). ATP dient der Energiespeicherung und ist an zahlreichen anabolen Stoffwechselwegen beteiligt (Judge und Dodd, 2020). Im Fastenzustand überwiegt das Vorliegen der energieärmeren Form Adenosinmonophosphat (AMP), welches die AMP-abhängige Kinase (AMPK) aktiviert (Mihaylova und Shaw, 2011). AMPK spielt eine entscheidende Rolle in der Regulierung des Energiehaushaltes, in dem es biosynthetische Prozesse hemmt und die Energieversorgung durch die Aktivierung der Glykolyse und der beta-Oxidation gewährleistet (Herzig und Shaw, 2018). Nachdem der Körper die Glykogenspeicher der Leber nach etwa ein bis zwei Tagen aufgebraucht hat, wird die Ketogenese als alternative

Energiereserve genutzt. Dabei werden im Rahmen der Lipolyse Fettsäuren aus Adipozyten freigesetzt und in der Leber durch beta-Oxidation zu Ketonkörpern umgewandelt. Diese werden im Anschluss im Zielgewebe zu Acetyl-Coenzym A abgebaut und zur Energiegewinnung in den Citratzyklus gespeist (Anton et al., 2018).

Neben der alternativen Energiegewinnung durch Ketonkörper während dem Fasten ist für den Energiehaushalt die Bereitstellung von Aminosäuren für die Proteinbiosynthese unabdingbar. Der menschlichen Zelle stehen verschiedene Möglichkeiten für den Abbau ungenutzter Proteine zur Verfügung, um Aminosäuren für den Neuaufbau bereitzustellen (Hipp et al., 2019). Neben Zellteilung bzw. Mitose, Apoptose sowie die Proteindegradation durch den Ubiquitin-Proteasom-Signalweg wird beim Fasten insbesondere die Autophagie induziert. Bei der Autophagie handelt es sich um einen wichtigen Prozess zur Erhaltung der Homöostase in der Zelle. Durch Abbau und Recycling alter und geschädigter Zellkomponenten sorgt die Autophagie für die Bereitstellung neuer Bausteine und verhindert die Akkumulierung toxischer Substanzen. Somit stellt die Autophagie einen entscheidenden Mechanismus für die molekularbiologischen Effekte des Fastens dar (Bagherniya et al., 2018).

Einen weiteren wichtigen Einfluss zeigt die Ernährung und das Fasten auf die Wechselwirkung zwischen dem Metabolismus und immunregulatorischen Signalwegen. In mehreren klinischen Studien konnte bereits ein anti-inflammatorischer Effekt durch eine niederkalorische Diät gezeigt werden (Ho et al., 2015; Imayama et al., 2012; Ott et al., 2015). Die genauen Mechanismen, die hinter diesem Effekt stehen, sind noch nicht vollends verstanden. Erste Untersuchungen konnten eine Reduktion von zirkulierenden Monozyten im Blut durch den AMPK-PPAR α -Signalweg (*Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor alpha*) nachweisen (Jordan et al., 2011; Poitou et al., 2011). Monozyten sind ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems und sind zum einen für die Phagozytose von Pathogenen sowie für die Antigenpräsentation zuständig und stellen zum anderen die Vorläufer von phagozytierenden Makrophagen im peripheren Gewebe dar. Daneben sind sie jedoch auch für die Sezernierung pro-inflammatorischer Signalmoleküle (Zytokine, Chemokine) verantwortlich und spielen daher eine wichtige Rolle bei chronisch-entzündlichen sowie auch bei Autoimmunerkrankungen. Ein weiterer anti-inflammatorischer Effekt fand sich bei dem Ketonkörper β -Hydroxybutyrat, welcher unter anderem das NLRP3-Inflammasom

(*NOD-, LRR-, and Pyrin Domain-Containing Protein 3*) inhibieren und somit die Produktion von IL-1 β und IL-18 hemmen kann (Yamanashi et al., 2017; Youm et al., 2015). Zudem gibt es Hinweise auf anti-inflammatorische Effekte durch die erniedrigte Leptinproduktion während dem Fasten und der damit einhergehenden Verminderung von Zytokinen. Leptin ist ein pleiotropes Molekül, welches durch Adipozyten freigesetzt wird und neben immunregulatorischen Funktionen insbesondere an der Appetitregulierung beteiligt ist (Fantuzzi und Faggioni, 2000).

1.3.3 Klinische Effekte

Während des Fastens kommt es anfangs zu einem vorübergehenden Anstieg der Stresshormone, da der Fastenzustand eine Stresssituation für den Organismus darstellt (Nakamura et al., 2016). Langfristig zeigt das Fasten jedoch einen stressabbauenden Effekt und bewirkt zudem eine erhöhte Serotoninausschüttung. Dies hat wiederum eine stimmungsaufhellende und leistungsfördernde Wirkung. Die Freisetzung endogener Endorphine trägt weiter zum stimmungsaufhellenden Effekt bei (Fond et al., 2013). Auf kardiometabolischer Ebene werden Effekte wie eine Pulssenkung, Blutdruckerniedrigung sowie Cholesterinsenkung beschrieben. Daneben kommt es zu einer Gewichtsreduktion sowie einem abnehmenden Bauch- und Hüftumfang (Mesnage et al., 2019). Auch auf den Gastrointestinaltrakt zeigt sich eine positive Wirkung durch eine erhöhte Diversität des Darmmikrobioms (Lilja et al., 2021). Dies ist vor allem im Hinblick auf die neuesten Erkenntnisse zum Einfluss des Gastrointestinaltrakts auf das Gehirn zu beachten. Es wird angenommen, dass die Zusammensetzung der bakteriellen Darmflora mit dem Auftreten diverser Krankheiten, unter anderem des metabolischen Syndroms oder einer Depression, in Verbindung steht (Bremner et al., 2020; Valles-Colomer et al., 2019). Die Nieren steigern ihre Entgiftungsfunktion, welches sich durch eine erhöhte Ausscheidung von Harnstoff zeigt. Des Weiteren zeigt sich der Einfluss auf das Pankreas im Sinne einer erniedrigten Insulinproduktion. Dies fördert die Insulinsensitivität und kann dadurch einen Diabetes mellitus vorbeugen oder bei bereits bestehender Erkrankung Symptome und Folgen mindern (Ho et al., 2015; Michalsen, 2021). Der beschriebene entzündungshemmende Effekt zeigte in klinischen Studien positive Wirkungen auf chronisch-entzündliche und Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (Kjeldsen-Kragh et al.,

1991), des Diabetes mellitus Typ 2 (Zubrzycki et al., 2018) oder auch der Psoriasis vulgaris (Jensen et al., 2016).

1.3.4 Anwendungsgebiete

Das Heilfasten als Therapiemöglichkeit hat sich insbesondere in Gebieten wie der Rheumatologie etabliert. Durch die entzündungshemmende Wirkung des Heilfastens konnte eine Schmerzreduktion sowie ein Rückgang der Gelenkschwellung und -steifigkeit nachgewiesen werden und wird daher bei rheumatischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt (Müller et al., 2001). Laut Leitlinie der Ärztesgesellschaft Heilfasten und Ernährung e. V. (2013) eignet sich das Heilfasten des Weiteren bei metabolischen (u.a. Adipositas, Dyslipidämie sowie arterielle Hypertonie), neurologischen (Migräne, depressive Verstimmtheit), gastrointestinalen (u.a. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Fettleber) und auch kardiologischen, pneumologischen und dermatologischen Erkrankungen, um nur einige zu nennen.

Bis heute hat sich das Heilfasten als relativ sicheres Verfahren bewährt. Es kann zu leichten Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit sowie Müdigkeit kommen. Absolute Kontraindikationen bestehen nur wenige (Kachexie, Anorexia nervosa, dekompensierte Hyperthyreose, fortgeschrittene zerebro-vaskuläre Insuffizienz bzw. Demenz, fortgeschrittene Leber- oder Niereninsuffizienz, Schwangerschaft und Stillzeit; Wilhelmi de Toledo et al., 2013).

1.4 Autophagie

Die Autophagie gilt als einer der molekularen Schlüsselmechanismen für die breiten präventiven und therapeutischen Wirkungen des Heilfastens (Deng et al., 2019; Menzies et al., 2017; Zhao et al., 2022). In mehreren experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Fasten bzw. totale oder subtotale kalorische Restriktion ein starker Induktor der zellulären Autophagie ist (Alirezai et al., 2010; Madeo et al., 2015; Mercken et al., 2013; Morselli et al., 2010). Für die Autophagie wurden inzwischen experimentell zahlreiche

günstige Effekte auf chronische Erkrankungen oder Abwehrfunktionen des Immunsystems dokumentiert und auch für den Menschen hypothetisiert, dies umfasst neurodegenerative und metabolische Erkrankungen, aber auch akute Infektionen und chronisch-entzündliche Erkrankungen (Abdellatif et al., 2018; Choi et al., 2018; Lim et al., 2018; Shoji-Kawata et al., 2013).

1.4.1 Kategorien und Mechanismus

Die Autophagie lässt sich in drei verschiedene Kategorien unterteilen: die Mikroautophagie, die Chaperon-assoziierte Autophagie, sowie die Makroautophagie. Bei der Mikroautophagie findet die lysosomale Einhüllung der zu abbauenden Komponenten nicht-selektiv und direkt statt. Die Chaperon-assoziierte Autophagie hingegen stellt einen hochspezifischen Prozess dar, wobei eine bestimmte Aminosäuresequenz von den Chaperonen erkannt und das Substrat mit Hilfe der Chaperone zum Lysosom transportiert wird. Die Makroautophagie wird nochmals unterteilt in einen klassischen und einen alternativen Weg. Bei beiden Formen werden zytosolische Komponenten in eine Doppelmembran-Vesikel, auch Autophagosom genannt, eingeschlossen und nach Fusion mit einem Lysosom zum Autolysosom durch lysosomale Enzyme abgebaut. Die alternative Makroautophagie ist dabei unabhängig von den Proteinen ATG5/7 (*Autophagy-related Genes*) sowie von LC3-Modifikationen (*Microtubule-associated Protein Light Chain 3*), zudem wird die initiale Vakuole im Golgi-Apparat durch das Rab9 Protein gebildet.

Im Folgenden ist mit Autophagie die klassische Makroautophagie gemeint und steht im Fokus dieser Arbeit. Der Mechanismus der Autophagie lässt sich in mehrere Schritte unterteilen, die durch verschiedene regulatorische Ebenen beeinflusst werden können (siehe Abb. 4). Zunächst kommt es durch die Unc-52-like Kinase (ULK1/2) sowie mit Beteiligung der Proteine ATG13, FIP200 (*Focal Adhesion Kinase Family Interacting Protein of 200 kD*) und ATG101 zur Induktion. Dieser Schritt kann durch den mTORC1-Signalweg (*Mammalian Target of Rapamycin Complex 1*) inhibiert werden. Anschließend wird bei der Nukleation und Elongation das abzubauenende Produkt mithilfe des Phosphoinositid-3-Kinase-Komplexes, bestehend aus VPS34 (*Vacuolar Protein Sorting 34*), Beclin-1, p150 und ATG14L, durch eine Doppelmembran, der sogenannten Phagophore, umhüllt.

Dabei spielen zwei Konjugationssysteme eine wichtige Rolle. Bei dem ersten sind ATG-Proteine beteiligt, bei dem zweiten LC3, wobei die membrangebundene, lipidierte Form (LC3-II) als Marker der Autophagiebildung genutzt werden kann. Nach Abschluss der Reifung erfolgt die Fusion des Autophagosoms mit dem Lysosom, bei der eine Beteiligung von SNARE-Proteinen (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor Attachment Receptor*) vermutet wird. Zuletzt findet in dem entstandenen Autolysosom der Abbau durch lysosomale Enzyme statt. Die dadurch entstehenden Aminosäuren und Lipide werden durch Permeasen wieder in das Zytoplasma transportiert, wo sie für den Neuaufbau von Molekülen und Organellen zur Verfügung stehen (Pierone et al., 2020).

1.4.2 Autophagie und Fasten

Die Autophagie wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst. Ein wichtiger Regulierungspunkt stellt die Nahrungsaufnahme dar. Wenn sich der Organismus im Hungerzustand befindet, führen verschiedene Signalwege zu einer Induktion der Autophagie. Zum einen bewirkt ein Nahrungsentzug die Aktivierung von AMPK, welche die ersten Schritte der Autophagosombildung durch Phosphorylierung von ULK 1 und Beclin-1 in Gang setzt (Galluzzi et al., 2014). Zum anderen inhibiert AMPK den mTOR-Signalweg durch Stimulierung des Tuberöse-Sklerosekomplexes TSC1-TSC-2. mTOR selbst wird ebenfalls durch Fasten beeinflusst, da aufgrund der dadurch bedingten IGF-1-Reduktion (*Insulin-like Growth Factor 1*) der herunterregulierende Effekt von mTOR aufgehoben wird (vgl. Abb. 4, Leidal et al., 2018; Parzych und Klionsky, 2014). Alirezaei et al. (2010) konnte zudem in einer Untersuchung an Mäusen zeigen, dass eine 24- sowie 48-stündige Nahrungskarenz die Anzahl an Autophagosomen in kortikalen Neuronen und Purkinje-Zellen steigerte und die mTOR-Funktion reduzierte. Damit konnte die weitläufige Meinung, dass das Gehirn eine Sonderstellung einnimmt und von kurzzeitiger Nahrungskarenz unbeeinflusst bleibt, widerlegt werden. Dies ist insbesondere im Hinblick auf neurologische Erkrankungen wie Chorea Huntington oder auch Parkinson, bei denen der autophagische Abbau der krankheitsverursachenden Proteine (Huntingtin und alpha-Synuklein) als mögliches Therapieziel in Betracht kommt, eine wichtige Erkenntnis und lässt zudem die Hoffnung für eine neue therapeutische Angriffsmöglichkeit bei psychischen Erkrankungen zu.

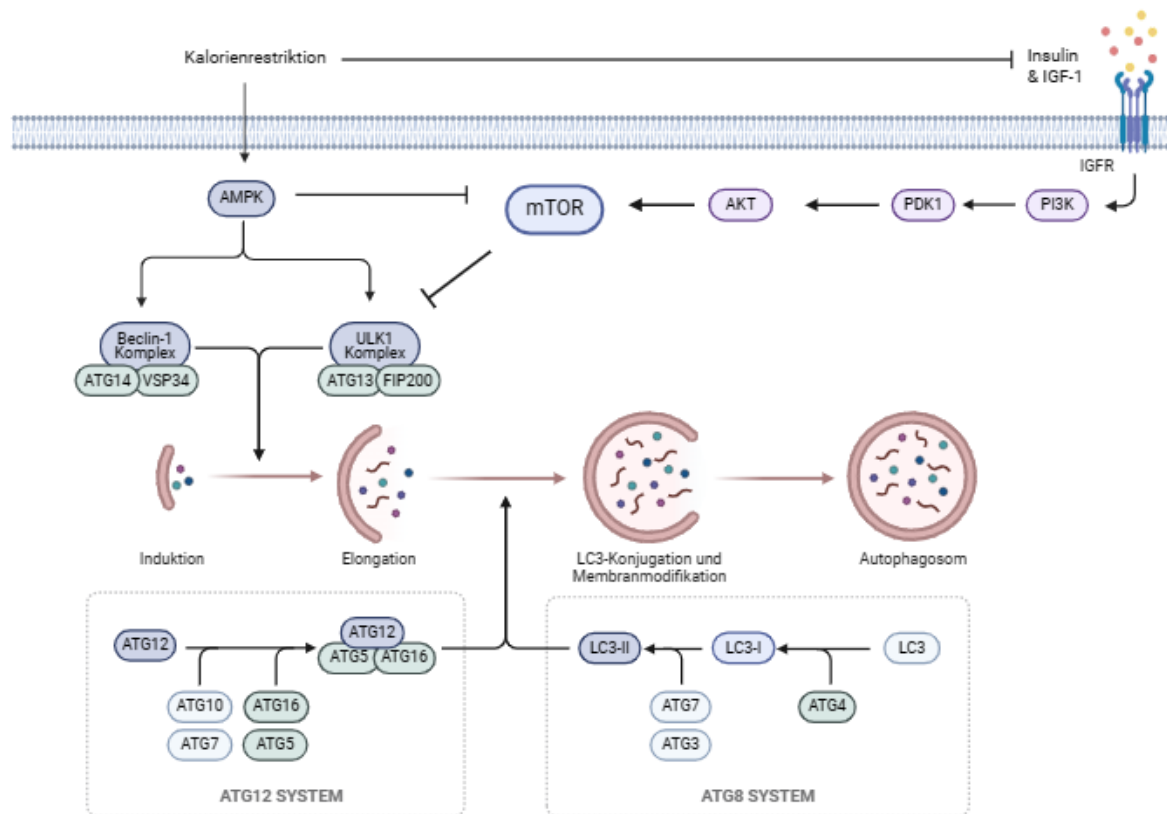


Abb. 4: Autophagiemechanismus und Einflüsse der metabolischen Situation. Durch Einschränkung der Kalorienzufuhr findet über AMPK eine Aktivierung der Autophagosombildung statt. Zudem wird der hemmende Einfluss von mTOR auf die Autophagie eingedämmt. AMPK = Adenosinmonophosphat-abhängige Kinase, ATG = Autophagy-related Genes, FIP200 = Focal Adhesion Kinase Family Interacting Protein of 200 kD, IGF-1 = Insulin-like Growth Factor 1, IGFR = Insulin-like Growth Factor Receptor, LC3 = Microtubule-associated Protein Light Chain 3, mTOR = Mammalian Target of Rapamycin, PDK1 = 3-Phosphoinositide-dependent Protein Kinase-1, PI3K = Phosphoinositid-3-Kinase, ULK1 = Unc-52-like Kinase, VSP34 = Vacuolar Protein Sorting 34. Abbildung modifiziert nach Leidal et al. (2018).

1.4.3 Autophagie, Stress und psychiatrische Erkrankungen

In den letzten Jahren wurde immer häufiger der Zusammenhang zwischen der Autophagie und stressbezogenen bzw. psychiatrischen Erkrankungen postuliert. Unter anderem konnte bei der Schizophrenie in postmortem-Untersuchungen des Gehirns eine signifikante Reduktion der ATG-Proteine in dem Brodmann Areal 22 nachgewiesen werden. Das Brodmann Areal 22, welches das Wernicke-Areal als sensorisches Sprachzentrum

beinhaltet, wird mit den positiven Symptomen einer Schizophrenie wie zum Beispiel Halluzinationen in Verbindung gebracht (Horesh et al., 2011).

Bei der Depression hingegen ist der aktuelle Forschungsstand noch uneinig. Abhängig von Intervention, Zeitpunkt und untersuchtem Gewebe fanden sich zum Teil sehr unterschiedliche Ergebnisse. Unter anderem zeigte sich in präklinischen Untersuchungen, bei denen Nagetieren für einige Tage Kortikosteroide appliziert wurden, einerseits ein Anstieg an autophagischen Markern wie Beclin-1 oder ATG7 im Hippocampus (Zhang et al. 2017). Andererseits stellte Gulbin et al. (2018) hingegen eine reduzierte Autophagosom- und Autolysosombildung im Hippocampus fest. Die meisten präklinischen Studien beobachteten jedoch insbesondere bei Anwendung von chronischem, unvorhersehbarem milden Stress eine herabgesetzte Autophagiefunktion. Dies würde die Hypothese unterstützen, dass bei psychischen Erkrankungen, bei denen chronischer Stress als Auslöser vermutet wird, die Autophagiefunktion eingeschränkt ist. Ein weiteres Indiz für diese Hypothese ist der des Öfteren beschriebene Autophagie-induzierende Effekt von Antidepressiva und Antipsychotika (Alcocer-Gómez et al., 2017; Vucicevic et al., 2018). Weiterhin fand sich in ersten klinischen Untersuchungen eine positive Korrelation zwischen der Beclin-1-Expression und dem Therapieansprechen auf Antidepressiva (Gassen et al., 2014).

In einer postmortem-Studie von Wingo et al. (2021) wurde zudem auf mögliche zugrundeliegende pathogene Proteine bei depressiven Patienten untersucht. Dabei fanden sich insbesondere Proteine, die Einfluss auf die Synaptogenese und Proteindegradation nehmen sowie in der neuronalen Apoptose und Neuroinflammation involviert sind. Zudem zeigte sich eine signifikante Veränderung des ATG7-Proteins. Die bedeutende Rolle von ATG7 für den menschlichen Organismus konnte Collier et al. (2021) in genetischen und klinischen Untersuchungen zeigen. Bei Menschen mit rezessiv mutierten *ATG7*-Varianten fanden sich neben endokrinologischen und myopathischen Folgen insbesondere eine gestörte neurologische Entwicklung mit zerebellärer Hypoplasie und Veränderungen des Corpus callosum, die eine mögliche Ursache für Ataxie und Entwicklungsverzögerung darstellen (Collier et al., 2021).

1.5 Einfluss der Ernährung auf systemische und zentrale Regulationen

Die Ernährung hat insgesamt einen vielseitigen und komplexen Einfluss auf den gesamten Organismus. Neben den schon länger bekannten Auswirkungen auf Adipositas und metabolische Erkrankungen sind die zuvor genannten Effekte auf das Immunsystem ein weiteres, breites Feld mit vielfältigen Wechselwirkungen auf unterschiedlichste Erkrankungsbilder (Galland 2010; Malesza et al., 2021). Ein besonders neues Feld der Forschung befasst sich mit dem Zusammenhang zwischen der Ernährung und der Psyche. Als gemeinsames Bindeglied kann Stress sowohl ungesundes Ernährungsverhalten wie zum Beispiel Binge-Eating oder das häufige Einnehmen von meist fett- und zuckerreichen Fertigprodukten verursachen, als auch stress-bezogene Erkrankungen wie Depressionen oder PTBS hervorrufen (Bremner et al., 2020). Auch wenn die Blut-Hirn-Schranke die meisten Einflüsse aus dem peripheren System abhalten kann und somit auch eine Grenze für Interventionen wie Ernährungsumstellung und Sport darstellt (Abbott et al., 2010) gibt es dennoch Möglichkeiten der Interaktion zwischen dem peripheren Metabolismus und dem zentralen Nervensystem (Castillo-Armengol et al., 2019; Zeng et al., 2022). Insbesondere der Einfluss des gastrointestinalen Mikrobioms auf das Gehirn wurde in den letzten Jahren mehrfach postuliert. Über die Blutstrombahn und Area postrema oder auch über den Nervus vagus können Signalmoleküle und Hormone, die von der bakteriellen Darmflora produziert werden, das zentrale Nervensystem erreichen (Collins et al., 2012; Ouabbou et al., 2020). Somit können pro-inflammatorische Ernährungsweisen neuronale Funktionen beeinflussen und zu einer Stressreaktion führen, wodurch die genannten ungünstigen Verhaltensweisen und dadurch bedingte psychische Erkrankungen (Binge-Eating, PTBS usw.) einhergehen können (Bremner et al., 2020; Daviu et al., 2019). Um diesen systemischen und zentralen Dysregulationen entgegenzuwirken, ist eine Ernährungsumstellung sowie auch das Fasten ein vielversprechender Ansatz. Die Autophagie als eines der bedeutendsten Wirkmechanismen des Fastens spielt für das zentrale Nervensystem auch deshalb eine wichtige Rolle, da Neurone als postmitotische Zellen keine oder nur kaum die Möglichkeit besitzen, durch Zellteilung den Einfluss schädlicher Proteine zu verringern. Mit Hilfe der Autophagie ist es jedoch möglich, die geschädigten Zellbestandteile abzubauen und die neu gewonnen Bausteine unter anderem für die Synaptogenese zu nutzen und damit den neuronalen Dysfunktionen bei psychischen Erkrankungen entgegenzuwirken.

1.6 Fragestellung und Zielsetzung der Studie

Aufgrund der Häufigkeit psychischer Erkrankungen und ihrer weitreichenden Bedeutung für das Gesundheitssystem ist sowohl eine präventive als auch eine erfolgreiche Therapie der Erkrankung sowie ihrer Begleiterscheinungen entscheidend. Durch häufige Resistenzen sowie umfangreiche Nebenwirkungen der aktuellen Therapiemöglichkeiten besteht der Bedarf einer nebenwirkungsarmen und effektiven Therapiealternative.

Da das Heilfasten erfolgreich in der Behandlung metabolischer und entzündlicher Erkrankungen eingesetzt wird und Krankheiten aus dem psychologischen Spektrum häufig mit Inflammation und zahlreichen Komorbiditäten vergesellschaftet sind, soll die folgende Pilotstudie die Effekte des Heilfastens im Hinblick auf metabolische als auch psychische Prozesse untersuchen, um die Eignung als Therapie bei psychischen Erkrankungen zu prüfen.

In der Literatur wurden bisher insbesondere inflammatorische Signalmoleküle wie Zytokine im Zusammenhang mit dem Einfluss des Heilfastens auf immunologische Prozesse untersucht. Daher stellt die vorliegende Arbeit mit dem Fokus auf die Proteomik sowie den proteinabhängigen Signalkaskaden eine neue Sichtweise dar. Als Haupthypothese wird überprüft, ob sich proteinabhängige Kaskaden immunologischer Signalwege durch das Heilfasten verändern. Zudem soll untersucht werden, welche Effekte das Heilfasten im Hinblick auf klinische sowie psychische Parameter bewirkt. Dabei liegt der Fokus insbesondere auf Veränderungen in der Körperzusammensetzung sowie laborchemischer Parameter, als auch Erhebungen der subjektiven Einschätzung zu Stressempfinden, Stimmungslage und körperlichen Beschwerden.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Probandenkollektiv

Um zunächst die Wirksamkeit und Sicherheit der Intervention zu untersuchen, wurde für die Studie eine prospektive, unkontrollierte Pilotstudie an gesunden Probanden mit einer kleinen Fallzahl als Studiendesign gewählt.

Insgesamt haben 18 Probanden teilgenommen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Antragsnummer: EA1/263/20). Alle Teilnehmer haben schriftlich eingewilligt, an der Studie teilzunehmen. Zu den Einschlusskriterien zählte ein Alter von 18-85 Jahren, das Fehlen von chronischen Erkrankungen sowie die schriftliche Einverständniserklärung. Ausschlusskriterien waren eine unzureichende sprachliche Verständigung, Demenz oder anderweitig kognitiv stark beeinträchtigende Erkrankungen, Nikotinkonsum, eine bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit sowie die Teilnahme an einer anderen Studie. Der Nikotinkonsum wurde schriftlich im Rahmen des Baseline-Fragebogens ausgeschlossen, die übrigen Ausschlusskriterien sowie das Fehlen von chronischen Erkrankungen wurden mündlich abgefragt.

Die Studie wurde federführend durch die Promovendin in der Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Standort des Immanuel Krankenhaus Wannsee unter Leitung von Prof. Dr. Andreas Michalsen durchgeführt und durch ein Team bestehend aus Study Nurses sowie zweier Promovendinnen der Arbeitsgruppe (Valerie Kempf, Katharina Lammertz) begleitet.

2.2 Studienablauf

Nach Einschluss in die Studie führten alle Probanden nach dem Entlastungstag (Baseline) ein fünftägiges Heilfasten mit drei darauffolgenden Aufbau Tagen durch. Diverse Datenerhebungen fanden an den folgenden sieben Zeitpunkten statt: Baseline (T0), 2. Fastentag (T2), 4. Fastentag (T4), maximale Fastenzeit (T6), 3. Aufbau Tag (T8), Follow-up eine Woche nach Fastenende (T12) sowie Follow-up sechs Wochen nach Fastenende (T48) (Abb. 5).

