

Diplomarbeit

**Immunologische Auswirkungen eines Energiedefizits  
bei Anorexia nervosa und Athlet\*innen  
- Ein Scoping Review.**

eingereicht von

**Stefan Tatar**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Otto Loewi Forschungszentrum**

**Lehrstuhl für Immunologie**

unter der Anleitung von Betreuer\*innen

**Priv.-Doz. Mag. Mag. Dr. Sonja Lackner**

und

**Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.scient.med. BSc MSc Johannes  
Fessler**

Graz, 04. März 2026

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.*

Graz, 04. März 2026

Stefan Tatar eh.

## Danksagungen

Die vorliegende Diplomarbeit markiert das Ende eines wichtigen Lebensabschnitts, den ich ohne die Hilfe besonderer Menschen nicht so erfolgreich hätte meistern können.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, Sonja Lackner. Ohne ihre fachliche Expertise und ihre unermüdliche Unterstützung wäre diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen. Ich danke ihr für die regelmäßigen Besprechungen, die exzellente Führung und die Tatsache, dass sie jederzeit ein offenes Ohr für meine Fragen hatte. Ihre konstruktive Kritik und ihre motivierende Art haben mir geholfen, über mich hinauszuwachsen und stets den roten Faden zu behalten. Ich danke ihr für das Vertrauen, das sie in meine Arbeit gesetzt hat, und für die akademische Freiheit, die sie mir ließ.

Ein herzliches Dankeschön geht an meinen Bruder Daniel. Du warst in den letzten Monaten mein größter Motivator und hast mich immer wieder dazu angetrieben, dranzubleiben und das Tempo zu erhöhen, wenn die Luft mal raus war. Ohne deine Erinnerungen an meine eigenen Ziele wäre ich wohl heute noch nicht fertig. Danke, dass du dir die Zeit genommen hast, meine Arbeit so gewissenhaft Korrektur zu lesen und mich mit deinen Mitteln unterstützt hast, wo immer es möglich war. Dein Rückhalt hat mir sehr viel Kraft gegeben.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken. Danke, dass ihr immer hinter mir steht und an mich glaubt und dass nicht nur während des Studiums, sondern in jeder Lebenslage. Euer aufrichtiges Interesse an meiner Arbeit, eure aufmunternden Worte und die Gewissheit, dass ich mich blind auf euch verlassen kann, waren das Fundament für meinen Erfolg. Danke, dass ihr mir den Rücken freigehalten habt.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Ein Energiedefizit kann über neuroendokrine und metabolische Anpassungen die Immunfunktion modulieren. Klinisch relevant ist dies bei Patient\*innen mit Anorexia nervosa (AN) sowie Athlet\*innen mit niedriger Energieverfügbarkeit im Rahmen des Relativen Energiedefizits im Sport (REDs).

**Ziel:** Systematische Kartierung der Humanliteratur zu immunologischen Veränderungen unter Energiedefizit, Identifikation potenzieller Biomarker für Diagnostik und Monitoring und Erfassung der Evidenz zu Autophagie-Parametern.

**Material und Methoden:** Scoping Review nach PRISMA-ScR. Systematische Recherche in PubMed/Medline (Zeitraum: 2015–2025; Deutsch/Englisch). Die Studien wurden anhand vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien selektiert mit anschließender narrativer Synthese.

**Ergebnisse:** Die systematische Kartierung der 29 eingeschlossenen Studien verdeutlicht eine heterogene Evidenz. Das identifizierte Parameterspektrum umfasst proinflammatorische Zytokine (v. a. IL-6, TNF- $\alpha$ ), das sekretorische Speichel-IgA sowie signifikante Verschiebungen in den Leukozyten- und Lymphozytensubsets. Als konsistente immunmetabolische Biomarker fungieren Leptin und Hepcidin. Während Leptin direkt mit der Energieverfügbarkeit korreliert, zeigt sich bei AN eine paradoxe Sequestrierung von Eisen (Erhöhung von Ferritin und Hepcidin) trotz manifester Mangelernährung. Funktionelle Anpassungen im Leistungssport stehen bei einer tiefgreifenden zellulären Depletion bei AN gegenüber. Während Autophagie-Marker im Sportkontext primär in Abhängigkeit von der Belastungsintensität beschrieben werden, besteht in der AN-Literatur eine signifikante klinische Evidenzlücke.

**Diskussion und Schlussfolgerung:** Die vorliegenden Daten identifizieren die Energieverfügbarkeit als obligaten Modulator der immunologischen Homöostase. Dabei stehen funktionelle Anpassungen im Leistungssport einer tiefgreifenden strukturellen Erschöpfung bei Anorexia nervosa gegenüber, wobei die Adipokin-Leptin-Achse und Hepcidin-vermittelte Eisen-Sequestrierung als zentrale mechanistische Mediatoren hervortreten. Die Vergleichbarkeit der Daten wird aktuell durch uneinheitliche Definitionen von LEA und REDs limitiert. Künftige

Studien müssen standardisierte Kriterien implementieren und insbesondere Autophagie-Prozesse bei AN longitudinal untersuchen, um kritische Schwellenwerte einer klinisch immunologischen Dekompensation zu definieren.

## Abstract

**Background:** An energy deficit can modulate immune function through neuroendocrine and metabolic adaptations. This is clinically relevant for patients with anorexia nervosa (AN) and athletes with low energy availability (LEA) within the framework of relative energy deficiency in sports (REDs).

**Objective:** To systematically map human literature on immunological changes under energy deficit, identify potential biomarkers for diagnosis and monitoring, and record evidence on autophagy parameters.

**Material and Methods:** Scoping review in accordance with PRISMA-ScR. A Systematic search in PubMed/Medline (2015-2025; German/English). Studies were selected based on predefined inclusion and exclusion criteria followed by narrative synthesis.

**Results:** Systematic mapping of the 29 included studies indicates heterogeneous evidence. The Identified parameter spectrum comprises pro-inflammatory cytokines (particularly IL-6, TNF- $\alpha$ ), salivary secretory IgA, and significant shifts in leukocyte and leukocyte subsets. Leptin and hepcidin emerged as consistent immunometabolic biomarkers. While leptin correlates directly with energy availability, AN is characterized by paradoxical iron sequestration (increased ferritin and hepcidin) despite overt malnutrition. Functional adaptation in elite sport contrasts with profound cellular depletion in AN. Whereas autophagy markers in the athletic context are described primarily in relation to exercise intensity, a significant clinical evidence gap exists in AN literature.

**Discussion and Conclusion:** Available data identifies energy availability as an obligatory modulator of immunological homeostasis. Functional adaptations in elite sport contrast with profound structural exhaustion in anorexia nervosa, with the adipokine-leptin axis and hepcidin-mediated iron sequestration emerging as central mechanistic mediators. Comparability of current data is limited by inconsistent definitions of low energy availability (LEA) and REDs. Future studies should implement standardized criteria and, in particular, investigate autophagy processes in AN longitudinally to define critical thresholds for clinically relevant immunological decompensation.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung .....	I
Danksagungen .....	II
Zusammenfassung .....	III
Abstract .....	V
Inhaltsverzeichnis .....	VI
Abkürzungen und Definitionen .....	VIII
Abbildungsverzeichnis .....	XII
Tabellenverzeichnis .....	XIII
1 Einleitung .....	1
1.1 Überblick über das Immunsystem .....	1
1.1.1 Angeborene Immunantwort .....	2
1.1.2 Adaptive Immunantwort .....	2
1.1.3 Zytokine als Immunmediatoren .....	4
1.2 Immunmetabolismus .....	5
1.2.1 Ernährung als Immunfaktor .....	5
1.2.2 Energiebedarf zentraler Organsysteme .....	6
1.2.3 Mechanismen der Energiehomöostase und -regulation .....	8
1.2.4 Leptin .....	10
1.2.5 Hepcidin .....	12
1.3 Anorexia nervosa .....	13
1.4 Relatives Energiedefizit im Sport (REDs) .....	16
1.5 Forschungsfrage und Hypothese .....	20
2 Material und Methoden .....	21
2.1 Suchstrategie und Suchbegriffe .....	21
2.2 Studienauswahl .....	22
2.2.1 Einschlusskriterien .....	22
2.2.2 Ausschlusskriterien .....	23
2.3 Datenextraktion .....	24
3 Ergebnisse .....	25
3.1 Studiencharakteristika .....	25
3.1.1 Studienumfang und Studiendesign .....	26
3.1.2 Immunologische Outcome-Parameter .....	41
3.2 Immunologische Effekte des Energiedefizits .....	44

3.2.1	Effekte bei hochtrainierten Athlet*innen.....	44
3.2.2	Effekte bei Anorexia nervosa.....	51
4	Diskussion .....	56
4.1	Zusammenfassung der zentralen Befunde.....	56
4.2	Neuroendokrine Immunregulation .....	56
4.2.1	Leptin-Paradoxon („Entrapment“-Modell) .....	57
4.2.2	Cortisol-Dysregulation und die U-förmige Stressantwort .....	58
4.2.3	TRAP 5a als Indikator der immunmetabolischen Regeneration .....	59
4.3	Zytokinantwort unter Energiedefizit .....	59
4.3.1	Duale Rolle von IL-6.....	60
4.3.2	Th1/Th2-Shift und Chronifizierung.....	60
4.4	Zelluläre Immunadaptation und klinische Konsequenzen .....	61
4.4.1	Hämatologische Divergenz: Stress-Antwort vs. Myelodepression .....	62
4.4.2	Lymphozyten-Subsets und das „Open Window“ .....	62
4.5	Eisenstoffwechsel: Hepcidin als Brücken-Biomarker.....	63
4.5.1	Hepcidin als Frühmarker für LEA .....	63
4.5.2	Das Paradoxon der Hyperferritinämie bei AN.....	64
4.6	Populationsvergleich .....	65
4.6.1	Gemeinsame Adaptationsmechanismen .....	65
4.6.2	Divergenzen: Funktionaler Stress vs. strukturelle Erschöpfung.....	66
4.6.3	Infektionsrisiko als klinischer Endpunkt .....	66
4.7	Limitationen.....	67
4.7.1	Stichprobenumfang und Geschlechterbias .....	67
4.7.2	Methodische Heterogenität und Standardisierung.....	68
4.7.3	Definition des Energiedefizits .....	69
4.7.4	Investigator Bias und Review-Verfahren .....	69
4.7.5	Einschränkung der Datenbankrecherche .....	70
4.8	Forschungslücken .....	70
5	Schlussfolgerungen .....	73
5.1	Kernaussagen.....	73
5.2	Klinische und sportpraktische Implikationen.....	73
5.3	Ausblick: Immunmetabolische Diagnostik .....	74
6	Literaturverzeichnis.....	75

## Abkürzungen und Definitionen

ACC	Acetyl-CoA-Carboxylase
AgRP	Agouti-related Peptid
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase (AMP-activated protein kinase)
AN	Anorexia nervosa
APZ	Antigen-präsentierende Zellen
β-NGF	Nervenwachstumsfaktor-beta
BCAA	Verzweigkettige Aminosäuren (Branched-Chain Amino Acids)
BED	Binge-Eating-Störung (Binge Eating Disorder)
BMAT	Knochenmarksfettgewebe (Bone Marrow Adipose Tissue)
BMD	Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density)
BMI	Body Mass Index
BN	Bulimia nervosa
Breg	Regulatorische B-Zellen
CART	Kokain- und Amphetamin-reguliertes Transkript (Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript)
CCK	Cholecystokinin
CCL28	C-C motif chemokine ligand 28
CD	Oberflächenmerkmal (Cluster of Differentiation)
CHO	Kohlenhydrate
CK	Kreatinkinase
CMV	Cytomegalovirus
CON	Kontrollgruppe
CR	Kalorienrestriktion (Caloric Restriction)
CREBH	cAMP-responsive element-binding protein H
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone

CRP	C-reaktives Protein
DSM-5-TR	Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen (aktuelle Textrevision)
DZ	Dendritische Zelle
EA	Energieverfügbarkeit (Energy Availability)
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECW	Extrazellulärwasser
ED	Energiedefizit
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor)
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FFM	Fettfreie Masse
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HAMP	Hepcidin antimicrobial peptide (HAMP-Gen)
HI	Hohe Intensität (High Intensity)
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD-11	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICW	Intrazellulärwasser
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma
IG	Immunglobulin
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IOC	Internationales Olympisches Komitee
IL	Interleukin
IP-10	Interferon- $\gamma$ -induziertes Protein 10
LC3b	Mikrotubuli-assoziiertes Protein 1 leichte Kette 3 beta

LCHF	Kohlenhydratarme, fettreiche Diät (Low-Carbohydrate High Fat)
LDH	Laktatdehydrogenase
LEA	Niedrige Energieverfügbarkeit (Low Energy Availability)
LEAF-Q	Low Energy Availability in Females Questionnaire
LH	Luteinisierendes Hormon
LI	Niedrige Intensität (Low Intensity)
M1/M2	Makrophagen-Polarisation M1/M2
MAC	Membranangriffskomplex
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
mTORC1	Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotidphosphat
NF-κB	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NOX2	NADPH-Oxidase 2
NPY	Neuropeptid Y
OB	Adipositas (Obesity)
PAMP	Pathogen-assoziierte molekulare Muster
PBMCs	Periphere mononukleäre Blutzellen (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
POMC	Proopiomelanocortin
PRR	Pattern-Recognition-Rezeptor
PYY	Peptid YY
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
REDs	Relatives Energiedefizit im Sport
REDs CAT2	REDs Clinical Assessment Tool 2

RMR	Ruheumsatz (Resting Metabolic Rate)
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species)
sOB-R	Löslicher Leptin-Rezeptor (soluble leptin receptor)
TBW	Gesamtkörperwasser
TGF- $\beta$	Transformierender Wachstumsfaktor beta (Transforming Growth Factor-beta)
Th	T-Helferzelle
TIBC	Gesamte Eisenbindungskapazität (Total Iron-Binding Capacity)
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
TRAP 5a/b	Tartrat-resistente saure Phosphatase (Isoform 5a/5b)
Tregs	Regulatorische T-Zellen
TRH	Thyreotropin-Releasing Hormone
UFC	freies Cortisol im Urin (Urinary Free Cortisol)
ULK1	Unc-51-like kinase 1
URTI	Infektion der oberen Atemwege (Upper Respiratory Tract Infection)
VEGFA	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (Vascular Endothelial Growth Factor A)
VO <sub>2peak</sub>	Spitzen-Sauerstoffaufnahme (peak oxygen uptake)
VS	Versus
WBC	Gesamtleukozytenzahl (White Blood Cell Count)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Neuroendokrine Regulation von Hunger und Sättigung .....	8
Abbildung 2: Einfluss von Leptin auf angeborene und adaptive Immunantworten	10
Abbildung 3: Modell möglicher Ursachen REDs-ähnlicher Beschwerden .....	19
Abbildung 4: PRISMA-Flussdiagramm des Scoping Reviews zur Studienauswahl und -einbeziehung.....	26

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Athlet*innen .....	28
Tabelle 2: Anorexia nervosa.....	32

# 1 Einleitung

Ein anhaltendes Energiedefizit, verstanden als Zustand, in dem die Energieaufnahme den Energiebedarf des Organismus nicht deckt, führt zu einer priorisierten Umverteilung von Ressourcen weg von nicht essenziellen Funktionen hin zu unmittelbaren Überlebensmechanismen. In Zuständen limitierter Ressourcen werden unmittelbar überlebenswichtige Funktionen zulasten energetisch kostspieliger Systeme priorisiert. Hierbei tritt das Immunsystem als signifikanter Energieverbraucher in den Fokus, da dessen Aktivierung und Aufrechterhaltung eine hohe metabolische Rate sowie eine präzise Nährstoffverfügbarkeit erfordert. Klinisch manifestiert sich diese immunmetabolische Herausforderung insbesondere bei Patient\*innen mit Anorexia nervosa und Athlet\*innen mit niedriger Energieverfügbarkeit im Rahmen des Relativen Energiedefizits im Sport (REDs). Das Ziel des vorliegenden Scoping Reviews ist die systematische Exploration und Kartierung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes zu den immunologischen Veränderungen unter Bedingungen eines chronischen Energiedefizits in diesen spezifischen Populationen. Es geht darum, zentrale Parameter und potenzielle Biomarker für die Diagnostik und Monitoring zusammenzufassen und Forschungslücken zu identifizieren. Ein Fokus liegt dabei auf der Frage, welche Marker konsistent auf eine reduzierte Energieverfügbarkeit reagieren und wie Prozesse der Autophagie als Zusammenhang zwischen Energiestatus und Immunfunktion in der Humanliteratur beschrieben sind.

## 1.1 Überblick über das Immunsystem

Das Immunsystem stellt ein komplexes Netzwerk aus Zellen, Geweben und Molekülen dar, welches den menschlichen Körper vor schädlichen Krankheitserregern wie Bakterien, Viren, Parasiten und Toxinen schützt [1]. Es ist ein natürliches und streng reguliertes Abwehrsystem, das zwischen „Selbst“ und „Nicht-Selbst“ unterscheidet [2]. Eine funktionelle Unterteilung kann in zwei Hauptsysteme erfolgen, nämlich das angeborene (unspezifische) und das adaptive (spezifische) Immunsystem. Beide Systeme arbeiten eng zusammen, um eine effektive Immunantwort zu gewährleisten [1–3].

### **1.1.1 Angeborene Immunantwort**

Das angeborene Immunsystem stellt die erste Abwehrbarriere des Körpers gegen Fremdstoffe dar und reagiert schnell und unspezifisch. Zu den Bestandteilen des angeborenen Immunsystems zählen physische Barrieren darunter die Haut und Schleimhäute, physiologische Hindernisse etwa der niedrige pH-Wert der Magensäure sowie verschiedene Zellen und Moleküle. Zu den zentralen Zelltypen der angeborenen Immunantwort gehören Phagozyten, wie Makrophagen und neutrophile Granulozyten, dendritische Zellen (DZ) und natürliche Killerzellen (NK-Zellen) [1]. Die Identifikation und Elimination von Krankheitserregern erfolgt durch die Nutzung von Mustererkennungsrezeptoren (Pattern Recognition Receptors, PRRs), zu denen unter anderem Toll-like-Rezeptoren (TLRs) gehören. Diese Rezeptoren ermöglichen die Erkennung von pathogen-assoziierten molekularen Mustern (PAMPs) [1,3]. Zu den humoralen Komponenten der angeborenen Immunität zählt vor allem das Komplementsystem, das aus einem Netzwerk von Plasmaproteinen besteht. Es unterstützt die Abwehr durch die Opsonisierung von Erregern zur Erleichterung der Phagozytose, die Lyse von Mikroorganismen über den Membranangriffskomplex (MAC) und die Rekrutierung von Immunzellen durch entzündungsfördernde Signale. Zusätzlich trägt das Komplementsystem dazu bei, die normale Gewebefunktion und -struktur aufrechtzuerhalten, indem es Gewebeschäden erkennt und repariert und apoptotische Zellen entfernt [1,3].

### **1.1.2 Adaptive Immunantwort**

Das adaptive Immunsystem entwickelt sich langsamer als die angeborene Immunität, ist jedoch hochspezifisch und kann eine langfristige Immunität gewährleisten. Es besteht aus zwei Hauptkomponenten: der zellvermittelten Immunität und der humoralen Immunität.

In der zellvermittelten Immunität sind T-Lymphozyten (T-Zellen) entscheidend. T-Zellen erkennen fremde Antigene nur, wenn sie von antigenpräsentierenden Zellen (APZ), beispielsweise Makrophagen oder dendritischen Zellen, auf MHC-Molekülen (Major Histocompatibility Complex) präsentiert werden [1,3]. Es gibt zwei Haupttypen von T-Zellen: T-Helferzellen (CD4<sup>+</sup>-T-Zellen) und zytotoxische T-Zellen (CD8<sup>+</sup>-T-Zellen). Die T-Helferzellen steuern die Immunantwort, indem sie Zytokine

freisetzen. Diese treiben entweder die zellvermittelte Immunität (über Makrophagen und CD8<sup>+</sup>-T-Zellen) oder die humorale Immunität (über B-Zellen) an [2]. Zytotoxische T-Zellen hingegen erkennen infizierte Zellen oder veränderte Körperzellen direkt. Sobald sie an die Zielzelle binden, setzen sie Stoffe wie Perforin und zytotoxische Enzyme frei, die Löcher in der Zellmembran erzeugen und deren programmierten Zelltod (Apoptose) auslösen [1,3].

Die humorale Immunität wird durch B-Lymphozyten (B-Zellen) vermittelt, die spezifische Antikörper produzieren. Diese Antikörper binden an Antigene auf der Oberfläche von Pathogenen und führen damit zu einer Neutralisation der Erreger. Naive B-Zellen tragen membranständige Immunglobuline als B-Zell-Rezeptoren. Nach Antigenkontakt und mit Hilfe von CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen proliferieren sie und differenzieren sich zu Plasmazellen, die große Mengen Antikörper freisetzen. Zudem können die Antikörper das Komplementsystem aktivieren, das entweder die Zerstörung der Pathogene bewirkt oder deren Phagozytose durch andere Immunzellen erleichtert. B-Zellen können verschiedene Antikörperklassen (Isotypen) wie IgM, IgG, IgA, IgE und IgD produzieren, die jeweils spezifische Schutzfunktionen übernehmen. Nach einer Infektion verbleiben Gedächtnis-T- und B-Zellen im Körper, die bei einem erneuten Kontakt mit demselben Erreger eine schnellere und effizientere Reaktion ermöglichen [1,2].

Das adaptive Immunsystem interagiert mit den Zellen des angeborenen Immunsystems. Diese beiden Systeme kommunizieren kontinuierlich miteinander. Zellen des angeborenen Immunsystems nehmen Pathogene auf, prozessieren deren Antigene und präsentieren diese anschließend auf MHC-Molekülen, damit sie von T-Lymphozyten erkannt werden können. Unter den APZ nehmen insbesondere dendritische Zellen eine Schlüsselrolle ein [1–3].

### 1.1.3 Zytokine als Immunmediatoren

Zytokine sind lösliche Proteine, die von verschiedenen Immunzellen freigesetzt werden und als Kommunikationssignale innerhalb des Immunsystems wirken. Sie beeinflussen die Aktivierung, Differenzierung, Proliferation und das Überleben von Leukozyten und verbinden somit Prozesse der angeborenen und adaptiven Immunabwehr [1].

Je nach Kontext können Zytokine sehr unterschiedliche Effekte entfalten. Proinflammatorische Mediatoren wie Interleukin-1 (IL-1), Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) oder Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) fördern Entzündungsvorgänge und steigern die Effektivität der Pathogenabwehr. Demgegenüber wirken antiinflammatorische Zytokine wie IL-10 oder Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) hemmend auf Immunzellen und begrenzen überschießende Reaktionen [1,4]. Ein Ungleichgewicht zwischen diesen Signalwegen kann schwerwiegende Folgen haben: Während ein Mangel an proinflammatorischen Zytokinen die Abwehr schwächt, kann eine übermäßige Freisetzung zu systemischen Schäden führen, wie diese bei einem Zytokinsturm beobachtet werden [5]. Eine wichtige Gruppe bilden die sogenannten  $\gamma$ -Ketten-Zytokine (IL-2, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21). IL-2 steuert die Expansion von CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Zellen und ist außerdem für die Stabilität regulatorischer T-Zellen (Tregs) notwendig [4]. IL-15 zeigt teilweise ähnliche Wirkungen, begünstigt jedoch vor allem die Entwicklung und Funktion von NK-Zellen und Gedächtnis-T-Zellen, während es Tregs weniger stark beeinflusst [5]. IL-21 wirkt auf B-Zellen, indem es ihre Differenzierung zu Antikörper-sezernierenden Plasmazellen unterstützt. Zudem trägt es zur Entwicklung follikulärer T-Helferzellen bei, die für die humorale Immunität wesentlich sind [4].

Interferone wirken bei antiviralen Abwehrmechanismen maßgeblich mit. Typ-I-Interferone (IFN- $\alpha/\beta$ ) induzieren die Expression antiviraler Gene, verstärken die Präsentation von MHC-Klasse-I und fördern die Aktivität von NK-Zellen. Typ-II-Interferon (IFN- $\gamma$ ) wird vor allem von T- und NK-Zellen gebildet und verstärkt die antimikrobielle Wirkung von Makrophagen [4,5]. IL-12 wird hauptsächlich von APZ produziert und fördert die Differenzierung von CD4<sup>+</sup>-T-Zellen in Richtung Th1-Zellen. Dadurch wird die Produktion von IFN- $\gamma$  verstärkt [5].

## **1.2 Immunmetabolismus**

Nachdem die zentralen Komponenten des Immunsystems und ihre Steuerung über Zytokine dargestellt wurden, stellt sich die Frage, unter welchen energetischen Bedingungen diese Abwehrprozesse überhaupt aufrechterhalten werden können. Der Immunmetabolismus beschreibt, wie Nährstoffverfügbarkeit und hormonell-metabolische Signale Immunzellfunktionen modulieren und damit die Brücke zwischen Energiedefizit und Immunsystem schlagen. Diese Grundlagen sind entscheidend, um die später beschriebenen Veränderungen bei AN und Athlet\*innen mit LEA mechanistisch einordnen und potenzielle Biomarker ableiten zu können.

### **1.2.1 Ernährung als Immunfaktor**

Der menschliche Organismus ist zur Aufrechterhaltung seiner physiologischen Funktionen auf die Zufuhr externer Energie und Nährstoffe angewiesen. Eine adäquate Versorgung mit Energie und Nährstoffen ist somit essenziell für eine funktionstüchtige Immunabwehr. Die Beziehung zwischen der Ernährung und dem Immunsystem ist bidirektional. Ein schlechter Ernährungsstatus kann die Infektanfälligkeit erhöhen, u. a. durch eine beeinträchtigte Barrierefunktion sowie durch eine abgeschwächte Funktion von Immunzellen [6]. Umgekehrt kann eine Infektion den Ernährungsstatus durch reduzierte Nahrungsaufnahme, beeinträchtigte Absorption und erhöhten Verbrauch/Verlust von Mikronährstoffen verschlechtern. Dadurch kann eine sich gegenseitig verstärkende Wechselwirkung zwischen Mangelzustand und Infektanfälligkeit entstehen [6].

Protein-Energie-Malnutrition (PEM) ist eine häufige Ursache einer erworbenen Immundefizienz [7]. Da Immunantworten eine hohe Zellteilungsrate und Proteinbiosynthese erfordern, führt PEM zu strukturellen und funktionellen Veränderungen des Immunsystems. Es kommt zu einer Atrophie lymphatischer Organe, insbesondere des Thymus als Ort der T-Zell-Reifung, und zu einer verminderten zellulären Immunantwort [7,8]. Neben T-zellulären Veränderungen werden auch Funktionen der angeborenen Abwehr geschädigt. Es kommt zur Beeinträchtigung der Phagozytosefähigkeit und der Produktion von reaktivem Sauerstoff-Zwischenprodukten zur Abtötung von Pathogenen. Außerdem kommt es

zu einem Mangel an Komplementfaktoren (v. a. C3), die zu einer verminderten Fähigkeit führen, Erreger aufzunehmen und zu vernichten [8].

Zusätzlich zu der direkten Versorgung mit Nährstoffen spielt der Gastrointestinaltrakt eine vermittelnde Rolle. Ein großer Anteil der Immunzellen im Körper befindet sich im darmassoziierten lymphatischen Gewebe, wo sie kontinuierlich mit Antigenen aus der Nahrung und der Mikrobiota in Kontakt treten [9]. Ballaststoffe fördern durch die Bildung von kurzkettigen Fettsäuren eine verbesserte Barriereintegrität und eine antiinflammatorische Zytokinantwort. Die Qualität und Zusammensetzung der Ernährung hat einen Einfluss auf die Barrierefunktion, auf die Diversität des Mikrobioms und damit auf die Modulation von Entzündungsprozessen [10].

Die westliche Ernährungsweise begünstigt mit einem hohen Gehalt an gesättigten Fetten, Zucker und verarbeiteten Lebensmitteln eine Reduktion der mikrobiellen Diversität und eine Zunahme systemischer Entzündungen [10]. Im Gegensatz dazu kann eine mediterrane Ernährung, die reich an Omega-3-Fettsäuren, Ballaststoffen, Obst und Gemüse ist, entzündungshemmende Effekte haben und das Risiko für immunvermittelte Erkrankungen verringern [10]. Eine unzureichende Versorgung oder ein Mangel führt zu erhöhter Infektanfälligkeit und kann gleichzeitig chronisch-inflammatorische Prozesse verstärken. Im Gegenzug kann eine ausgewogene Ernährungsweise immunprotektive Effekte verbessern und entfalten [9–11].

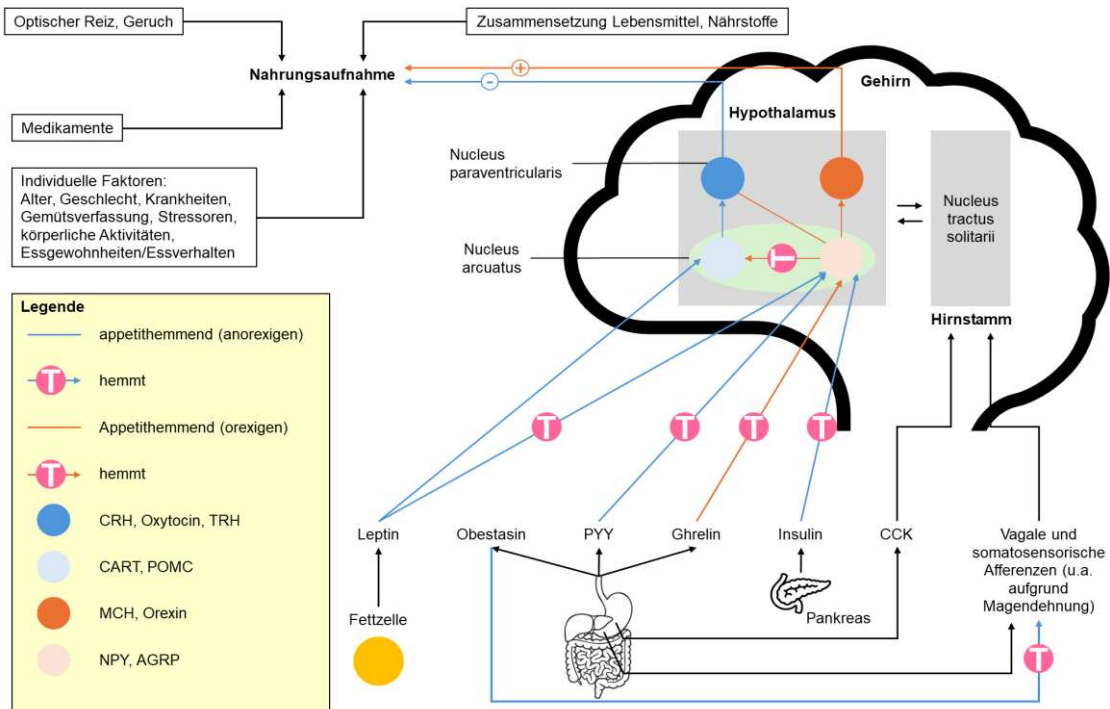
### **1.2.2 Energiebedarf zentraler Organsysteme**

Zu den drei Hauptenergieverbrauchern des Körpers gehören unter Ruhebedingungen das Gehirn, die Skelettmuskulatur und das Immunsystem. Jedes dieser Systeme benötigt annähernd vergleichbare Energiemengen. Das Gehirn weist eine kontinuierliche, glukoseabhängige Aktivität auf, die einen konstant hohen Energiebedarf sicherstellt. Zudem ist es in der Lage, über neuroendokrine Achsen selbst Reallokationsprogramme zu induzieren, beispielsweise in Stresssituationen [12]. Die Skelettmuskulatur fungiert nicht nur als signifikanter Energieverbraucher während körperlicher Aktivität, sondern dient auch als primärer Energiespeicher in Form von Protein. Bei Bedarf besteht die Möglichkeit, große Mengen an Aminosäuren zu mobilisieren, die für die Glukoneogenese zur Verfügung stehen

[12]. Das Immunsystem weist in Aktivierungsphasen, wie sie beispielsweise bei Infektionen auftreten, einen besonders hohen Energieverbrauch auf. Es ist in der Lage, durch Zytokine wie IL-6 selbst eine Reallokation von energiereichen Substraten auszulösen, um dem Immunsystem Glukose, freie Fettsäuren und Aminosäuren bereitzustellen [12]. Chronisch erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine, wie sie bei niedriggradigen Entzündungen vorkommen, steigern den Ruheenergieverbrauch nachweislich [12].