Folgende Datenerhebungen wurden durchgeführt:

- Psychologische Fragebögen (ASKU, MAAS, HADS, PSS, WHO, ASTS)
- Visuelle Analogskala zur Erhebung diverser Symptome
- Blutentnahmen (Laborwerte, Proteomanalyse)
- Klinische Messungen (Körpergröße, Körpergewicht, Bauch- und Hüftumfang, Blutdruck, Herzfrequenz)
- Bioimpedanzanalyse zur Bestimmung der Körperzusammensetzung

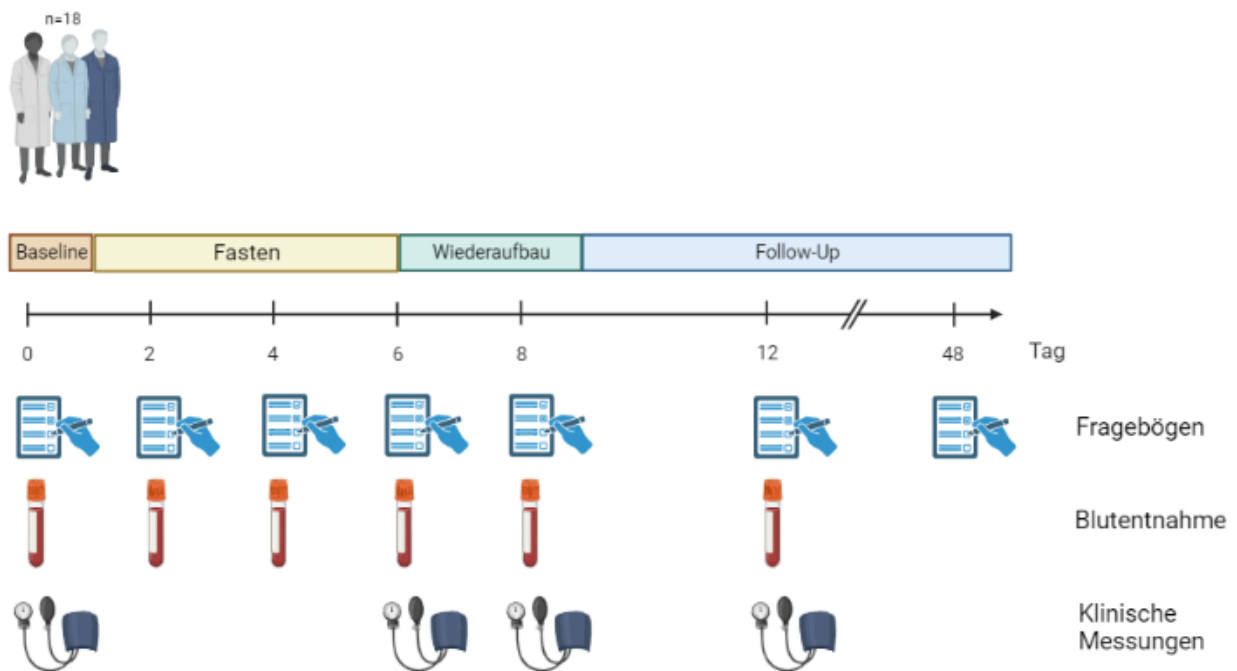


Abb. 5: Darstellung des Studienablaufs. Insgesamt fanden diverse Messungen zu sieben Zeitpunkten statt. Zu jedem Zeitpunkt wurden Fragebögen erhoben, die Blutentnahme erfolgte an sechs Zeitpunkten (T0, T2, T4, T6, T8 und T12). Zudem wurden an vier verschiedenen Zeitpunkten (T0, T6, T8 und T12) klinische Daten erhoben.

2.3 Fastenprogramm

Das Fastenprogramm beinhaltete einen Entlastungstag (Baseline), gefolgt von fünf Fastentagen nach der Buchinger Methode mit einer anschließenden Aufbauphase von drei Tagen. Am Entlastungstag sollte auf Genussmittel wie Kaffee, Nikotin, Alkohol und Schwarztee verzichtet sowie die Nahrungsaufnahme reduziert werden. Dabei sollten möglichst nur kohlenhydrathaltige Lebensmittel bis max. 1000 kcal zu sich genommen werden und auf eine vegetarische Ernährung geachtet werden. Während der fünf Fastentage betrug die tägliche Kalorienzufuhr maximal 500 kcal in Form von Gemüsesäften sowie Gemüsebrühe. Die Ernährung erfolgte dabei ohne feste Nahrung, vegan und zuckerfrei. Zum Fastenbeginn wurde eine Darmentleerung mit F.X. Passage empfohlen, da diese das Hungergefühl reduzieren und einer Obstipation entgegenwirken soll. Für eine Darmentleerung mittels F.X. Passagesalz wird 15 mg des Passagesalzes, welches hauptsächlich Magnesiumsulfat enthält, aufgelöst in lauwarmen Wasser morgens auf nüchternen Magen oder abends vor dem Zubettgehen zu sich genommen. Die Wasserbindungsfähigkeit des Passagesalzes führt anschließend zur gewünschten Darmentleerung (Wörwag Pharma GmbH und Co. KG, 2014). Den Studienteilnehmern wurde zudem angeraten, mindestens 2,5 l Wasser bzw. Kräutertees zu trinken und Bewegung sowie Ruhephasen im Wechsel durchzuführen.

Nach den Fastentagen wurde schrittweise feste Nahrung (lacto-vegetarisch) über drei Aufbautage wieder eingeführt, zunächst nur kohlenhydrathaltige Lebensmittel, anschließend auch Eiweiß und Fett. Für den ersten Aufbautag waren etwa 800 kcal vorgesehen, für den zweiten Tag 1000 kcal und für den dritten Tag 1200 kcal. Zur Durchblutungsförderung der Leber wurde den Probanden empfohlen, während der Fasten- und Aufbautage tägliche Leberwickel mit heißem Wasser oder Schafgarbentee für mindestens 30 Minuten durchzuführen.

2.4 Fragebögen

Im Folgenden werden die verwendeten Fragebögen zur Erfassung psychologischer Faktoren sowie von diversen Symptomen anhand der visuellen Analogskala näher erläutert. Die Fragebögen wurden mittels der Online-Umfrage-Applikation LimeSurvey erhoben,

welche die Probanden zu gegebenem Zeitpunkt selbstständig ausfüllen konnten. Zur Baseline (T0) wurden zudem multiple Verhaltensfaktoren quantifiziert: Nikotin-, Alkohol- und Kaffeekonsum, sportliche Aktivität, Medienkonsum, Schlaf, Ernährungsanamnese, Fastenanamnese und Kompetenzerwartungen.

2.4.1 Psychologische Parameter

Zur Erfassung psychologischer Faktoren wurden folgende Fragebögen herangezogen:

Die aktuelle Stimmungsskala (ASTS) basiert auf den englischen Fragebogen *Profile of Mood States* (POMS; McNair et al., 1972) und wurde 2002 von Dalbert als modifizierte deutsche Version eingeführt. Der Fragebogen enthält 19 Items, die Gefühle wie z.B. „glücklich“, „müde“ oder „lustig“ beschreiben. Zu den einzelnen Items wird eine Angabe von 1 (überhaupt nicht) bis 7 (sehr stark) gemacht. Daraus lassen sich Aussagen zu fünf Gefühlsdimensionen machen: Trauer, Hoffnungslosigkeit, Müdigkeit, Zorn sowie positive Stimmung (Dalbert, 2002).

Die *Mindfulness Attention and Awareness Scale* (MAAS, deutsche Version, Michalak et al., 2008) beschäftigt sich mit der Erfassung von Achtsamkeit. Mithilfe von 15 Items und einem daraus addierten Gesamtscore von 15 bis 90 Punkten wird die Achtsamkeit und Aufmerksamkeit auf den gegenwärtigen Moment gemessen, wobei eine höhere Punktzahl für ein stärker ausgeprägtes Gefühl der Achtsamkeit spricht. Normwerte stehen für die deutsche Version der MAAS bisher nicht zur Verfügung (Michalak et al., 2008).

Die *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS, deutsche Version, Herrmann und Buss, 1994) wird auch häufig im klinischen Alltag verwendet, um Angststörungen sowie Depressionen zu erfassen. Der Fragebogen enthält zwei Teilskalen, die zum einen Angstsymptome und zum anderen Symptome einer Depression abdecken. Die Skalen können sowohl einzeln für sich als auch als Gesamtskala betrachtet werden. Insgesamt 14 Items mit einem Gesamtscore von 0 bis 42 Punkten geben einen Hinweis bezüglich des Vorliegens einer Angststörung oder Depression. Die Cut-off-Werte liegen für die Gesamtskala bei unter 15 Punkten für unauffällig, 15-21 Punkte für grenzwertig und über 21 Punkte für auffällig (Spinhoven et al., 1997).

Mit der *Perceived Stress Scale* (PSS, Cohen et al., 1983) wird der wahrgenommene Stress erhoben. Aufgebaut ist der Fragebogen aus 10 Fragen mit 5 Antwortoptionen. Je höher der Gesamtscore liegt, desto höher ist der wahrgenommene Stress. Der Referenzwert liegt bei 12,9 Punkten mit einer Standardabweichung von 6,25 Punkten.

Der WHO-5-Fragebogen (*World Health Organization*) wurde in seiner aktuellen Version 1998 im Rahmen eines WHO-Meetings in Stockholm präsentiert und bereits des Öfteren validiert (Sischka et al., 2020; Topp et al., 2015). Er misst mithilfe von fünf Aussagen die Stimmung und Lebensqualität der Probanden. Die Punkterange reicht von 0 bis 25, wobei ein Ergebnis von unter 13 Punkten für eine stark eingeschränkte Lebensqualität, ein Ergebnis von 13 bis 18 Punkten für eine leicht eingeschränkten Lebensqualität und über 18 Punkte für eine hohe Lebensqualität spricht.

Die Allgemeine Selbstwirksamkeit Kurzsкала (ASKU, Beierlein et al., 2012) beinhaltet 3 Fragen mit jeweils 5 Antwortmöglichkeiten zur subjektiven Einschätzung der Selbstwirksamkeit. Anhand des Mittelwertes können Verläufe beobachtet und mit Referenzwerten verglichen werden. In der Literatur wird ein Referenzwert für den Mittelwert mit 4,00 sowie eine Standardabweichung von 0,74 angegeben.

2.4.2 Visuelle Analogskala

Die Visuelle Analogskala (VAS, Huskisson, 1974) dient zur Einschätzung des Schweregrades von Symptomen. In unserer Studie wurden mit der VAS im Speziellen Kopf- und Rückenschmerzen, Schulter- und Nackenverspannungen, Stress, Schlafstörungen, Verdauungsbeschwerden, Fatigue / Burnout, Nervosität / Gereiztheit und depressive Stimmung erfasst. Dabei wurde die Intensität von 0 (überhaupt nicht) bis 10 (sehr stark) angegeben.

2.5 Klinische Messungen

Die folgenden klinischen Messungen wurden durch eine Study Nurse in der Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Standort des Immanuel Krankenhaus Wannsee durchgeführt. Einmalig zu Beginn wurde die Körper-

größe gemessen. Zu den Zeitpunkten Baseline (T0), maximale Fastenzeit (T6), 3. Aufbau- tag (T8) und Follow-up nach einer Woche (T12) wurden folgende klinische Daten er- hoben:

- Körpergewicht
- Body Mass Index (BMI) berechnet als Körpergewicht (kg) / Körpergröße (m)²
- Bauch- und Hüftumfang
- Systolischer und diastolische Blutdruck
- Herzfrequenz
- Ketonkörpergehalt im Blut mittels Ketonteststreifen
- Bioelektrische Impedanzanalyse

Der Ketonkörpergehalt im Blut wurde als Point-of-Care-Test mit dem Messgerät Gluco- Men® LX PLUS der Firma A. Menarini Diagnostics S.r.l. (Via Sette Santi, 350131 Firenze – Italien) durchgeführt. Dafür wurde mittels einer Stechhilfe (Marke Glucoject®, Hersteller: Owen Mumford Ltd, Brook Hill, Woodstock, OxfordOX20 ITU, UK) ein Blutstropfen aus dem hyperämisierten Finger gewonnen und auf den in das Messgerät eingeführten Test- streifen GlucoMen® LX β -Ketone sensor gegeben. Anschließend wurde das Ergebnis auf dem Display des Messgerätes angezeigt. Die Messmethode beruht auf die enzymatische Aktivität der β -Hydroxybutyrate-Dehydrogenase und wurde durch Goldstandardmethoden validiert (Weiß et al., 2019).

Die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA, National Institutes of Health Technology As- sessment Conference, 1994) ist ein nicht-invasives Verfahren zur Quantifizierung der Kör- perzusammensetzung. Dabei liegt der Proband in Rückenlage mit leicht gespreizten Ar- men und Beinen auf einer Liege. Mit Elektroden, die an Handgelenk, Finger, Fußrücken sowie Zehen positioniert sind, wird ein Wechselstrom durch den Körper geleitet und der elektrische Widerstand (Impedanz) gemessen. Für die BIA-Messung wurde in der vorlie- genden Studie das B.I.A.-2000-S-Gerät der Firma Data Input GmbH (Niederhofheimer Str. 45 D, 65719 Hofheim) genutzt. Mithilfe des NutriPlus Softwaresystems (Version 5.5, Data Input GmbH) wurden dabei unter anderem das Körperwasser, die Magermasse, das

Körperfett sowie die Extrazelluläre Masse (ECM) und die Körperzellmasse (BCM) bestimmt (Abb. 6). Zusätzlich wurde der Phasenwinkel erhoben, welcher abhängig von der Zelldichte und Membranintegrität ist und ein Maß für die Qualität der Magermasse darstellt. Ein hoher Phasenwinkel spricht für einen guten Ernährungs- und Trainingszustand (Data Input GmbH, 2005).

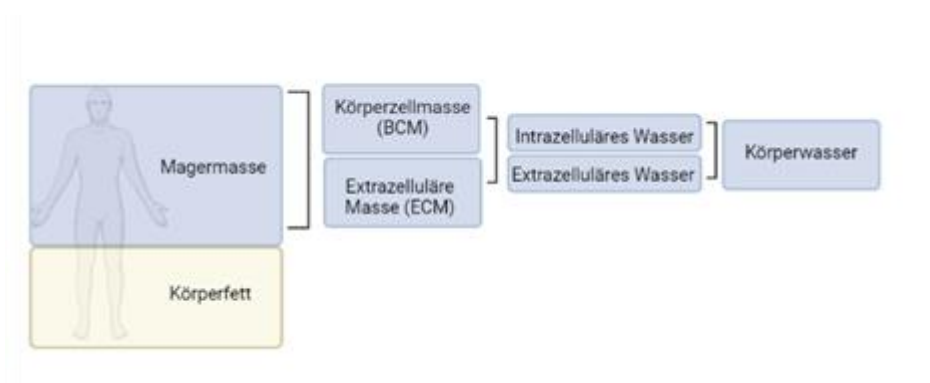


Abb. 6: Körperzusammensetzung. Abbildung modifiziert aus dem B.I.A.-Kompendium 3. Ausgabe, Data Input GmbH (2009).

2.6 Statistische Analyse

Da nur wenige Daten zur Proteomik während dem Heilfasten vorliegen und die Studie als Grundlage für folgende größere Studien dienen soll, wurde eine kleine Studiengröße für die vorliegende Pilotstudie gewählt und keine vorherige Fallzahlberechnung vorgenommen. Es wurden multiple Zielgrößen untersucht und in der Proteom-Analyse ein umfangreicher Datensatz generiert, sodass die Studiengröße mit 18 Teilnehmern für die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit als ausreichend anzusehen ist.

Die in der LimeSurvey-Datenbank vorliegenden Variablen wurden als Excel-Files (Microsoft Office Excel 2013) exportiert und für bestimmte Fragestellungen zur weiteren Bearbeitung sowie zur graphischen Darstellung mit GraphPad Prism™ (Version 9.5.1 (733), 2023) ausgewertet. Zum Vergleich der unterschiedlichen Messzeitpunkte wurde aufgrund fehlender Messwerte die Mixed-Effects Analysis verwendet. Mehrfachvergleiche zwi-

schen den Gruppen wurden mit dem Post-Hoc-Test nach Tukey durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde für alle Testverfahren eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($\alpha = 0,05$) festgelegt.

Neben dem Gesamteffekt wurde zusätzlich bei fehlendem signifikanten Gesamteffekt auf signifikante Unterschiede bezüglich folgender Probandencharakteristika untersucht: Geschlecht (männlich vs. weiblich), Alter (<45 vs. ≥ 45 Jahre; aufgeteilt nach Median), BMI bei Baseline (<23,4 vs. $\geq 23,4$; aufgeteilt nach Median), sportliche Aktivität (1-3x/Woche vs. 4-7x/Woche), Erfahrung mit Fastenmethoden (Ja vs. Nein).

Wenn nicht anders beschrieben, handelt es sich bei den angegebenen Werten um Medianwerte mit dem jeweiligen p-Wert. Folgende p-Wert-Abstufungen wurden vorgenommen: * = $p < 0,05$. ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$, **** = $p < 0,0001$.

Da es bei den ASTS- und MAAS-Fragebögen zu einer Nonresponse einzelner Items kam, wurde der Mittelwert von der vorherigen und nachfolgenden Antwort des jeweiligen Items genutzt, um den Gesamtscore berechnen zu können.

Abbildungen wurden auf BioRender.com erstellt. Die Auswertung der Proteomics-Daten erfolgte mit dem Online-Klassifikationssystem PANTHER (Protein Analysis Through Evolutionary Relationships (<http://www.pantherdb.org>)) Version 17.0, Thomas et al., 2022). Dabei wurde für die Berechnung der zugehörigen Falschidentifizierungshäufigkeit (*False Discovery Rate* [FDR]) und des Fold Enrichments der Exakte Test nach Fisher genutzt.

2.7 Blutprobenverarbeitung

Die Blutentnahme erfolgte zu sechs Zeitpunkten: einmal am Baselinetag (T0), am 2. Fastentag (T2), am 4. Fastentag (T4), zum Zeitpunkt des maximalen Fastens (T6), am 3. Aufbau-tag (T8) sowie am Follow-up-Termin nach einer Woche (T12). Die Blutentnahmen erfolgten immer morgens zwischen 8:00 und 9:30 Uhr sowie auf nüchternen Magen und wurden in der Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Standort des Immanuel Krankenhaus Wannsee durch die Promovendin und zwei weitere medizinische Doktorandinnen der Arbeitsgruppe durchgeführt.

2.7.1 Laborparameter

Die Bestimmung der Laborparameter erfolgte im Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH (Sylter Straße 2, 13353 Berlin). Dafür wurde zu jedem Zeitpunkt jeweils ein Serumröhrchen, ein EDTA-Röhrchen sowie ein Fluoridröhrchen der Firma BD Vacutainer® zur Bestimmung folgender Blutwerte abgenommen und in das Zentrallabor gesendet: Gesamt-Cholesterin, Triglyceride, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin (*Low Density Lipoprotein*), Harnsäure, Natrium, Kalium, Kreatinin, Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Glukose, Insulin sowie R-HOMA (*Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*). Die jeweiligen Messmethoden zu den einzelnen Laborparametern finden sich im Leistungsverzeichnis bzw. im Parameterregister des Labors (<https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis/>).

Der R-HOMA-Wert dient der Beurteilung einer Insulinresistenz und berechnet sich aus der Glukose- und Insulinkonzentration im Blut (Matthews et al., 1985). Dabei werden vier verschiedene Stadien unterschieden: Bei einem HOMA-Index $< 2,0$ ist eine Insulinresistenz eher unwahrscheinlich. Ein Wert zwischen $2,0 - 2,5$ kann Hinweise für eine bestehende Insulinresistenz geben. Zwischen $2,5 - 5,0$ ist eine Insulinresistenz sehr wahrscheinlich. Werte $> 5,0$ sind typische Durchschnittswerte bei Typ-2-Diabetikern. Dieser Wert dient somit insbesondere zur Früherkennung eines Diabetes mellitus Typ 2, wird aber auch bei anderen Erkrankungen wie beispielsweise beim polyzystischen Ovarialsyndrom angewendet (Sayin et al., 2003).

2.7.2 PBMC-Isolierung

Die PBMC-Isolierung wurde durch die Promovendin und zwei weitere medizinische Doktorandinnen der Arbeitsgruppe im Forschungslabor der AG Seifert an der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin) durchgeführt.

Zur Isolierung der mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) wurde zunächst 3 ml Pancoll in die Leukosep Röhrchen vorgelegt und kurz runter zentrifugiert.

Das EDTA-Vollblut (Ethyldiamintetraacetat) wurde in das Leukosep Röhrchen überführt und das Blutröhrchen mit etwas phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) ausgespült und

ebenfalls hinzugegeben. Anschließend wurden die Proben 30 Minuten bei 2000 rpm (684 x g) und Raumtemperatur (ca. 21°C) ohne Bremse zentrifugiert. Der Überstand (Plasma) wurde abgenommen und verworfen und der Lymphozytenring in ein neues 50 ml Falcon Tube mit 10ml PBS überführt.

Die Falcon Tubes wurden daraufhin 10 Minuten bei 1200 rpm (250 x g) und Raumtemperatur mit Bremse zentrifugiert. Der Überstand wurde abgesaugt und der Waschgang mit PBS wurde zweimal wiederholt. Das Pellet wurde in 1 ml PBS resuspendiert und in zwei 1,5 ml Eppicaps (ohne Gummiring) überführt.

Die Eppicaps wurden 10 Minuten bei 13000 rpm und Raumtemperatur zentrifugiert.

Zuletzt wurde die PBS vorsichtig vollständig abgesaugt und die Pellets bis zur weiteren Verarbeitung bei -80°C eingefroren.

2.7.3 Markierungsfreie quantitative Proteomik mittels Massenspektrometrie

Die Proteomanalyse erfolgte durch den Lehrstuhl für Proteomik und Bioanalytik der Technischen Universität München (Emil-Erlenmeyer-Forum 5, 85354 Freising) unter der Leitung von Prof. Dr. Bernhard Küster.

Zur Reduktion und Alkylierung der Proteine wurden die in PBS gewaschenen Magnetkügelchen (magnetic beads) mit SDC-Puffer (1 % Natriumdesoxycholat, 40 nM 2-Clo-racetamid (Sigma-Aldrich), 10 mM Tris(2-carboxyethyl)phosphin (TCEP, Pierce™, Thermo Fisher Scientific) in 100 mM Tris, pH 8,0) für 20 Minuten bei 37 °C inkubiert. Vor dem Aufschluss wurden die Proben 1:2 mit MS-Wasser (VWR) verdünnt. Die Proben wurden über Nacht bei 37 °C mit 1 µg Trypsin (Promega) verdaut.

Nach dem tryptischen Verdau wurden die magnetischen Partikel mit Hilfe eines magnetischen Gestells (rack) vom Überstand getrennt. Die Überstände wurden in einem neuen 1,5-mL-Reaktionsgefäß (Eppendorf) aufgefangen und mit Trifluoressigsäure (TFA, Merck) auf eine Endkonzentration von 1 % und einen pH-Wert von <2 angesäuert. Anschließend wurden die Proben über SCX StageTips (Rappsilber et al., 2007) gereinigt, mit 1 % TFA in Isopropanol gewaschen, anschließend ein zweites Mal mit 0,2 % TFA

gewaschen und als eine Fraktion mit 80 % Acetonitril und 5 % Ammoniak (Merck) eluiert. Die Proben wurden vakuumgetrocknet und in 6 µl Puffer A (0,1 % Methansäure (Roth) in Wasser mit MS-Qualität (VWR)) resuspendiert.

Die Hälfte der gereinigten Proben wurde über den Autosampler des Thermo Easy-nLC 1000 (Thermo Fisher Scientific) bei 50°C auf eine 15 cm lange Säule (Innendurchmesser: 75 Mikrometer; vorgepackt mit ReproSil-Pur C18-AQ 1,9-µm-Partikel, Dr. Maisch GmbH) geladen. Unter Verwendung der Nanoelektrospray-Schnittstelle wurden die eluierten Peptide direkt in ein Q-Exactive-HF-Massenspektrometer (Thermo Fisher Scientific) appliziert.

Die Peptide wurden in Puffer A (0,1 % (v/v) Methansäure) mit 250 nL min⁻¹ geladen, und der Anteil von Puffer B (80 % Acetonitril, 0,1 % Methansäure) wurde über 60 Minuten auf 30 % konzentriert, gefolgt von einer Erhöhung auf 60 % über 15 Minuten, anschließend auf 95 % über die nächsten 5 Minuten und zuletzt bei 95 % für weitere 10 Minuten gehalten.

Das Massenspektrometer wurde in einem datenabhängigen Modus mit Übersichtsscans von 300 bis 1650 m/z (Auflösung von 60.000 bei m/z = 200) betrieben, und bis zu 15 der Top-Vorläufer wurden ausgewählt und unter Verwendung von höherenergetischer Kollisionsdissoziation mit einer normalisierten Kollisionsenergie von 28 fragmentiert. Die MS²-Spektren (Tandem-Massenspektrometrie) wurden mit einer Auflösung von 15.000 (bei m/z = 200) aufgenommen. Das AGC-Ziel (*Automatic Gain Control*) für MS- und MS²-Scans wurde auf 3E6 bzw. 1E5 bei einer maximalen Injektionszeit von 100 bzw. 25 ms für MS- und MS²-Scans eingestellt.

Die Rohdaten wurden mit der Berechnungsplattform MaxQuant (Cox und Mann, 2008) verarbeitet. Die Peakliste wurde anhand von Uniprot-Mausdatenbanken durchsucht, wobei für die Hauptsuche eine anfängliche Vorläufermassenabweichung von bis zu 4,5 ppm und eine zulässige Fragmentmassenabweichung von 20 ppm eingestellt wurde. MaxQuant ermöglicht standardmäßig eine individuelle Peptidmassentoleranz und wurde für die Suche verwendet. Die Cystein-Carbamidomethylierung wurde als statische Modifikation festgelegt, die Methioninoxidation und die N-terminale Acetylierung als variable Modifikationen. Das Merkmal "Übereinstimmung zwischen den Läufen" wurde aktiviert,

und die Proteine wurden mit dem markierungsfreien Quantifizierungsalgorithmus in MaxQuant als markierungsfreie Quantifizierungsintensitäten (LFQ) probenübergreifend quantifiziert. Die LFQ-Intensitäten spiegeln nicht die tatsächliche Kopienzahl wider, da sie nicht nur von den Peptidmengen, sondern auch von der Ionisierungseffizienz abhängen; sie dienen daher nur dazu, die Häufigkeit desselben Proteins in verschiedenen Proben zu vergleichen (Stepan et al., 2022).

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Von den 18 Studienteilnehmern waren 13 weiblich (72 %) sowie 5 männlich (28 %). Das Alter der Probanden reichte von 23 bis 77 Jahren mit einem mittleren Wert von $48,17 \pm 14,52$ Jahren und wies eine Normalverteilung auf (Abb. 7, Anderson-Darling-Test ($p = 0,576$), D'Agostino & Pearson-Test ($p = 0,7863$), Shapiro-Wilk-Test ($p = 0,7893$), Kolmogorov-Smirnov-Test ($p = >0,1$)). Die mittlere Körpergröße lag bei $170,11 \pm 7,97$ cm.

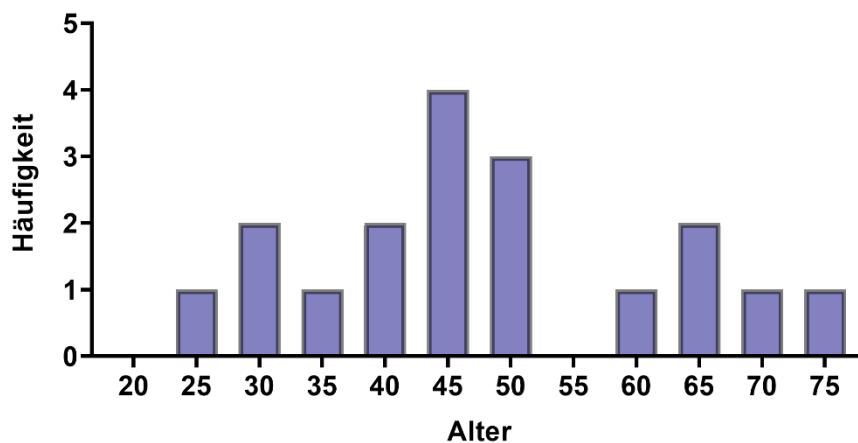


Abb. 7: Histogramm zur Darstellung der Altersverteilung. In der untersuchten Kohorte handelte es sich um eine Normalverteilung mit dem Altersmittelwert von 48 Jahren.

Insgesamt hatten 5 Probanden (27,8 %) zum Zeitpunkt vor dem Fastenbeginn Übergewicht (Prädipositas mit einem BMI zwischen 25,0-29,9). Die restlichen 13 Probanden (72,2 %) waren normalgewichtig (BMI 18,5-24,9).

Bezüglich der Lebensgewohnheiten zeigte sich eine Probandenkohorte, die ausschließlich Nicht-Raucher umfasste. Von 18 Probanden konsumierten 6 Probanden (33,3 %) gar keinen Alkohol sowie 12 Probanden (66,67 %) gelegentlich. Im Hinblick auf die Ernährungsweise fanden sich 10 Probanden (55 %), die kein Fleisch aßen. Davon aßen 3 Probanden (16,67 %) zusätzlich keinen Fisch und ernährten sich somit vegetarisch. Eine Übersicht der Häufigkeitsverteilung der Ernährungsformen zeigt Abbildung 8.