Das sogenannte Reallokationsprogramm beschreibt die hormonell und neuronal gesteuerte Umverteilung energiereicher Substrate (Glukose, freie Fettsäuren, Aminosäuren) zwischen den oben genannten Systemen. Bei Aktivierung eines Systems, etwa durch Infektion oder Belastung, fördern Cortisol, Katecholamine, Wachstumshormone, Schilddrüsenhormone und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) die Mobilisierung von Energiereserven (Glykogenolyse, Lipolyse, Proteolyse, Gluconeogenese). Zusätzlich induzieren sie eine Insulinresistenz, sodass die Substrate bevorzugt den akut priorisierten Organen zur Verfügung stehen [12]. Im Gegenzug sichern in Ruhephasen die Hormone Insulin, Insulin-like Growth Factor (IGF-1), Vitamin D und Sexualhormone die Nährstoffaufnahme und den Aufbau von Muskel- und Knochensubstanz [12]. Darüber hinaus unterliegt das Reallokationsprogramm einer zirkadianen Feinregulation. Das Immunsystem und das Wachstum werden überwiegend nachts priorisiert, während Gehirn- und Muskelaktivität tagsüber im Vordergrund stehen [12,13]. Eine Störung dieses fein abgestimmten Gleichgewichts, wie sie bei chronischen Entzündungen oder im Rahmen von Adipositas beobachtet wird, führt zu einer ineffizienten Energieverteilung und begünstigt pathologische Prozesse [13,14].

## 1.2.3 Mechanismen der Energiehomöostase und -regulation



**Abbildung 1:** Neuroendokrine Regulation von Hunger und Sättigung (Quelle: eigene Darstellung, adaptiert nach Wilms und Schmid [15])

Die Abbildung zeigt, wie periphere hormonelle Signale aus Fettgewebe, Gastrointestinaltrakt und neuronale Afferenzen im ZNS zur Regulation der Nahrungsaufnahme zusammengeführt werden. Im Hypothalamus (v. a. Nucleus arcuatus und Nucleus paraventricularis) werden Signale wie Leptin (aus Fettzelle) und Insulin (aus Pankreas) sowie gastrointestinale Hormone (Ghrelin, PYY, Obestatin, CCK) verarbeitet und über orexigene (appetitanregende; z. B. NPY/AgRP, MCH/Orexin) und anorexigene (appetithemmende; z. B. POMC/CART, CRH/TRH/Oxytocin) Netzwerke in eine Anpassung des Essverhaltens übersetzt. Zusätzlich fließen Informationen über Hirnstamm/Nucleus tractus solitarii, vagale und somatosensorische Afferenzen (z. B. Magendehnung) und externe Einflüsse (Sinnesreize, Nahrungsstoffzusammensetzung, Medikamente und individuelle Faktoren) in die Steuerung der Energieaufnahme ein.

Die Regulation der Energiehomöostase umfasst ein komplexes Zusammenspiel aus zentralnervösen, hormonellen und peripheren Mechanismen. Diese stellen gemeinsam sicher, dass die Energieaufnahme, -speicherung und -verbrauch in einem physiologischen Gleichgewicht bleiben. In einem ausgeglichenen System entspricht die bereitgestellte Energiemenge dem Bedarf des Körpers. Klassische Modelle wie die Set-Point-Theorie gehen davon aus, dass sich das Körpergewicht um einen vom Hypothalamus gesteuerten Sollwert stabilisiert. Dabei gibt das Fettgewebe über Signale wie Leptin Rückmeldung an das Gehirn [13]. Dieses Konzept wird jedoch zunehmend durch alternative Ansätze wie die Allostase

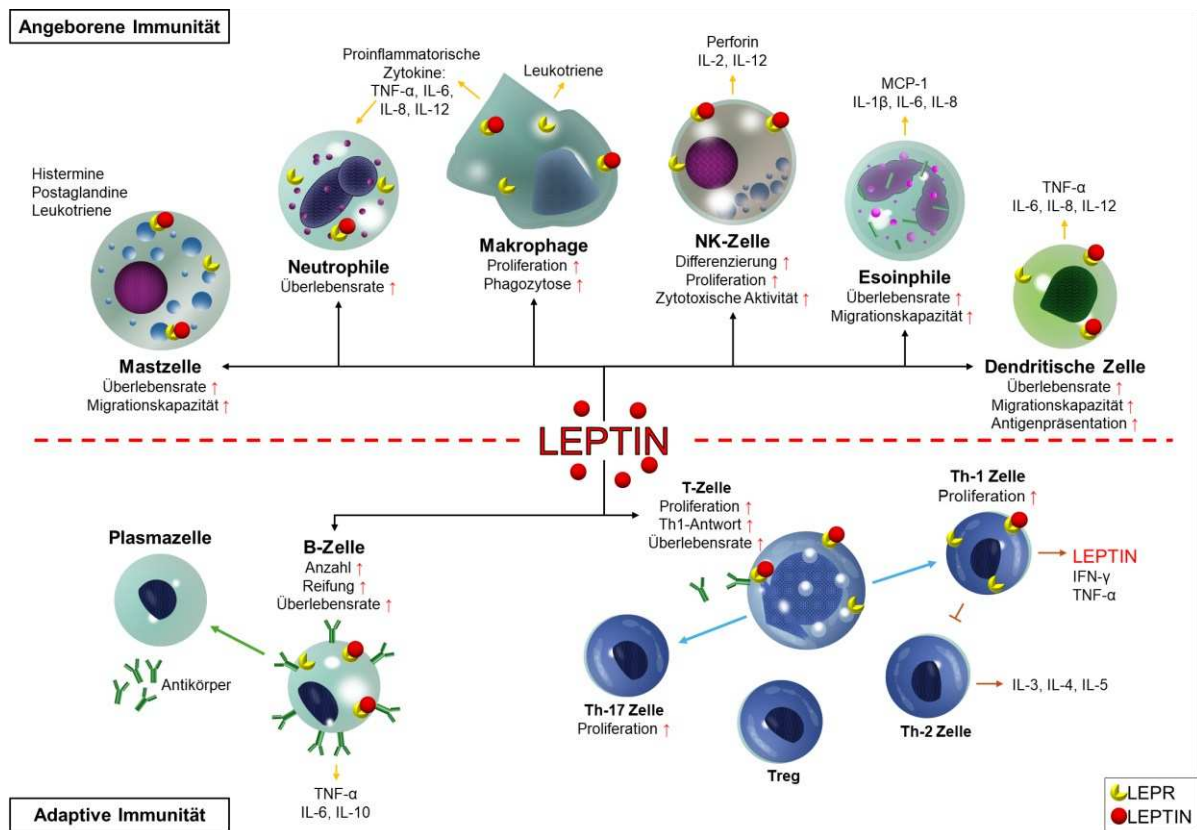
ergänzt. Die Allostase beschreibt antizipatorische Anpassungen an Energiebedarfe und berücksichtigt somit auch die Rolle zirkadianer Rhythmen, die die Verteilung von Energieangebot und -verbrauch über den Tagesverlauf beeinflussen [13].

Neben der klassischen Homöostase gibt es das Konzept der Homeorhesis. Es beschreibt die Aufrechterhaltung des aktuellen Zustands, welcher sich je nach Nahrungsverfügbarkeit und Umweltbedingungen mit der Zeit verändert. Ein längerfristiges Ungleichgewicht im Energiehaushalt, sei es durch ein Über- oder Unterangebot, führt nicht zur Wiederherstellung des ursprünglichen Gleichgewichtszustands. Vielmehr etabliert der Organismus neue physiologische Referenzwerte. Dies ist besonders beim Körpergewicht zu beobachten, dessen neuer Wert im Gehirn als Sollwert gespeichert und fortan durch metabolische Regelkreise aktiv gesichert wird [14].

Zusätzlich zu den zentralen neuronalen Regelkreisen spielen die Interaktionen von Hormonen und metabolischen Substraten eine Schlüsselrolle. Insbesondere die Hormone Leptin und Insulin beeinflussen die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch über hypothalamische Netzwerke. Veränderungen der Sensitivität gegenüber diesen Hormonen treten bei Übergewicht und Insulinresistenz auf und führt zu einer Dysregulation des Energiegleichgewichts [13,14]. Zur Regulation von Hunger- und Sättigungssignalen tragen gastrointestinale Hormone wie Ghrelin, Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1), Peptid YY und Cholezystokinin bei [13,14].

Die Plasmakonzentration von Leptin fluktuiert hochsensitiv mit der verfügbaren Fettmasse, wobei eine Hypoleptinämie als obligates Signal eines kritischen Energiedefizits fungiert. Bei niedriger Energieverfügbarkeit reichen die zugeführten Kalorien nicht aus, um sowohl die Trainingsanforderungen als auch die basale Körperfunktion zu decken. Dies führt zu Anpassungen im endokrinen Netzwerk, die reproduktive, metabolische und immunologische Funktionen beeinträchtigen und als klinisches Syndrom unter dem Begriff „Relative Energy Deficiency in Sport“ (REDs) zusammengefasst werden [16]. Dieses wird unten in den folgenden Abschnitten näher erläutert.

## 1.2.4 Leptin



**Abbildung 2:** Einfluss von Leptin auf angeborene und adaptive Immunantworten (Quelle: eigene Darstellung, adaptiert nach Perez et al. [17])

In der angeborenen Immunität beeinflusst es unter anderem Mastzellen, indem es die Migration sowie das Überleben fördert. Neutrophile Granulozyten reagieren ebenfalls auf Leptin: Es steigert ihre Chemotaxis über direkte und indirekte Wege, wobei ein Teil von Monozyten/Makrophagen durch TNF- $\alpha$  vermittelt wird. In diesen Zellen fördert Leptin die Phagozytose und verstärkt die Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren. Auch NK-Zellen werden durch Leptin funktionell aktiviert: Ihre zytotoxische Aktivität nimmt zu, ebenso die Freisetzung von Perforin und IL-2. Leptin kann bei Eosinophilen sowohl das Überleben als auch die Migrationsfähigkeit beeinflussen. Insgesamt begünstigt Leptin die Produktion proinflammatorischer Zytokine (z. B. IL-6, IL-8) sowie von Chemokinen (z. B. MCP-1). Bei dendritischen Zellen (DZ) führt Leptin zu funktionellen und morphologischen Veränderungen, unterstützt Überleben und fördert eine Ausrichtung der Immunantwort in Richtung Th1-Priming. Zusätzlich können Migration und Antigenpräsentation gesteigert werden. In der adaptiven Immunität beeinflusst Leptin vor allem T-Zellen: Es unterstützt deren Proliferation und Reifung und reduziert Apoptose, wodurch sie länger erhalten bleiben. Bei Gedächtnis-T-Zellen verschiebt Leptin die Antwort Richtung Th1, unter anderem durch erhöhte IFN- $\gamma$ -Sekretion, und kann Th17-Antworten begünstigen. Im Gegenzug dazu kann Leptin die Expansion von Tregs bremsen. Diese Polarisierung wird anschließend durch autokrine Leptinproduktion, insbesondere durch Th1-Zellen, weiter verstärkt. Schließlich aktiviert Leptin B-Zellen, was zur veränderten Zytokinfreisetzung (z. B. TNF- $\alpha$ , IL-6) sowie Förderung bestimmter Antikörper führen kann.

Leptin ist ein zirkulierendes Protein, dessen Produktion nahezu ausschließlich in Adipozyten erfolgt und dessen Vorkommen hauptsächlich im weißen Fettgewebe zu beobachten ist. Es ist ein Signalstoff für die Energieverfügbarkeit und übermittelt Informationen über die Größe der Energiespeicher an das Immunsystem [17,18]. In der Homöostase des Energiehaushalts spielt es eine regulierende, appetitsuppressive Rolle, indem es das Sättigungssignal von der Peripherie an den Hypothalamus übermittelt [18]. Die Plasmakonzentration von Leptin spiegelt die Energiereserven wider und verändert sich in Abhängigkeit vom Ernährungsstatus. Ein Energiedefizit, wie es bei Mangelernährungen vorliegt, führt zu einem Abfall des Leptinspiegels (Hypoleptinämie), während es bei einer Überernährung zu einem Anstieg des Leptinspiegels (Hyperleptinämie) kommt [17,19,20]. Diese Veränderungen wirken sich direkt auf die Immunfunktion aus.

Bei einer Hypoleptinämie kommt es zur eingeschränkten Aktivierung und Proliferation von T-Zellen. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass eine verminderte Leptinproduktion mit reduzierten CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahlen, einer abgeschwächten Sekretion proinflammatorischer Zytokine (IL-2, IFN- $\gamma$ ) und einer Verschiebung hin zu Th2-Antworten verbunden ist [19]. Die Gabe von exogenem Leptin konnte diese Defizite teilweise kompensieren und die T-Zellfunktion wiederherstellen [18,19]. Auch in humanen Untersuchungen wurde gezeigt, dass die T-Zellaktivität nach Perioden der Mangelernährung durch die Gabe von Leptin reaktiviert werden kann [18]. Damit ist Leptin unter Bedingungen reduzierter Energieverfügbarkeit ein essenzieller Faktor für die Aufrechterhaltung einer angemessenen adaptiven Immunantwort.

Darüber hinaus beeinflusst Leptin regulatorische Mechanismen, da niedrige Leptinspiegel die Expansion regulatorischer T-Zellen (Treg) fördern. Dies verstärkt die Immunsuppression unter einer Mangelernährung zusätzlich [18]. Parallel ist eine reduzierte Aktivität von Monozyten und Makrophagen beschrieben, die sich durch eine eingeschränkte Phagozytosefähigkeit und einer verringerten Zytokinproduktion äußert [17,20]. Sowohl angeborene als auch adaptive Immunfunktionen sind beeinträchtigt, was die erhöhte Infektanfälligkeit von mangelernährten Personen erklären kann. Unter Bedingungen eines Energiedefizits fungiert Leptin dadurch nicht nur als Marker des Energiestatus, sondern auch als Schlüsselfaktor für die immunologische Funktionsfähigkeit [17–20].

### 1.2.5 Heparidin

Heparidin ist ein Peptidhormon, das als Regulator des systemischen Eisenstoffwechsels fungiert. Es wird in den Hepatozyten der Leber synthetisiert und steuert die Verfügbarkeit von Eisen im Blut [21]. Der Wirkmechanismus von Heparidin basiert auf seiner Interaktion mit Ferroportin, dem einzigen bekannten zellulären Eisenexporteur. Ferroportin befindet sich in hoher Dichte auf der basolateralen Membran von Enterozyten im Duodenum und auf der Oberfläche von Makrophagen des retikuloendothelialen Systems. Wenn Heparidin an Ferroportin bindet, induziert es die Internalisierung und den lysosomalen Abbau dieses Transport-Komplexes [22]. Die Konsequenz ist eine Blockade des Eisenflusses. Nahrungseisen kann nicht mehr vom Darm ins Blut übertreten und das aus dem Abbau alter Erythrozyten gewonnene Eisen-Recycling wird in den Makrophagen zurückgehalten. Dies führt physiologisch zu einer schnellen Absenkung der Eisenkonzentration im Serum [22]. Die Regulation von Heparidin unterliegt komplexen Rückkopplungsmechanismen. Unter Bedingungen einer Eisenüberladung steigt die Heparidin-Synthese an, um eine weitere Aufnahme des Metalls zu verhindern und toxische Effekte zu vermeiden. Umgekehrt wird die Expression bei gesteigerter Erythropoese oder Hypoxie unterdrückt, um die Eisenversorgung des Knochenmarks sicherzustellen [21].

Neben dieser metabolischen Funktion trägt Heparidin maßgeblich zur Regulation des angeborenen Immunsystems bei. Es wird als Typ-II-Akute-Phase-Protein klassifiziert, dessen Produktion durch proinflammatorische Zytokine (v. a. IL-6) deutlich stimuliert wird [21]. Dieser Mechanismus ist als „nutritive Immunität“ (ernährungsbedingte Immunität) bekannt. Da fast alle pathogenen Mikroorganismen für ihr Wachstum essenziell auf Eisen angewiesen sind, reagiert der Wirtsorganismus auf eine Infektion mit einer strategischen Sequestrierung des Eisens [23]. Durch die entzündliche Erhöhung von Heparidin wird Eisen in den Speicherzellen (Ferritin) eingeschlossen und dem Blutkreislauf entzogen, wodurch Invasoren die metabolische Grundlage weggenommen wird.

Die beschriebenen immunmetabolischen Signalwege werden klinisch besonders relevant, wo Energiedefizite ausgeprägt oder chronisch sind. Die folgenden beiden Abschnitte fokussieren sich deshalb auf die beiden Schwerpunkte dieser Arbeit: Anorexia nervosa und relatives Energiedefizit im Sport.

### 1.3 Anorexia nervosa

Anorexia nervosa ist eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung, die durch eine stark gestörte Wahrnehmung des eigenen Körpers, eine ausgeprägte Angst vor Gewichtszunahme und ein restriktives Essverhalten gekennzeichnet ist [24,25]. Die Diagnose von AN erfolgt anhand etablierter Kriterien, die sowohl in der ICD-11 der WHO als auch im DSM-5-TR der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft (APA) festgelegt sind. In beiden basiert die Diagnose auf ähnlichen Kernkriterien, die die schwere Einschränkung der Nahrungsaufnahme und das verzerrte Körperbild betreffen. Nach der ICD-11 wird die Diagnose gestellt, wenn ein signifikant niedriges Körpergewicht in Relation zu Alter, Geschlecht, Körpergröße und Entwicklungsstand vorliegt, das durch eine restriktive Nahrungsaufnahme oder durch ein kompensatorisches Verhalten hervorgerufen wird. Ergänzend müssen eine übermäßige Beschäftigung mit dem Gewicht oder der Körperform und ein anhaltendes Vermeidungsverhalten gegenüber einer Gewichtszunahme bestehen [26]. Im DSM-5-TR werden ähnliche Kernkriterien herangezogen: Ein signifikant niedriges Körpergewicht, eine intensive Angst vor Gewichtszunahme oder persistentes Verhalten zur Verhinderung von Gewichtszunahme sowie eine Störung in der Wahrnehmung der eigenen Figur oder des Körpergewichts [27]. Während die ICD-11 den Schwellenwert von BMI  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  bei Erwachsenen nennt, verzichtet das DSM-5-TR auf einen festen Grenzwert. Es erlaubt dadurch die Diagnose bei normalem Gewicht, wenn die übrigen Kriterien erfüllt sind („atypische AN“) [26,27]. Darüber hinaus weist die ICD-11 darauf hin, dass ein rascher und erheblicher Gewichtsverlust – etwa mehr als 20 % des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten – das Kriterium des niedrigen Körpergewichts ersetzen kann, sofern die weiteren diagnostischen Anforderungen vorliegen. [26] Damit wird auch in der ICD-11 eine klinische Konstellation beschrieben, die funktionell einer atypischen AN entspricht, bei der trotz eines Gewichts im Normbereich bereits eine ausgeprägte psychische und physiologische Symptomatik bestehen kann.

Zusätzlich werden im DSM-5 zwei Subtypen unterschieden. Zum einen der restriktive Typ, welcher durch einen Gewichtsverlust durch Diäten, Fasten oder exzessive Bewegung, ohne Essanfälle oder Purging (Erbrechen oder Missbrauch von Abführmitteln) gekennzeichnet ist. Zum anderen den Binge-Eating/Purging-

Typ, bei dem es zu Essanfällen oder Purging-Verhalten in den letzten drei Monaten gekommen ist. Der Zustand kann von einem Subtyp zum anderen fortschreiten [27].

Epidemiologische Studien zeigen, dass die Lebenszeitprävalenz von AN in westlichen Ländern etwa 1 % bei Frauen und weniger als 0,5 % bei Männern beträgt [25]. Der Erkrankungsbeginn liegt meist im Jugendalter oder frühen Erwachsenenalter, wobei Mädchen zwischen 15 und 19 Jahren zur Hochrisikogruppe gehören [28]. Die Mortalitätsrate der Krankheit ist im Vergleich zu anderen psychiatrischen Erkrankungen auffallend hoch. Sie weist die höchste Mortalitätsrate aller psychiatrischen Erkrankungen auf, da sie zu schweren psychopathologischen Zuständen und lebensbedrohlichen medizinischen Komplikationen führen kann. In Langzeituntersuchungen wurden Sterblichkeitsraten von bis zu 5-10 % berichtet, was AN zur tödlichsten psychischen Störung macht [24,29]. Trotz intensiver therapeutischer Bemühungen bleibt die Prognose ungünstig: Eine vollständige Remission wird bei etwa der Hälfte der Patient\*innen erst nach längerer Krankheitsdauer erreicht. Bei einem beträchtlichen Anteil der Betroffenen ist jedoch ein chronischer oder rezidivierender Verlauf zu beobachten [30].

Die Pathophysiologie der AN ist durch eine Dysregulation neuroendokriner Regelkreise gekennzeichnet, die über die physiologische Adaptation an chronische Unterernährung hinausgeht. Der Körper drosselt durch Herunterregulierung energieverbrauchender Systeme wie Reproduktion und Wachstum zugunsten von Stressreaktionen. Der Hypothalamus zeigt bei AN ein paradoxes Reaktionsmuster. Trotz des massiven Energiedefizits unterbleibt die erwartete appetitsteigernde Wirkung der orexigenen Neuropeptide Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-related Peptid (AgRP), was auf eine zentrale Resistenz hindeutet und die pathologische Nahrungsrestriktion biologisch begünstigt [31]. NPY hat die Aufgabe, den Hunger zu stimulieren, die Fettspeicherung zu fördern und gleichzeitig den Energieverbrauch sowie die Körpertemperatur zu senken, um das Überleben zu sichern [31]. Begleitet wird dies durch eine funktionelle Ghrelin-Resistenz. Ghrelin ist kompensatorisch signifikant erhöht, dennoch bleibt der erwartete appetitfördernde Effekt aus. Aktuelle Befunde deuten darauf hin, dass die Ghrelin-Signale bei AN-Patient\*innen vom mesolimbischen Belohnungssystem entkoppelt sind [32]. Dadurch wird der Hunger nicht mehr als motivierender Impuls zur

Nahrungsaufnahme wahrgenommen. Zudem besteht aufgrund des hohen Verlustes an Fettmasse typischerweise eine signifikante Hypoleptinämie. Dieser Leptinmangel löst eine Kaskade neuroendokriner Anpassungen aus, die physiologische und verhaltensbezogene Auswirkungen haben. Bei AN-Patient\*innen korrelieren niedrige Leptinwerte mit dem Ausmaß an motorischer Unruhe und dem Drang nach Bewegung (Hyperaktivität) [33]. Es wird angenommen, dass dieser Mechanismus dazu dient, die Nahrungssuche bei Energieknappheit zu fördern, im Kontext der AN jedoch den Krankheitsverlauf durch gesteigerten Energieverbrauch verschlimmert. Parallel führt das Absinken des Leptinspiegels zur Deaktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und resultiert in einer verminderten Sekretion von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), luteinisierendem Hormon (LH) und follikel-stimulierendem Hormon (FSH). Es kommt zu einer hypothalamischen Amenorrhö, welche oft erst nach Erreichen eines kritischen Schwellenwerts reversibel ist [33]. Weiterhin trägt es zur Beeinträchtigung der Knochengesundheit bei, da Leptin essenziell für den Knochenstoffwechsel ist. In Kombination mit dem resultierenden Östrogenmangel begünstigt es die Entstehung von Osteopenie und Osteoporose unabhängig vom BMI [33]. AN ist mit einer chronischen Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) assoziiert, die sich klinisch in einem Hyperkortisolismus manifestiert. Der chronisch erhöhte Cortisolspiegel wirkt immunsuppressiv und antiproliferativ auf das Knochenmark. Er trägt zur Apoptose von Vorläuferzellen bei und fördert die Entwicklung von Osteoporose, indem er die Osteoblasten hemmt und Osteoklasten stimuliert. Durch die Stimulation der Glukoneogenese wird kurzfristig das Überleben gesichert, langfristig aber führt er zum Abbau von Muskelmasse und Knochensubstanz [34].

Die Therapie der AN ist komplex und erfordert einen multidisziplinären Ansatz. Leitlinien betonen die Notwendigkeit, medizinische Stabilisierung, Ernährungsrehabilitation und psychotherapeutische Interventionen eng miteinander zu verknüpfen [25,35]. Das vorrangige Ziel ist eine nachhaltige Gewichtszunahme, da ein starkes Untergewicht das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, Infektionen und kognitive Einschränkungen erhöht [36]. Die aktuellen Praxisleitlinien der APA betonen die Bedeutung einer individuell abgestimmten Behandlung, welche die Festlegung klar definierter Gewichtsvorgaben und die Sicherstellung

einer kontinuierlichen Gewichtszunahme umfasst. Dabei soll die Psychotherapie nicht nur der Stabilisierung der Patient\*innen dienen, sondern auch die Angst vor der Gewichtszunahme und die verzerrte Körperwahrnehmung gezielt behandeln [35].

Trotz der etablierten Konzepte bleibt bei AN-Patient\*innen die Behandlung erschwert und die Rückfallrate hoch. In vielen Fällen gelingt eine dauerhafte Stabilisierung nicht, was die Notwendigkeit für neue Ansätze, einschließlich der Identifikation von Biomarkern zur Vorhersage von Krankheitsverlauf und Therapieansprechen, unterstreicht [31]. Die Erforschung von genetischen, endokrinen und immunologischen Markern könne künftig dazu beitragen, spezifische Subgruppen zu identifizieren und individualisierte Behandlungsstrategien zu entwickeln [24,31].

Während AN ein Modell eines ausgeprägten chronischen Energiedefizits darstellt, findet sich eine vergleichbare Problematik im Leistungssport häufig subtiler als niedrige Energieverfügbarkeit. Das folgende Kapitel führt deshalb das RED-Konzept als zweiten klinisch relevanten Rahmen dieser Arbeit ein.

#### **1.4 Relatives Energiedefizit im Sport (REDs)**

Das Relative Energiedefizit im Sport (Relative Energy Deficiency in Sport, REDs; in früherer Literatur häufig als „RED-S“ bezeichnet) beschreibt ein Syndrom aus weitreichenden nachteiligen physiologischen und leistungsspezifischen Auswirkungen bei Athlet\*innen, dass im Zusammenhang mit einer niedrigen Energieverfügbarkeit (Low Energy Availability, LEA) auftritt. Das IOC führte das Konzept erstmals 2014 ein und hat es im aktuellen Konsensusstatement (2023) konzeptionell und klinisch weiterentwickelt [37]. Die Annahme, dass eine unzureichende Energieaufnahme im Verhältnis zum trainingsbedingten Energieverbrauch die physiologische Regulation verschiedener Organsysteme beeinträchtigen kann, bildet die Grundlage. Gleichzeitig wird LEA im aktuellen Rahmen als Kontinuum verstanden, das von kurzfristig adaptiven bis hin zu potenziell schädlichen, persistierenden Ausprägungen reichen kann. Der Übergang zwischen diesen Ausprägungen wird durch individuelle und umgebungsbezogene moderierende Faktoren beeinflusst [37].

LEA und damit verbundene REDs-Manifestationen werden insbesondere in Sportarten beobachtet, in denen ein niedriges Körpergewicht, ein hoher „Power-to-Weight“-Faktor oder ästhetische Anforderungen leistungsrelevant sind (z. B. Ausdauer-, Gewichtsklassen- oder ästhetische Sportarten). Die Prävalenzabschätzungen variieren in der Literatur deutlich. In Übersichtsarbeiten werden Risikospannen von etwa 14 % bis 63 % beschrieben, wobei schlankkeitsorientierte Sportarten als besonders anfällig gelten [38]. Diese große Streuung reflektiert neben populations- und sportspezifischen Unterschieden auch methodische Herausforderungen in der Erfassung von LEA und REDs.

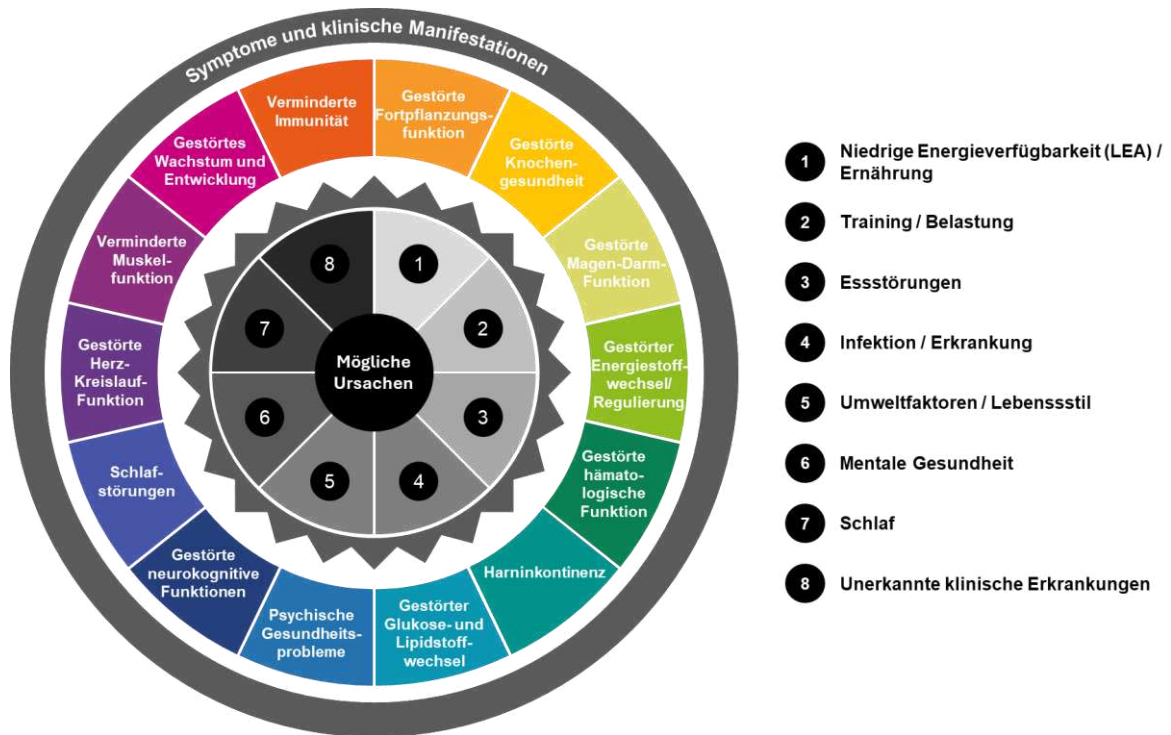
Energieverfügbarkeit (EA) wird klassisch als Differenz aus Energieaufnahme und trainingsbedingtem Energieverbrauch, bezogen auf die fettfreie Masse (FFM), beschrieben. Als Referenzbereich wird häufig eine EA um etwa 45 kcal/kg FFM/Tag genannt, während in kontrollierten Studiendesigns bei niedrigeren Werten vermehrt hormonelle und metabolische Anpassungsreaktionen beobachtet wurden. Für die klinische Praxis sind starre Schwellenwerte jedoch nur eingeschränkt geeignet. Dies liegt an der Unsicherheit von EA-Messungen und an der hohen interindividuellen Variabilität der Reaktionen. Entsprechend betont das aktuelle IOC-Rahmenmodell stärker die Gesamtkonstellation aus Expositionsmerkmalen (Dauer, Ausmaß, Frequenz), Symptomen und moderierenden Faktoren als einzelne Schwellenwerte [37,38].

Pathophysiologisch führt eine anhaltende unzureichende Energieverfügbarkeit zu einer Umverteilung der Energie zugunsten überlebensrelevanter Funktionen. Sekundäre Systeme wie Reproduktion, Knochenstoffwechsel und Immunfunktionen können dabei herunterreguliert werden [37]. Beschrieben werden u. a. Veränderungen zentraler metabolischer und endokriner Signalachsen. Darunter sind Anpassungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse mit erhöhten Cortisolspiegeln und Veränderungen in Leptin-, Insulin- und Schilddrüsenparametern. Bei weiblichen Athletinnen kann es im Sinne einer funktionellen hypothalamischen Dysregulation zu Menstruationsstörungen bis hin zur Amenorrhoe und zu erniedrigten Östrogenspiegeln kommen. Bei männlichen Athleten werden im REDs-Kontext u. a. mit erniedrigten freien oder totalen Testosteronwerten in Verbindung gebracht, die klinisch bedeutsam sein können [37,38]. REDs ist mit einer verminderten Knochenneubildung, reduzierter

Knochenmineraldichte und einem erhöhten Risiko für Stressfrakturen assoziiert. Insbesondere Jugendliche gelten als gefährdet, da eine unzureichende Energieversorgung in dieser Entwicklungsphase den Aufbau maximaler Knochenmasse beeinträchtigen kann [39]. Ergänzend wurde beobachtet, dass eine erhöhte Prävalenz von Knochen- und Wachstumsstörungen bei jungen Sportler\*innen mit klinisch auffälligen LEA-Konstellationen festgestellt wurde [40].