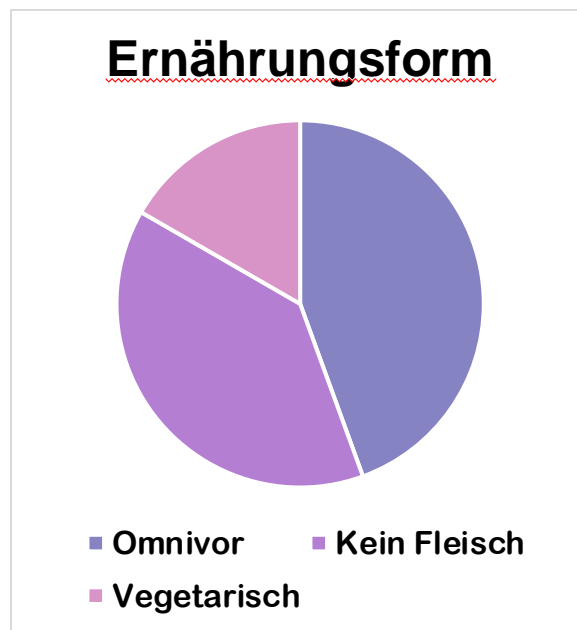


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Ernährungsformen in der untersuchten Studienkohorte. Während 44,44% sich omnivor ernährten, nahmen 38,89% kein Fleisch zu sich und 16,67% ernährten sich vegetarisch.

Unter den 18 Probanden fanden sich 3 Probanden (17 %), die täglich Sport trieben, 7 Probanden (39 %) trieben vier- bis sechsmal die Woche Sport, 6 Probanden (33 %) zwei- bis dreimal die Woche, sowie 2 Probanden (11 %) einmal die Woche.

Entspannungsübungen wie z.B. Meditation, Atemübungen oder auch Progressive Muskelentspannung führten 3 Probanden (17 %) täglich durch, 2 Probanden (11 %) vier- bis sechsmal die Woche, 4 Probanden (22 %) zwei- bis dreimal die Woche, 7 Probanden (39 %) einmal die Woche sowie 2 Probanden (11 %) weniger als einmal die Woche. Abbildung 9 fasst die Häufigkeitsverteilung bezüglich der Angaben zur sportlichen Aktivität und der Anwendung von Entspannungsübungen zusammen.

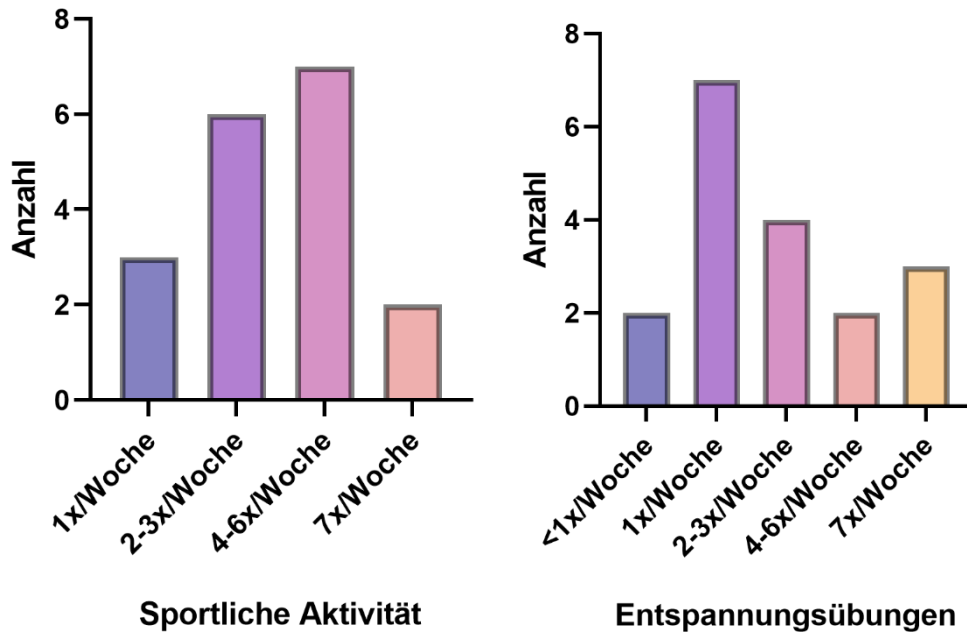


Abb. 9: Darstellung der Häufigkeitsverteilung bezüglich der regelmäßigen sportlichen Aktivität sowie der Anwendung von Entspannungsübungen pro Woche in der untersuchten Studienkohorte.

Von den 18 Probanden haben 10 (56 %) bereits eine Form von mehrtägigem Heilfasten, wie z.B. die Fastenmethode nach Buchinger (Wilhelmi de Toledo et al., 2013) oder die F.X. Mayr-Methode (Witasek, 2019) durchgeführt, 13 (72 %) haben Erfahrungen mit intermittierendem Fasten gemacht (Abb. 10).

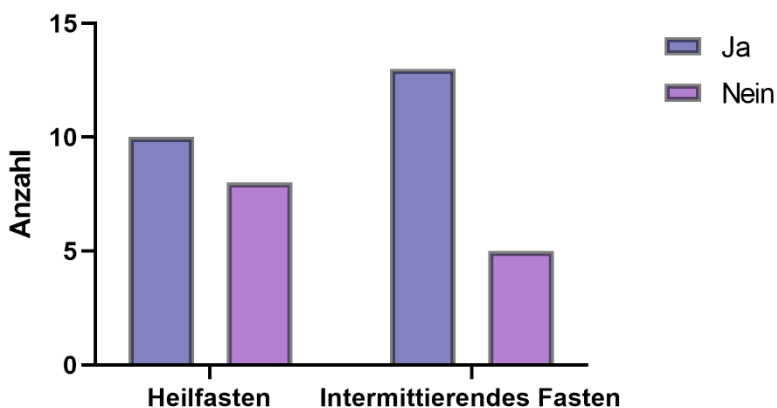


Abb. 10: Darstellung der Häufigkeitsverteilung im Hinblick auf eine bereits durchgeführte Form von Fasten. Ein Großteil der Probanden hatte bereits Erfahrung mit intermittierendem Fasten. Heilfasten wurde von etwa der Hälfte der Kohorte bereits durchgeführt.

3.2 Fragebögen

3.2.1 Psychologische Parameter

Eine Übersicht über die Ergebnisse der psychologischen Fragebögen bieten Tabelle 1 und 2. Der ASTS-Fragebogen zeigte in der Teilskala „positive Stimmung“ eine signifikante Abnahme innerhalb der ersten vier Fastentage (vgl. Abb. 11, Diagramm links, Baseline: 32,5 vs. 4. Fastentag: 26,0; $p = 0,0062$). Zudem fand sich in der ASTS-Teilskala „Müdigkeit“ eine signifikante Zunahme während dem Fasten, was sich jedoch nach dem Fasten wieder auf Baseline-Niveau senkte (vgl. Abb. 11, Diagramm rechts, $p < 0,0001$).

Dies spiegelte sich auch in der visuellen Analogskala (VAS) zum erfassten Kriterium „Fatigue“ wider, bei dem am 2. Fastentag ein signifikant angestiegener Skalenwert zu verzeichnen war (siehe Abb. 24).

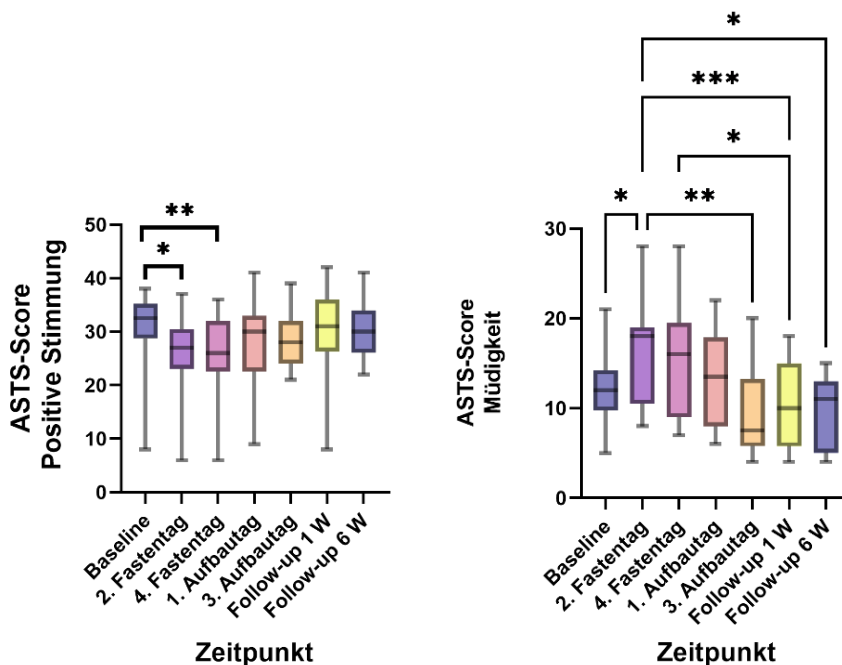


Abb. 11: Boxplots zum Verlauf der ASTS-Scores der Teilskalen „Positive Stimmung“ und „Müdigkeit“. Median, 25 %- bzw. 75 %-Perzentil und Minimal-/Maximalwerte; * = $p < 0,05$. ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$. ASTS = Aktuelle Stimmungsskala.

Der mittlere Wert des MAAS-Fragebogens zeigte insgesamt keine deutlichen Veränderungen im Laufe der Untersuchung. Lediglich zwischen dem Follow-up nach einer und

nach sechs Wochen fand sich ein abnehmender Trend ($p = 0,0392$), vergleiche Abbildung 12.

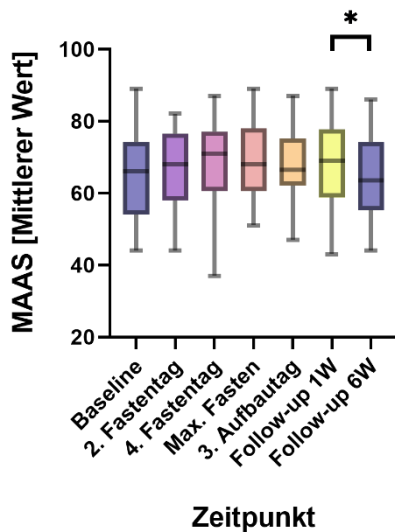


Abb. 12: Boxplots zum Verlauf der MAAS-Werte. Median, 25 %- bzw. 75 %-Perzentil und Minimal-/Maximalwerte; * = $p < 0,05$. ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$. MAAS = Mindfulness Attention Awareness Scale.

Tab. 1: Ergebnisse der MAAS- und ASTS-Fragebögen. Medianwerte mit 25 %- bzw. 75 %-Perzentil. ASTS = Aktuelle Stimmungsskala, MAAS = Mindfulness Attention Awareness Scale.

	Base-line	2. Fas-ten-tag	4. Fas-ten-tag	Max. Fasten	3. Auf-bau-tag	Follow-up 1W	Follow-up 6W	p-Wert
MAAS	66,0 [54,0; 74,25]	68,0 [58,0; 76,5]	71,0 [60,5; 77,0]	68,0 [60,5; 78,0]	66,5 [62,13; 75,25]	69,0 [58,75; 77,75]	63,5 [55,25; 74,25]	0,4
ASTS Trauer	4,0 [3,0; 5,25]	3,0 [3,0; 6,0]	3,0 [3,0; 6,5]	3,5 [3,0; 6,0]	3,0 [3,0; 8,0]	3,0 [3,0; 6,0]	4,0 [3,0; 8,5]	0,59
ASTS Hoff-nungs-lo-sigkeit	3,0 [3,0; 5,25]	3,0 [3,0; 5,5]	3,0 [3,0; 5,5]	3,5 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0]	3,5 [3,0; 5,25]	3,0 [3,0; 5,0]	0,38
ASTS Müdigkeit	12,0 [9,75; 14,25]	18,0 [10,5; 19,0]	16,0 [9,0; 19,5]	13,5 [8,0; 17,88]	7,5 [5,75; 13,25]	10,0 [5,75; 15,0]	11,0 [5,0; 13,0]	<0,0001
ASTS Posi-tive Stim-mung	32,5 [28,75; 35,25]	27,0 [23,0; 30,5]	26,0 [22,5; 32,0]	30,0 [22,5; 33,0]	28,0 [24,0; 32,0]	31,0 [26,25; 36,0]	30,0 [26,0; 34,0]	0,06

ASTS Zorn	4,0 [3,0; 6,25]	4,0 [3,0; 4,5]	5,0 [3,0; 8,75]	4,0 [3,0; 7,75]	3,0 [3,0; 7,25]	5,0 [3,0; 7,0]	3,0 [3,0; 7,0]	0,33
------------------	-----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	----------------------	----------------------	------

Der HADS-Fragebogen zeigte zum Zeitpunkt der Baseline einen medianen Wert von 8,5 Punkten und lag somit deutlich unter der Grenze für auffällige Werte (Cut-off: 15 Punkte). Im Laufe der Studie ließ sich ein abnehmender Trend für weibliche Probanden erkennen. Zudem ist insbesondere zur Baseline eine sehr breite Streuung der Werte bei den Frauen zu verzeichnen (Minimalwert: 1 Punkt, Maximalwert; 27 Punkte). Die Männer wiesen insgesamt durchschnittlich etwas höhere Werte auf, es konnte im Verlauf jedoch kein eindeutiger Trend beobachtet werden. Anzumerken ist jedoch, dass auch bei den Männern im Median unauffällige Werte vorlagen (Abb. 13).

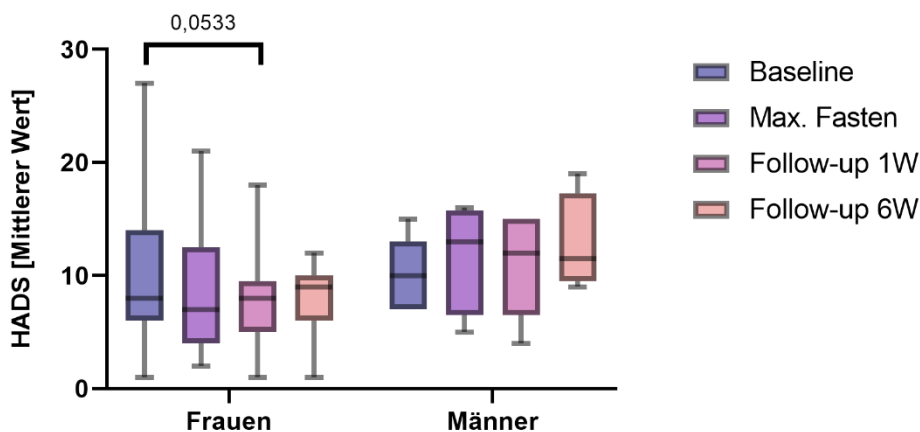


Abb. 13: Boxplots zum Verlauf des HADS-Scores bei Frauen und Männern. Median, 0,25- / 0,75-Quartile und Minimal-/Maximalwerte. HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale.

Der PSS-Fragebogen zur Beurteilung des empfundenen Stressspiegels ergab einen relativ kontinuierlichen Verlauf bei den Frauen mit einem medianen Wert von 14-15 Punkten, jedoch lag auch hier eine breite Streuung der Ergebnisse vor. Bei den männlichen Probanden fand sich eine leicht signifikante Abnahme des medianen Wertes vom maximalen Fastenzeitpunkt bis zum Follow-up nach sechs Wochen ($p = 0,0455$). Insgesamt befanden sich die Werte der Probanden zu allen Zeitpunkten über dem Referenzwert von 12,9 Punkten (Abb. 14).

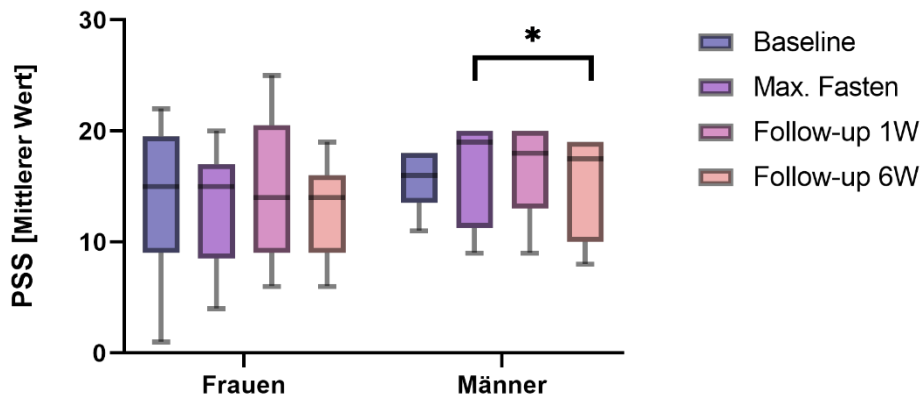


Abb. 14: Boxplots zum Verlauf der PSS-Scores bei Frauen und Männern. Median, 25 %- bzw. 75 %-Perzentil und Minimal-/Maximalwerte; * = $p < 0,05$. PSS = Perceived Stress Scale

Im WHO-Fragebogen zeigte sich auch nach Vergleich der Geschlechter sowie nach Betrachtung von Alter und Heilfastenerfahrung keine signifikanten Ergebnisse. Mit medianen Werten von mindestens 18 Punkten lagen die Ergebnisse in der Kategorie "hohe Lebensqualität". Es zeigte sich ein leicht zunehmender Trend (siehe detaillierte Ergebnisse in Tab. 2).

Ebenso der ASKU-Fragebogen wies keine signifikanten Veränderungen auf (vgl. Tab. 2). Zum Zeitpunkt der Baseline fand sich ein medianer Wert von 4,33 Punkten und lag leicht über dem Referenzwert (4,00 Punkte).

Tab. 2: Ergebnisse der Fragebögen ASKU, HADS, WHO und PSS. Medianwerte mit 25 %- bzw. 75 %-Perzentil. ASKU = Aktuelle Stimmungsskala, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, WHO = World Health Organization, PSS = Perceived Stress Scale.

	Baseline	Max. Fasten	3. Aufbau-tag	Follow-up nach 1 Woche	p-Wert
HADS	8,5 [7,0; 12,75]	10,0 [4,5; 14,0]	8,0 [5,0; 12,75]	9,0 [7,0; 11,0]	0,4779
PSS	16,0 [11,0; 18,25]	15,0 [9,0; 18,5]	15,5 [9,75; 20,0]	14,0 [9,0; 17,0]	0,4165
WHO	18,5 [16,5; 20,0]	18,0 [14,0; 20,0]	18,0 [16,75; 19,0]	20,0 [19,0; 20,0]	0,1336
ASKU	4,33 [4,0; 4,67]	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 4,67]	0,4714

3.2.2 Visuelle Analogskala

In der visuellen Analogskala gaben die Probanden zur Baseline eine mediane Kopfschmerzintensität von 2,0 an. Nach der Fastenintervention lag diese signifikant niedriger (Abb. 15, Diagramm links, $p = 0,0043$).

Zudem zeigte sich wie bereits erwähnt eine signifikante Zunahme im Unterpunkt „Fatigue“ am 2. Fastentag im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline: 3,0 vs. 2. Fastentag: 1,0; $p = 0,0452$). Beim Follow-up nach einer Woche lag der Wert wieder auf Baseline-Niveau (Abb. 15, Diagramm rechts).

Die weiteren erfassten Items in der VAS zeigten keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 3).

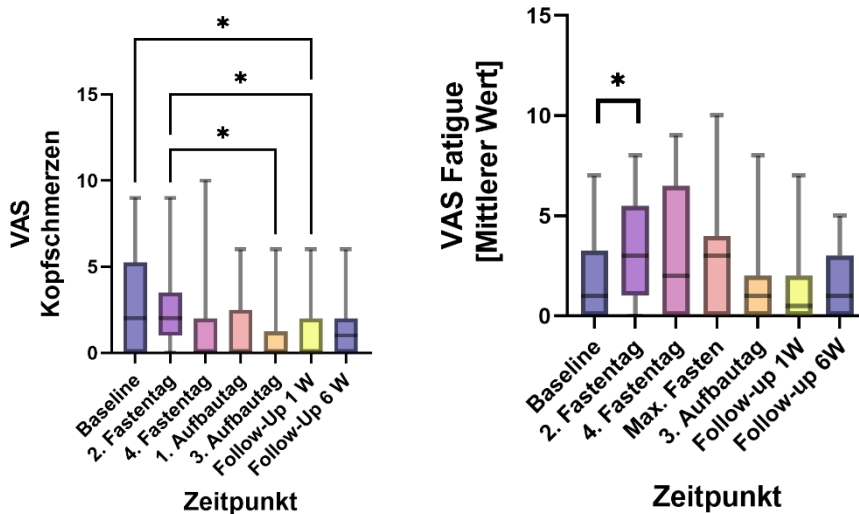


Abb. 15: VAS-Scores der Items „Fatigue“ (links) und „Kopfschmerzen“ (rechts). Median, 25 %- bzw. 75 %-Perzentil und Minimal-/Maximalwerte; * = $p < 0,05$. VAS = Visuelle Analogskala.

Tab. 3: Ergebnisse der erfassten Kriterien in der Visuellen Analogskala. Medianwerte mit 25 %- bzw. 75 %-Perzentil.

	Base-line	2. Fasten-tag	4. Fasten-tag	Max. Fasten	3. Aufbau-tag	Follow-up 1W	Follow-up 6W	p-Wert
Stress	3,5 [2,0; 6,0]	3,0 [1,5; 4,5]	1,0 [0; 4,0]	3,0 [1,0; 4,0]	3,0 [1,0; 4,25]	3,0 [1,0; 7,0]	3,0 [0; 6,0]	0,0826
Rückenschmerzen	1,5 [0; 5,25]	2,0 [1,0; 3,5]	2,0 [0; 3,0]	2,0 [0,5; 4,0]	1,5 [0; 3,0]	1,5 [0; 3,25]	2,0 [0; 5,0]	0,5060
Kopfschmerzen	2,0 [0; 5,25]	2,0 [1,0; 3,5]	0,0 [0; 2,0]	0,0 [0; 2,5]	0,0 [0; 1,25]	0,0 [0; 2,0]	1,0 [0; 2,0]	0,0043
Schulter-/ Nackenverspannung	3,0 [0,75; 6,0]	2,0 [0; 4,0]	2,0 [0,5; 3,0]	2,0 [0,5; 2,5]	2,0 [0; 3,0]	1,5 [0; 3,25]	2,0 [0; 5,0]	0,1068
Schlafstörung	1,0 [0; 2,0]	1,0 [0; 2,5]	1,0 [0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,25]	0,0 [0; 2,0]	0,2448
Fatigue / Burnout	1,0 [0; 3,25]	3,0 [1,0; 5,5]	2,0 [0; 6,5]	3,0 [0; 4,0]	2,0 [1,0; 8,0]	0,5 [0; 2,0]	1,0 [0; 3,0]	0,0206
Nervosität / Gereiztheit	2,0 [0; 3,0]	3,0 [0; 4,0]	2,0 [0; 3,5]	3,0 [0; 4,0]	1,0 [0; 2,0]	2,0 [0; 3,25]	2,0 [0; 3,0]	0,5214
Verdauungsbeschwerden	0,0 [0; 2,0]	0,0 [0; 2,0]	0,0 [0; 3,0]	0,0 [0; 2,0]	0,0 [0; 1,25]	1,0 [0; 2,25]	2,0 [0; 2,0]	0,4723
Niedergedrückte Stimmung	0,0 [0; 1,25]	0,0 [0; 2,5]	0,0 [0; 2,0]	0,0 [0; 1,5]	0,0 [0; 2,0]	0,0 [0; 1,25]	1,0 [0; 2,0]	0,8276
Schlafqualität	8,0 [5,75; 9,0]	8,0 [6,0; 8,0]	6,0 [5,5; 8,0]	6,0 [3,5; 8,0]	7,0 [5,5; 8,25]	7,0 [5,0; 8,0]	8,0 [6,0; 9,0]	0,5091

3.3 Klinische Messungen

Während dem Fasten reduzierte sich das mediane Körpergewicht aller Probanden signifikant von 64,35 kg zum Zeitpunkt der Baseline auf 60,9 kg beim Follow-up nach einer Woche ($p = <0,0001$), der BMI sank von 23,05 kg/m² auf 22,2 kg/m² ($p = <0,0001$), siehe Abbildung 16. Dies entspricht einer prozentualen Reduktion von 5,36 % bzw. 3,69 %. Bauch- und Hüftumfang reduzierten sich ebenfalls signifikant um 3,25 cm ($p = <0,0001$) bzw. 4,00 cm ($p = <0,0001$), siehe Abbildung 17.

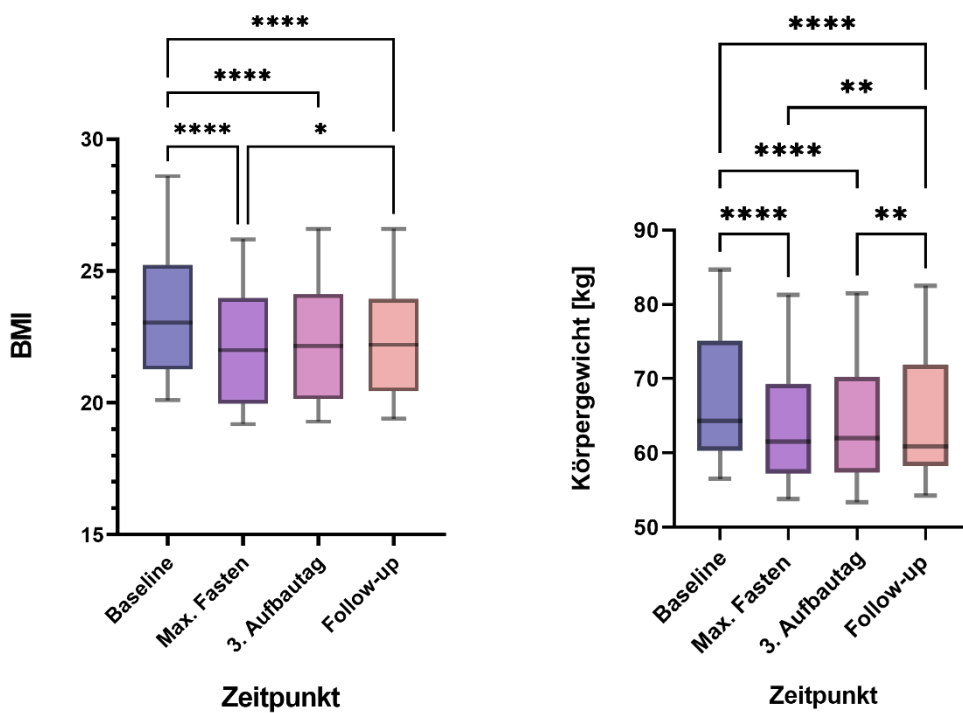


Abb. 16: Boxplots zum Verlauf des BMI und Körpergewichts. Median, 25 %- bzw. 75 %-Perzentil und Minimal-/Maximalwerte; * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, **** = $p < 0,0001$. BMI = Body-Mass-Index.

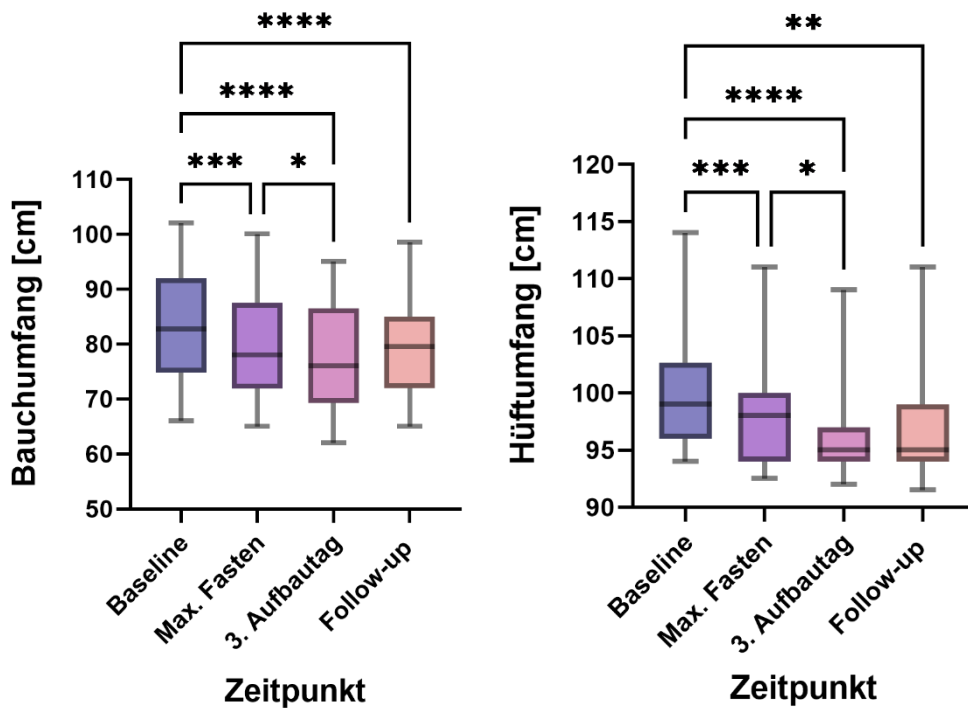


Abb. 17: Boxplots zum Verlauf des Bauch- und Hüftumfangs. Median, 25 %- bzw. 75 %-Perzentil und Minimal-/Maximalwerte; * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$, **** = $p < 0,0001$.