Neben dem muskuloskelettalen System ist auch die Immunabwehr als potenziell betroffenes Funktionssystem beschrieben. Athlet\*innen mit REDs berichten über eine erhöhte Infektanfälligkeit, die sich in gehäuften Atemwegsinfekten (URTI) manifestieren kann [37,40]. Leistungsphysiologisch ist relevant, dass LEA/REDs die Trainingsadaptation beeinflussen kann. Beschrieben werden eine reduzierte Muskelproteinsynthese, eingeschränkte Glykogenspeicher, eine verzögerte Regeneration sowie ein erhöhtes Risiko für Überlastungsverletzungen und Leistungsabfall [37,41]. Zudem werden neurokognitive und psychische Symptome wie Müdigkeit, Konzentrationsminderung, Stimmungsschwankungen als mögliche Begleiterscheinungen im Rahmen von REDs diskutiert, wobei die Symptomatik grundsätzlich multifaktoriell sein kann [37,39,41].

Die Diagnose von REDs ist klinisch herausfordernd, da weder ein einzelner Biomarker noch ein isoliertes Symptom als beweisend gilt und die Präsentation häufig subtil verläuft. In der Praxis werden daher strukturierte Anamnesen, klinische Untersuchungen, Labor- und Verlaufparameter und Screening-Instrumente kombiniert. Als Fragebogen wird das „Low Energy Availability in Females Questionnaire“ (LEAF-Q) genutzt, während das IOC mit dem „IOC REDs Clinical Assessment Tool – Version 2“ (IOC REDs CAT2) ein aktualisiertes Instrument zur Schweregrad-/Risikostratifizierung und zur Ableitung von Sportteilnahme-Empfehlungen bereitgestellt. Diese Tools unterstützen die Risikoabschätzung, ersetzen jedoch keine ärztliche Diagnostik und sollen nicht isoliert verwendet werden [37,41]. Für eine möglichst frühe Identifikation sind eine umfassende Anamnese zu Ernährungsgewohnheiten, Trainingsbelastung, Menstruationsstatus bzw. Androgensymptomatik, psychischen Faktoren, Verletzungshistorie sowie Infektanfälligkeit essenziell [37,39,41].



**Abbildung 3:** Modell möglicher Ursachen REDs-ähnlicher Beschwerden (eigene Darstellung, adaptiert nach Jeukendrup et al. [42])

Das Modell stellt einen ganzheitlichen Ansatz dar, bei dem ähnliche Symptome und klinische Manifestationen (Außenring: u. a. reduzierte Immunfunktion, Reproduktions- und Knochengesundheit, gastrointestinale und hämatologische Funktion, Energiestoffwechsel, kardiovaskuläre Funktion, Schlaf-neurokognitive und psychische Beschwerden) nicht ausschließlich auf eine niedrige Energieverfügbarkeit zurückzuführen sind. Stattdessen werden im Innenring acht gleichwertige mögliche Ursachen dargestellt: (1) Niedrige Energieverfügbarkeit (LEA) / Ernährung (2) Training / Belastung (3) Essstörungen (4) Infektion / Erkrankung (5) Umweltfaktoren / Lebensstil (6) Mentale Gesundheit (7) Schlaf (8) unerkannte klinische Erkrankung.

## 1.5 Forschungsfrage und Hypothese

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die immunologischen Konsequenzen eines Energiedefizits systematisch aufzuarbeiten und Biomarker zu identifizieren, die für die klinische Diagnostik und das Monitoring relevant sind. Basierend auf der aktuellen Humanliteratur des Zeitraums 2015 bis 2025 soll folgende Hauptforschungsfrage beantwortet werden:

*Welche immunologischen Veränderungen und welche Biomarker werden in der aktuellen Literatur bei Patient\*innen mit Anorexia nervosa sowie bei Athlet\*innen mit niedriger Energieverfügbarkeit (REDs) im Kontext eines Energiedefizits beschrieben?*

Zur Beantwortung dieser Kernfrage werden folgende Subfragen adressiert:

1. Welche Marker weisen die höchste Konsistenz in Assoziation mit LEA/chronischem Energiedefizit auf?
2. Unterscheiden sich Muster zwischen Athlet\*innen (akute Belastung/Umwerteilung) und AN (chronische Adaptation)?
3. Welche Evidenz existiert für Autophagie-Marker in diesen Populationen und wo sind die Lücken?

Es wird die Hypothese aufgestellt, dass ein langanhaltendes Energiedefizit zu einer signifikanten und messbaren Beeinträchtigung sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems führt. Aufgrund des hohen energetischen Aufwands der Immunüberwachung wird erwartet, dass der Organismus unter Bedingungen einer niedrigen Energieverfügbarkeit (LEA) Ressourcen von der Immunfunktion abzieht. Dies zeigt sich wahrscheinlich in einer veränderten Zytokinbalance und einer Reduktion bestimmter Immunzellpopulationen im peripheren Blut. Weiterhin wird vermutet, dass bestimmte immunmetabolische Mediatoren wie Leptin als wichtige Signalgeber fungieren und deren Reduktion mit einer reduzierten Immunaktivität einhergeht. Bezüglich der Autophagie wird angenommen, dass diese bis zu einem kritischen Schwellenwert als zytoprotektiver Kompensationsmechanismus dient, bei einem massiven Defizit jedoch die Grenze zur klinisch relevanten Immunsuppression überschritten wird.

## 2 Material und Methoden

Im folgenden Kapitel wird das methodische Vorgehen beschrieben, das auf dem Format eines Scoping Review basiert. Die Erstellung des zugrundeliegenden Protokolls stützt sich auf das Framework von Arksey und O'Malley [43] sowie den Weiterentwicklungen durch Levac, Colquhoun und O'Brien (2010) [44]. Der Review-Prozess orientiert sich an der PRISMA-ScR-Checkliste (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews). Ziel dieser Methodik ist die systematische Kartierung des aktuellen Wissensstandes hinsichtlich der immunologischen Auswirkungen eines Energiedefizits. Darüber hinaus dient das Verfahren dazu, zentrale Konzepte des Immunmetabolismus darzustellen und spezifische Forschungslücken, insbesondere in der zellulären Adaptation zu identifizieren.

### 2.1 Suchstrategie und Suchbegriffe

Die systematische Literaturrecherche konzentrierte sich auf die Datenbank „PubMed/Medline“. Diese Wahl begründet sich durch die hohe Indexierungsdichte biomedizinischer Primärliteratur, wodurch sie als maßgebliche Datenbasis für die vorliegende medizinische Fragestellung dient. Um den methodischen Rahmen der Arbeit klar zu definieren und eine präzise Auswertung zu gewährleisten, wurde auf die Einbeziehung weiterer Datenbanken verzichtet.

Die Definition der Suchbegriffe erfolgte auf Basis der zentralen Konzepte der Forschungsfrage. Die identifizierten Deskriptoren umfassten: *Anorexia nervosa*, *immune system*, *immunology*, *energy deficit*, *energy deficiency*, *caloric deficit*, *nutritional deficiency*, *caloric restriction*, *biomarker*, *diagnostic marker*, *autophagy*, *autophagic process*, *athletes*, *relative energy deficiency in sport (REDS)*, *low energy availability*.

Die Suchkombinationen wurden in einem iterativen Prozess entwickelt und verfeinert. Initial breit gefasste Suchanfragen, die eine zu geringe Selektivität aufwiesen (Trefferzahlen > 1000), wurden durch den gezielten Einsatz von Booleschen Operatoren präzisiert. Dadurch konnte die Spezifität der Ergebnisse

erhöht und eine handhabbare Datenmenge für die qualitative Analyse generiert werden. Die finalen Suchalgorithmen stellten sich wie folgt dar:

- “anorexia nervosa” AND (“immune system” OR “immunology”)
- “anorexia nervosa” AND (“energy deficit” OR “energy deficiency” OR “caloric deficit” OR “nutritional deficiency” OR “caloric restriction”)
- “anorexia nervosa” AND (“biomarker” OR “diagnostic marker”)
- “anorexia nervosa” AND (“autophagy” OR “autophagic process”)
- (“athletes” OR “RED-S”) AND (“autophagy” OR “autophagic process”)
- (“athletes” OR “RED-S”) AND (“biomarkers” OR “diagnostic markers”) AND (“energy deficiency” OR “low energy availability” OR “caloric restriction”)
- (“athletes” OR “RED-S”) AND (“immune system”)

Die Recherche wurde im Zeitraum von März bis Mai 2025 durchgeführt. In die Analyse wurden Publikationen englischer und deutscher Sprache einbezogen.

## **2.2 Studienauswahl**

Die Selektion der relevanten Primär- und Sekundärliteratur erfolgte über einen mehrstufigen Prozess, der durch vordefinierte Einschluss- und Ausschlusskriterien standardisiert wurde. Dieser methodische Filter stellt sicher, dass lediglich Publikationen mit hoher thematischer Spezifität in die Synthese einfließen.

### **2.2.1 Einschlusskriterien**

Für die finale Analyse wurden Studien berücksichtigt, die folgende Kriterien erfüllten:

Population: Im Fokus standen Patient\*innen mit Anorexia nervosa sowie Athlet\*innen mit klinisch manifester oder laborchemisch objektivierbarer LEA bzw. REDs. Die Gruppe der unspezifisch Mangelernährten (z. B. aufgrund sozioökonomischer Faktoren) wurde nach initialem Screening ausgeschlossen, um die Vergleichbarkeit der hormonell-induzierten immunologischen Anpassungsprozesse zu wahren.

Untersuchungsgegenstand: Die Arbeiten mussten eine explizite Verknüpfung zwischen einem energetischen Defizit und immunologischen Outcome-Parametern aufweisen. Hierzu zählten insbesondere Veränderungen der Immunzellfunktion, Zytokinprofile, akute Entzündungsmarker oder Parameter des autophagischen Flux.

Evidenzebene: Berücksichtigt wurden klinische Humanstudien (Primärliteratur) sowie systematische Reviews und Meta-Analysen (Sekundärliteratur), die den aktuellen Forschungsstand zusammenführen.

Sprache und Zeitraum: Eingeschlossen wurden Publikationen in englischer oder deutscher Sprache, die zwischen 2015 und 2025 veröffentlicht wurden. Dieser Dekaden-Fokus stellt sicher, dass die raschen methodischen Fortschritte in der Immunmetabolik und der aktuelle Konsensus-Statements (z. B. des IOC zu REDs) adäquat repräsentiert sind.

### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

Für die finale Analyse wurden Studien ausgeschlossen, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten:

Sprache und Publikationszeitraum: Ausgeschlossen wurden Publikationen in anderen Sprachen als Deutsch und Englisch sowie Arbeiten, die vor 2015 erschienen sind.

Methodik und Spezifität: Sämtliche tierexperimentellen Arbeiten wurden exkludiert, um den Schwerpunkt strikt auf die humanmedizinische Pathophysiologie zu legen.

Inhaltlicher Fokus: Studien ohne expliziten immunologischen Bezug wurden nicht berücksichtigt. Hierzu zählen rein psychologische, neurokognitive oder metabolische Untersuchungen, sofern diese keine Analyse immunologischer Mediatoren oder zellulärer Immunfunktionen beinhalten.

## 2.3 Datenextraktion

Die Datenextraktion erfolgte über ein systematisches, tabellarisches Erfassungsverfahren. Initial wurden die identifizierten Publikationen nach thematischen Clustern (mithilfe der Suchkombinationen: z. B. Anorexia nervosa & Immunsystem, Anorexia nervosa & Autophagie, Athlet\*innen & Immunsystem) eingeteilt, um eine strukturierte Synthese zu ermöglichen. Die Hauptzielgruppen bildeten dabei Patient\*innen mit Anorexia nervosa sowie Athlet\*innen mit Energiedefizit.

Der Auswahlprozess war zweistufig: Zunächst erfolgte das Screening der Titel und Abstracts durch den Verfasser, gefolgt von einer detaillierten Volltextprüfung der potenziell relevanten Arbeiten unter Anwendung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Die finale Evidenzsynthese wurde in Form einer narrativen Analyse durchgeführt. Der gesamte Auswahlprozess wird gemäß der PRISMA-Richtlinien in einem Flussdiagramm (Flowchart) dargestellt, welches die Fallzahlen vom initialen Recall bis zur definierten Inklusion transparent abbildet.

### **3 Ergebnisse**

Insgesamt wurden 393 Artikel identifiziert und anhand ihrer Relevanz und der Einschlusskriterien geprüft. Der Screening-Prozess umfasste eine erste Überprüfung der Titel und Abstracts, gefolgt von einer Volltextprüfung zur Bestätigung der Eignung. Von den 393 Artikeln wurden 82 Volltextartikel auf ihre Eignung hin bewertet, und 29 Artikel wurden schließlich in die narrative Synthese aufgenommen. Zur Erhöhung der Transparenz ist nachfolgend ein PRISMA-Flussdiagramm dargestellt, das den Prozess der Studienauswahl veranschaulicht.

#### **3.1 Studiencharakteristika**

Dieses Kapitel beschreibt zunächst den Auswahlprozess und die Zusammensetzung der eingeschlossenen Evidenzbasis. Abbildung 4 veranschaulicht den PRISMA-Workflow vom initialen Recall bis zur finalen Inklusion. Anschließend werden Studienumfang und Studiendesign sowie das Spektrum der erhobenen immunologischen Parameter strukturiert zusammengefasst.

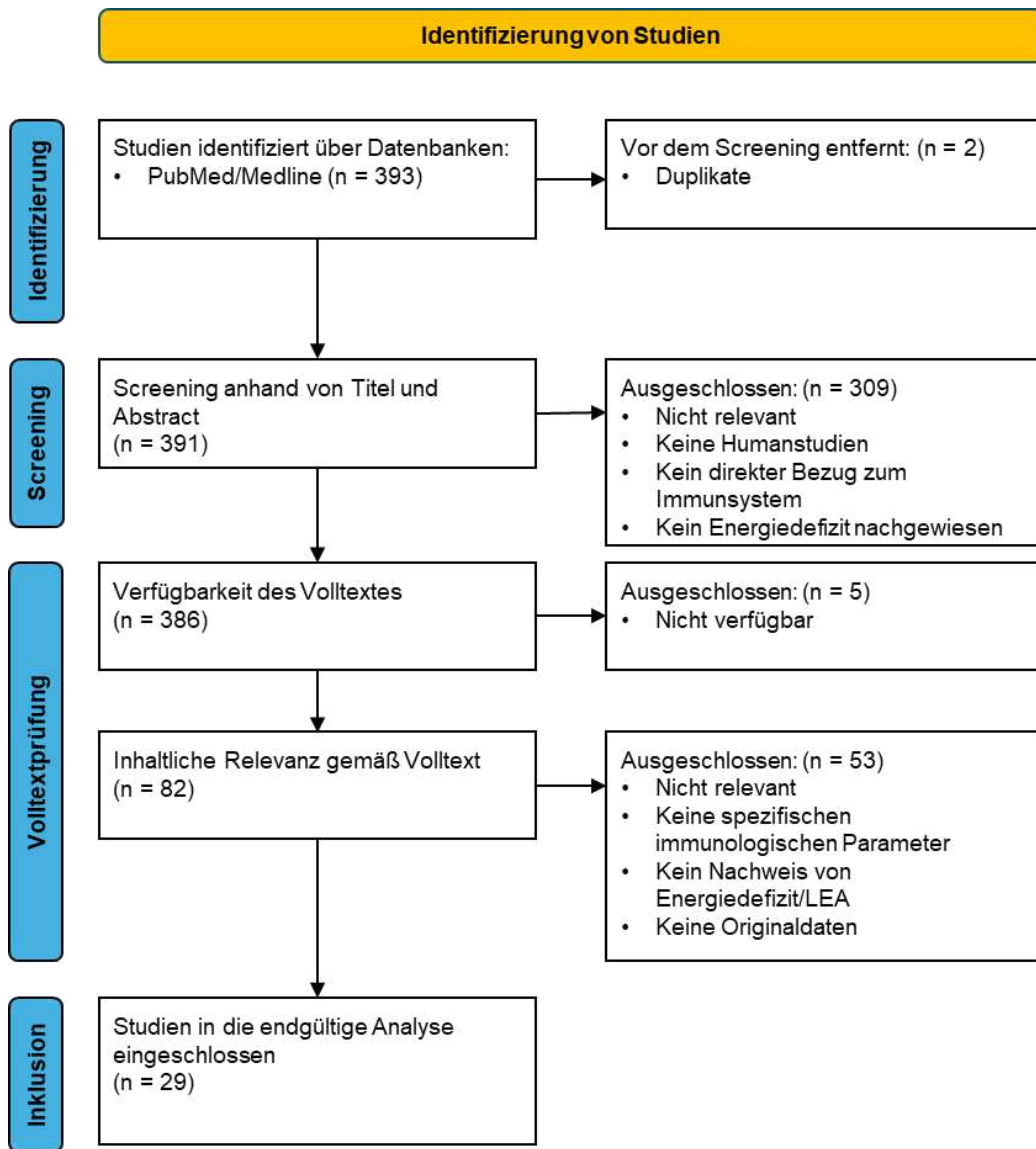


Abbildung 4: PRISMA-Flussdiagramm des Scoping Reviews zur Studienauswahl und -einbeziehung. (Quelle: eigene Darstellung)

### 3.1.1 Studienumfang und Studiendesign

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde insgesamt ein Pool von 29 Studien für die qualitative Synthese selektiert. Die Publikationen stammen aus dem Zeitraum 2015 bis 2025, wobei ein starker Anstieg der Publikationen zum Thema REDs ab 2019 zu verzeichnen ist.