Der Blutdruck lag zum Zeitpunkt der Baseline im Median bei 116,5 mmHg zu 79,00 mmHg und befand sich somit im Normbereich. Beim Follow-up zeigte sich eine geringe Reduktion des systolischen (-6,5 mmHg, $p = 0,4245$) sowie diastolischen (-4,00 mmHg, $p = 0,0374$) Blutdrucks. Dabei lag die höchste Abnahme des diastolischen Blutdrucks zum Zeitpunkt des maximalen Fastens (-9,00 mmHg, $p = 0,0073$), siehe Abbildung 18.

Zudem zeigte sich eine statistisch nicht signifikante, abnehmende Tendenz der Herzfrequenz von $68,00 \text{ min}^{-1}$ auf $64,00 \text{ min}^{-1}$ ($p=0,0787$). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Messungen bietet Tabelle 4.

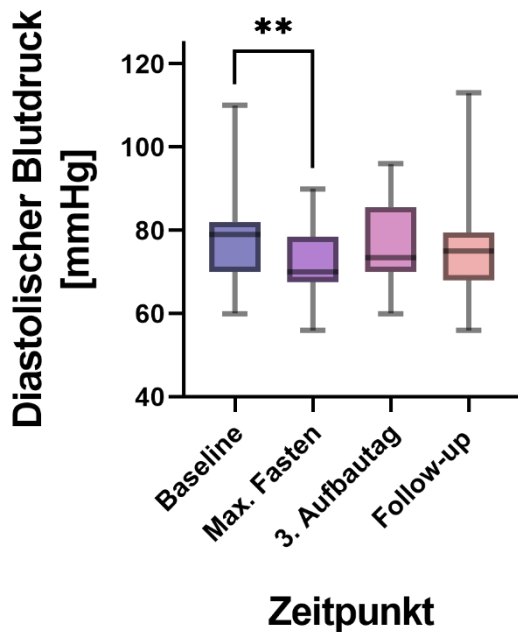


Abb. 18: Boxplots zum Verlauf des diastolischen Blutdrucks. Median, 25 %- bzw. 75 %-Perzentil und Minimal-/Maximalwerte; ** = $p < 0,01$.

Tab. 4: Ergebnisse der klinischen Messungen. Medianwerte mit 25 %- bzw. 75 %-Perzentil. BMI = Body Mass Index, RR = Blutdruck.

	Baseline	Max. Fasten	3. Aufbau-tag	Follow-up	p-Wert (Gesamteffekt)
Körpergewicht [kg]	64,35 [60,33; 75,15]	61,50 [57,25; 69,28]	62,00 [57,40; 70,25]	60,90 [58,20; 71,90]	0,0001
BMI [kg/m ²]	23,05 [21,28; 25,23]	22,00 [19,98; 23,98]	22,15 [20,15; 24,13]	22,20 [20,45; 23,95]	<0,0001
Herzfrequenz [min ⁻¹]	68,00 [62,50; 71,00]	66,00 [64,00; 71,00]	68,50 [63,25; 72,75]	64,00 [60,00; 68,00]	0,0924
RR systolisch [mmHg]	116,5 [107,5; 130,0]	115,5 [102,0; 129,3]	111,5 [100,5; 122,5]	110,0 [100,0; 125,0]	0,4245
RR diastolisch [mmHg]	79,00 [70,0; 82,0]	70,00 [67,5; 78,5]	73,50 [70,0; 85,5]	75,00 [68,0; 79,5]	0,0374
Bauchumfang [cm]	82,75 [74,75; 92,00]	78,00 [71,88; 87,50]	76,00 [69,25; 86,50]	79,50 [72,00; 85,00]	<0,0001
Hüftumfang [cm]	99,00 [96,00; 102,6]	98,00 [64,00; 100,0]	95,00 [94,00; 97,00]	95,00 [94,00; 99,00]	<0,0001

3.4 Bioimpedanzanalyse

In der Bioimpedanzanalyse zeigte sich eine signifikante Abnahme des Körperfettes. Insgesamt verloren die Probanden im Median 2,35 kg an Körperfett ($p = 0,0025$). Trotz der leichten Zunahme an Körperfett während der Aufbau- und Follow-up Tage zeigte sich somit langfristig dennoch eine im Vergleich zum Ausgangswert signifikante Reduktion (Abb. 19, Diagramm links, $p = <0,0001$). Auch das Körperwasser zeigte während der Fastenzeit eine signifikante Abnahme. Dieser Effekt gleichte sich nach dem Fasten zum Follow-up Zeitpunkt jedoch wieder aus (vgl. Abb. 19, Diagramm rechts).

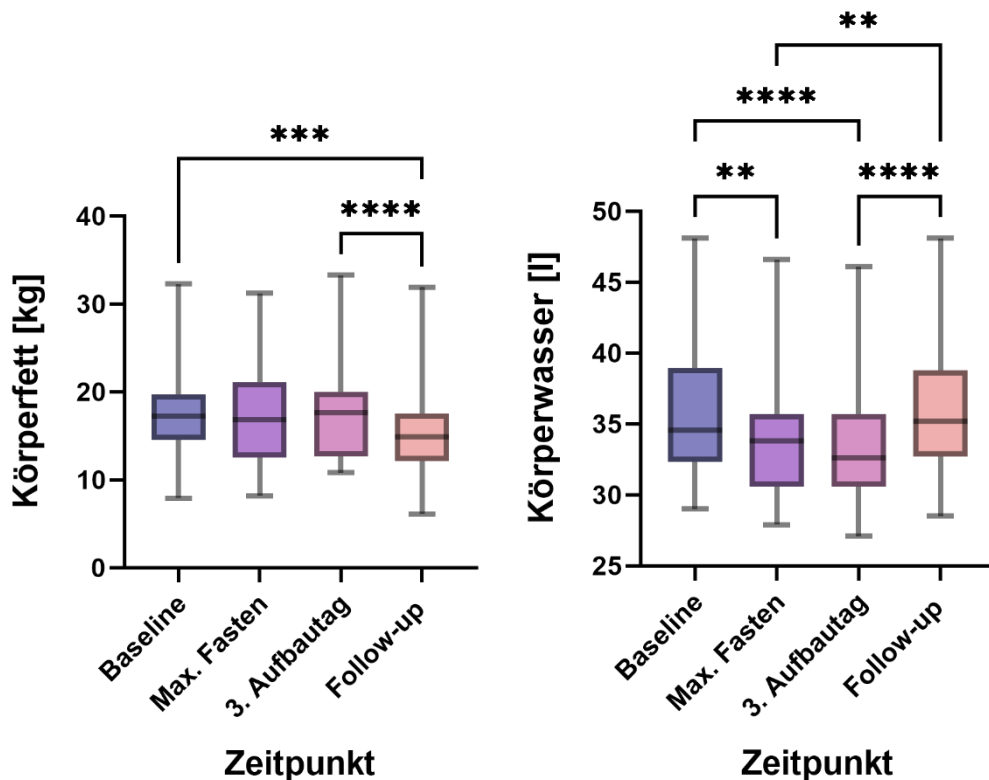


Abb. 19: Boxplots zum Verlauf des Körperfett- und Körperwassergewichts. Median, 25 %- bzw. 75 %-Perzentil und Minimal-/Maximalwerte; *** = $p < 0,001$, **** = $p < 0,0001$.

Die in der Bioimpedanzanalyse untersuchte Magermasse nahm maximal bis zum dritten Wiederaufbautag im Vergleich zur Baseline um 2,7 kg ab ($p < 0,0001$). Zur Follow-up Untersuchung befand sich das Magermassengewicht leicht über den Werten zu Beginn (Baseline: 47,25 kg vs. Follow-up: 48,10 kg). Die Extrazelluläre Masse zeigte eine hochsignifikante Abnahme bis zum Zeitpunkt des maximalen Fastens (-2 kg, $p = <0,0001$).

Während der Aufbauphase stieg der Anteil an Extrazellulärer Masse wieder an und erreichte zum Follow-up-Termin nahezu den Baselinewert (Baseline: 24,05 vs. Follow-up: 23,6 kg). Der prozentuale Zellanteil zeigte eine leicht signifikante Abnahme vom maximalen Fastenzeitpunkt bis zum dritten Wiederaufbautag ($p = 0,0322$). Bei der BCM konnte eine Abnahme von 2,15 kg bis zum maximalen Fastenzeitpunkt festgestellt werden, mit einem Gesamteffekt von $p = 0,0032$. Eine graphische Übersicht findet sich in Abbildung 20.

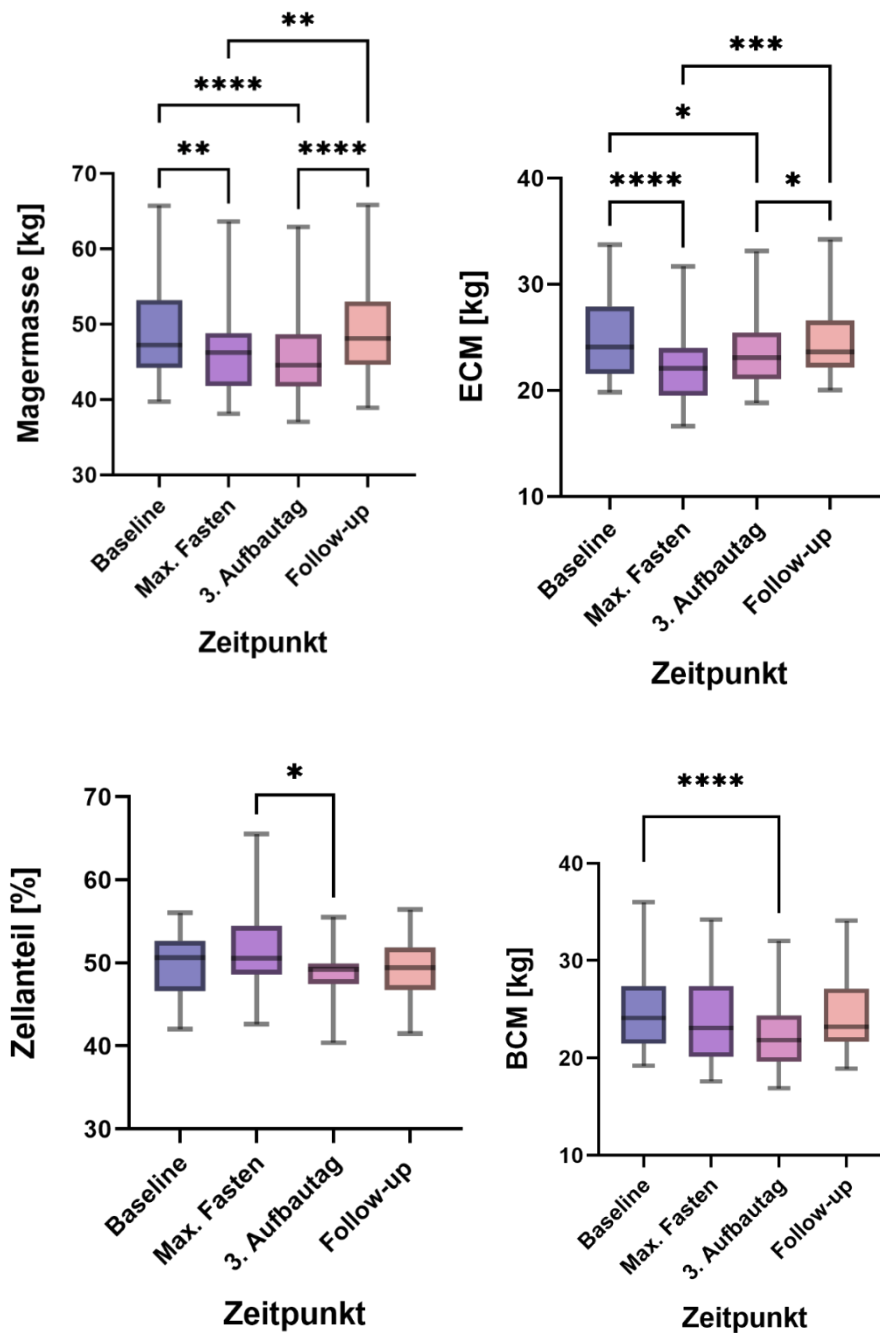


Abb. 20: Boxplots zum Verlauf der Magermasse, ECM, BCM und prozentualen Zellanteils. Median, 25 %- bzw. 75 %-Perzentil und Minimal-/Maximalwerte; ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$, **** = $p < 0,0001$. ECM = Extrazelluläre Masse, BCM = Körperzellmasse.

Beim Phasenwinkel zeigte sich ein signifikanter Gesamteffekt von $p = 0,02$. Dabei fiel der mediane Wert von $5,75^\circ$ (Baseline) auf $5,50^\circ$ (Follow-up), vergleiche Tabelle 5. In

der Tukey-Analyse fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten.

Tab. 5: Ergebnisse der Bioimpedanzanalyse. Medianwerte mit 25 %- bzw. 75 %-Perzentil. ECM = Extrazelluläre Masse, BCM = Körperzellmasse.

	Baseline	Max. Fasten	3. Aufbau-tag	Follow-up	p-Wert
Körperfett [kg]	17,25 [14,50; 19,70]	16,85 [12,55; 21,13]	17,60 [12,68; 19,98]	14,90 [12,10; 17,55]	0,0025
Körperwasser [Liter]	34,55 [32,33; 38,95]	33,80 [30,60; 35,73]	32,60 [30,60; 32,60]	35,20 [32,70; 38,80]	<0,0001
Magermasse [kg]	47,25 [44,18; 53,18]	46,20 [41,78; 48,83]	44,55 [41,75; 48,68]	48,10 [44,60; 53,00]	<0,0001
ECM [kg]	24,05 [21,55; 27,90]	22,05 [19,50; 24,00]	23,05 [21,05; 25,48]	23,60 [22,15; 26,60]	<0,0001
BCM [kg]	24,10 [21,48; 27,40]	23,10 [20,10; 27,38]	21,85 [19,60; 24,35]	23,20 [21,70; 27,10]	0,0032
Zellanteil [%]	50,65 [46,58; 52,65]	50,55 [48,60; 54,48]	49,25 [47,48; 49,95]	49,40 [46,70; 51,85]	0,0040
Phasenwinkel [°]	5,75 [4,98; 6,16]	5,70 [5,38; 6,53]	5,50 [5,13; 5,6]	5,50 [5,0; 6,0]	0,0201

3.5 Laborwerte

Eine Übersicht der Laborwerte findet sich in Tabelle 6. Der Ketonwert zeigte während dem Fasten eine stetige Zunahme und erreichte zur maximalen Fastenzeit einen medianen Maximalwert von 3,2 mmol/l ($p < 0,0001$). Während der Aufbauphase fiel der Ketonwert rapide ab, um beim Follow-up nach einer Woche nahezu den Baselinewert wieder zu erreichen (Abb. 21, Diagramm links, Baseline: 0,1 mmol/l, Follow-up: 0,3 mmol/l).

Ebenso der Harnsäurewert zeigte einen ähnlichen Verlauf wie die Ketone. Der initiale Harnsäurewert lag bei 4,05 mg/dl. Durch das Fasten stieg der Harnsäurewert signifikant bis zum Zeitpunkt des maximalen Fastens (7,4 mg/dl, $p < 0,0001$). Details können der Tabelle 3 entnommen werden. Die Normwerte für den Harnsäurespiegel sind abhängig von Geschlecht und Alter. Für weibliche Erwachsene liegt der Normwert zwischen 2,3-6,1 mg/dl, für männliche Erwachsene zwischen 3,6-8,2 mg/dl. Somit lag der mediane Wert

der Probanden vor dem Fasten im Normbereich und war am 4. Fastentag sowie zum Zeitpunkt des maximalen Fastens für die weiblichen Studienteilnehmer leicht darüber (Abb. 21, Diagramm rechts).

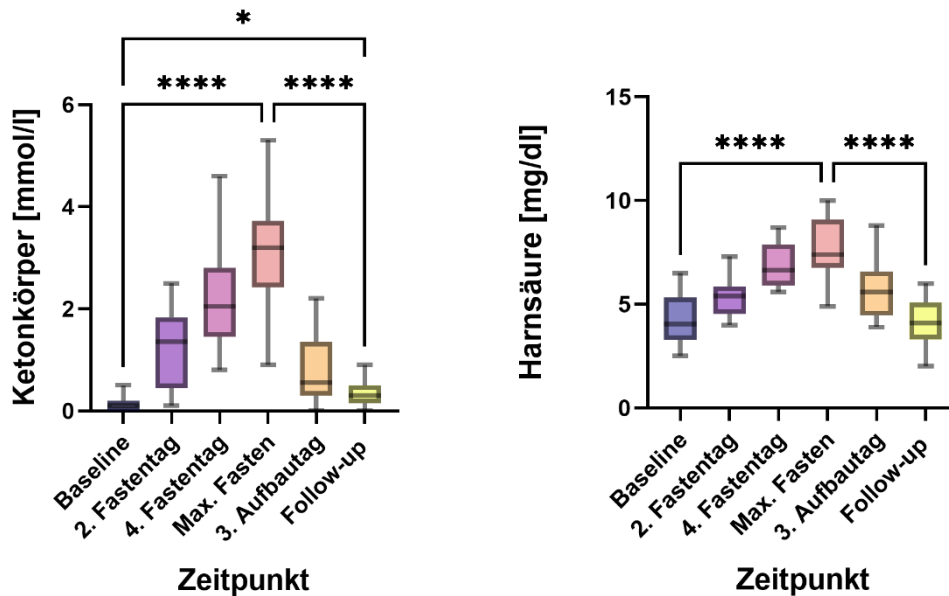


Abb. 21: Boxplots zum Verlauf des Ketonkörper- und Harnsäurewertes. Median, 25 %- bzw. 75 %-Perzentil und Minimal-/Maximalwerte; * = $p < 0,05$, **** = $p < 0,0001$

Bei Betrachtung des Natriumwertes fand sich initial ein Medianwert von 140,0 mmol/l. Dieser sank während dem Fasten und der Aufbauphase (136,0 mmol/l, $p < 0,001$). Zum Zeitpunkt des Follow-ups lag der Natriumwert wieder bei 140,0 mmol/l. Insgesamt blieb der Natriumwert über den gesamten erfassten Zeitraum im Referenzbereich von 135-145 mmol/l, siehe Abbildung 22.

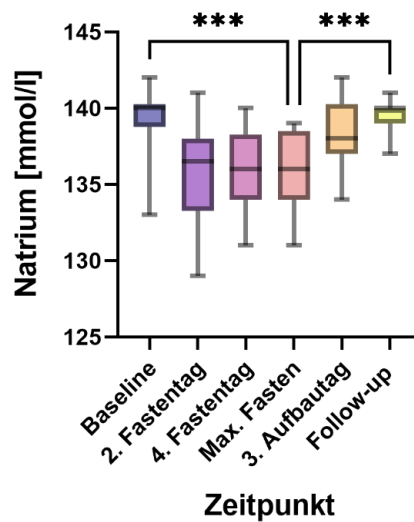


Abb. 22: Boxplots zum Verlauf des Natriumwertes. Median, 25 %- bzw. 75 %-Perzentil und Minimal-/Maximalwerte; *** = $p < 0,001$.

Sowohl während der Fastenzeit als auch im Verlauf nach dem Fasten zeigte sich eine stetige Reduktion des Gesamt-Cholesterin- und LDL-Cholesterinwertes ($p < 0,0001$; $0,0006$). Mit einem medianen Initialwert von $189,0 \text{ mg/dl}$ befand sich der Gesamtcholesterinwert im oberen Normbereich (Referenzwert $< 200 \text{ mg/dl}$). Am Follow-up-Termin konnte ein medianer Gesamtcholesterinwert von $163,0 \text{ mg/dl}$ verzeichnet werden, sodass eine prozentuale Reduktion von etwa 14% erreicht wurde. Das LDL-Cholesterin sank um $22,5 \text{ mg/dl}$, was einer prozentualen Reduktion von $19,65 \%$ entspricht. Eine graphische Übersicht bietet Abbildung 23.

Bei dem HDL-Cholesterin zeigte sich nur eine signifikante Veränderung vom 4. Fastentag zum maximalen Fastenzeitpunkt ($p = 0,0467$), der Gesamteffekt des Heilfastens auf den HDL-Wert war jedoch nicht signifikant (vgl. Tab. 6).

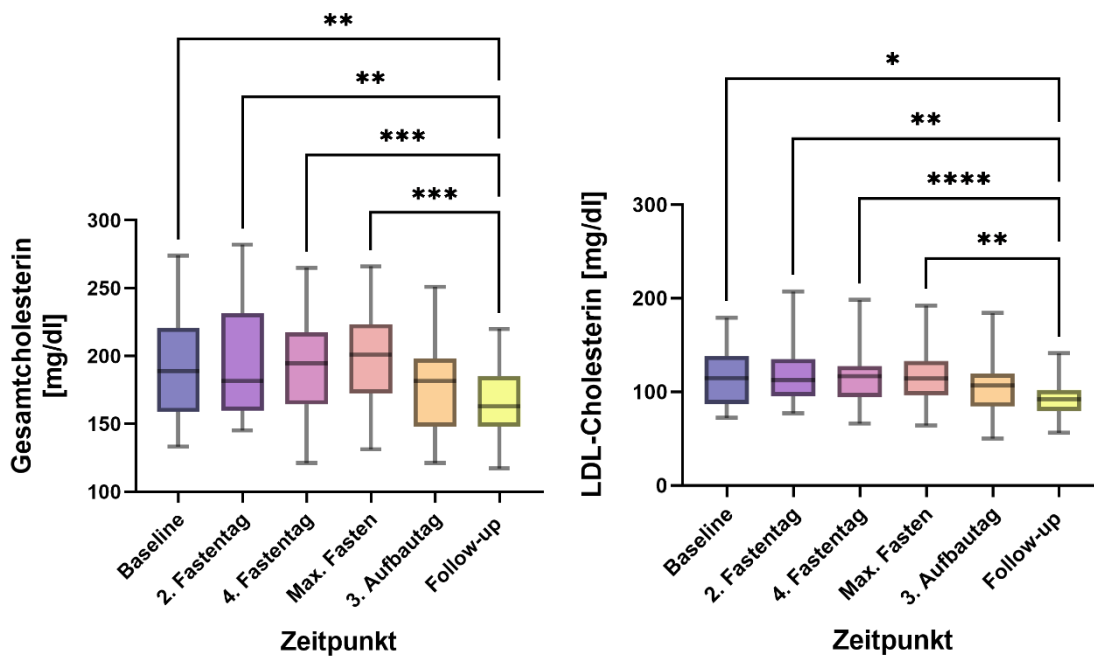


Abb. 23: Boxplots zum Verlauf des Gesamt-, und LDL-Cholesterinwertes. Median, 25 %- bzw. 75 %-Perzentil und Minimal-/Maximalwerte; *** = $p < 0,001$, **** = $p < 0,0001$. LDL = Low Density Lipoprotein.

Vor der Fastenintervention betrug der mediane Glukosewert 80,5 mg/dl und lag somit im Normbereich von 55-100 mg/dl. Zum Zeitpunkt des maximalen Fastens befand sich der Glukosewert bei seinem Minimalwert im unteren Normbereich (60,0 mg/dl, $p = < 0,0001$). Der Insulinwert zeigte ähnlich dem Glukosegehalt im Blut während dem Fasten eine stetige Abnahme, um am 4. Fastentag den niedrigsten Wert mit 2,39 mU/l zu erreichen. Nach dem Fasten stieg der Insulinwert wieder an und erreichte beim Follow-up ähnlich hohe Werte wie bei der Baseline (Baseline: 6,48 mU/l vs. Follow-up: 6,31 mU/l). Der Medianwert des R-HOMA-Index befand sich zu jeder Zeit im Normbereich von $< 2,0$. Zu Beginn und am Ende der Untersuchung lag der R-HOMA-Index bei 1,3. Seinen Minimalwert fand er zum Zeitpunkt des maximalen Fastens mit 0,3. Eine graphische Darstellung findet sich in Abbildung 24.

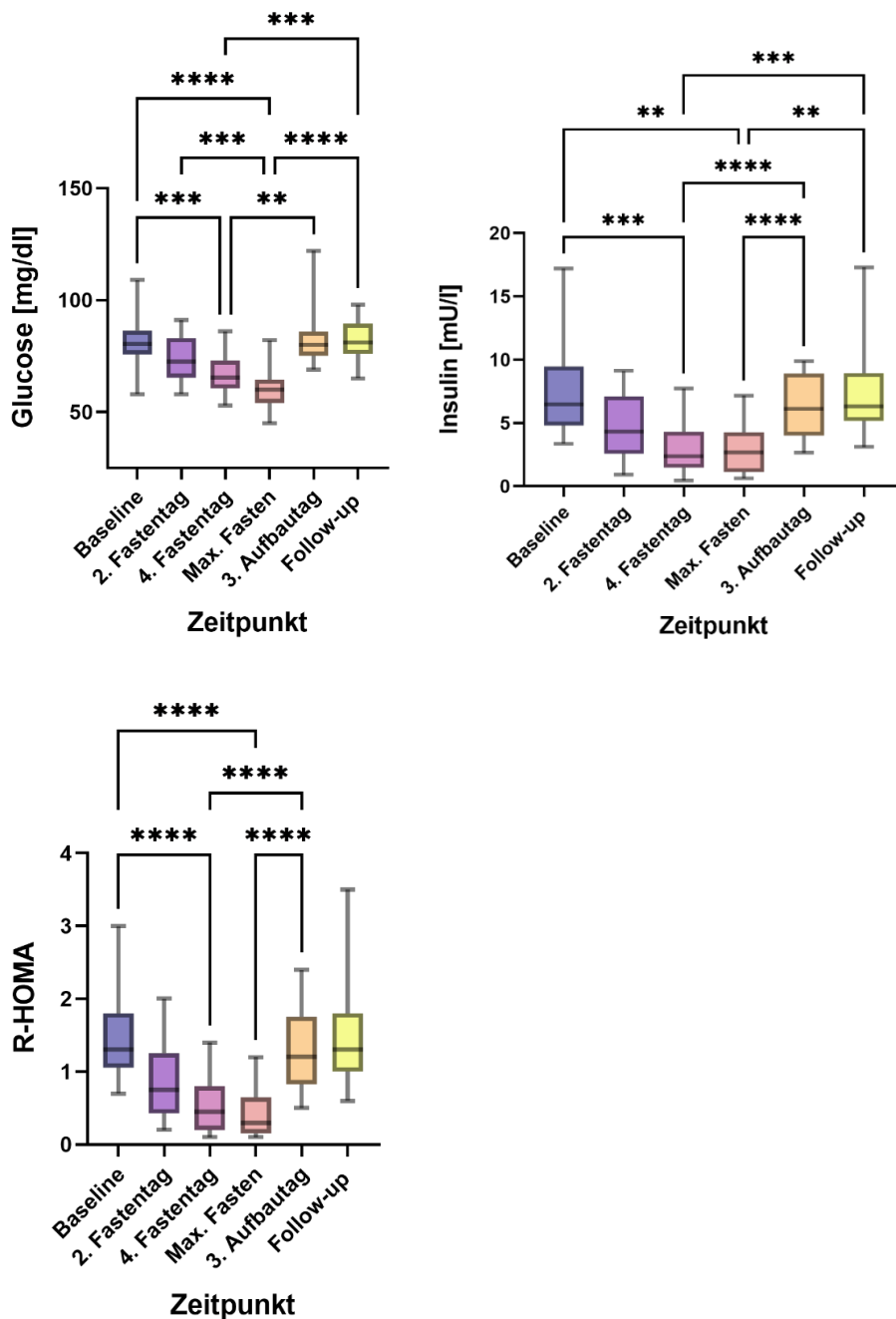


Abb. 24: Boxplots zum Verlauf des Glukose- und Insulinwertes sowie des R-HOMA-Indexes. Median, 25 %- bzw. 75 %-Perzentil und Minimal-/Maximalwerte; *** = $p < 0,001$, **** = $p < 0,0001$. R-HOMA = Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance.

Die Kalium-, Triglycerid- sowie Kreatinin- und GFR-Werte zeigten während der Untersuchung keine signifikanten Veränderungen (siehe Tabelle 6).

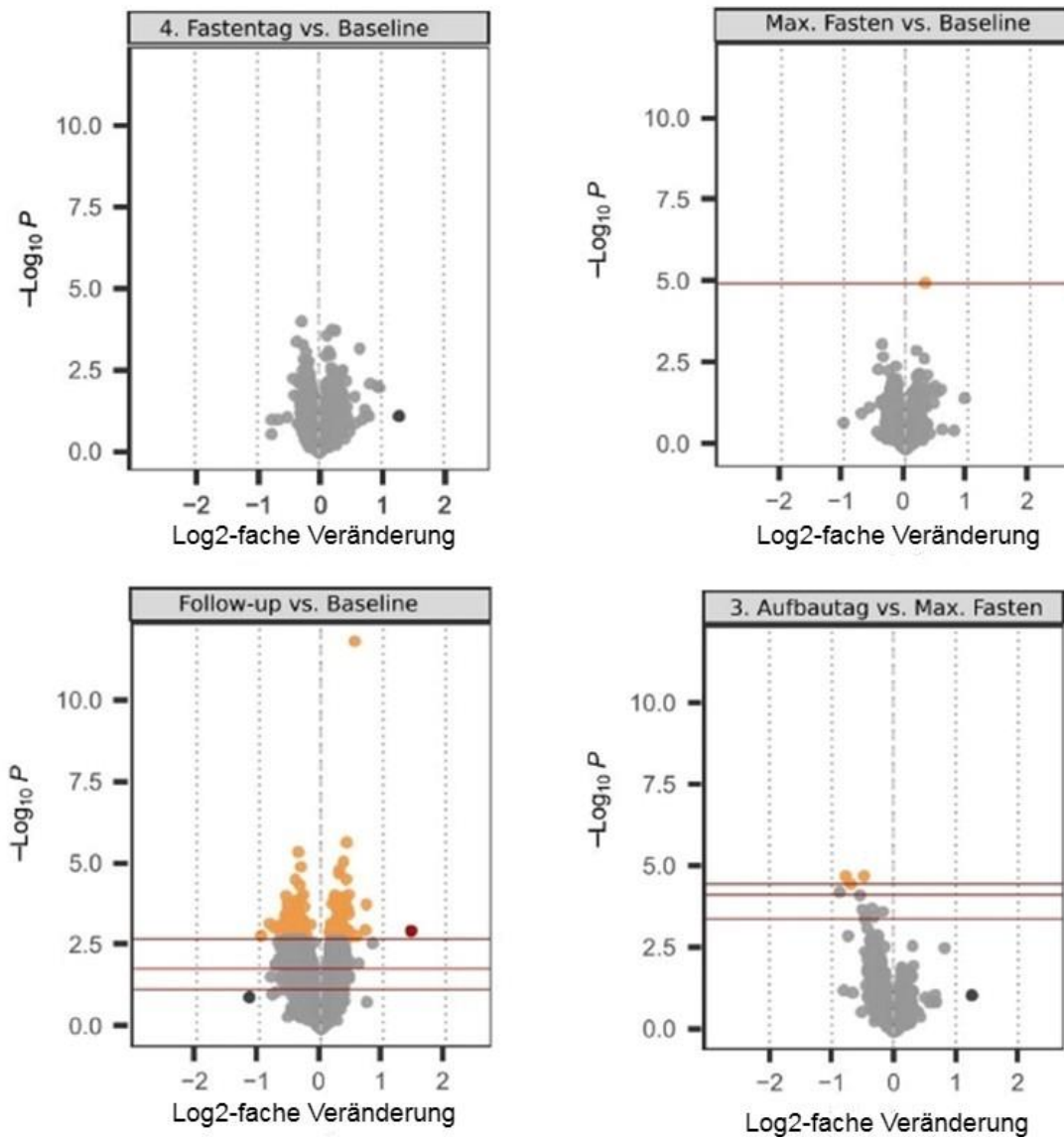
Tab. 6: Ergebnisse der Laborwerte. Medianwerte mit 25 %- bzw. 75 %-Perzentil. GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, HDL = High-Density-Lipoprotein, LDL = Low-Density-Lipoprotein, R-HOMA = Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance.

	Baseline	2. Fasten- tag	4. Fas- tentag	Max. Fas- ten	3. Auf- bau-tag	Follow- up	p-Wert
Ketone [mmol/l]	0,1 [0,0; 0,2]	1,35 [0,45; 1,83]	2,05 [1,45; 2,8]	3,2 [2,43; 3,73]	0,55 [0,3; 1,35]	0,3 [0,15; 0,9]	<0,0001
Harnsäure [mg/dl]	4,05 [3,28; 5,35]	5,4 [4,52; 5,85]	6,65 [5,9; 7,88]	7,4 [6,75; 9,1]	5,6 [4,48; 6,58]	4,1 [3,3; 5,1]	<0,0001
Natrium [mmol/l]	140,0 [138,8; 140,3]	136,5 [133,3; 138,0]	136,0 [134,0; 138,3]	136,0 [134,0; 138,5]	138,0 [137,0; 140,3]	140,0 [139,0; 140,0]	<0,0001
Kalium [mmol/l]	3,85 [3,6; 4,0]	4,05 [3,63; 4,18]	3,8 [3,7; 3,93]	3,7 [3,6; 3,95]	3,8 [3,68; 3,9]	3,8 [3,6; 4,1]	0,5686
Kreatinin [mg/dl]	0,78 [0,69; 0,9]	0,77 [0,68; 0,9]	0,83 [0,73; 0,97]	0,82 [0,71; 0,97]	0,86 [0,7; 0,96]	0,84 [0,7; 0,88]	0,2468
GFR [ml/min]	90,0 [81,5; 90,0]	90,0 [85,0; 90,0]	89,0 [77,5; 90,0]	90,0 [81,0; 90,0]	87,5 [76,5; 90,0]	90,0 [79,5; 90,0]	0,4751
ges. Cho- lesterin [mg/dl]	189,0 [158,8; 220,8]	181,5 [159,8; 231,5]	194,5 [164,5; 217,5]	201,0 [172,5; 223,5]	181,5 [148,0; 198,3]	163,0 [148,0; 185,0]	<0,0001
Triglyceride [mg/dl]	81,0 [63,25; 135,8]	91,0 [54,25; 119,3]	85,0 [62,75; 109,5]	85,0 [75,5; 92,5]	76,5 [57,0; 93,0]	81,0 [68,5; 113,5]	0,2698
HDL-Cho- lesterin [mg/dl]	58,00 [50,25; 73,75]	63,0 [49,25; 75,5]	56,5 [52,5; 71,5]	56,0 [50,5; 66,5]	56,0 [48,75; 70,25]	55,0 [49,5; 66,0]	0,1091
LDL-Cho- lesterin [mg/dl]	114,5 [86,75; 138,3]	112,5 [95,25; 134,8]	116,5 [94,5; 127,5]	114,0 [96,5; 133,0]	106,5 [84,25; 119,5]	92,0 [79,5; 102,0]	0,0006
Glukose [mg/dl]	80,5 [75,75; 86,25]	72,5 [65,25; 83,0]	65,5 [60,5; 73,0]	60,0 [54,0; 64,5]	80,0 [75,0; 86,0]	81,0 [76,0; 89,5]	<0,0001
Insulin [mU/l]	6,48 [4,8; 9,46]	4,33 [2,58; 7,11]	2,39 [1,48; 4,29]	2,68 [1,13; 4,28]	6,13 [4,0; 8,92]	6,31 [5,17; 8,94]	<0,0001

R-HOMA	1,3 [1,05; 1,8]	0,75 [0,43; 1,25]	0,45 [0,2; 0,8]	0,3 [0,15; 0,65]	1,2 [0,83; 1,75]	1,3 [1,0; 1,8]	<0,0001
---------------	--------------------	----------------------	--------------------	---------------------	------------------------	----------------------	-------------------

3.6 Proteom-Analyse

Zur Untersuchung des Proteoms wurde zunächst eine Volcano-Plot-Analyse durchgeführt (siehe Abb. 25). Diese ergab vereinzelte Proteine, die nach dem Fasten sowie nach der Aufbauphase gegenüber der Baseline signifikant hoch- bzw. herunterreguliert waren. Auffällig war die hohe Anzahl signifikant regulierter Proteine zum Zeitpunkt des Follow-ups nach einer Woche.



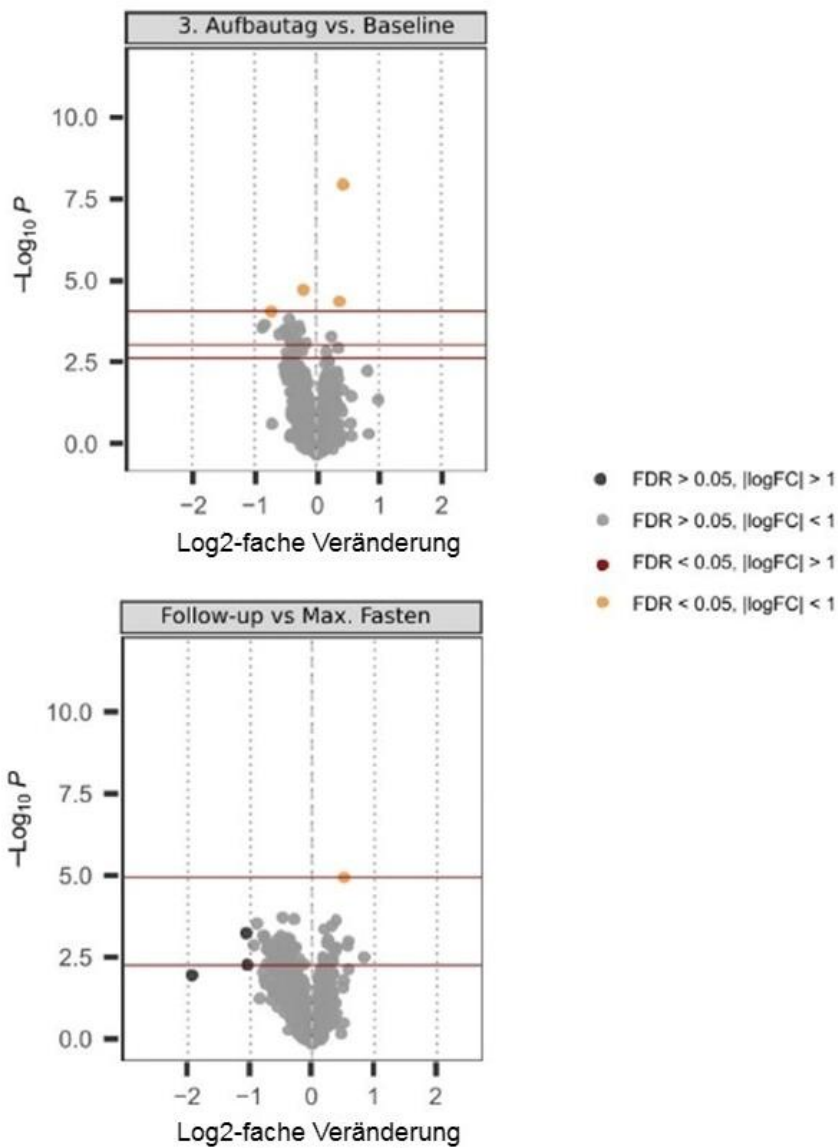


Abb. 25: Volcano-Plots der Proteomics-Daten. Zu sehen ist die Log2-fache Veränderung der Proteinmenge der verschiedenen Zeitpunkte im Vergleich zur Baseline sowie des 3. Wiederaufbautages und des Follow-Ups im Vergleich zum maximalen Fastenzeitpunkt. Auffallend ist insbesondere die große Menge an signifikant veränderten Proteinfaltungen zum Follow-Up Zeitpunkt im Vergleich zur Baseline. Proteine mit $\text{FDR} < 0,5$ orange und rot markiert. FDR = False Discovery Rate (Falscherkennungsrate).

Im nächsten Schritt wurden die Daten mithilfe des Online-Klassifikationssystem PANTHER (Thomas et al., 2022) hinsichtlich der beteiligten Signal- und Stoffwechselwege untersucht. Dabei zeigte sich insbesondere die Regulierung immunabhängiger Signalkaskaden. Das Heilfasten zeigte unter anderem einen signifikanten Einfluss auf die T- und B-Zellaktivierung sowie auf den Toll-Rezeptor-Signalweg. Zudem fand sich eine signifikante Veränderung von Signalkaskaden, die den Energiehaushalt der Zelle betreffen (z.B. Pyruvat-Metabolismus, Ubiquitin-Proteasom-Stoffwechsel, Apoptose). Interessant im Hinblick auf die Hypothese, ob Heilfasten als mögliche Therapieintervention bei psychischen Erkrankungen dienen kann, ist die Regulierung neurohormonaler Stoffwechselwege. Die Untersuchung ergab einen signifikanten Einfluss des Heilfastens auf den Dopamin- und Serotonin-Rezeptor-Signalweg. Des Weiteren fand sich eine Hochregulierung von Neuropeptiden mit schmerzhemmender Wirkung (Enkephaline, endogene Cannabinoide). Die folgenden drei Abbildungen (Abb. 26-31) listen die signifikant herunter- und hochregulierten Signalwege zum Zeitpunkt des maximalen Fastens gegenüber Baseline, dritter Aufbau-tag gegenüber Baseline und dritter Aufbau-tag gegenüber dem maximalen Fastenzeitpunkt auf.

Herunterregulierte Signalwege nach fünftägigem Heilfasten

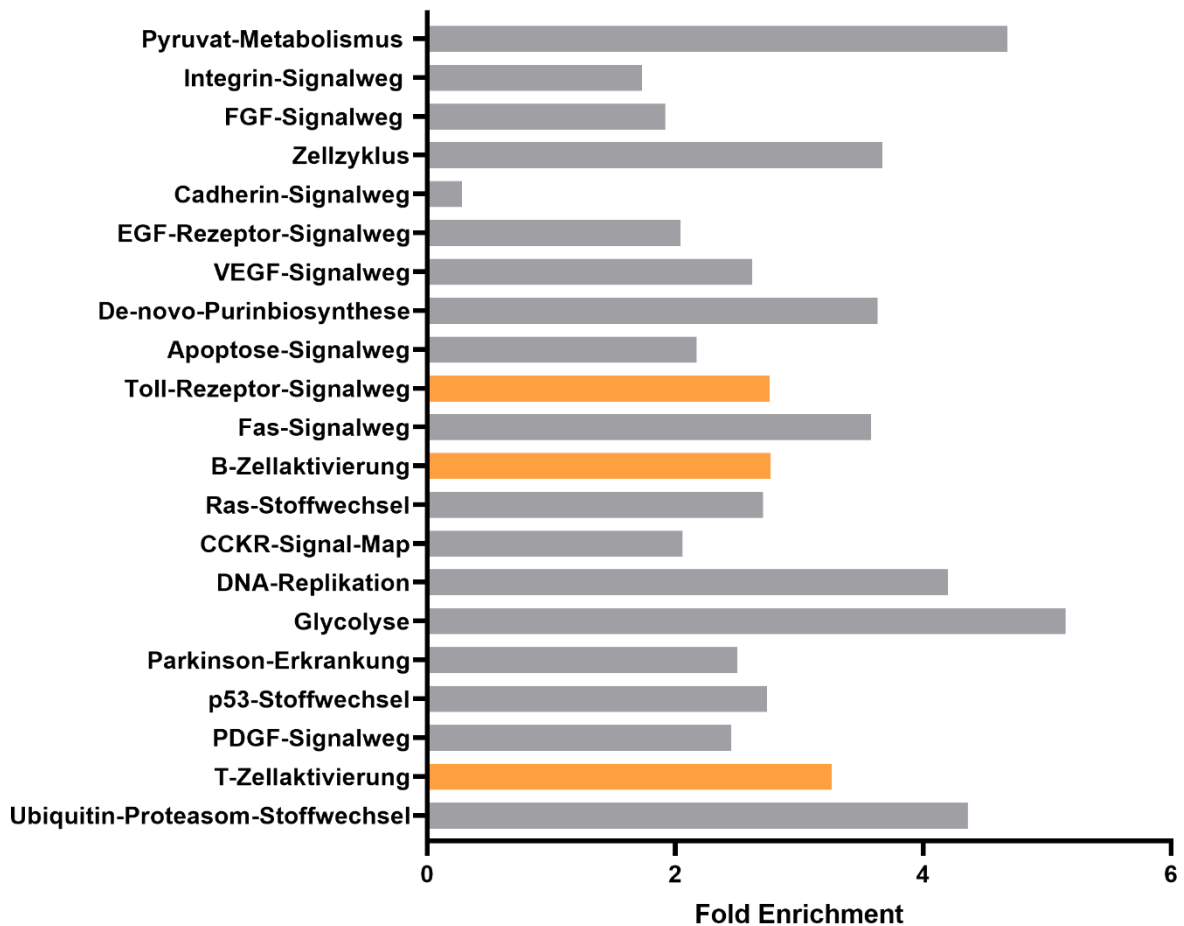


Abb. 26: Fold Enrichment der signifikant herunterregulierten Signalwege zum Zeitpunkt des maximalen Fastens, sortiert nach FDR-Wert mit aufsteigender Größe von unten nach oben. Farblich markiert sind die immunabhängigen Signalwege. FGF = Fibroblast Growth Factor, EGF = Epidermal Growth Factor, VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor, CCKR = Gastrin- und Cholezystokinin-Rezeptoren, DNA = Desoxyribonukleinsäure, PDGF = Platelet-Derived Growth Factor.

Hochregulierte Signalwege nach fünftägigem Heißfasten

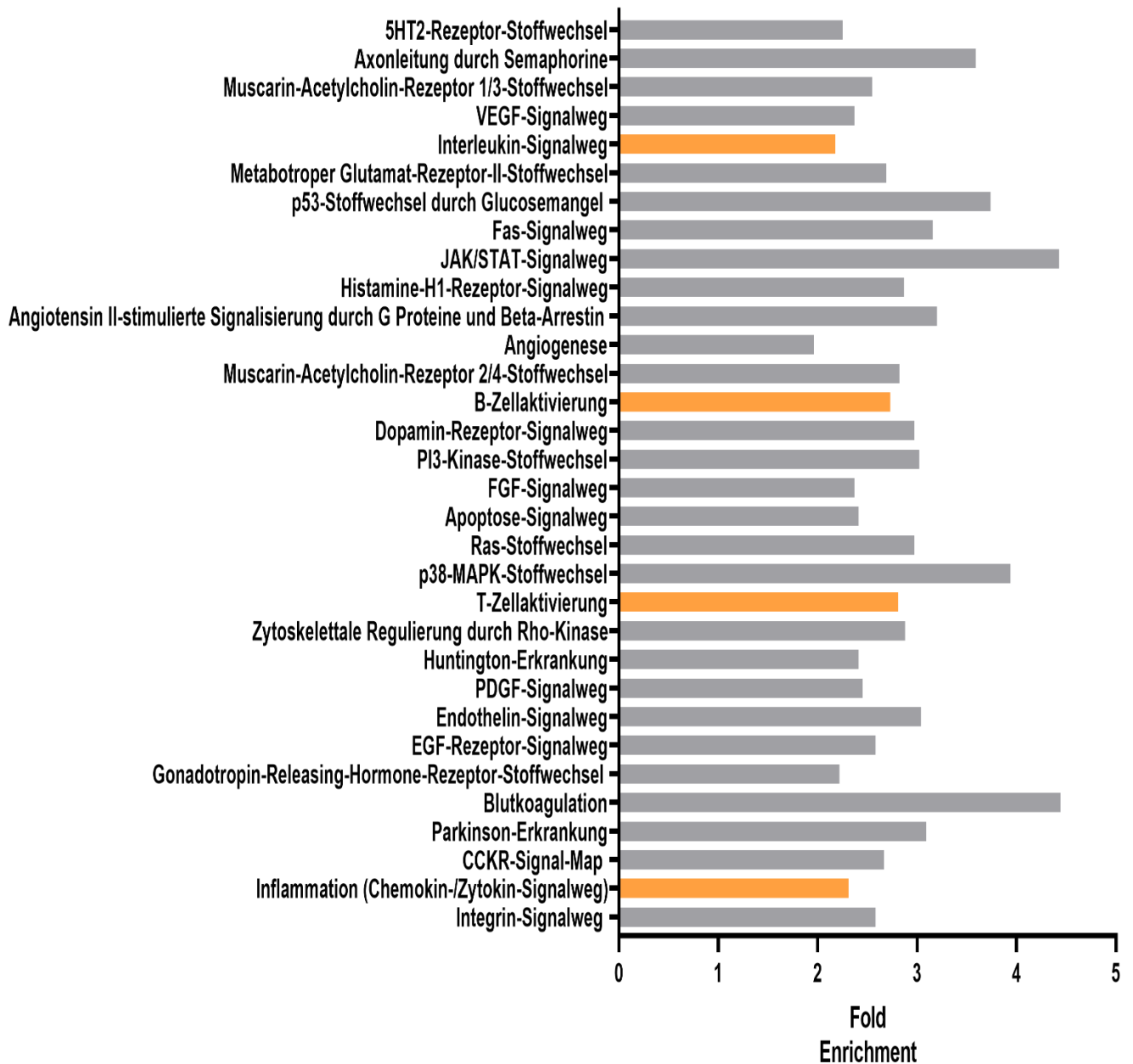


Abb. 27: Fold Enrichment der signifikant hochregulierten Signalwege zum Zeitpunkt des maximalen Fastens, sortiert nach FDR-Wert mit aufsteigender Größe von unten nach oben. Farblich markiert sind die immunabhängigen Signalwege. 5HT2 = 5-Hydroxytryptamin-2, VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor, JAK = Januskinase, STAT = Signal Transducers and Activators of Transcription, PI3 = Phosphoinositid-3, FGF = Fibroblast Growth Factor, MAPK = Mitogen-activated Protein Kinase PDGF = Platelet-Derived Growth Factor, EGF = Epidermal Growth Factor, CCKR = Gastrin- und Cholezystokinin-Rezeptoren, DNA = Desoxyribonukleinsäure.

Herunterregulierte Signalwege nach dreitägiger Aufbauphase

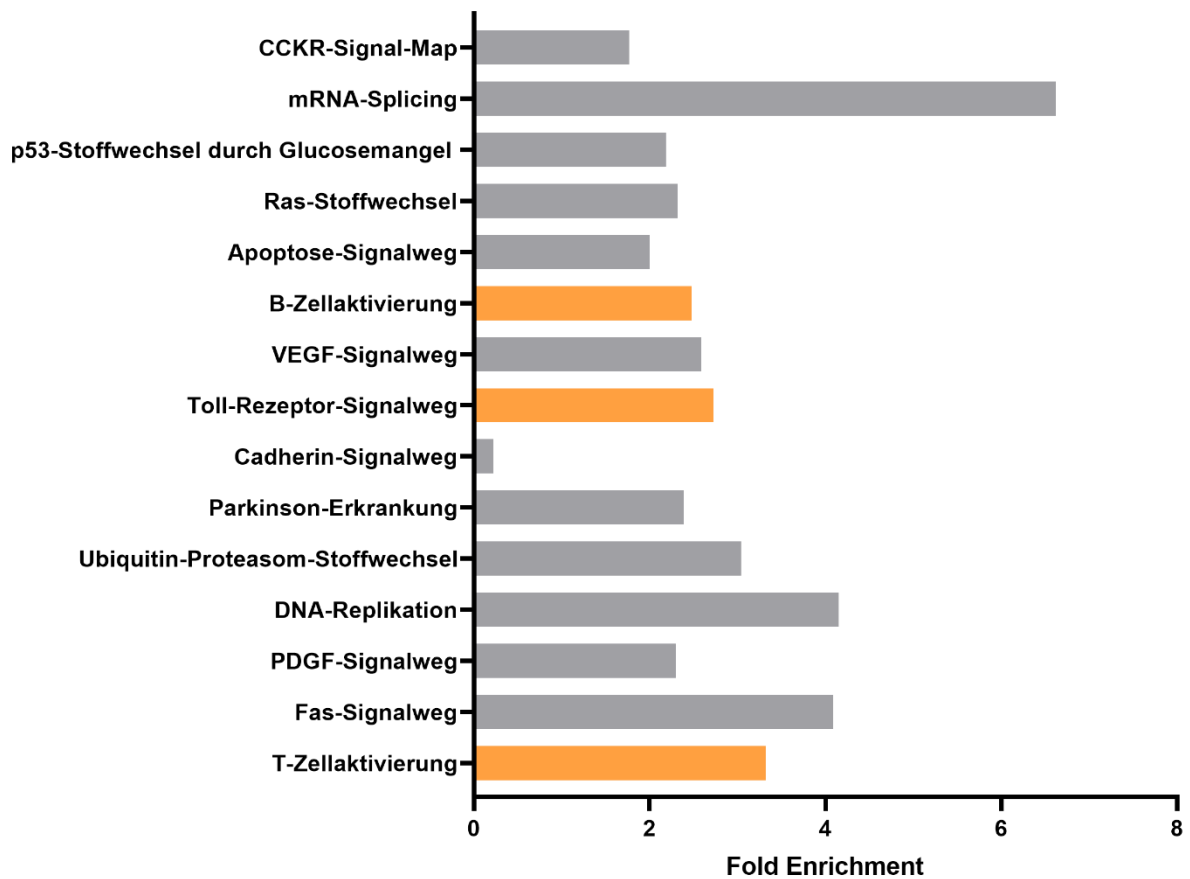


Abb. 28: Fold Enrichment der signifikant herunterregulierten Signalwege zum Zeitpunkt des dritten Aufbautages, sortiert nach FDR-Wert mit aufsteigender Größe von unten nach oben. Farblich markiert sind die immunabhängigen Signalwege. CCKR = Gastrin- und Cholezystokinin-Rezeptoren, mRNA = Messenger Ribonucleic Acid, VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor, DNA = Desoxyribonukleinsäure, PDGF = Platelet-Derived Growth Factor.

Hochregulierte Signalwege nach dreitägiger Aufbauphase

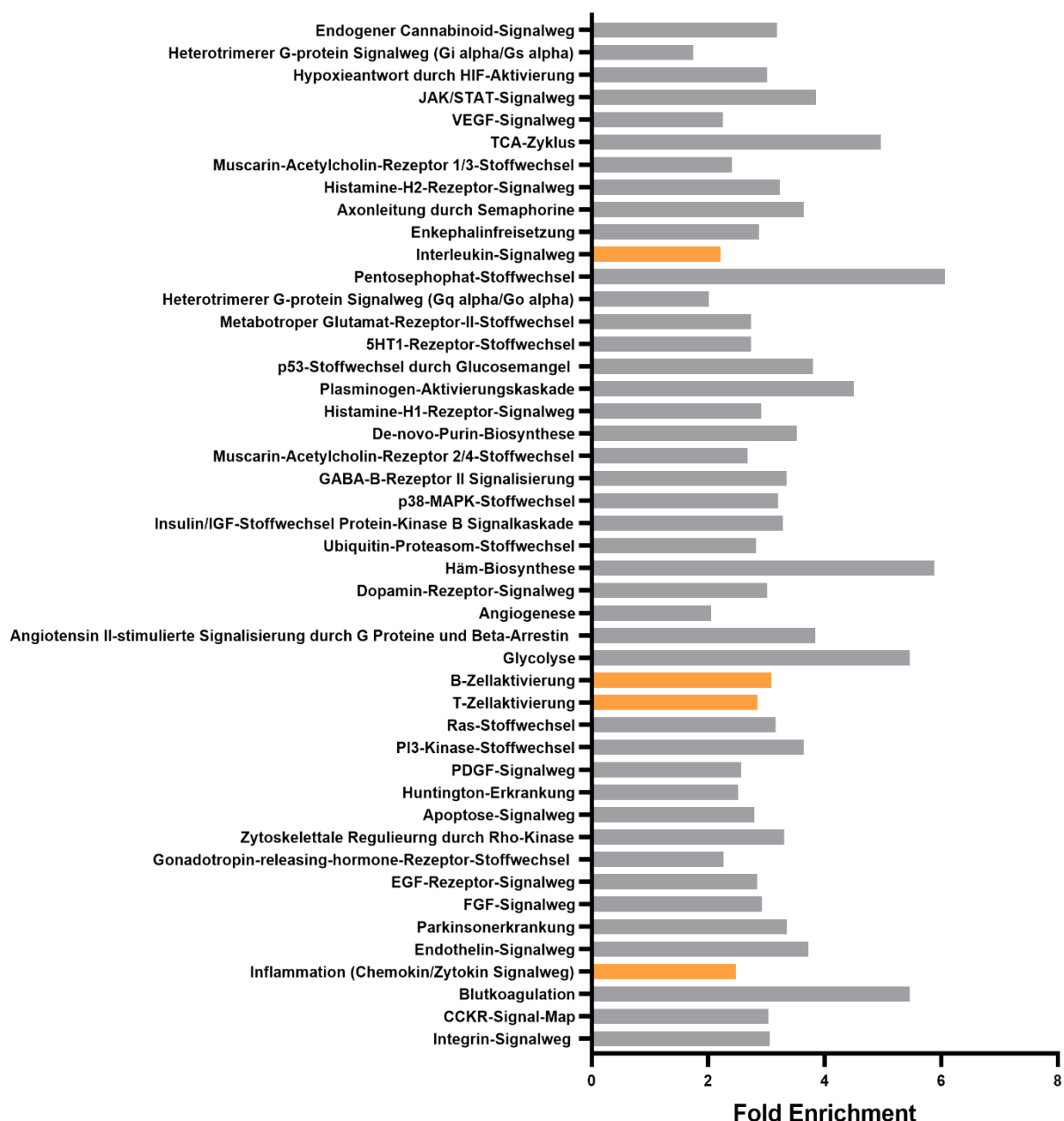


Abb. 29: Fold Enrichment der signifikant herunterregulierten (oben) sowie hochregulierten (unten) Signalwege zum Zeitpunkt des dritten Aufbautages, sortiert nach FDR-Wert mit aufsteigender Größe von unten nach oben. Farblich markiert sind die immunabhängigen Signalwege. HIF = Hypoxie-induzierter Faktor, JAK = Januskinase, STAT = Signal Transducers and Activators of Transcription, TCA = Citratzyklus, 5HT1 = 5-Hydroxytryptamin-1, GABA = Gamma-Aminobuttersäure, MAPK = Mitogen-activated Protein Kinase, PI3 = Phosphoinositid-3, PDGF = Platelet-Derived Growth Factor, EGF = Epidermal Growth Factor, FGF = Fibroblast Growth Factor, CCKR = Gastrin- und Cholezystokinin-Rezeptoren.