Die eingeschlossenen Studien verteilen sich auf zwei Hauptgruppen:

1. **Athlet\*innen:** Es untersuchten 11 Studien die immunologischen Folgen von Energiedefiziten im Leistungssport, mit Fokus auf relatives Energiedefizit im Sport (REDs) und niedrige Energieverfügbarkeit (LEA) (Tabelle 1).
2. **Anorexia nervosa (AN):** Es befassten sich 18 Studien mit den immunologischen Folgen von vorwiegend Patient\*innen mit Anorexia nervosa, teilweise im Vergleich zu anderen Essstörungen oder Adipositas (Tabelle 2).

Die Evidenzbasis hinsichtlich der Studientypen war methodisch heterogen. Insgesamt gab es mehr Primärstudien (n=17) als Sekundärstudien (n=12).

In der Gruppe der Athlet\*innen fanden sich neben einer größeren Anzahl narrativer Übersichtsarbeiten (n=6) vor allem kontrollierte Interventionsstudien (randomisierte Studiendesigns, n=3) sowie je eine Querschnitt- und eine Längsschnittstudie. In der AN-Gruppe überwogen klinische Beobachtungsstudien (v. a. Querschnitt- und Fall-Kontroll-Studien, n=8), ergänzt durch Kohortenstudien (n=2) und Interventions- bzw. Längsschnittstudien (n=2). Zusätzlich wurden mehrere systematische Reviews/Meta-Analysen (n=3) sowie narrative Übersichtsarbeiten (n=3) eingeschlossen.

Die systematische Literaturrecherche bildete die Grundlage für die nachfolgende Datensynthese. Um eine strukturierte Übersicht über die Evidenzlage zu gewährleisten, werden im Folgenden die wesentlichen Merkmale der inkludierten Studien tabellarisch dargestellt. Es erfolgte eine Unterteilung in die Gruppe der Athlet\*innen (Tabelle 1) und der AN-Patient\*innen (Tabelle 2). Diese Zusammenfassung dient als Referenz für die detaillierte Analyse der immunmetabolischen Parameter in den darauffolgenden Kapiteln.

**Tabelle 1: Athlet\*innen**

Übersicht der eingeschlossenen Studien zu Energiedefizit und immunologischen Parametern bei Athlet\*innen

Autor(en), Jahr	Studiendesign	Population (Art, n)	Kontext & Energiedefizit (ED)	Primäre Outcomes (Marker)	Zentrale Ergebnisse	Qualität / Limitationen
Badenhorst et al., 2019	Scholarly Review (Narrative Übersichtsarbeit)  Typ: Sekundärstudie	Synthese verschiedener Populationen: AN-Patient*innen, Militärpersonal, Athlet*innen und Mausmodelle (aus zitierten Primärstudien)	Diskutiert den Mechanismus von Hepcidin-Anstiegen durch LEA und „Starvation“, unterscheidet zwischen entzündungsbedingter (IL-6) und metabolisch bedingter Hepcidin-Regulation (CREBH/PPARGC1a) bei Energiedefizit.	<b>Immun:</b> IL-6, CRP; <b>Eisen/Metabolismus:</b> Hepcidin, Ferritin, Ferroportin, HAMP-Gen, CREBH, PPARGC1a.	LEA erhöht Hepcidin metabolisch: Energiedefizit aktiviert die HAMP-Transkription via CREBH/PPARGC1a (Glukoneogenese-Signal) unabhängig von Entzündung (IL-6); Studien ohne Energieausgleich zeigten kumulative Hepcidin-Anstiege, Studien mit Energieausgleich nicht; Hepcidin reagiert schnell (Mäuse 5h, Menschen 3-7 Tage) und wird als früher Biomarker für LEA vorgeschlagen.	Argumentation basiert teils auf „zufälligen“ Befunden aus Ernährungsstudien oder Tier-/Klinikmodellen; Mangel an Studien, die LEA bei Athlet*innen gezielt induzieren und Hepcidin als primären Endpunkt messen.
Baskerville et al., 2024	Narrative Übersichtsarbeit  Typ: Sekundärstudie	Freizeitsportler*innen bis Elite-Athlet*innen (allgemeine Übersicht)	Diskutiert REDs als signifikante Ursache für Immunstörungen durch direkten Energiemangel in Immunzellen; unterscheidet akute vs. chronische Belastung.	<b>Immun:</b> Leukozyten (Neutrophile, Lymphozyten, NK-Zellen), Zytokine (IL-6 als zentrales Myokinin, IL-10, IL-1ra, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), Th1/Th2-Balance, Speicher-IgA; <b>Stress:</b> Cortisol.	Moderate Bewegung wirkt immunstärkend; intensive/lange Belastung (>60-90 min) induziert IL-6, was anti-inflammatorisch wirkt (IL-10 $\uparrow$ ), aber passager immunsuppressiv sein kann („Open Window“); REDs beeinträchtigt Immunität direkt metabolisch und indirekt endokrin; Elite-Athlet*innen zeigen höhere Immun-Resilienz, sind aber externen Stressoren stärker ausgesetzt.	Umfassende mechanistische Übersicht (Neuroendokrin-Immun); unterscheidet zwischen Leistungsniveaus; keine neuen Daten.

Autor(en), Jahr	Studiendesign	Population (Art, n)	Kontext & Energiedefizit (ED)	Primäre Outcomes (Marker)	Zentrale Ergebnisse	Qualität / Limitationen
Castell et al., 2019	Scholarly Review (Narrative Übersichtsarbeit)  Typ: Sekundärstudie	Elite-Athlet*innen (allgemein); Fokus auf Ausdauer	Diskutiert URTI-Risiko in Abhängigkeit von Trainingslast („J-Kurve“); erwähnt EA als Faktor für Immundefunktion, aber Fokus auf Immunnutrition und Eisen.	<b>Immun:</b> URTI-Inzidenz, Leukozyten, Speichel-IgA;  <b>Ernährung:</b> Eisen (Ferritin, Transferrin), Kohlenhydrate, Glutamin, Vitamine A/D.	Intensives Training erhöht das Risiko für URTI und immunologische Dysfunktion („Open Window“); Eisenmangel beeinträchtigt zelluläre Immunität (Empfehlung: Ferritin-Screening); Kohlenhydratzufuhr während Belastung mindert Immunperturbationen (z. B. Neutrophilen-Anstieg, weniger Zytokine/Stresshormone).	Fokus auf praktische „Illness“-Prävention (Reishygiene, Supplemente); weniger auf molekularen Mechanismen von LEA/REDS im Vergleich zu neueren Arbeiten.
Jeppesen et al., 2024	Randomisierte Crossover-Studie (RCT kontrolliert)  Typ: Primärstudie	Weibliche Ausdauerathletinnen (n=12; Triathletinnen/Läuferinnen)	Vergleich 14 Tage LEA (22 kcal/kg FFM/Tag) vs. OEA (50 kcal/kg FFM/Tag) + 3 Tage Refueling bei gleichbleibendem Training; kontrollierte Nahrungszufuhr.	<b>Immun:</b> TNF- $\alpha$ , IL-6, Leukozyten-Mobilisierung;  <b>Protein:</b> VEGFA, $\beta$ -NGF, CCL28;  <b>Redox:</b> ROS-Emission (PBMcs), NADPH-Oxidase 2 (NOX2);  <b>Stress:</b> Cortisol.	LEA erhöhte systemische Cortisol (+22 %) und NOX2 in PBMcs (+94 %), was die ROS-Bildungskapazität steigerte; akute Belastung induzierte unter LEA stärkere ROS-Bildung in PBMcs, aber reduzierte Leukozyten-mobilisierung (Neutrophilie); verändertes Plasma-Proteom (z. B. $\beta$ -NGF $\uparrow$ ); Leistungsabfall hielt auch nach Refueling an.	Hohes methodisches Niveau (kontrollierte Nahrungsgabe, Crossover); kleine Stichprobe (n = 12); kurze Interventionsdauer (14 Tage); Ergebnisse spezifisch für Frauen.
McKay et al., 2022	Randomisierte Crossover-Studie (RCT kontrolliert) (Parallelgruppen nach Baseline-Phase)  Typ: Primärstudie	männliche Elite-Geher (n=28; Gruppen: CON n=10, LCHF n=8, LEA n=10)	Vergleich von 6 Tagen LCHF (<50g CHO, adäquate Energie) vs. LEA (15 kcal/kg FFM/Tag); CON erhielt High CHO/adäquate Energie (40 kcal/kg FFM).	<b>Immun:</b> IL-6, Leukozyten (WBC), Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten;  <b>Eisen:</b> Hepcidin-25, Ferritin, Transferrin;  <b>Stress:</b> Cortisol.	LCHF führte zu signifikant höherem IL-6, Hepcidin und Cortisol post-exercise im Vergleich zu Baseline/CON; LEA zeigte keine negativen Abweichungen bei Immun-, Eisen- oder Stressmarkern gegenüber CON; CHO-Restriktion wirkte negativer als kurzfristiges Energiedefizit.	Kurze Interventionsdauer (6 Tage); LEA-Gruppe hatte hohe Proteinzufuhr (2,1g/kg), was protektiv gewirkt haben könnte, nur männliche Athleten untersucht.

Autor(en), Jahr	Studiendesign	Population (Art, n)	Kontext & Energiedefizit (ED)	Primäre Outcomes (Marker)	Zentrale Ergebnisse	Qualität / Limitationen
Peake et al., 2017	Narrative Übersichtsarbeit  Typ: Sekundärstudie	Athlet*innen und trainierte Personen (Zusammenfassung der Literatur)	Diskutiert Erholung nach Belastung, „Train Low“ (Kohlenhydratmangel und Schlafentzug; Fokus auf das „Open Window“-Konzept)	<b>Immun:</b> Leukozyten-Redistribution (T-, B-, NK-Zellen), Apoptose, IL-6, Speichel-IgA, virale Reaktivierung (EBV, CMV).	Kritische Neubewertung der „Immunsuppression“: Die Lymphopenie nach Sport ist oft eher eine Redistribution (Zellen wandern in Lunge/Darm zur Abwehr) als Zerstörung (Apoptose ist gering); Kohlenhydrate sind die effektivste Ernährung, um Immunstörungen zu mindern, Schlafentzug wirkt oft pro-inflammatorisch.	Kein systematisches Review: Fokus stark auf akuter Belastung und weniger auf chron. LEA/REDS;  <i>Für die Diskussion der Mechanismen (Redistribution vs. Suppression)</i>
Rogers et al., 2021	Querschnittsstudie (Beobachtungsstudie)  Typ: Primärstudie	Weibliche Elite- und Pre-Elite-Athletinnen (n=112; 8 Sportarten)	Bestimmung der Punkt-Prävalenz von REDs-Symptomen; ED-Risiko via LEAF-Q (Score ≥8) und ED-Status via RMR (>30kcal/kg FFM/Tag oder gemessen/vorhergesagt <0,9).	<b>Immun:</b> Selbstberichtete Krankheitssymptome (URTI, Brustinfektion, Gliederschmerzen) und trainingsfreier Zeitverlust (Time Loss);  <b>Hämatologisch/Endokrin:</b> Ferritin, Leptin.	80 % der Athlet*innen zeigten mind. 1 REDs-Symptom; 28 % wiesen eine immunologische Dysfunktion auf (definiert als Zeitverlust durch Krankheit); 78 % berichteten Krankheitssymptome im letzten Monat; 31 % zeigten Eisenmangel (Ferritin <30 µg/L); Diskrepanz zw. LEAF-Q (55 % Risiko) und RMR (11 % metabolische Dystfunktion).	Querschnittsdesign erlaubt keine Kausalitätsaussagen; „Survivor Bias“ (nur aktuell trainierende Athletinnen eingeschlossen); Menstruationsdaten teils unzuverlässig; RMR nur einmalig gemessen.
Rotovnik Kozjek et al., 2025	Educational Paper/ Narrative Übersichtsarbeit  Typ: Sekundärstudie	Athlet*innen allgemein (keine spezifische n-Zahl); Fokus auf verletzte Athlet*innen	Diskutiert LEA (<30 kcal/kg FFM/Tag) als Hauptrisiko für die Immunstörungen und schlechte Wundheilung; empfiehlt EA >45 kcal/kg FFM/Tag während der Rehabilitation.	<b>Immun:</b> Infektionsrisiko (URTI), systemische Entzündung, Leukozyten-Trafficking;  <b>Ernährung:</b> Proteinbilanz, Vitamin D, Zink, Eisen, Omega-3.	LEA und Nährstoffmangel (Protein/Mikronährstoffe) kompromittieren die Immunfunktion und verlängern Verletzungsphasen; hohe Proteinzufuhr (1,6-2,5 g/kg) ist essenziell bei Verletzung/Immobilisation; Kohlenhydrate mindern belastungsinduzierte Immunsuppression (Cortisol-Dämpfung); Vitamin D ist nur bei Mangel wirksam.	Praxisnahe Übersichtsarbeit ohne Originaldaten; breiter Fokus (Verletzungen + Immunologie) daher weniger Tiefe als experimentelle Studien.

Autor(en), Jahr	Studiendesign	Population (Art, n)	Kontext & Energiedefizit (ED)	Primäre Outcomes (Marker)	Zentrale Ergebnisse	Qualität / Limitationen
Sarin et al., 2019	Nicht-randomisierte, kontrollierte Längsschnittstudie Typ: Primärstudie	Weibliche Athletinnen (n=25 Diätgruppe, n=17 Kontrolle), Ausgangslage normalgewichtige	Langfristiges ED: ~20 Wochen Wettkampfvorbereitung (Kalorienrestriktion - 18 %, Training +15 %); EA sank signifikant auf ~24,6 kcal/kg FFM/Tag (Baseline: ~36 kcal)	<b>Immun:</b> Leukozyten-Transkription (RNA-Seq), IgG-Glykom (Glykosylierung), WBC (Neutrophilie, Lymphozyten), Zytokine (TNF- $\alpha$ ), IP-10, Eotaxin.	LEA führte zu molekularer Immunsuppression: 1. Reduktion der adaptiven Immunität (gesenkte B-Zell-Reifung, gesenkte IgG-Spiegel). 2. Verschiebung zu pro-inflammatorischer IgG-Glykosylierung. 3. Paradoxerweise sanken systemische Entzündungsparameter (TNF- $\alpha$ ), während Neutrophilie stiegen. Fast alle Effekte reversibel nach „Refeeding“.	Sehr detaillierte Systembiologie; kleine Stichprobe für diese Methodik; Änderung der Transkription spiegeln nicht zwingend Proteinfunktion wider; keine klinischen Infektionsdaten erhoben.
Schwalm et al., 2015	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit Crossover-Elementen Typ: Primärstudie	Gut trainierte männliche Radfahrer/Triathleten (n=23; Gruppen: Kontrolle n=8, LI n=8, HI n=7)	Akutes Energiedefizit durch Nüchtern-Training: 8h Fasten (Wasser) vs. „Fed“ (Frühstück + KH); Belastung: 2h Radfahren bei 55 % (LI) oder 70 % (HI) $VO_{2peak}$ .	<b>Autophagie:</b> LC3b (II/I Ratio), p62/SQSTM1, ULK1 (Ser <sup>317</sup> , Ser <sup>757</sup> ); <b>Signal:</b> AMPK (Thr <sup>172</sup> ), ACC (Ser <sup>79</sup> ).	Belastungsintensität ist entscheidender als Ernährungsstatus: HI induzierte Autophagie-Flux (LC3b $\downarrow$ , p62 $\downarrow$ ) und Genexpression signifikant stärker als LI; Nüchternzustand allein aktivierte Autophagie in Ruhe nicht; Kombination Fasten+HI verstärkte ULK1-Phosphorylierung.	Kleine Stichprobe (n=7-8/Gruppe); indirekte Messung des Autophagie-Flux (statische Marker); nur männliche Probanden; Beobachtungszeitraum begrenzt auf 1h post-exercise.
Xu et al., 2025	Narrative Übersichtsarbeit Typ: Sekundärstudie	Ausdauersportler (n=30 eingeschlossene Studien)	Diskutiert BCAA-Effekte bei „Kalorienrestriktion“ und „extremen Trainingsbelastungen“ zur Erhaltung der Muskelmasse; keine spezifischen ED-Schwellenwerte definiert.	<b>Immun:</b> TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, TGF- $\beta$ , CRP, T-Zellen, Makrophagen (M1/M2); <b>Autophagie:</b> mTOR, mTORC1, AMPK, Autophagie-Flux (allgemein).	BCAA (v. a. Leucin) senken pro-inflammatorische Zytokine (TNF- $\alpha$ , IL-6) via NF- $\kappa$ B/AMPK-Hemmung; fördern M2-Makrophagen und T-Zell-Proliferation; modulieren Autophagie und reduzieren Apoptose; schützen Muskelmasse unter Kalorienrestriktion.	Heterogene Studienprotokolle (Dosis/Dauer) erschweren Vergleichbarkeit; Mangel an Langzeitsstudien; oft Nutzung indirekter Marker (CK, LDH) statt direkter Reparaturmessung.