Herunterregulierte Signalwege Aufbauphase vs. Fastenphase

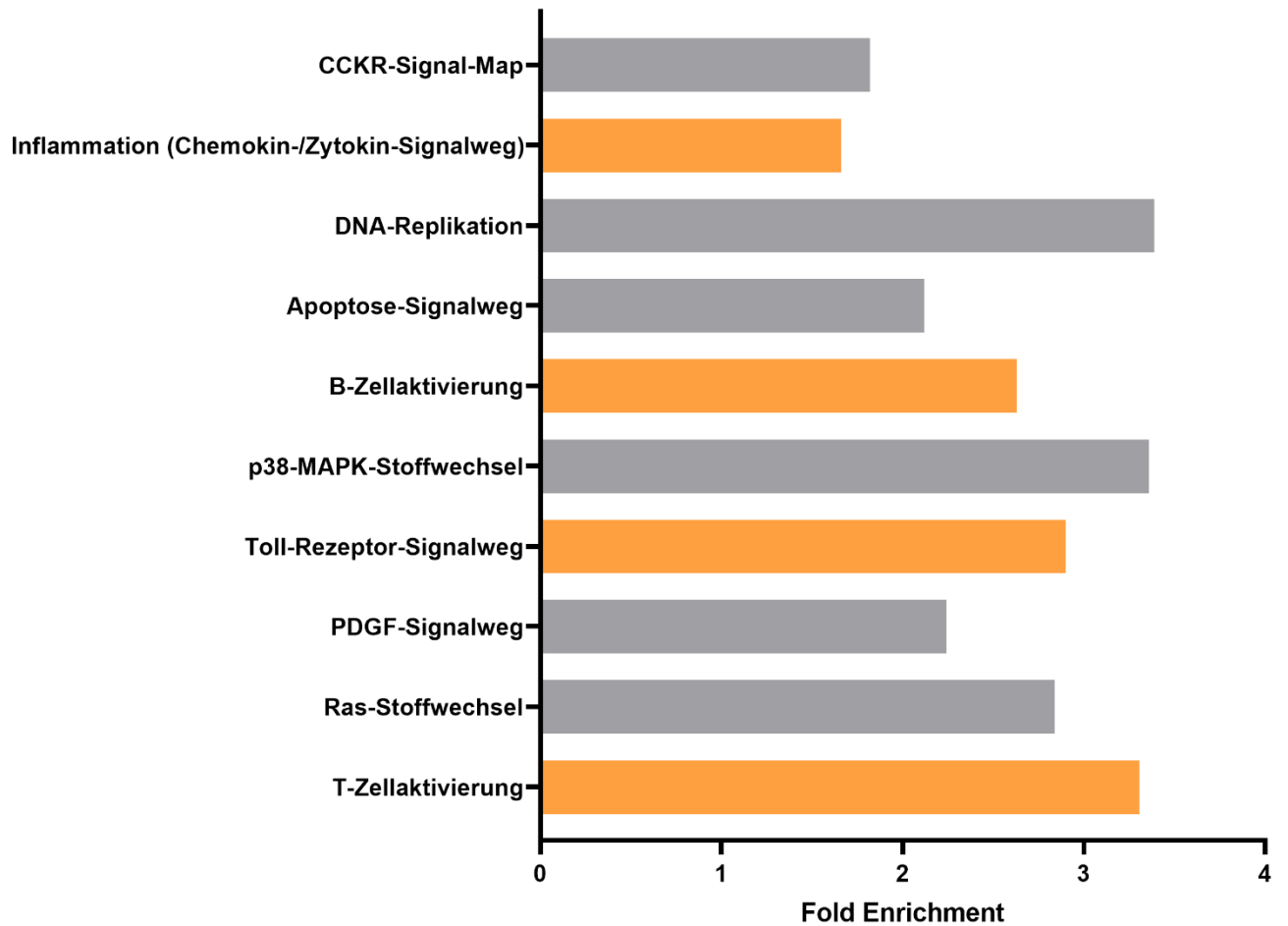


Abb. 30: Fold Enrichment der signifikant herunterregulierten Signalwege am dritten Aufbautag gegenüber zum maximalen Fasten, sortiert nach FDR-Wert mit aufsteigender Größe von unten nach oben. Farblich markiert sind die immunabhängigen Signalwege. CCKR = Gastrin- und Cholezystokinin-Rezeptoren, DNA = Desoxyribonukleinsäure, MAPK = Mitogen-activated Protein Kinase, PDGF = Platelet-Derived Growth Factor.

Hochregulierte Signalwege Aufbauphase vs. Fastenphase

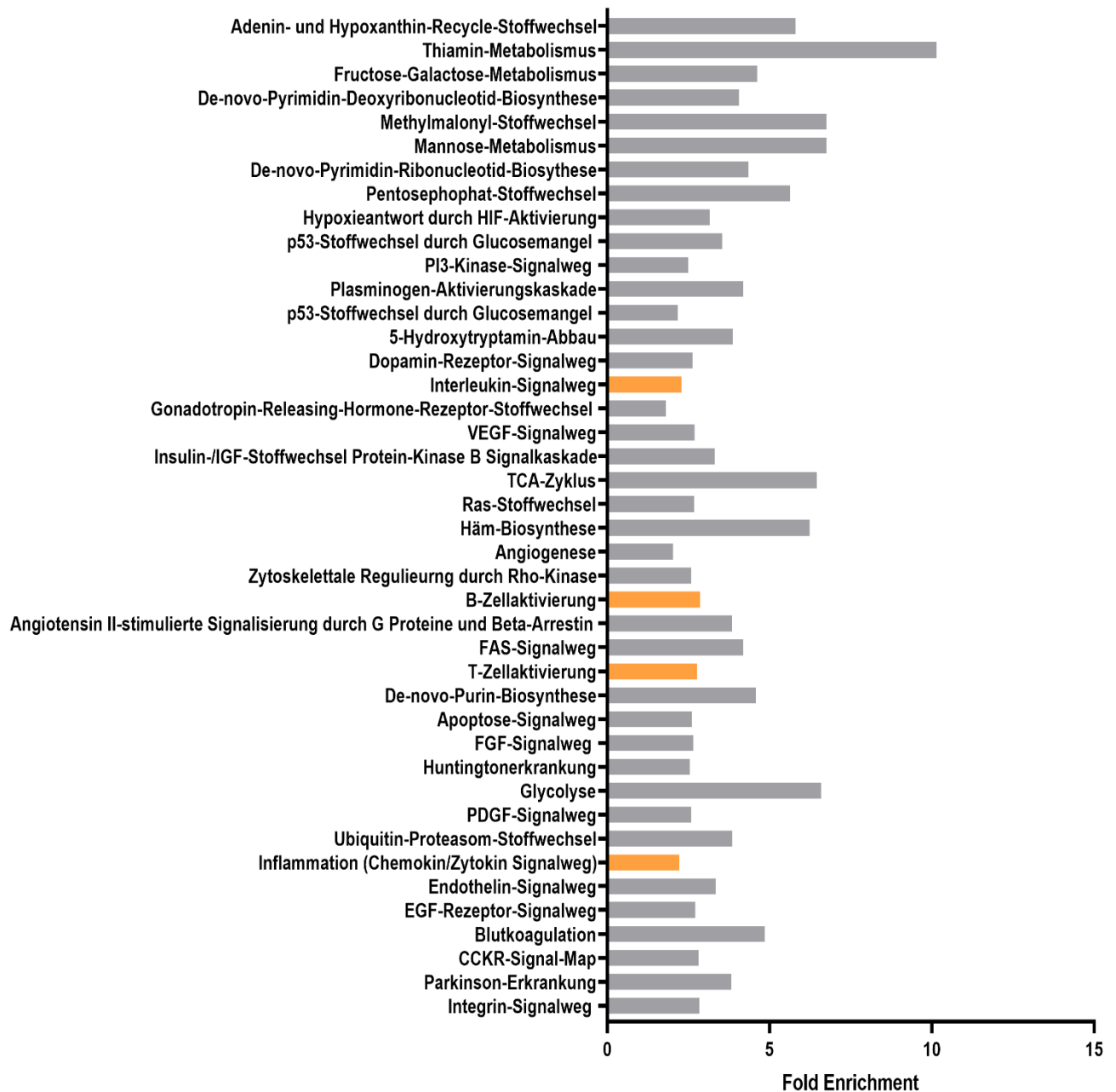


Abb. 31: Fold Enrichment der signifikant hochregulierten Signalwege am dritten Aufbautag gegenüber zum maximalen Fasten, sortiert nach FDR-Wert mit aufsteigender Größe von unten nach oben. Farblich markiert sind die immunabhängigen Signalwege. HIF = Hypoxie-induzierter Faktor, PI3 = Phosphoinositid-3, VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor, IGF = Insulin-like Growth Factor, TCA = Citratzyklus, FGF = Fibroblast Growth Factor, PDGF = Platelet-Derived Growth Factor, EGF = Epidermal Growth Factor, CCKR = Gastrin- und Cholezystokinin-Rezeptoren.

Bei genauerer Betrachtung der beteiligten Proteine zeigt sich im Hinblick auf die T-Zellaktivierung eine signifikante Abnahme des Toll-like-Rezeptors sowie des LAT- und HLA-DR-Proteins zum Zeitpunkt des Follow-ups im Vergleich zur Baseline. Auffallend ist, dass es bei allen drei Proteinen in den ersten vier Fastentagen zunächst zu einer Hochregulierung kam und anschließend erst zu einer deutlichen Abnahme der Proteinmenge (siehe Abb. 29, 30 und 31).

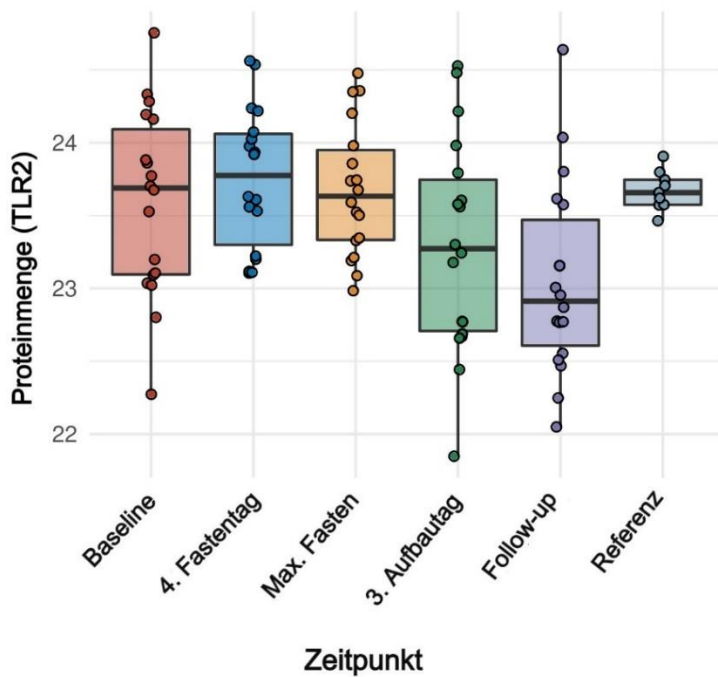


Abb. 32: Boxplots zum Verlauf der Proteinmenge des Toll-like-Rezeptor 2 (TLR2).

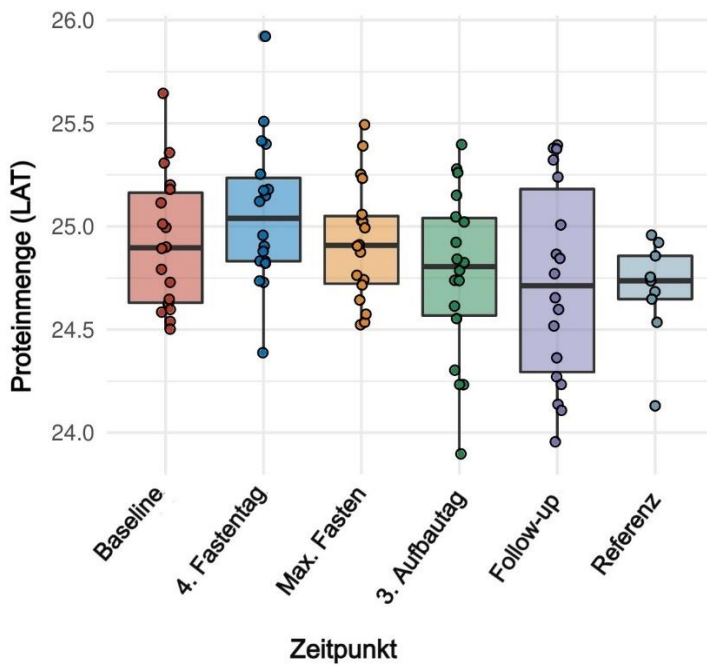


Abb. 33: Boxplots zum Verlauf der Proteinmenge des LAT-Proteins. LAT = Linker for Activation of T Cells.

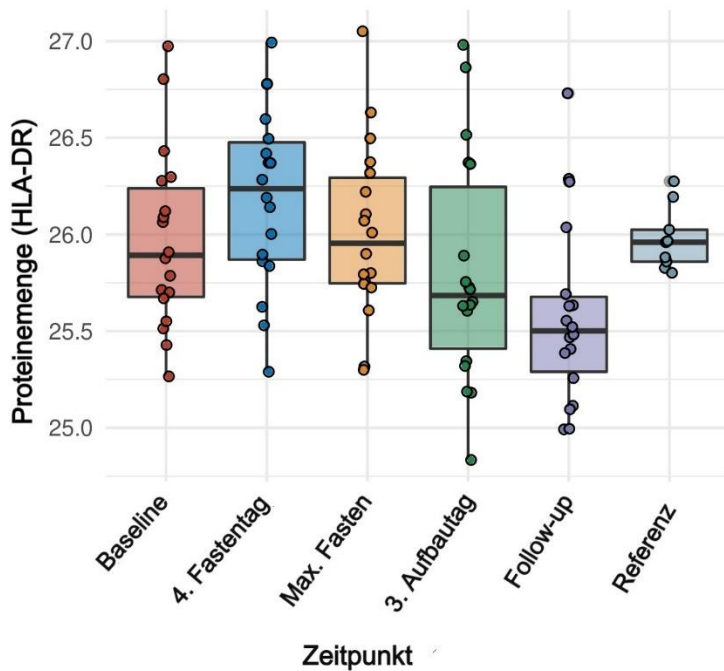


Abb. 34: Boxplots zum Verlauf der Proteinmenge des HLA-DR-Proteins. HLA-DR = Major Histocompatibility Complex, Class II, DR alpha.

4. Diskussion

Psychische Erkrankungen stellen bis heute eine große Herausforderung im klinischen Alltag dar. Aufgrund der noch nicht vollständig geklärten Ätiologie sind die Therapiemöglichkeiten beschränkt und oftmals nicht zielführend. Dies führt häufig zu Rezidiven oder gar zu Nicht-Ansprechen. Zudem sind die meisten Medikamente mit vielen, die Lebensqualität einschränkenden und zum Teil krankheitsfördernden Nebenwirkungen behaftet (Deutsches Ärzteblatt, 2005; Khawam et al., 2006; Rognoni et al., 2021).

Um mögliche Therapiealternativen bieten zu können, werden mehrere zugrundeliegende Pathomechanismen untersucht. Dabei rücken immer häufiger immunologische sowie immunmetabolische Ursachen in den Fokus, die die Homöostase beeinträchtigen. Um diese Homöostase wiederherzustellen, scheint Ernährung ein wichtiger Faktor zu sein. Dazu besteht neben einer Ernährungsumstellung auch die Möglichkeit von Fasteninterventionen.

In der Literatur wurde bereits der positive Effekt des Heilfastens im Hinblick auf somatische Erkrankungen beschrieben (Ho et al., 2015; Jensen et al., 2016; Kjeldsen-Kragh et al., 1991; Michalsen, 2021; Zubrzycki et al., 2018). Daneben zeigte sich jedoch auch ein nicht zu vernachlässigender Effekt auf die Psyche (Fond et al., 2013; Toledo et al., 2019). Daher war das Ziel der vorliegenden Arbeit, neben den klinischen Effekten des Heilfastens die Auswirkungen auf psychischer Ebene zu untersuchen. Besonderes Augenmerk wurde zudem auf Veränderungen proteinabhängiger Signalwege gelegt.

4.1 Psychologische Parameter und subjektive Symptome

Die Fragebögen zum Thema Selbstwirksamkeit (ASKU), Achtsamkeit (MAAS) und Lebensqualität (WHO) zeigten auch nach Berücksichtigung von Faktoren wie Geschlecht, Alter, Ernährungsgewohnheiten oder Ausgangsgewicht keine signifikanten Unterschiede, wobei ein leicht zunehmender Trend bezüglich der Lebensqualität vorlag. Die Befragung hinsichtlich depressiver Symptome sowie Angststörungen mithilfe des HADS-Fragebogens ergab ebenfalls keine signifikanten Veränderungen, bei den weiblichen Probanden konnte jedoch ein leicht abnehmender Trend nachgewiesen werden. In der Literatur wird schon seit Langem die stimmungsaufhellende Wirkung des Fastens postuliert. Sehr frühe

In-vivo-Studien konnten bereits zeigen, dass Nahrungsentzug zu einer erhöhten Tryptophanverfügbarkeit führt und eine gesteigerte Serotoninsynthese bewirken kann (Fuenmayor und Garcia, 1984; Curzon et al., 1972; Kantak et al., 1978). Dieser Effekt konnte in einigen Studien bereits nach 24 Stunden Fasten festgestellt werden, mit einem steigenden Effekt nach 48 bzw. 72 Stunden.

Dieser Sachverhalt spiegelt sich in unseren Daten zur Proteom-Analyse wider, wo eine Hochregulierung vom Serotonin- und Dopamin-Stoffwechsel nachgewiesen werden konnte. Berthelot et al. (2021) konnte außerdem in einer Metaanalyse einen positiven Effekt speziell vom Fasten im islamischen Ramadan auf Stress, Angst und Depression feststellen. Dabei muss jedoch auch angemerkt werden, dass beim Ramadanfasten der spirituelle Part eine große Rolle spielt und ebenfalls zu den beschriebenen Effekten beitragen kann. Andere Lifestyle-Änderungen während dem Ramadan, wie der Rauchverzicht sowie eine häufig einhergehende verminderte Schlafdauer, können ebenfalls eine Rolle gespielt haben.

Eine mögliche Erklärung für den Unterschied der Ergebnisse zwischen Männern und Frauen sind Veränderungen in der Stimmungslage, die abhängig vom weiblichen Zyklus und der damit einhergehenden Hormonschwankungen sind. Diese können neben körperlichen Symptomen auch psychische Effekte wie depressive Symptome und negative Emotionen verursachen (Farage et al., 2008). Vor diesem Hintergrund wäre auch die breite Streuung der Ergebnisse bei den weiblichen Probanden nachvollziehbar. Da in der vorliegenden Studie keine genauen Daten zum Zyklus sowie der Einnahme von oralen Kontrazeptiva erhoben wurden, sind die Effekte durch Hormonschwankungen im Rahmen des Zyklus nicht genauer beurteilbar.

Der PSS-Fragebogen zum empfundenen Stressspiegel ergab eine leicht signifikante Abnahme bei den männlichen Probanden. Insgesamt ist der gemessene Effekt jedoch sehr gering. Da die medianen Werte aller Probanden über den gesamten erfassten Zeitraum über dem Referenzwert lagen, ist der geringe Effekt nicht durch niedrige Ausgangswerte zu erklären. Zu beachten ist auch, dass das Fasten zu Beginn einen Anstieg an Stresshormonen verursacht, sodass sich ein positiver Effekt möglicherweise erst einige Wochen später zeigt (Nakamura et al., 2016). Da in der vorliegenden Studie der PSS-Fragebogen nur bis zum Follow-up nach einer Woche erhoben wurde, sind langfristige Auswirkungen

auf das Stressempfinden nicht genauer nachvollziehbar. In einer Studie von Jeitler et al. (2022) fand sich nach 12 sowie 24 Wochen eine deutlich signifikante Abnahme des PSS-Scores. Hier wurden neben einer fünftägigen Fastenintervention auch Lifestyleveränderungen wie Ausdauersport, Yoga und Meditation durchgeführt, was durch eine 10-wöchige Begleitung mit Kochkursen und Seminaren zu vegetarisch mediterranem Essen begleitet wurde. Dieser stressreduzierende Effekt konnte auch in Studien zum Ramadanfasten beobachtet werden, wo neben dem Fasten selbst ebenfalls Lifestyle-Modifikationen wie Rauchverzicht und der Fokus auf Achtsamkeit und Spiritualität eine wichtige Rolle spielen (Erdem, 2018; Koushali et al, 2013). Somit scheinen Lifestyleveränderungen eine sinnvolle Ergänzung zur Fastenintervention zu sein und können den gewünschten Effekt der Stressreduzierung verstärken.

Das zu Beginn des Fastens angestiegene Müdigkeitsempfinden ist für das Fasten typisch und mit dem plötzlichen Nahrungsentzug zu erklären. Angesichts dessen ist auch die leichte Abnahme der positiven Stimmung im ASTS-Fragebogen in den ersten Fastentagen nachvollziehbar. Diese Effekte heben sich im Laufe des Fastens, wie auch in der vorliegenden Studie, nach einigen Tagen wieder auf. Dieser Sachverhalt kann in Bezug auf depressive Erkrankungen, wo Müdigkeit und Antriebslosigkeit zu den somatischen Symptomen gehört, als kritisch angesehen werden. Patienten müssen in diesem Fall über den vorübergehenden Effekt aufgeklärt werden, um ein Abbrechen des Fastens zu verhindern.

Interessanterweise fand sich in unseren Untersuchungen eine Reduktion der zu Beginn des Fastens vorliegenden Kopfschmerzen. Meist wird ein Auftreten oder eine Intensivierung von Kopfschmerzen zu Beginn einer Fastenintervention, insbesondere bei zusätzlichem Verzicht auf Flüssigkeit wie beim Ramadanfasten, verzeichnet (Torelli und Manzoni, 2010). Eventuell könnte die Empfehlung, beim Buchinger Heilfasten ausreichend zu trinken sowie entspannungsfördernde Kräutertees einzunehmen, diesen Effekt erklären. Zudem konnte in den Proteomics-Daten eine Hochregulierung der Enkephalin- und endogenen Opioid-Freisetzung nachgewiesen werden, was ebenfalls eine Ursache für den schmerzsenkenden Effekt darstellen könnte. Analgetische Effekte durch eine eingeschränkte Kalorienzufuhr wurden zudem bereits in Tierversuchen beschrieben (Hargraves und Hentall, 2005). De los Santos-Arteaga et al. (2003) führt diese Effekte ebenfalls

auf eine Aktivierung des Kappa-Opiod-Systems zurück. Da keine Medikamentenbefragung während der Studienlaufzeit stattfand, ist ein Ausschluss der Einnahme von Analgetika nicht ganz sicher auszuschließen. Dennoch sind insgesamt in der Literatur mehrere Hinweise auf den Einfluss des Fastens auf Nozizeption und Schmerzwahrnehmung vorhanden und sind insbesondere im Hinblick auf die nicht zu vernachlässigende Prävalenz von psychischen Störungen bei chronischen Schmerzpatienten wichtig festzuhalten (Hooten, 2016).

Entgegen häufigen Beobachtungen in der Literatur fand sich in unserer Studie kein Auftreten von Verdauungsbeschwerden oder Schlafproblemen (Toledo et al., 2019). Auch sonstige schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht verzeichnet. Es kam bei keinem der Probanden zu einem Abbruch der Fastenintervention.

4.2 Klinische Parameter

In der vorliegenden Studie bewirkte das Fasten einen Gewichtsverlust, der sich mit Angaben aus der Literatur deckt. Toledo et al. (2019) konnte nach einer fünftägigen Heilfastenintervention nach Buchinger eine Gewichtsreduktion von 3,2 kg (4,04 %) bei einem Ausgangsgewicht von $79,3 \pm 0,8$ kg feststellen. Dabei wurden auch Fastenzeiträume von 10, 15 und 20 Tagen untersucht und mit steigender Fastendauer eine höhere Gewichtsreduktion nachgewiesen. Anzumerken ist ein deutlich geringeres Ausgangsgewicht in unserer Studienkohorte als in der Literatur. Ebenso der abdominelle Umfang zeigte in unserer Kohorte eine ähnlich hohe Abnahme wie in der Studie von Toledo et al. (2019), bei der eine Abnahme von $4,6 \pm 0,1$ cm nach fünf Tagen verzeichnet werden konnte. Interessanterweise wies unsere Probandenkohorte nicht nur während dem Fasten, sondern auch während der Aufbauphase eine weitere Reduktion des Bauchumfangs auf. Dies könnte mit der schrittweisen Einführung der Nahrung erklärt werden, wodurch auch nach der Fastenintervention weiterhin eine niedrigere Kalorienzufuhr als der Grundumsatz vorlag. Im Vergleich zur Literatur zeigte unsere Untersuchung nur einen geringfügigen Effekt auf Puls und Blutdruck. Der gemessene Blutdruck zu Beginn der Studie lag laut ESC-Guidelines (*European Society of Cardiology*) im optimalen Bereich (Williams et al., 2018). Somit könnte dies einer der Gründe sein, dass die vorliegende Studie keine signifikanten Ver-

änderungen erzielte. Zur Evaluation des Heilfastens als therapeutischer Einsatz bei arterieller Hypertonie wurden bereits einige Studien durchgeführt, die eine signifikante Verbesserung zeigen konnten (Goldhamer et al., 2001; Grundler et al., 2020). Grundler et al. (2020) konnte zudem aufzeigen, dass bei weiblichen Probanden mit einem Blutdruck von unter 100/60 mmHg eine Normalisierung durch das Fasten erzielt werden konnte. Des Weiteren konnte, wie bei unserer Untersuchung auch, keine Veränderung bei Probanden mit einem normalen Blutdruck von etwa 110/70 mmHg festgestellt werden. Somit kann festgehalten werden, dass das Heilfasten als zusätzliche Therapiemöglichkeit für eine arterielle Hypertension in Frage kommt. Bei normo- bzw. hypotensiven Menschen konnten keine hypotensiven Entgleisungen verzeichnet werden, was für die Verträglichkeit einer Fastenintervention spricht.

Das Heilfasten bewirkte eine signifikante Abnahme des Körperfettes während der Fastentage sowie über die Fastenintervention hinaus. Im Vergleich dazu waren die anderen untersuchten Werte in der Bioimpedanzanalyse (Magermasse, BCM, ECM, Körperwasser) zum Follow-up nahezu wieder auf dem Ausgangslevel. Demnach kann geschlussfolgert werden, dass in unserer Studie der Gewichtsverlust durch das Fasten nicht auf einen Verlust an Muskelmasse zurückzuführen ist, sondern den erwünschten Effekt eines Fettverlustes bewirkt hat. Da das Fettgewebe an der Produktion zahlreicher Peptide beteiligt ist, u.a. auch pro-inflammatorische Proteine wie IL-6, TNF-alpha und Toll-like-Rezeptoren, könnte der anti-inflammatorische Effekt des Heilfastens unter anderem durch die Abnahme des Körperfettanteils erklärt werden (Trujillo und Scherer, 2008).

Der Phasenwinkel zeigte über den Verlauf gesehen eine leicht signifikante Abnahme. Da der Phasenwinkel abhängig von der Ernährung und sportlichen Aktivität ist und bei Malnutrition und Katabolie abnimmt, ist die Abnahme des Phasenwinkels in unserer Studie mit dem Nahrungsentzug während dem Fasten zu vereinbaren. Andererseits sind laut Literaturangaben tägliche Schwankungen von etwa 0,2 Grad abhängig vom Wassergehalt des Körpers physiologisch, sodass die Veränderung des Phasenwinkels auch als tagesabhängige Schwankung angesehen werden kann (Data Input GmbH, 2005). Die Werte des Phasenwinkels sind zudem abhängig von Geschlecht und Alter (Bosy-Westphal et al., 2006). Bezüglich Referenzwerte existieren unterschiedliche Angaben in der Literatur,

sodass keine exakte Evaluierung unserer Werte durchgeführt werden kann. Jedoch lässt sich zumindest aussagen, dass die Werte sich nicht in einem pathologisch erniedrigten Bereich befanden (Barbosa-Silva et al., 2005; Bosy-Westphal et al., 2006; Siddiqui et al., 2016).

Wie zu erwarten, stiegen die Ketonwerte im Blut an und befanden sich nach fünf Tagen Fasten auf einem Niveau, der für einen ketogenen Stoffwechsellzustand spricht. Dieser Wechsel der metabolischen Situation, bei der anstelle von Glukose Ketonkörper als Energiequelle dienen, wird mit positiven Effekten auf die Gehirnfunktion sowie einer höheren Resilienz in Verbindung gebracht (Mattson et al., 2018). Als weiteren Effekt konnte eine Erhöhung der Harnsäurewerte verzeichnet werden, was mit der Inhibition der Ausscheidung durch die Ketose erklärt wird. Dies ist wichtig zu beachten, falls eine Gichtkrankung vorliegt, da der akute Anstieg der Harnsäure zu einem Gichtanfall führen kann und bei Patienten mit metabolischem Syndrom eine häufige Komorbidität ist (Maclachlan und Rodnan, 1967; Reuss-Borst, 2021).

Die signifikante Abnahme des Natriumwertes bis zum maximalen Fastenzeitpunkt kann zum einen auf die hohe Flüssigkeitsaufnahme beruhen, die während der Fastenintervention empfohlen wird. Zudem stimuliert Insulin laut Kolanowski (1981) die Natriumaufnahme über die Nieren, sodass die Insulinabnahme durch das Fasten eine erhöhte renale Natriumausscheidung bedingen kann. Dieser Effekt sollte vor allem bei Patienten mit Hyponatriämie, z.B. aufgrund von Medikamenteneinnahme oder Vorerkrankungen wie der Herzinsuffizienz, bedacht werden. Auch bei chronischem Alkoholismus, was häufig eine Komorbidität bei psychischen Erkrankungen darstellt, ist eine Hyponatriämie häufig anzutreffen (Baj et al., 2020; Stephen Rich und Martin, 2014). Bei normwertigen Befunden ist jedoch, wie in der Studie vorliegend, von keiner Induktion einer symptomatischen Hyponatriämie auszugehen.

Durch das Fasten kam es zu einer signifikanten Reduktion der Cholesterinwerte, die auch eine Woche nach dem Fasten weiterhin zunahm. Der Triglyceridwert hingegen zeigte über den gesamten Zeitraum keine signifikante Veränderung. Triglyceride und insbesondere

das LDL-Cholesterin gelten als Risikofaktoren für eine Atherosklerose und damit einhergehende Folgeerkrankungen wie bspw. die koronare Herzkrankheit oder die peripher arterielle Verschlusskrankheit (Balling et al., 2023; Esan und Wierzbicki, 2021; Toth, 2016). Grundler et al. (2021) konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion der Lipidwerte in einer 14-tägigen Fastenintervention feststellen. Im Gegensatz zu unserer Studie fand sich bei Grundler et al. (2021) jedoch erst nach 14 Tagen Fasten eine signifikante Veränderung der LDL-Cholesterinwerte. Zudem fanden sich bereits nach 7 Tagen Fasten eine signifikante Senkung der Triglyceridwerte. Dies legt die Vermutung nahe, dass einige Lipidwerte erst nach einer längeren Fastendauer signifikante Veränderungen zeigen. Insgesamt kann jedoch geschlussfolgert werden, dass bereits eine kurze Fastenintervention von fünf Tagen einen positiven Effekt auf den Lipidstoffwechsel bewirkt und sowohl für Gesunde zur Prävention als auch zur Therapie einer Hyperlipidämie dienen kann.

Der Insulin- und Glukosewert sowie der R-HOMA-Index zeigten alle eine signifikante Reduktion während der fünf Fastentage, anschließend stiegen die Werte wieder an. Der R-HOMA-Index zeigte eine prozentuale Reduktion von 77 %. Dies ist eine deutlich höhere Reduktion als in der Studie von Stange et al. (2013), in der bei Probanden ohne Diabetes eine Senkung des R-HOMA-Indexes von 23 % verzeichnet wurde. In der Nachuntersuchung wurde hingegen ein Wiederanstieg festgestellt und stimmt mit den Ergebnissen unserer Studie überein. Daher ist zumindest ein kurzfristiger positiver Einfluss auf eine diabetische Erkrankung anzunehmen. Stange et al. (2013) untersuchte ebenfalls Patienten mit Diabetes Typ 2 während einer 7- bis 18-tägigen Fastenzeit, wobei sich eine prozentuale Reduktion des R-HOMA um bis zu 38 % zeigte, jedoch ebenfalls mit Wiederanstieg im Follow-up. Dennoch konnte in der Nachuntersuchung an Tag 80 eine Verbesserung des Wertes bei 20 % der Patienten mit Diabetes nachgewiesen werden, sodass zumindest einige Probanden auch langfristig von einer Fastenintervention profitieren können. Im Hinblick auf die starke Assoziation zwischen Depression und Diabetes ist somit auch eine Verbesserung depressiver Symptome möglich.

4.3 Veränderungen proteinabhängiger Signalkaskaden

Es konnte ein deutlicher Einfluss des Heilfastens auf immunabhängige Signalwege sowohl während dem Fasten, in der Aufbauphase als auch in der Nachuntersuchung

(Follow-up nach einer Woche) nachgewiesen werden. Insbesondere zeigte sich bei genauerer Betrachtung einzelner Proteine, dass entzündliche Prozesse herunterreguliert wurden. Darunter fanden sich z.B. Proteine zur Aktivierung der T-Zell-Immunantwort. Dieser Effekt der reduzierten CD4+-T-Zellantwort durch Fasten konnte in einer RNA-Sequenzierungs-Analyse von PBMCs durch Han et al. (2020) bestätigt werden und wurde auf eine Regulierung der FOXO4- und FKBP5-Level zurückgeführt. Da in unsere Studie lediglich eine Nachuntersuchung eine Woche nach dem Fasten durchgeführt wurde, ist die Dauer des anti-entzündlichen Effektes nicht vollständig beurteilbar. Dass sich sowohl eine Herunter- als auch Hochregulierung von immunabhängigen Signalwegen findet, lässt sich eventuell mit der Verbesserung der Immunsystemfunktion und der gleichzeitigen Reduzierung von chronischer Inflammation erklären. Hinweise dafür finden sich in einer Untersuchung der Transkriptomik und Proteomik von CD45+-Leukozyten nach 72 Stunden Fasten, wo sich eine erhöhte autophagische Aktivität sowie eine reduzierte Apoptose zeigte und somit für eine erhöhte Leukozytenverfügbarkeit spricht. Zudem fanden sich eine gesteigerte Degranulation neutrophiler Granulozyten, die für eine gesteigerte Immunkompetenz sprechen (Qian et al., 2021). Somit scheint das Fasten sowohl eine Immunsystem-fördernde und gleichzeitig anti-inflammatorische Wirkung zu haben. Aufgrund der engen Wechselwirkung zwischen psychischen Erkrankungen und dem Immunsystem sind die herunterregulierenden Effekte des Heilfastens auf pro-inflammatorische Signalwege vielversprechend im Hinblick auf eine neue Behandlungsmöglichkeit insbesondere für Patienten, die Komorbiditäten mit entzündlicher Ursache aufweisen. Zudem kann es auch für psychiatrische Patienten mit Rezidiven, Nicht-Ansprechen auf herkömmliche Medikamente oder zu starken Nebenwirkungen durch die medikamentöse Therapie eine Alternative darstellen.

Neben den Effekten auf immunabhängige Signalwege hat Fasten bzw. eine eingeschränkte Kalorienzufuhr Einflüsse auf zahlreiche weitere Stoffwechselwege. Unter anderem wird die Glykolyse herunterreguliert, was aufgrund der fehlenden Zufuhr von Kohlenhydraten ein zu erwartender Effekt ist. Dies zeigte sich nicht nur in unserer Proteomik-Analyse, sondern konnte auch durch eine transkriptomische Untersuchung von menschlichem Fettgewebe nach 26-stündigem Fasten gezeigt werden (Defour et al., 2020). Defour et al. konnten zudem eine herabgesetzte Triglycerid- und Fettsäuresynthese, eine

verminderte Aktivierung des Citratzykluses sowie eine geringere oxidative Phosphorylierung und proteasomalen Proteinabbau nachweisen. In unseren Daten zeigte sich ebenfalls eine Herunterregulierung des Ubiquitin-Proteasom-Systems zum Zeitpunkt des maximalen Fastens, was eventuell als Gegenregulierung zur erhöhten Autophagieaktivität oder zur Erhaltung wichtiger Proteine für Transport und ähnliche Aufgaben angesehen werden kann. Zudem benötigt das Ubiquitin-Proteasom-System ATP zur Erfüllung seiner Funktion und ist somit energieaufwändiger als die Autophagie (Lilienbaum, 2013). Diese Hypothese wird dadurch unterstützt, dass das Ubiquitin-Proteasom-System nach der dreitägigen Aufbauphase sowie im direkten Vergleich von Aufbau- zu Fastenphase in unseren Daten hochreguliert war. Signifikante Effekte auf den Triglycerid- oder Cholesterinstoffwechsel zeigten sich in unserer Proteom-Analyse nicht, was im Gegensatz zu den klinischen Daten steht, in denen eine signifikante Abnahme der Cholesterinwerte vorlag. Bezüglich des Einflusses auf den Citratzyklus lässt sich ebenfalls kein signifikanter Effekt des fünftägigen Fastens finden, jedoch zeigte sich nach den drei Aufbau-Tagen ein erhöhtes Vorkommen von Proteinen, die im Citratzyklus involviert sind, und das sowohl im Vergleich zu den Baselinewerten als auch im Vergleich zur Fastenphase. Dies steht auch im Zusammenhang mit der Hochregulierung der Glykolyse, da das dadurch generierte Pyruvat in den Citratzyklus eingespeist wird. Eine weitere Studie konnte nach 24- sowie 48-stündigem Fasten eine signifikante Hochregulierung von Genen zeigen, die an dem Fettsäurestoffwechsel und speziell an der beta-Oxidation beteiligt sind (Bouwens et al., 2007). Dieser Effekt fand sich zwar nicht in unserer proteomischen Analyse, jedoch kann indirekt aufgrund der signifikanten Zunahme der Ketonwerte auf eine erhöhte beta-Oxidation geschlossen werden, da das gewonnene Acetyl-CoA aus der beta-Oxidation für die Ketogenese genutzt wird (Anton et al., 2018).

4.4 Grenzen

Die vorliegende Studie zeigt einige Grenzen auf. Zum einen ist die Probandengröße mit 18 sehr klein, sodass die genannten Effekte nicht unbedingt auf die Gesamtpopulation übertragbar sind. Andererseits kann jedoch auch eine stärkere und breitere Wirkung der Fastenintervention bei der Zielgruppe (psychisch und metabolisch Erkrankte) erwartet

werden, da die vorliegende Studienpopulationen überdurchschnittlich gesund ist und die meisten der Studienteilnehmer mit Fasteninterventionen vertraut sind.

Des Weiteren sind die Teilnehmer überwiegend weiblich, was ebenfalls eine Verzerrung der Ergebnisse verursachen kann. Wie zuvor beschrieben, sind durch zyklische Hormonschwankungen sowie der möglichen Einnahme von oralen Kontrazeptiva von Einflüssen auf das körperliche und psychische Wohlbefinden auszugehen.

Die in dieser Studie angewandte fünftägige Fastenintervention ist im Vergleich zu den üblichen Fasteninterventionen eher kurz. Bei vorliegender Indikation wird zumeist eine längere Fastendauer von zwei bis vier Wochen durchgeführt, wodurch deutlichere Ergebnisse, insbesondere bei klinischen Messpunkten wie Gewicht oder Bauchumfang, zu erwarten sind (Toledo et al., 2019).

Die Anwendung einer Fastenintervention stellt im Spektrum der psychischen Erkrankungen eine besondere Herausforderung dar. Vor allen Dingen bei Erkrankungen wie der Depression, bei der die Patienten unter Motivationsarmut leiden, sind Interventionen wie das Fasten, die eine hohe Disziplin und Motivation voraussetzen, nicht immer einfach umzusetzen. Wichtig sind hierbei eine durchgehende Begleitung und Unterstützung während der Fastenphase, um den Patienten zum Durchhalten zu motivieren.

Zudem muss bedacht werden, dass nicht alle psychischen Erkrankungen für eine Fastentherapie geeignet sind. Bei Personen mit Essstörungen kann eine Fastenintervention nicht nur körperlich, sondern auch psychisch zu einer Verschlechterung führen. In solchen Fällen sollte eine Fastentherapie nur mit einer sehr engen Begleitung durch einen Arzt durchgeführt werden.

Weiterhin steht noch die Frage offen, wie es sich mit der Fastentherapie bei Krebserkrankungen verhält. Einerseits gehen Krebserkrankungen häufig mit Gewichtsverlust einher, was eine Fastentherapie als ungünstig erscheinen lässt. Andererseits besteht die Überlegung, dass Tumorzellen weniger resistent gegenüber Nahrungsentzug sind als gesunde Körperzellen, sodass eine Fastenintervention möglicherweise einen Überlebensvorteil für gesunde Zellen bewirken kann (Raffaghello et al., 2008). Zudem zeigen erste Studien, dass Heilfasten während der Chemotherapie bei Frauen mit gynäkologischen Krebserkrankungen zu einer erhöhten Lebensqualität und geringeren Fatigue-Beschwerden

fürte (Bauersfeld et al., 2018). Da Krebserkrankte häufig an Depressionen oder Anpassungsstörungen leiden, sollten weitere Studien zur Sicherheit einer Fastentherapie durchgeführt werden, um auch für psychiatrische Patienten mit Tumorerkrankungen eine Heilfastenintervention anbieten zu können (Götze et al., 2020).

4.5 Ausblick

Zurzeit liegen in der aktuellen Literatur noch keine Daten zu den Auswirkungen des Heilfastens bei psychiatrischen Patienten vor. Daher wäre es von besonderem Interesse, Studien mit psychisch Erkrankten durchzuführen, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Schwere von Symptomen und dem Effekt des Fastens auf die Stimmungslage zu untersuchen. Dabei sollten bestenfalls randomisierte, kontrollierte Studien mit größer angelegten Kohorten durchgeführt werden. Möglicherweise wäre auch eine deutlichere Veränderung durch eine längere Fastendauer, wie es bei anderen somatischen Erkrankungen durchgeführt wird, erreichbar. Die passende Fastendauer je nach psychischer Erkrankung muss in weiteren Studien untersucht werden. Weiterhin sollten die exakten Mechanismen insbesondere der zentralen Effekte des Heilfastens durch Grundlagenforschung und Modellanalysen genauer erforscht werden.

Da die Autophagie als Schlüsselmechanismus für die positiven Effekte des Fastens betrachtet wird, ist zudem die Erwägung anderer Möglichkeiten zur Autophagie-Induktion sinnvoll. Neben der Nahrungsrestriktion als starker Autophagie-Induktor konnte nachgewiesen werden, dass körperliche Aktivität bzw. Sport ebenfalls in der Lage ist, die Autophagie anzukurbeln. In vergangenen Studien wurde bereits gezeigt, dass Sport im Mausmodell zu einer Induktion der Autophagie führte, wobei ein Anstieg nach 30 Minuten messbar war und nach 80 Minuten sein Maximum erreichte. Diese Wirkung beruht auf der Dissoziation des Beclin1-BCL2-Komplexes, was eine Initiation der Autophagie bewirkt (He et al., 2012). Da körperliche Aktivität zudem die Tryptophanverfügbarkeit steigert und somit für einen höheren Serotoninspiegel sorgt, ist auch im Hinblick auf die angenommene Neurotransmitterstörung bei psychischen Erkrankungen eine positive Wirkung zu erwarten (Dinas et al., 2011).

Das Stoffwechselprodukt Spermidin gilt ebenso als einer der Induktoren des Autophagieprozesses. Dabei handelt es sich um ein körpereigenes Polyamin, welches sowohl aus

dem Harnstoffzyklus hervorgehendem Ornithin gebildet werden kann als auch durch das darmeigene Mikrobiom produziert wird. Zudem kann es über die Nahrung aufgenommen werden, wobei insbesondere Nahrungsmittel wie Weizenkeime als äußerst spermidinreich gelten. In Studien wurde festgestellt, dass es in verschiedenen Zelltypen im Mausmodell durch die Zufuhr von Spermidin zu einem Anstieg der Autophagie kommt. Bei Verhinderung der körpereigenen Spermidinproduktion durch sogenannte Knock-outs konnte eine verminderte autophagische Aktivität gezeigt werden. Die molekularen Angriffspunkte bei diesem Prozess sind die Modulation der Expression des Transkriptionsfaktors TFEB und des Translationsfaktors eIF5a, welche wichtig für die Expression Autophagie-relevanter Gene sind (Zhang et al., 2019). Im Hinblick auf psychische Erkrankungen mit eingeschränkter Motivations- und Umsetzungsfähigkeit einer Heilfastenintervention stellt Spermidin somit eine vielversprechende Alternative zum Fasten dar. Durch die einfache und unkomplizierte orale Aufnahme kann eine höhere Compliance erwartet werden.

Als weitere Alternative zum Heilfasten kann das intermittierende Fasten in Betracht gezogen werden. Beim intermittierenden Fasten wird zumeist für eine Zeitspanne von 14-18 Stunden auf eine Nahrungszufuhr verzichtet. Somit sind die Hemmschwelle und die nötige Motivation möglicherweise nicht ganz so hoch wie für das Heilfasten über mehrere Tage. Anic et al. (2022) fand in einer prospektiven Kohortenstudie mit gesunden Probanden heraus, dass 16-stündiges Fasten für mindestens fünf Tage die Woche über 3 Monate die Lebensqualität sowie mentale und körperliche Fatigue-Symptomatik verbesserten.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie ein fünftägiges Heilfasten nach der Buchinger Methode Einfluss auf psychische und klinische Parameter nimmt und inwieweit dabei proteinabhängige Signalkaskaden verändert werden. Hierzu nahmen 18 gesunde Probanden, davon 13 weiblich und 5 männlich, an der Studie teil und wurden vor, während und nach dem Fasten auf diverse Parameter untersucht.

Die erhobenen Fragebögen ergaben eine vorübergehende Steigerung der Werte für Müdigkeit in der Anfangszeit der Fastenwoche sowie eine signifikante Abnahme der Kopfschmerzintensität. Zudem ließ sich in der Lebensqualitätserhebung ein zunehmender Trend des Wohlbefindens feststellen.

Klinisch zeigte sich eine signifikante Abnahme des Körpergewichts, des Bauch- und Hüftumfangs sowie des Körperfettes. In laborchemischen Analysen fand sich eine signifikante Abnahme des Gesamt- und LDL-Cholesterinwertes, welche auch nach der Fastenintervention weiter anhielt, sowie eine vorübergehende Abnahme des Natriumwertes sowie von Insulin, Glukose und R-HOMA-Index während des Fastens. Der Ketonkörper- und Harnsäuregehalt im Blut stieg signifikant bis zum Zeitpunkt des maximalen Fastens.

Proteinabhängige Kaskaden immunabhängiger Signalwege wurden durch die Fastenintervention positiv beeinflusst, wobei insbesondere eine Herunterregulierung von Proteinen, die eine Aktivierung des Immunsystems bewirken, festgestellt werden konnte.

Zudem zeigte sich eine Hochregulierung von serotonergen und dopaminergen Signalwegen sowie eine erhöhte Freisetzung endogener Opioiden sowie von Enkephalinen.

Zusammengefasst konnten die Resultate der vorliegenden Studie einen positiven Effekt auf metabolische, immunologische und klinische Parameter bestätigen und zumindest einen positiven Trend bezüglich psychischer Parameter aufweisen.

Bei geringem Nebenwirkungsprofil kann eine Fastenintervention somit als Therapiezusatz für verschiedene psychische Erkrankungen erwogen werden und sollte in randomisierten, kontrollierten Studien auf Umsetzbarkeit und Nutzen überprüft werden.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relative Veränderungen der Fehlzeiten in relevanten Diagnosekapiteln in den Jahren 2000 bis 2021	10
Abbildung 2: Regulierung der Glukokortikoid-Rezeptoraktivität durch FKBP5	14
Abbildung 3: Heilfasten nach der Buchinger Methode	20
Abbildung 4: Autophagiemechanismus und Einflüsse der metabolischen Situation	26
Abbildung 5: Darstellung des Studienablaufs	31
Abbildung 6: Körperzusammensetzung	36
Abbildung 7: Histogramm zur Darstellung der Altersverteilung	42
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Ernährungsformen	43
Abbildung 9: Darstellung der Häufigkeitsverteilung bezüglich der regelmäßigen sportlichen Aktivität sowie der Anwendung von Entspannungsübungen pro Woche	44
Abbildung 10: Darstellung der Häufigkeitsverteilung im Hinblick auf eine bereits durchgeführte Form von Fasten	44
Abbildung 11: Boxplots zum Verlauf der ASTS-Scores der Teilskalen „Müdigkeit“ und „Positive Stimmung“	45
Abbildung 12: Boxplots zum Verlauf der MAAS-Werte	46
Abbildung 13: Boxplots zum Verlauf des HADS-Scores bei Frauen und Männern	47
Abbildung 14: Boxplots zum Verlauf des PSS-Scores bei Frauen und Männern	48
Abbildung 15: Boxplots zum Verlauf der VAS-Scores der Items „Fatigue“ und „Kopfschmerzen“	49
Abbildung 16: Boxplots zum Verlauf des BMI und Körpergewichts	51
Abbildung 17: Boxplots zum Verlauf des Bauch- und Hüftumfangs	52
Abbildung 18: Boxplots zum Verlauf des diastolischen Blutdruckes	53
Abbildung 19: Boxplots zum Verlauf des Körperfett- und Körperwassergewichtes	54

Abbildung 20: Boxplots zum Verlauf der Magermasse, ECM, BCM und des prozentualen Zellanteils	56
Abbildung 21: Boxplots zum Verlauf des Ketonkörper- und Harnsäurewertes	58
Abbildung 22: Boxplots zum Verlauf des Natriumwertes	59
Abbildung 23: Boxplots zum Verlauf des Gesamt-, und LDL-Cholesterinwertes	60
Abbildung 24: Boxplots zum Verlauf des Glukose- und Insulinwertes sowie des R-HOMA-Indexes	61
Abbildung 25: Volcano plots der Proteomics-Daten	63f
Abbildung 26: Fold Enrichment der signifikant herunterregulierten Signalwege um Zeitpunkt des maximalen Fastens, sortiert nach FDR-Wert mit aufsteigender Größe von unten nach oben	66
Abbildung 27: Fold Enrichment der signifikant hochregulierten Signalwege zum Zeitpunkt des maximalen Fastens, sortiert nach FDR-Wert mit aufsteigender Größe von unten nach oben	67
Abbildung 28: Fold Enrichment der signifikant herunterregulierten Signalwege zum Zeitpunkt des dritten Aufbautages, sortiert nach FDR-Wert mit aufsteigender Größe von unten nach oben	68
Abbildung 29: Fold Enrichment der signifikant hochregulierten Signalwege zum Zeitpunkt des dritten Aufbautages, sortiert nach FDR-Wert mit aufsteigender Größe von unten nach oben	69
Abbildung 30: Fold Enrichment der signifikant herunterregulierten Signalwege am dritten Aufbautag gegenüber zum maximalen Fasten, sortiert nach FDR-Wert mit aufsteigender Größe von unten nach oben	70
Abbildung 31: Fold Enrichment der signifikant hochregulierten Signalwege am dritten Aufbautag gegenüber zum maximalen Fasten, sortiert nach FDR-Wert mit aufsteigender Größe von unten nach oben	71
Abbildung 32: Boxplots zum Verlauf des Toll-like-Rezeptor 2 (TLR2)	72
Abbildung 33: Boxplots zum Verlauf des LAT-Proteins	73
Abbildung 34: Boxplots zum Verlauf des HLA-DR-Proteins	73

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse der MAAS- und ASTS-Fragebögen	46
Tabelle 2: Ergebnisse der Fragebögen ASKU, HADS, WHO und PSS	48
Tabelle 3: Ergebnisse der erfassten Kriterien in der Visuellen Analogskala	50
Tabelle 4: Ergebnisse der klinischen Messungen	53
Tabelle 5: Ergebnisse der Bioimpedanzanalyse	57
Tabelle 6: Ergebnisse der Laborwerte	62

8. Literaturverzeichnis

A. Menarini Diagnostics s.r.l, 2024: GLUCOMEN LX PLUS. <https://www.menarindiagnos-tics.com/en-us/Home/Diabetes-care/Meters/GlucoMen-LX-PLUS/Technical-Data> (letzter Zugriff am 11.04.2024)

Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis* 2010; 37: 13–25

Abdellatif M, Sedej S, Carmona-Gutierrez D, Madeo F, Kroemer G. Autophagy in Cardiovascular Aging. *Circulation Research* 2018; 123: 803–824

Alcocer-Gómez E, Casas-Barquero N, Williams MR, Romero-Guillena SL, Cañadas-Lozano D, Bullón P, Sánchez-Alcazar JA, Navarro-Pando JM, Cordero MD. Antidepressants induce autophagy dependent-NLRP3-inflammasome inhibition in Major depressive disorder. *Pharmacological Research* 2017; 121: 114–121

Alirezai M, Kemball CC, Flynn CT, Wood MR, Whitton JL, Kiosses WB. Short-term fasting induces profound neuronal autophagy. *Autophagy* 2010; 6: 702–710

Andersson NW, Gustafsson LN, Okkels N, Taha F, Cole SW, Munk-Jørgensen P, Goodwin RD. Depression and the risk of autoimmune disease: a nationally representative, prospective longitudinal study. *Psychol Med* 2015; 45: 3559–3569

Anic K, Schmidt MW, Furtado L, Weidenbach L, Battista MJ, Schmidt M, Schwab R, Brenner W, Ruckes C, Lotz J, Lackner KJ, Hasenburger A, Hasenburger A. Intermittent Fasting—Short- and Long-Term Quality of Life, Fatigue, and Safety in Healthy Volunteers: A Prospective, Clinical Trial. *Nutrients* 2022; 14: 4216

Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG 3rd, Leeuwenburgh C, Mattson MP. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26: 254–268

Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Gewichtszunahme unter Psychopharmakotherapie. Deutsches Ärzteblatt. 2005. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/47888/Gewichtszunahme-unter-Psychopharmakotherapie> (letzter Zugriff am 03.07.2023)

Bagherniya M, Butler AE, Barreto GE, Sahebkar A. The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: A review of the literature. *Ageing Res Rev* 2018; 47: 183–197

Baj J, Flieger W, Teresiński G, Buszewicz G, Sitarz R, Forma A, Karakuła K, Maciejewski R. Magnesium, Calcium, Potassium, Sodium, Phosphorus, Selenium, Zinc, and Chromium Levels in Alcohol Use Disorder: A Review. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9: 1901

Balogopalan L, Kortum RL, Coussens NP, Barr VA, Samelson LE. The Linker for Activation of T Cells (LAT) Signaling Hub: From Signaling Complexes to Microclusters*. *Journal of Biological Chemistry* 2015; 290: 26422–26429

Balling M, Afzal S, Davey Smith G, Varbo A, Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated LDL Triglycerides and Atherosclerotic Risk. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 136–152

Baptista T, Kin NMKNY, Beaulieu S, de Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 205–219

Barbosa-Silva MCG, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN Jr. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2005; 82: 49–52

Bauersfeld SP, Kessler CS, Wischnewsky M, Jaensch A, Steckhan N, Stange R, Kunz B, Brückner B, Sehoul J, Michalsen A. The effects of short-term fasting on quality of life and

tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer* 2018; 18: 476

Beierlein C, Kovaleva A, Kemper CJ, Rammstedt B. Ein Messinstrument zur Erfassung subjektiver Kompetenzerwartungen.