**Tabelle 2: Anorexia nervosa**

Übersicht der eingeschlossenen Studien zu Energiedefizit und immunologischen Parametern bei Patient\*innen mit Anorexia nervosa

Autor(en), Jahr	Studiendesign	Population (Art, n)	Kontext & Energiedefizit (ED)	Primäre Outcomes (Marker)	Zentrale Ergebnisse	Qualität / Limitationen
Butler et al., 2021	Narrative Übersichtsarbeit Typ: Sekundärstudie	Patient*innen mit Essstörungen (AN, BN, BED) und Tiermodelle (Mäuse/Ratten)	Untersucht die Rolle der Darm-Hirn-Achse und des Mikrobioms in der Pathophysiologie von AN (chronische Nahrungseinschränkung/ED); ED führt zu Dysbiose und intestinaler Permeabilität.	<b>Immun:</b> Zytokine (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), Autoantikörper (gegen $\alpha$ -MSH), Mikroglia-Aktivierung; <b>Mikrobiom:</b> Bakterielle Metaboliten, ClopB-Protein (molekulare Mimikry).	ED verursacht Dysbiose, die systemische Entzündungen und Neuroinflammation fördert; bakterielles Protein ClbB (ähnelt $\alpha$ -MSH) induziert Autoantikörper, die auf Sättigungszentren im Hypothalamus wirken und Anorexie verstärken; Zytokine modulieren das Essverhalten direkt im Gehirn.	Verbindet Tier- und Humandaten (Übertragbarkeit limitiert); Kausalität oft unklar (Ist Dysbiose Ursache oder Folge des ED?).
Caroleo et al., 2019	Querschnittstudie Typ: Primärstudie	Patient*innen mit Essstörungen an BMI-Extremen (n=90): AN (n=26), BN (n=17), BED (n=20), Adipositas (n=27)	Vergleich der metabolischen Extreme: AN (chronischer Energiemangel/ Untergewicht, BMI ~16,6) vs. Adipositas/BED (Energieüberschuss, BMI >30); Einfluss von Depression als Komorbidität.	<b>Immun:</b> Breites Panel an Zytokinen (IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10, MCP-1) und Wachstumsfaktoren (EGF, VEGF).	AN-Patient*innen zeigten signifikant niedrigere Werte für pro-inflammatorische Zytokine (IL-6, TNF- $\alpha$ ) und Wachstumsfaktoren (EGF, VEGF) im Vergleich zur Adipositas-Gruppe; dies widerspricht der Hypothese einer generellen Entzündung bei AN und deutet eher auf eine adaptive Suppression oder den Mangel an Fettgewebe (als Zytokin-Quelle) hin; Depression erhöhte IL-6, aber der BMI-Effekt dominierte.	Unterscheidet klar zwischen BMI-Extremen; kleine Untergruppen; Querschnittsdesign; Medikamenteneinfluss bei Komorbiditäten schwer komplett auszuschließen.

Autor(en), Jahr	Studiendesign	Population (Art, n)	Kontext & Energiedefizit (ED)	Primäre Outcomes (Marker)	Zentrale Ergebnisse	Qualität / Limitationen
Cassioli et al., 2024	Meta-Analyse (genauer: Netzwerk-Meta- Analyse)  Typ: Sekundärstudie	Patient*innen mit Essstörungen (AN, BN, BED, ausgeheilte AN; n=5048) und gesunde Kontrollen (n=3525) aus 146 inkludierten Studien	Pathophysiologischer Kontext verschiedener Essstörungen; vergleicht Leptin-Spiegel über das gesamte Spektrum der Essstörungen (akut und genesen) mittels komplexer Netzwerk- Statistik.	<b>Adiponektin:</b> Leptin.	AN-Patient*innen zeigten die niedrigsten Leptin- Spiegel aller Gruppen. Auch genesene AN-Patient*innen (Gewichtsrückgewinnung) sowie BN-Patient*innen zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollen weiterhin signifikant erniedrigte Leptin-Werte. Dies deutet auf eine persistierende metabolische Narbe oder eine unvollständige biologische Erholung hin, die das Rückfallrisiko erhöhen könnte. Signifikant positive Korrelation zwischen BMI und Leptin.	Hohe Heterogenität; hochwertige statistische Methode (Netzwerk-Vergleich); identifiziert Leptin als langanhaltenden Marker für den Energietatus auch nach klinischer „Genesung“.
Dalton et al., 2018	Meta-Analyse (25 Studien)  Typ: Sekundärstudie	Patient*innen mit Essstörungen (n=632; davon AN n=538, BN n=75) vs. gesunde Kontrollen (n=487)	Untersucht systemische Entzündung bei pathologischem ED (AN- Patient*innen mit durchschnittlichem BMI ~15,2 kg/m <sup>2</sup> ); ED als chronischer Stressor für das Immunsystem.	<b>Immun:</b> Zytokine (TNF- α, IL-6, IL-1β, TGF-β).	Patient*innen mit AN zeigen signifikant erhöhte TNF-α und IL-6 Werte Q im Vergleich zu Kontrollen, was auf einen chronischen pro- inflammatorischen Status hinweist; bei BN zeigten sich keine signifikanten Unterschiede; IL-1β was spezifisch nur bei der restriktiven AN-Subgruppe erhöht.	Umfassende Datensynthese; jedoch hohe Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien; Störfaktor (Rauchen, Medikation, Komorbiditäten) oft unzureichend kontrolliert; Kausalität unklar (Entzündung als Ursache oder Folge des ED?).

Autor(en), Jahr	Studiendesign	Population (Art, n)	Kontext & Energiedefizit (ED)	Primäre Outcomes (Marker)	Zentrale Ergebnisse	Qualität / Limitationen
Dalton et al., 2020	Längsschnittstudie (Beobachtung)  Typ: Primärstudie	Erwachsene Frauen mit AN (n=23) vs. gesunde Kontrollen (n=13)	Untersuchung von 27 Zytokinen zu Beginn der Behandlung (Woche 0), nach 12 und 24 Wochen.	<b>Zytokine:</b> Eotaxin, Eotaxin-3, GM-CSF, IFN- γ, IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL- 10, IL-12/IL-23p40, IL- 12p70, IL-13, IL-15, IL- 16, IL-17A, IP-10, MIP- 1α, MIP-1β, MCP-1, MCP-4, TARC, TNF-α, TNF-β.	Signifikante Reduktion von IL -6 zwischen Baseline und Woche 12 (-26 %), wodurch sich die Werte denen anglichen; signifikanter Anstieg von IL -7 zwischen Woche 12 und 24 (+37 %); keine signifikanten Veränderungen der übrigen 25 Zytokine trotz Gewichtszunahme und Symptomverbesserung.	Kleine Stichprobe; fehlende Erfassung von Psychopharmaka/ Medikation als Störfaktor; umfassende Zytokin-Analyse; IL -6 als potenzieller Zustandsmarker, der mit der Symptomverbesserung korreliert.
Elegido et al., 2017	Querschnittstudie / Fall-Kontroll-Studie  Typ: Primärstudie	Weibliche Adoleszente mit AN (n=66, 12-17 Jahre) vs. gesunde Kontrollen (HC, n=33)	Chronische ED bei adoleszenter AN; Analyse des Einflusses von Gewichtsverlust (BMI) und Krankheitsdauer auf Immunzellen.	<b>Immun:</b> Leukozyten, Lymphozyten-Subsets (CD3, CD4, CD8, CD19, CD56), Naive (CD45RA+) vs. Gedächtnis (CD45RO+) T-Zellen.	AN-Patientinnen zeigten eine relative Lymphozytose (prozentualer Anstieg), getrieben durch signifikant erhöhte naive CD4 <sup>+</sup> -T-Zellen und B-Zellen; Gedächtnis- Zellen waren reduziert; dieser Anstieg naiver Zellen korrelierte positiv mit dem Ausmaß des Gewichtsverlusts, was auf eine kompensatorische Thymus-Aktivität oder homöostatische Proliferation als -reaktion auf die Lymphopenie hindeutet.	Spezifisch für Adoleszente (Wachstumsphase, Thymus noch aktiv); Querschnittsdesign; keine funktionellen Tests der Immunzellen durchgeführt.

Autor(en), Jahr	Studiendesign	Population (Art, n)	Kontext & Energiedefizit (ED)	Primäre Outcomes (Marker)	Zentrale Ergebnisse	Qualität / Limitationen
Escelsior et al., 2022	Pilotstudie / Querschnittstudie Typ: Primärstudie	Patientinnen mit AN (n=22) vs. gesunde Kontrollen (HC, n=14)	Chronisches ED bei akuter AN (BMI 14,8-17,5 kg/m <sup>2</sup> ); Untersuchung einer möglichen Autoimmun-Komponente der Erkrankung.	<b>Immun:</b> Autoantikörper gegen Hypothalamus-Gewebe (AHA), gemessen mittels Immunfluoreszenz und ELISA; Nachweis der Bindung an spezifische Neuronen (z. B. POMC, AgRP-Bereiche).	AN-Patientinnen zeigten signifikant häufiger und höhere Titer von Autoantikörpern gegen hypothalamische Neuronen (insb. im periventriculären Bereich) als Kontrollen; dies stützt die Hypothese einer neuro-immunologischen Dysregulation, bei der das Immunsystem direkt die zentralen Schaltstellen der Appetitregulation angreift.	Pilotstudie mit kleiner Stichprobe; genaue Ziel-Antigene der Antikörper noch nicht identifiziert; Kausalität unklar (Folge der Gewebeschäden durch ED oder Ursache der AN?); keine Korrelation mit BMI/ Krankheitsdauer gefunden.
Freff et al., 2021	Prospektive Längsschnittstudie mit Kontrollgruppe Typ: Primärstudie	Weibliche Adoleszente mit AN (n=24 T0 / n=20 T1; 12-18 Jahre) vs. gesunde Kontrollen (n=20)	Vergleich akutes ED bei Aufnahme (T0) vs. nach 6 Wochen Standardtherapie/ Gewichtszunahme (T1); Fokus auf B-Zell-Reifung und Körperkomposition (Fettmasse).	<b>Immun:</b> B-Zell-Subpopulationen (Naiv, Gedächtnis, Plasmablasten, CD1d+CD5+ regulatorische B-Zellen); CD21-Expression.	AN-Patient*innen zeigten eine Verschiebung zu antigen-erfahrenen B-Zellen (Gedächtnis, Plasmablasten <sup>↑</sup> ) und eine Reduktion regulatorischer/translationaler B-Zellen; diese Veränderungen korrelierten mit dem Verlust an Fettmasse und persistierten auch nach 6 Wochen Gewichtszunahme (keine schnelle Normalisierung); deutet auf gestörte B-Zell-Homöostase und potenzielle Autoimmunitätsneigung hin.	Kurzer Follow-up (6 Wochen reichten nicht zur Immun-Erhaltung); kleine Stichprobe; kausale Rolle der Fettmasse (Adipokine) nur assoziativ hergeleitet.

Autor(en), Jahr	Studiendesign	Population (Art, n)	Kontext & Energiedefizit (ED)	Primäre Outcomes (Marker)	Zentrale Ergebnisse	Qualität / Limitationen
Hebebrand et al., 2022	Narrative Übersichtsarbeit & Hypothesenbildung  Typ: Sekundärstudie	Patient*innen mit AN und Tiermodelle (Activity-Based Anorexia, ABA)	Untersucht Hypoleptinämie als zentrale physiologische Anpassung an das chronische ED (Starvation); Fokus auf die neuroendokrine und verhaltensbezogene Adaptation.	<b>Endokrin:</b> Leptin, HPA-Achse (Cortisol); <b>Verhalten:</b> Hyperaktivität, Depression, kognitive Rigidität.	Der drastische Abfall von Leptin signalisiert dem Gehirn „Hungersnot“ und löst evolutionär konservierte Anpassungen aus: 1. Hyperaktivität (ursprünglich zur Nahrungssuche, bei AN fataler Bewegungsdrang). 2. Stimmungstief/Angst und 3. Endokrines Herunterfahren (Amenorrhö). Diese Anpassungen halten die Essstörung aufrecht („Stravation Trap“). Exogene Leptingabe zeigte in Pilotstudien rasche Besserung der psychischen Symptome und des Bewegungsdrangs.	Fundierte Übersicht, die metabolische und psychiatrische Aspekte verbindet; Leptin-Behandlung ist noch experimentell (Off-Label); stützt sich stark auf Tiermodelle und Fallserien.
Hedman et al., 2018	Populationsbasierte Kohortenstudie (Registerstudie)  Typ: Primärstudie	Frauen mit Essstörungen (n=23.955, davon AN n=7.868) vs. gematchte Kontrollen (n=118.845) in Schweden	Analyse der bidirektionalen Assoziation zwischen ED (chronisches ED/Stress) und Autoimmunerkrankungen über einen langen Beobachtungszeitraum.	<b>Klinische Diagnosen:</b> Inzidenz von 42 verschiedenen Autoimmunerkrankungen (z. B. Zöliakie, Typ-1-Diabetes, Morbus Crohn, Psoriasis).	Signifikante bidirektionale Beziehung: AN-Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko, später eine Autoimmunerkrankung zu entwickeln (HR 1.76), insbesondere gastrointestinale (Zöliakie, Morbus Crohn); umgekehrt erhöhen Autoimmunerkrankungen das Risiko für spätere AN; deutet auf gemeinsame immunologische/ genetische Mechanismen oder direkte Auslösung durch ED-induzierten Stress hin.	Sehr große, repräsentative Stichprobe (hohe statistische Power); keine direkten Biomarker (Zytokine etc.) gemessen, nur Diagnosedaten.

Autor(en), Jahr	Studiendesign	Population (Art, n)	Kontext & Energiedefizit (ED)	Primäre Outcomes (Marker)	Zentrale Ergebnisse	Qualität / Limitationen
Himmerich et al., 2021	Querschnittstudie / Fall-Kontroll-Studie Typ: Primärstudie	Patient*innen mit AN (n=27) vs. gesunde Kontrollen (HC, n=13)	Akutes ED durch AN (BMI $15,1 \pm 1,6 \text{ kg/m}^2$ vs. HC $22,3 \text{ kg/m}^2$ ); Fokus auf den Einfluss von Körperwasser auf Zytokinmessungen.	<b>Immun:</b> Serum-Zytokine (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ ); <b>Körperkomposition:</b> Gesamtkörperwasser (TBW), Extrazellulärwasser (ECW), Intrazellulärwasser (ICW), Fettmasse, Leptin.	Entgegen der Erwartung waren TNF- $\alpha$ und IL-6 bei AN nicht signifikant erhöht; TNF- $\alpha$ korrelierte jedoch negativ mit dem BMI und Fettmasse (höhere Werte bei schwererer Kachexie); IL-6 korrelierte positiv mit dem Extrazellulärwasser; Leptin war bei AN massiv erniedrigt.	Kleine Stichprobe; Ergebnisse widersprechen teilweise Meta-Analysen (die oft erhöhte Zytokine finden); Autoren diskutieren Dehydrierung/ Wasserverteilung als methodischen Störfaktor bei der Zytokinmessung im Serum.
Karageorgiou et al., 2020	Systematisches Review & Meta-Analyse (84 Studien) Typ: Sekundärstudie	Patient*innen mit AN in verschiedenen Stadien (akut, gewichtswiederhergestellt, genesen) vs. gesunde Kontrollen (HC)	Untersucht die Regulation von Adipokinen unter extremem Energiedefizit (akute AN) und im Verlauf der Rekuperation; Adipokine als Bindeglied zwischen Metabolismus und Immunsystem.	<b>Adipokine:</b> Leptin, Adiponektin, Resistin, Visfatin, löslicher Leptin-Rezeptor (sOB-R); <b>Zytokine:</b> TNF- $\alpha$ , IL-6.	In der akuten AN (ED) ist Leptin stark erniedrigt und Adiponektin signifikant erhöht (paradoxe Reaktion im Vergleich zu Adipositas); Visfatin und sOB-R sind erhöht; Resistin unverändert. Meta-Analyse fand KEINE signifikante Erhöhung der pro-inflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$ oder IL-6 bei akuter AN, was der These einer generellen systemischen Entzündung widerspricht. Leptin normalisiert sich erst nach vollständiger Gewichtsrehabilitation.	Umfangreiche Datenbasis; hohe Heterogenität zwischen den Studien; Zytokin-Ergebnisse stehen im Kontrast zu anderen Meta-Analysen, evtl. aufgrund strengerer Einschlusskriterien oder methodischer Unterschiede.