Berthelot E, Etchecopar-Etchart D, Thellier D, Lancon C, Boyer L, Fond G. Fasting Interventions for Stress, Anxiety and Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2021; 13: 3947

Bessel S. Gesundheitsreport 2023 Arbeitsunfähigkeiten. Hamburg: Techniker Krankenkasse, 2023

Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ.. Phase Angle From Bioelectrical Impedance Analysis: Population Reference Values by Age, Sex, and Body Mass Index. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2006; 30: 309–316

Bremner JD, Moazzami K, Wittbrodt MT, Nye JA, Lima BB, Gillespie CF, Rapaport MH, Pearce BD, Shah AJ, Vaccarino V. Diet, Stress and Mental Health. *Nutrients* 2020; 12: 2428

Buchberger B, Huppertz H, Krabbe L, Lux B, Mattivi JT, Siafarikas A. Symptoms of depression and anxiety in youth with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 70: 70–84

Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR, Lee JK, Anderson GM, Price LH. Association between Plasma IL-6 Response to Acute Stress and Early-Life Adversity in Healthy Adults. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 2617–2623

Castillo-Armengol J, Fajas L, Lopez-Mejia IC. Inter-organ communication: a gatekeeper for metabolic health. *EMBO Rep* 2019; 20: e47903

Cattaneo A, Riva MA. Stress-induced mechanisms in mental illness: A role for glucocorticoid signalling. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 160: 169–174

Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry* 2014; 13: 153–160

Choi SW, Gu Y, Peters RS, Salgame P, Ellner JJ, Timmins GS, Deretic V. Ambroxol Induces Autophagy and Potentiates Rifampin Antimycobacterial Activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e01019-18

Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983; 24: 385–396

Collier JJ, Guissart C, Oláhová M, Sasorith S, Piron-Prunier F, Suomi F, Zhang D, Martinez-Lopez N, Leboucq N, Bahr A, Azzarello-Burri S, Reich S, Schöls L, Polvikoski TM, Meyer P, Larrieu L, Schaefer AM, Alsaif HS, Alyamani S, Zuchner S, Barbosa IA, Deshpande C, Pyle A, Rauch A, Synofzik M, Alkuraya FS, Rivier F, Ryten M, McFarland R, Delahodde A, McWilliams TG, Koenig M, Taylor RW. Developmental Consequences of Defective ATG7-Mediated Autophagy in Humans. *N Engl J Med* 2021; 384: 2406–2417

Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 735–742

Constant A, Castera L, Dantzer R, Couzigou P, de Ledinghen V, Demotes-Mainard J, Henry C. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1050–1057

Curzon G, Joseph MH, Knott PJ. Effects of Immobilization and Food Deprivation on Rat Brain Tryptophan Metabolism. *Journal of Neurochemistry* 1972; 19: 1967–1974

Dalbert C. ASTS - Aktuelle Stimmungsskala. 2002;

Data Input GmbH. Das B.I.A.-Kompendium 3. Ausgabe. Darmstadt: Data Input GmbH, 2009.

Daviu N, Bruchas MR, Moghaddam B, Sandi C, Beyeler A. Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiol Stress* 2019; 11: 100191

de los Santos-Arteaga M, Sierra-Domínguez SA, Fontanella GH, Delgado-García JM, Carrión AM. Analgesia induced by dietary restriction is mediated by the kappa-opioid system. *J Neurosci* 2003; 23: 11120–11126

Deng S, Shanmugam MK, Kumar AP, Yap CT, Sethi G, Bishayee A. Targeting autophagy using natural compounds for cancer prevention and therapy. *Cancer* 2019; 125: 1228–1246

Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med* 2002; 64: 52–60

Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of exercise and physical activity on depression. *Ir J Med Sci* 2011; 180: 319–325

Erdem Ö. The investigation of the effects of Ramadan fasting on the mood state of healthy volunteer persons. *Family practice and palliative care* 2018; 3: 1–6

Esan O, Wierzbicki AS. Triglycerides and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 2021; 36: 469–477

Euesden J, Danese A, Lewis CM, Maughan B. A bidirectional relationship between depression and the autoimmune disorders - New perspectives from the National Child Development Study. *PLoS One* 2017; 12: e0173015

European Society of Cardiology. 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* 2021; 42: 3227–3337

Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *Journal of Leukocyte Biology* 2000; 68: 437–446

Farage MA, Osborn TW, MacLean AB. Cognitive, sensory, and emotional changes associated with the menstrual cycle: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278: 299–307

Fillman S, Cloonan N, Miller L, Shannon Weickert C. Markers of inflammation in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Molecular psychiatry* 2013; 18: 133

Fiore V, Marci M, Poggi A, Giagulli VA, Licchelli B, Iacoviello M, Guastamacchia E, De Pergola G, Triggiani V. The association between diabetes and depression: a very disabling condition. *Endocrine* 2015; 48: 14–24

Fond G, Macgregor A, Leboyer M, Michalsen A. Fasting in mood disorders: neurobiology and effectiveness. A review of the literature. *Psychiatry Res* 2013; 209: 253–258

Fuenmayor LD, García S. The effect of fasting on 5-hydroxytryptamine metabolism in brain regions of the albino rat. *Br J Pharmacol* 1984; 83: 357–362

Galland L. Diet and Inflammation. *Nutrition in Clinical Practice* 2010; 25: 634–640

Galluzzi L, Pietrocola F, Levine B, Kroemer G. Metabolic Control of Autophagy. *Cell* 2014; 159: 1263–1276

Gassen NC, Hartmann J, Zschocke J, Stepan J, Hafner K, Zellner A, Kirmeier T, Kollmannsberger L, Wagner KV, Dedic N, Balsevich G, Deussing JM, Kloiber S, Lucae S, Holsboer F, Eder M, Uhr M, Ising M, Schmidt MV, Rein T. Association of FKBP51 with Priming of Autophagy Pathways and Mediation of Antidepressant Treatment Response: Evidence in Cells, Mice, and Humans. *PLoS Med* 2014; 11

Goh C, Agius M. The stress-vulnerability model how does stress impact on mental illness at the level of the brain and what are the consequences? *Psychiatr Danub* 2010; 22: 198–202

Goldhamer A, Lisle D, Parpia B, Anderson SV, Campbell TC. Medically supervised water-only fasting in the treatment of hypertension. *J Manipulative Physiol Ther* 2001; 24: 335–339

Götze H, Friedrich M, Taubenheim S, Dietz A, Lordick F, Mehnert A. Depression and anxiety in long-term survivors 5 and 10 years after cancer diagnosis. *Support Care Cancer* 2020; 28: 211–220

Griffiths CEM, Fava M, Miller AH, Russell J, Ball SG, Xu W, Acharya N, Rapaport MH. Impact of Ixekizumab Treatment on Depressive Symptoms and Systemic Inflammation in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: An Integrated Analysis of Three Phase 3 Clinical Studies. *Psychother Psychosom* 2017; 86: 260–267

Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, Drago F, Caraci F. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2014; 9: e96905

Grundler F, Mesnage R, Michalsen A, Wilhelmi de Toledo F. Blood Pressure Changes in 1610 Subjects With and Without Antihypertensive Medication During Long-Term Fasting. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e018649

Grundler F, Plonné D, Mesnage R, Müller D, Sirtori CR, Ruscica M, Wilhelmi de Toledo F. Long-term fasting improves lipoprotein-associated atherogenic risk in humans. *Eur J Nutr* 2021; 60: 4031–4044

Guidotti G, Calabrese F, Anacker C, Racagni G, Pariante CM, Riva MA. Glucocorticoid receptor and FKBP5 expression is altered following exposure to chronic stress: modulation by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 616–627

Gulbins A, Schumacher F, Becker KA, Wilker B, Soddemann M, Boldrin F, Müller CP, Edwards MJ, Goodman M, Caldwell CC, Kleuser B, Kornhuber J, Szabo I, Gulbins E. Antidepressants act by inducing autophagy controlled by sphingomyelin–ceramide. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 2324–2346

Han K, Singh K, Rodman MJ, Hassanzadeh S, Wu K, Nguyen A, Huffstutler RD, Seifuddin F, Dagur PK, Saxena A, McCoy JP, Chen J, Biancotto A, Stagliano KER, Teague HL, Mehta NN, Pirooznia M, Sack MN. Fasting-induced FOXO4 blunts human CD4+ T helper cell responsiveness. *Nat Metab* 2021; 3: 318–326

Hargraves WA, Hentall ID. Analgesic effects of dietary caloric restriction in adult mice. *Pain* 2005; 114: 455–461

He C, Bassik MC, Moresi V, Sun K, Wei Y, Zou Z, An Z, Loh J, Fisher J, Sun Q, Korsmeyer S, Packer M, May HI, Hill JA, Virgin HW, Gilpin C, Xiao G, Bassel-Duby R, Scherer PE, Levine B. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. *Nature* 2012; 481: 511–515

Herrmann C, Buss U. Vorstellung und Validierung einer deutschen Version der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HAD-Skala). Ein Fragebogen zur Erfassung des psychischen Befindens bei Patienten mit körperlichen Beschwerden. [Description and validation of a German version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): A questionnaire for identifying emotional disorders in physically ill patients.]. *Diagnostica* 1994; 40: 143–154

Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19: 121–135

Hipp MS, Kasturi P, Hartl FU. The proteostasis network and its decline in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20: 421–435

Ho TP, Zhao X, Courville AB, Linderman JD, Smith S, Sebring N, Della Valle DM, Fitzpatrick B, Simchowitz L, Celi FS. Effects of a 12-month moderate weight loss intervention on insulin sensitivity and inflammation status in nondiabetic overweight and obese subjects. *Horm Metab Res* 2015; 47: 289–296

Hooten WM. Chronic Pain and Mental Health Disorders. *Mayo Clinic Proceedings* 2016; 91: 955–970

Horesh Y, Katsel P, Haroutunian V, Domany E. Gene expression signature is shared by patients with Alzheimer's disease and schizophrenia at the superior temporal gyrus. *Eur J Neurol* 2011; 18: 410–424

Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; 2: 1127–1131

Imayama I, Ulrich CM, Alfano CM, Wang C, Xiao L, Wener MH, Campbell KL, Duggan C, Foster-Schubert KE, Kong A, Mason CE, Wang CY, Blackburn GL, Bain CE, Thompson HJ, McTiernan A. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer Res* 2012; 72: 2314–2326

Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen HU. Erratum zu: Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul „Psychische Gesundheit“ (DEGS1-MH). *Nervenarzt* 2016; 87: 88–90

Jeitler M, Lauche R, Hohmann C, Choi KA, Schneider N, Steckhan N, Rathjens F, Anheyer D, Paul A, von Scheidt C, Ostermann T, Schneider E, Koppold-Liebscher D, Kessler CS, Dobos G, Michalsen A, Cramer H. A Randomized Controlled Trial of fasting and Lifestyle modification in patients with Metabolic Syndrome: Effects on Patient-Reported Outcomes. *Nutrients* 2022; 14: 3559

Jensen P, Christensen R, Zachariae C, Geiker NR, Schaadt BK, Stender S, Hansen PR, Astrup A, Skov L. Long-term effects of weight reduction on the severity of psoriasis in a cohort derived from a randomized trial: a prospective observational follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 259–265

Jordan S, Tung N, Casanova-Acebes M, Chang C, Cantoni C, Zhang D, Wirtz TH, Naik S, Rose SA, Brocker CN, Gainullina A, Hornburg D, Horng S, Maier BB, Cravedi P, LeRoith D, Gonzalez FJ, Meissner F, Ochando J, Rahman A, Chipuk JE, Artyomov MN, Frenette PS, Piccio L, Berres ML, Gallagher EJ, Merad M. Dietary Intake Regulates the Circulating Inflammatory Monocyte Pool. *Cell* 2019; 178: 1102-1114.e17

Judge A, Dodd MS. *Metabolism. Essays Biochem* 2020; 64: 607–647

Kantak KM, Wayner MJ, Stein JM. Effects of various periods of food deprivation on serotonin turnover in the lateral hypothalamus. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1978; 9: 529–534

Khawam EA, Laurencic G, Malone DA. Side effects of antidepressants: an overview. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 351–353, 356–361

Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF, Laerum E, Eek M, Mowinkel P, Hovi K, Førre O. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1991; 338: 899–902

Kolanowski J. Influence of insulin and glucagon on sodium balance in obese subjects during fasting and refeeding. *Int J Obes* 1981; 5 suppl 1: 105–114

Koushali AG, Hajiamini Z, Ebadi A, Bayat N, Khamseh F. Effect of Ramadan fasting on emotional reactions in nurses. *Iran. J. Nurs. Midwifery Res.* 2013; 18:232–236.

Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Gill LE. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 716–720

Leidal AM, Levine B, Debnath J. Autophagy and the Cell Biology of Age-Related Disease. *Nature Cell Biology* 2018; 20: 1338–1348

Lilja S, Stoll C, Krammer U, Hippe B, Duszka K, Debebe T, Höfner I, König J, Pointner A, Haslberger A. Five Days Periodic Fasting Elevates Levels of Longevity Related Christensenella and Sirtuin Expression in Humans. *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22: 2331

Lim H, Lim YM, Kim KH, Jeon YE, Park K, Kim J, Hwang HY, Lee DJ, Pagire H, Kwon HJ, Ahn JH, Lee MS. A novel autophagy enhancer as a therapeutic agent against metabolic syndrome and diabetes. *Nat Commun* 2018; 9: 1438

Liu Y, Ho RC-M, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 2012; 139: 230–239

MacLachlan MJ, Rodnan GP. Effects of food, fast and alcohol on serum uric acid and acute attacks of gout. *The American Journal of Medicine* 1967; 42: 38–57

Madeo F, Zimmermann A, Maiuri MC, Kroemer G. Essential role for autophagy in life span extension. *J Clin Invest* 2015; 125: 85–93

Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J, Mussin N, Walkowiak D, Aringazina R, Bartkowiak-Wieczorek J, Mądry E. High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells* 2021; 10: 3164

Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females- A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *PLoS One* 2016; 11: e0157240

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419

Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19: 63–80

Menzies FM, Fleming A, Caricasole A, Bento CF, Andrews SP, Ashkenazi A, Füllgrabe J, Jackson A, Jimenez Sanchez M, Karabiyik C, Licitra F, Lopez Ramirez A, Pavel M, Puri C, Renna M, Ricketts T, Schlotawa L, Vicinanza M, Won H, Zhu Y, Skidmore J, Rubinsztein DC. Autophagy and Neurodegeneration: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Neuron* 2017; 93: 1015–1034

Mercken EM, Crosby SD, Lamming DW, JeBailey L, Krzysik-Walker S, Villareal DT, Capri M, Franceschi C, Zhang Y, Becker K, Sabatini DM, de Cabo R, Fontana L. Calorie restriction in humans inhibits the PI3K/AKT pathway and induces a younger transcription profile. *Aging Cell* 2013; 12: 645–651

Mesnager R, Grundler F, Schwiertz A, Le Maho Y, Wilhelmi de Toledo F. Changes in human gut microbiota composition are linked to the energy metabolic switch during 10 d of Buchinger fasting. *J Nutr Sci* 2019; 8: e36

Michalak J, Heidenreich T, Ströhle G, Nachtigall C. Die deutsche version der Mindful Attention and Awareness Scale (MAAS): Psychometrische befunde zu einem achtsamkeitsfragebogen. [German version of the Mindful Attention an Awareness Scale (MAAS)—Psychometric features of a mindfulness questionnaire.]. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie: Forschung und Praxis* 2008; 37: 200–208

Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway coordinates cell growth, autophagy, & metabolism. *Nat Cell Biol* 2011; 13: 1016–1023

Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry* 2009; 65: 732–741

Morselli E, Maiuri MC, Markaki M, Megalou E, Pasparaki A, Palikaras K, Criollo A, Galluzzi L, Malik SA, Vitale I, Michaud M, Madeo F, Tavernarakis N, Kroemer G. Caloric restriction and resveratrol promote longevity through the Sirtuin-1-dependent induction of autophagy. *Cell Death Dis* 2010; 1: e10

Moulton CD, Hopkins CWP, Ismail K, Stahl D. Repositioning of diabetes treatments for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 94: 91–103

Müller H, de Toledo FW, Resch KL. Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 1–10

Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *Journal of Neuroinflammation* 2013; 10: 816

Nakamura Y, Walker BR, Ikuta T. Systematic review and meta-analysis reveals acutely elevated plasma cortisol following fasting but not less severe calorie restriction. *Stress* 2016; 19: 151–157

NIH Consensus statement. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. December 12-14, 1994. *Nutrition* 1996; 12: 749–762

Nousen EK, Franco JG, Sullivan EL. Unraveling the mechanisms responsible for the comorbidity between metabolic syndrome and mental health disorders. *Neuroendocrinology* 2013; 98: 254–266

Ott B, Skurk T, Hastreiter L, Lagkouvardos I, Fischer S, Büttner J, Kellerer T, Clavel T, Rychlik M, Haller D, Hauner H. Effect of caloric restriction on gut permeability, inflammation markers, and fecal microbiota in obese women. *Sci Rep* 2017; 7: 11955

Ouabbou S, He Y, Butler K, Tsuang M. Inflammation in Mental Disorders: Is the Microbiota the Missing Link? *Neurosci Bull* 2020; 36: 1071–1084

Pace TWW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 9–19

Parzych KR, Klionsky DJ. An Overview of Autophagy: Morphology, Mechanism, and Regulation. *Antioxid Redox Signal* 2014; 20: 460–473

Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry* 2017; 29: 463–472

Pierone BC, Pereira CA, Garcez ML, Kaster MP. Stress and signaling pathways regulating autophagy: From behavioral models to psychiatric disorders. *Exp Neurol* 2020; 334: 113485

Plass D, Vos T, Hornberg C, Scheidt-Nave C, Zeeb H, Krämer A. Trends in Disease Burden in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 629–638

Poitou C, Dalmás E, Renovato M, Benhamo V, Hajduch F, Abdenour M, Kahn JF, Veyrie N, Rizkalla S, Fridman WH, Sautès-Fridman C, Clément K, Cremer I. CD14^{dim}CD16⁺ and CD14⁺CD16⁺ monocytes in obesity and during weight loss: relationships with fat mass and subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 2322–2330

Qian J, Fang Y, Yuan N, Gao X, Lv Y, Zhao C, Zhang S, Li Q, Li L, Xu L, Wei W, Wang J. Innate immune remodeling by short-term intensive fasting. *Aging Cell* 2021; 20

Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G, Longo VD. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 8215–8220

Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24–31

Réus GZ, Fries GR, Stertz L, Badawy M, Passos IC, Barichello T, Kapczinski F, Quevedo J. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience* 2015; 300: 141–154

Reuss-Borst M. Gicht – auch eine Frage des Lebensstiles. *Aktuelle Rheumatologie* 2021; 46: 42–50

Rognoni C, Bertolani A, Jommi C. Second-Generation Antipsychotic Drugs for Patients with Schizophrenia: Systematic Literature Review and Meta-analysis of Metabolic and Cardiovascular Side Effects. *Clin Drug Investig* 2021; 41: 303–319

Sánchez-Villegas A, Ruíz-Canela M, de la Fuente-Arrillaga C, Gea A, Shivappa N, Hébert JR, Martínez-González MA. Dietary inflammatory index, cardiometabolic conditions and depression in the Seguimiento Universidad de Navarra cohort study. *Br J Nutr* 2015; 114: 1471–1479

Sayin NC, Gücer F, Balkanlı-Kaplan P, Yüce MA, Yardim T. Insulin resistance and lipid profile in women with polycystic appearing ovaries: implications with regard to polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology* 2003; 17: 387–396

Scott D, Happell B. The high prevalence of poor physical health and unhealthy lifestyle behaviours in individuals with severe mental illness. *Issues Ment Health Nurs* 2011; 32: 589–597

Shakya PR, Melaku YA, Shivappa N, Hébert JR, Adams RJ, Page AJ, Gill TK. Dietary inflammatory index (DII®) and the risk of depression symptoms in adults. *Clin Nutr* 2021; 40: 3631–3642

Shivappa N, Schoenaker DAJM, Hebert JR, Mishra GD. Association between inflammatory potential of diet and risk of depression in middle-aged women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *British Journal of Nutrition* 2016; 116: 1077–1086

Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* 2014; 17: 1689–1696

Shoji-Kawata S, Sumpter R, Leveno M, Campbell GR, Zou Z, Kinch L, Wilkins AD, Sun Q, Pallauf K, MacDuff D, Huerta C, Virgin HW, Helms JB, Eerland R, Tooze SA, Xavier R, Lenschow DJ, Yamamoto A, King D, Lichtarge O, Grishin NV, Spector SA, Kaloyanova DV, Levine B. Identification of a candidate therapeutic autophagy-inducing peptide. *Nature* 2013; 494: 201–206

Siddiqui NI, Khan SA, Shoeb M, Bose S. Anthropometric Predictors of Bio-Impedance Analysis (BIA) Phase Angle in Healthy Adults. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: CC01–CC04

Silva A da, Felício MB, Caldas APS, Miranda Hermsdorff HH, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, Shivappa N, Hébert JR, Weber B, Bressan J. Pro-inflammatory diet is associated with a high number of cardiovascular events and ultra-processed foods consumption in patients in secondary care. *Public Health Nutrition* 2021; 24: 3331–3340

Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1261: 55–63

Sorrells SF, Sapolsky RM. An Inflammatory Review of Glucocorticoid Actions in the CNS. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 259–272

Spielberger CD. Review of Profile of Mood States. *Professional Psychology* 1972; 3: 387–388

Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP, Kempen GI, Speckens AE, Van Hemert AM. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med* 1997; 27: 363–370

Stange R, Pflugbeil C, Michalsen A, Uehleke B. Therapeutic fasting in patients with metabolic syndrome and impaired insulin resistance. *Forsch Komplementmed* 2013; 20: 421–426

Stepan J, Heinz DE, Dethloff F, Bajaj T, Zellner A, Hafner K, Wiechmann S, Mackert S, Mecdad Y, Rabenstein M, Ebert T, Martinelli S, Häusl AS, Pöhlmann ML, Hermann A, Ma X, Pavenstädt H, Schmidt MV, Philipson A, Turck CW, Deussing JM, Kuster B, Wehr MC, Stein V, Kremerskothen J, Wotjak CT, Gassen NC. Hippo-released WWC1 facilitates AMPA receptor regulatory complexes for hippocampal learning. *Cell Reports* 2022; 41

Stephen Rich J, Martin PR. Co-occurring psychiatric disorders and alcoholism. *Handb Clin Neurol* 2014; 125: 573–588

Thomas PD, Ebert D, Muruganujan A, Mushayahama T, Albu LP, Mi H. PANTHER: Making genome-scale phylogenetics accessible to all. *Protein Science* 2022; 31: 8–22

Toledo FW de, Grundler F, Bergouignan A, Drinda S, Michalsen A. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PLOS ONE* 2019; 14: e0209353

Topp CW, Østergaard SD, Søndergaard S, Bech P. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom* 2015; 84: 167–176

Torelli P, Manzoni GC. Fasting Headache. *Curr Pain Headache Rep* 2010; 14: 284–291

Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 2016; 12: 171–183

Trujillo ME, Scherer PE. Adipose Tissue-Derived Factors: Impact on Health and Disease. *Endocrine Reviews* 2006; 27: 762–778

Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, Schiweck C, Kurilshikov A, Joossens M, Wijmenga C, Claes S, Van Oudenhove L, Zhernakova A, Vieira-Silva S, Raes J. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol* 2019; 4: 623–632

Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, Rosenbaum S, Correll CU. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015; 14: 339–347

Vik-Mo AO, Birkenaes AB, Fernø J, Jonsdottir H, Andreassen OA, Steen VM. Increased expression of lipid biosynthesis genes in peripheral blood cells of olanzapine-treated patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 679–684

Vucicevic L, Misirkic-Marjanovic M, Harhaji-Trajkovic L, Maric N, Trajkovic V. Mechanisms and therapeutic significance of autophagy modulation by antipsychotic drugs. *Cell Stress* 2018; 2: 282–291

Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in Mental Disorders and Global Disease Burden Implications. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 334–341

Weiß M, Schramm F, Dahlem D. Vergleichsmessung mit dem GlucoMen®LX PLUS und einer Referenzmethode zur Bestimmung von β -Hydroxybutyrat bei Hunden und Katzen [Comparative measurement using the GlucoMen®LX PLUS and a reference method to

quantify β -hydroxybutyrate in dogs and cats]. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2019; 6: 419-424

Wilhelmi de Toledo F, Buchinger A, Burggrabe H, Hölz G, Kuhn C, Lischka E, Lischka N, Lützner H, May W, Ritzmann-Widderich M, Stange R, Wessel A, Boschmann M, Peper E, Michalsen A; Medical Association for Fasting and Nutrition (Ärztegesellschaft für Heilfasten und Ernährung, ÄGHE). Fasting Therapy - an Expert Panel Update of the 2002 Consensus Guidelines. *Forschende Komplementärmedizin / Research in Complementary Medicine* 2013; 20: 434–443

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018; 39: 3021–3104

Wingo TS, Liu Y, Gerasimov ES, Gockley J, Logsdon BA, Duong DM, Dammer EB, Lori A, Kim PJ, Ressler KJ, Beach TG, Reiman EM, Epstein MP, De Jager PL, Lah JJ, Bennett DA, Seyfried NT, Levey AI, Wingo AP. Brain proteome-wide association study implicates novel proteins in depression pathogenesis. *Nat Neurosci* 2021; 24: 810–817

Witasek A. *Lehrbuch der F.X. Mayr-Medizin*. Heidelberg: Springer Berlin, 2019.

Wörwag Pharma GmbH und Co. KG. *Fachinformation F.X.-Passage*® SL. Frankfurt: Rote Liste Service GmbH, 2014.

Yamanashi T, Iwata M, Kamiya N, Tsunetomi K, Kajitani N, Wada N, Iitsuka T, Yamauchi T, Miura A, Pu S, Shirayama Y, Watanabe K, Duman RS, Kaneko K. Beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, attenuates stress-induced behavioral and inflammatory responses. *Sci Rep* 2017; 7: 7677

Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, D'Agostino D, Plavnavsky N, Lupfer C, Kanneganti TD, Kang S, Horvath TL, Fahmy TM, Crawford PA, Bira-gyn A, Alnemri E, Dixit VD. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* 2015; 21: 263–269

Zannas AS, Jia M, Hafner K, Baumert J, Wiechmann T, Pape JC, Arloth J, Ködel M, Martinelli S, Roitman M, Röh S, Haehle A, Emeny RT, Iurato S, Carrillo-Roa T, Lahti J, Räikönen K, Eriksson JG, Drake AJ, Waldenberger M, Wahl S, Kunze S, Lucae S, Bradley B, Gieger C, Hausch F, Smith AK, Ressler KJ, Müller-Myhsok B, Ladwig KH, Rein T, Gassen NC, Binder EB. Epigenetic upregulation of FKBP5 by aging and stress contributes to NF- κ B-driven inflammation and cardiovascular risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2019; 116: 11370–11379

Zeng W, Yang F, Shen WL, Zhan C, Zheng P, Hu J. Interactions between central nervous system and peripheral metabolic organs. *Sci China Life Sci* 2022; 65: 1929–1958

Zhang H, Alsaleh G, Feltham J, Sun Y, Napolitano G, Riffelmacher T, Charles P, Frau L, Hublitz P, Yu Z, Mohammed S, Ballabio A, Balabanov S, Mellor J, Simon AK. Polyamines Control eIF5A Hypusination, TFEB Translation, and Autophagy to Reverse B Cell Senescence. *Molecular Cell* 2019; 76: 110-125.e9

Zhang H, Shang Y, Xiao X, Yu M, Zhang T. Prenatal stress-induced impairments of cognitive flexibility and bidirectional synaptic plasticity are possibly associated with autophagy in adolescent male-offspring. *Experimental Neurology* 2017; 298: 68–78

Zhao Y, Jia M, Chen W, Liu Z. The neuroprotective effects of intermittent fasting on brain aging and neurodegenerative diseases via regulating mitochondrial function. *Free Radical Biology and Medicine* 2022; 182: 206–218

Zubin J, Spring B. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977; 86: 103–126

Zubrzycki A, Cierpka-Kmiec K, Kmiec Z, Wronska A. The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. *J Physiol Pharmacol* 2018; 69

9. Danksagung

Zunächst möchte ich meiner Doktormutter Univ.-Prof. Dr. Alexandra Philipsen für die Möglichkeit danken, diese Arbeit anzufertigen.

Ebenso gilt mein Dank Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Michalsen, mit dessen Kooperation und Expertise die Umsetzung der Studie ermöglicht wurde.

Ein besonders großer Dank geht an meinen Betreuer Dr. rer. nat. Nils Gassen, der mir von Anfang bis Ende stets zur Seite stand und immer ein offenes Ohr für alle meine Fragen hatte. Durch seinen Optimismus ist es mir gelungen, auch bei Problemen immer positiv eingestellt zu bleiben.

Zudem danke ich dem gesamten Team der AG Neurohomöostase, insbesondere Valerie Kempf und Katharina Lammertz, sowie allen Beteiligten aus dem Immanuel Krankenhaus Berlin und dem Virchow Klinikum für die Hilfe bei der Datenerhebung und Probenverarbeitung sowie der Verfügungstellung der Räumlichkeiten. Insbesondere möchte ich Anika Hartmann für die ausgezeichnete Organisation vor Ort sowie die Beantwortung all meiner Fragen bedanken.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau Dr. Christine Niemeyer für die Unterstützung und das Korrekturlesen der Arbeit.

Natürlich danke ich allen Teilnehmern der Studie, ohne die diese Arbeit gar nicht möglich gewesen wäre.

Zuletzt danke ich meiner Familie und all meinen Freunden, die mich durch alle Höhen und Tiefen begleitet haben und immer mit einem guten Rat und motivierenden Worten zur Seite standen.