Autor(en), Jahr	Studiendesign	Population (Art, n)	Kontext & Energiedefizit (ED)	Primäre Outcomes (Marker)	Zentrale Ergebnisse	Qualität / Limitationen
Patlaka et al., 2020	Längsschnittstudie / Klinische Interventionsstudie  Typ: Sekundärstudie	Weibliche Adoleszente/junge Erwachsene mit schwerer AN (stationär; n=22)	Untersuchung während einer 12-wöchigen intensiven Gewichtszunahme; Fokus auf Knochenstoffwechsel und Entzündung.	<b>Knochen/immun:</b> TRAP 5a (Entzündungs-/ Adipositasmarker), TRAP 5b (Knochenabbau-Marker/ Osteoklasten);  <b>Metabolisch:</b> Adiponectin.	Während Gewichtszunahme (BMI-Anstieg) stieg TRAP 5a signifikant an (Indikator für Zunahme von Fettgewebe/ Makrophagen- Aktivität), während TRAP 5b signifikant sank (Indikator für reduzierten Knochenabbau). TRAP 5a/5b-Ratio verbesserte sich. Zeigt, dass Refeeding den Knochenabbau bremst und metabolischen Marker sich normalisieren.	Kleine Stichprobe; fehlende Kontrollgruppe; eingeschränkte Verallgemeinerbarkeit.
Protrowska & Tarnowski, 2021	Narrative Übersichtsarbeit  Typ: Sekundärstudie	Menschen (AN- Patient*innen) und Tiermodelle (Mäuse/Ratten) unter Hungerbedingungen	Untersucht das Phänomen der Expansion des Knochenmarkfetts (BMAT) bei extremer Kalorienrestriktion (CR) und bei AN; Kontrast zwischen systemischem Fettverlust und lokaler Fettzunahme im Mark.	<b>Metabolisch:</b> Adiponektin, Leptin.  <b>Gewebe/Zellen:</b> BMAT, hämatopoetische Zellen, mesenchymale Stammzellen (MSCs);  <b>Struktur:</b> Knochendichte (BMD)	Bei AN/CR kommt es zu einer paradoxen Zunahme von BMAT (Gelbmark), während peripheres Fett schwindet; diese Expansion verdrängt das hämatopoetische Gewebe (Rotmark), was mechanistisch zur Anämie und Leukopenie (Immunsuppression) beiträgt; MSCs differenzieren bevorzugt zu Adipozyten statt Osteoblasten (Knochenchwund); BMAT dient evtl. als lokale Energiereserve, sezerniert aber vermehrt Adiponektin.	Keine eigene Datenerhebung (Sekundärliteratur); fasst Human- als auch Tierstudien zusammen; Mechanismen der BMAT-Expansion beim Menschen noch nicht vollständig geklärt; Fokus auf Knochen- Fett-Interaktion – immunologische Konsequenzen werden als Sekundäreffekt der Markverdrängung diskutiert.

Autor(en), Jahr	Studiendesign	Population (Art, n)	Kontext & Energiedefizit (ED) „Early Onset“ & „Treatment Naive“: Untersucht Patient*innen in einem frühen Stadium der Erkrankung (kurze Krankheitsdauer), bevor chronische metabolische Anpassungen oder Medikamente wirken; AN-Gruppe mit signifikantem Untergewicht.	Primäre Outcomes (Marker) <b>Immun:</b> Serum-Zytokine (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ).	Zentrale Ergebnisse	Qualität / Limitationen
Ruiz Guerrero et al., 2022	Fall-Kontroll-Studie Typ: Primärstudie	Junge Patient*innen mit Erstdiagnose einer Essstörung (n=48, davon AN n= 29, BN n=9, OSFED n=10) vs. gesunde Kontrollen (n=50)	Untersuchung des Plasma-Proteoms bei chronischem ED (BMI ~16 kg/m <sup>2</sup> ); Differenzierung zwischen restriktiven und Binge/Purge-Subtyp.	<b>Immun:</b> Immunglobuline (IgA, IgM, IgG- Leichtketten), Komplementfaktoren (C2, C3); <b>Proteomik (MS):</b> >500 Plasmaproteine.	Im Gegensatz zu Studien bei chronischer AN fanden sich hier signifikant erniedrigte Spiegel von IL-6 und TNF- $\alpha$ bei den ED- Patient*innen im Vergleich zu Kontrollen; keine Korrelation mit BMI; dies deutet darauf hin, dass die oft berichtete „Low-Grade Inflammation“ (erhöhte Zytokine) eher eine Folge der Chronifizierung oder langanhaltenden Mangelernährung ist, während die Frühphase durch eine Immunsuppression oder Herunterregulation gekennzeichnet sein könnte.	Wichtige Studie zur Differenzierung von akuten vs. chronischen Effekten; kleine Stichprobe in Untergruppen.
Samodova et al., 2024	Querschnittstudie / Vergleichende Kohortenstudie Typ: Primärstudie	Patient*innen mit AN (n=78; davon 57 restriktiv, 21 Binge/Purge) vs. gesunde Kontrollen (HC, n=70)	Untersuchung des Plasma-Proteoms bei chronischem ED (BMI ~16 kg/m <sup>2</sup> ); Differenzierung zwischen restriktiven und Binge/Purge-Subtyp.	<b>Immun:</b> Immunglobuline (IgA, IgM, IgG- Leichtketten), Komplementfaktoren (C2, C3); <b>Proteomik (MS):</b> >500 Plasmaproteine.	AN-Patient*innen zeigten signifikant veränderte Spiegel von Proteinen der humoralen Immunität (IgA $\uparrow$ , IgM $\uparrow$ bei restriktivem Typ), was auf chronische Entzündung/ Autoimmunität hindeutet; Komplementfaktor C3 war erniedrigt (Malnutritionseffekt); restriktiver Typ zeigte spezifische Erhöhung von freien Leichtenketten (kappa/lambda), was eine B-Zell-Dysregulation nahelegt.	Hochmoderne Methodik (Massenspektrometrie); große Kohorte für Proteomik; Querschnittsdesign (keine Kausalität); Validierung nur für wenige Marker (ELISA).

Autor(en), Jahr	Studiendesign	Population (Art, n)	Kontext & Energiedefizit (ED)	Primäre Outcomes (Marker)	Zentrale Ergebnisse	Qualität / Limitationen
Schorr et al., 2015	Querschnittstudie Typ: Primärstudie	Frauen (n=60; 18-45 Jahre); AN (n=18), Normalgewichtige (HC, n=21), Übergewichtige/ Adipöse (OB, n=21)	Vergleich der Stresshormon-Regulation über das gesamte Gewichtsspektrum: vom chronischen Energiedefizit (AN) bis zum Energieüberschuss (OB).	<b>Endokrin (Stress):</b> Serum-Cortisol (morgens & über Nacht gepoolt), freies Cortisol im Urin (UFC), Speichel-Cortisol.	Cortisol-Parameter zeigten eine U-förmige Beziehung zum BMI: Patientinnen mit AN wiesen signifikant erhöhte Cortisolwerte (Serum, Urin) im Vergleich zu Normal- und Übergewichtigen auf; dies bestätigt die Hyperaktivierung der HPA-Achse als zentrale physiologische Stressantwort auf den Energiemangel (zur Aufrechterhaltung der Euglykämie); bei Adipositas waren die Werte trotz viszeralem Fett eher niedrig/normal.	Detaillierte Hormonanalytik; Querschnittsdesign erlaubt keine Kausalitätsaussagen; kleine Stichprobengröße pro Gruppe; nur Frauen.
Wanby et al., 2016	Retrospektive Kohortenstudie (elektronische Krankenkarten) Typ: Primärstudie	Patient*innen mit AN (n=389) Gesamtgruppe: davon n=77 mit AN)	Untersucht das Phänomen erhöhter Eisenwerte bei extremem Untergewicht/Energiedefizit.	<b>Eisenstatus:</b> Ferritin, Eisen, TIBC, Transferrinsättigung; ; <b>Körperkomposition:</b> BMI.	AN-Patient*innen wiesen signifikant höhere Ferritin-Werte auf als Patient*innen mit anderen Essstörungen, obwohl sie kein Entzündungssignal (CRP normal) hatten. Mit steigendem BMI sank das Ferritin signifikant ab. Dies wird als Folge von katabolen Prozessen oder Leberschädigung durch Starvation interpretiert nicht als echter Eisenüberschuss.	Retrospektives Design ohne Kontrolle der Kalorienzufuhr; keine gesunde Kontrollgruppe; fehlende Daten zu Infektionen/Entzündungen (z. B. CRP) als Störfaktor.

### **3.1.2 Immunologische Outcome-Parameter**

Die methodische Analyse der eingeschlossenen Studien zeigt eine breite Diversität in den untersuchten Studien, die von klassischen Entzündungsmarkern über zelluläre Immunparameter bis hin zu hochspezifischen Proteom-Analysen reichen. Die Parameter lassen sich anhand der Tabelle in folgende Hauptkategorien gruppieren:

#### **Zytokine und Chemokine**

**Proinflammatorische Zytokine:** Den Schwerpunkt der Datenerhebung bildeten die klassischen Akute-Phasen-Proteine IL-6, TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$ , welche in der Mehrzahl der Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen als primäre Outcome-Parameter definiert waren [45]. In Längsschnittstudien wurden zusätzlich Parameter erhoben, die Rückschlüsse über die Dynamik der Immunantwort im Behandlungsverlauf geben sollen. Hier zählen IL-7 und IFN- $\gamma$  dazu [46]. Zudem wurde IL-15 als weiterer proinflammatorischer Mediator in die Analyse einbezogen [47]. IL-8 wurde als Parameter einbezogen, der in Studien mit einem breiten BMI-Spektrum [46] und mit Reparaturprozessen [48] beschrieben wird.

**Antiinflammatorische und regulatorische Zytokine:** Um die immunologische Balance abzubilden, wurden Daten zum antiinflammatorischen Zytokin IL-10 extrahiert [47]. Zur Beurteilung der humoralen Immunität und der Th1/Th2-Balance umfasste die Analyse zudem die T-Helferzellen-Typ-2-Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13, welche in Studien zur metabolischen Anpassung unter körperlicher Belastung untersucht wurden [49].

**Chemokine:** Ein Parameter der Chemokine war das Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1/CCL2), welches sowohl in breiten Zytokin-Panels [46] als auch spezifisch im Kontext von niedriger Energieverfügbarkeit und oxidativem Stress analysiert wurde [50]. Im Hinblick auf intensive körperliche Belastung und rapiden Gewichtsverlust wurden Daten zu Eotaxin (CCL11) extrahiert [49].

## **Wachstumsfaktoren und Adipokine**

Neben den klassischen Zytokinen wurden Wachstumsfaktoren in die Analyse einbezogen. Hier lag der Fokus auf dem Epidermal Growth Factor (EGF), dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF/VEGFA) und dem Nervenwachstumsfaktor-beta ( $\beta$ -NGF), welche sowohl in querschnittlichen Vergleichen unterschiedlicher BMI-Gruppen [51] als auch im Kontext physiologischer Anpassungen bei Ausdauerathletinnen [50] untersucht wurden.

Aufgrund der engen Wechselwirkungen zwischen Energiestoffwechsel und Immunsystem und der endokrinen Aktivität des Fettgewebes wurden primär Leptin und Adiponektin bestimmt. Weiterhin wurden die Adipokine Resistin, Visfatin und der lösliche Leptin-Rezeptor (sLR) untersucht [52–54].

In die Analyse wurden außerdem Stresshormone v. a. Cortisol als immunmodulierende Faktoren miteinbezogen [50,55,56].

## **Zelluläre und humorale Parameter**

Ein Bestandteil der Datenextraktion war die Bestimmung der Gesamtleukozytenzahl (White Blood Cell Count, WBC) und der absoluten und prozentualen Verteilung der Hauptsubpopulationen. Hier wurden Daten zu neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten extrahiert, die sowohl im Kontext der AN [57] als auch zur Beurteilung der Belastungsreaktion und Erholung bei Athlet\*innen herangezogen wurde [58]. Zusätzlich wurden Parameter des roten Blutbildes (Hämoglobin, Thrombozyten) sowie Marker des Eisenstoffwechsels (Ferritin, Transferrin, Hpcidin) miterfasst. Diese dienten in Studien zu REDs und LEA als Indikatoren für die allgemeine Hämatopoese und den Ernährungsstatus [56,59–61].

Detaillierte Lymphozyten-Phänotypisierung: Zur Charakterisierung der adaptiven Immunantwort wurden in Untersuchungen spezifische Lymphozyten-Subsets mittels Durchflusszytometrie analysiert. Es umfasste die Hauptpopulationen der T-Zellen (CD3<sup>+</sup>), T-Helferzellen (CD4<sup>+</sup>), zytotoxischen T-Zellen (CD8<sup>+</sup>), B-Zellen (CD19<sup>+</sup>) und der NK-Zellen (CD56<sup>+</sup>) [57,58].

Reifungsgrade und funktionelle B- und T-Zell-Subpopulationen: Um eine Veränderung in der zellulären Reifung und Aktivierung darzustellen, wurden

differenzierte Stadien der Lymphozytenentwicklung bestimmt. Zur Differenzierung naiver und gedächtnisbasierter T-Zell-Antworten wurde T-Helferzellen anhand der Expression der Isoformen CD45RA (naiv) und CD45RO (Gedächtnis) unterteilt [57]. Außerdem wurde die Veränderung der CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-T-Zell-Ratio beschrieben [62,63]. Neuere Studien charakterisieren spezifische immunregulatorische Subpopulationen wie regulatorische T-Zellen (Tregs), regulatorische B-Zellen (Bregs) und Plasmablasten [62,64].

Neben der zellulären Analyse wurden humorale Parameter extrahiert. Zur Beurteilung der mukosalen Abwehrbarriere und das Risiko für Infektionen der oberen Atemwege unter physiologischem Stress diente das sekretorische Immunglobulin A (s-IgA) im Speichel als Biomarker [58,60]. In einzelnen Arbeiten wurde von Komplementfaktoren (z. B. C2/C3) [65] und ebenfalls Akutphase-/Entzündungsmarker (CRP) berichtet, teilweise im Kontext zu immunmetabolischen Biomarkern (z. B. Eisen/Hepcidin) [61,66].

### **URTI (Upper Respiratory Tract Illness)**

Als Parameter wurde in den Sport/REDS-Studien neben klassischen Laborparametern auch das Auftreten von Erkrankungsepisoden bzw. Symptomen der oberen Atemwege erfasst [56,59,60]. URTI dient dabei als klinisch-funktioneller Endpunkt zur Abbildung einer potenziell beeinträchtigten Infektabwehr oder Schleimhaut-Immunität im Kontext hoher Trainingsbelastung/LEA [56,59,60]. Die Erhebung erfolgt typischerweise mittels Symptomfragebögen oder Protokollen (Illness-Surveillance) und kann zusätzlich über Trainingsausfall (time-loss) objektiviert werden. Dabei wird „time-loss“ als  $\geq 24$  h verpasstes Training aufgrund von selbstberichteten Krankheitssymptomen definiert [49].

### **Autophagie-Marker**

Zur Beurteilung der zellulären Adaptation an den Energiemangel wurden Marker des autophagischen Flux bestimmt, vor allem das LC3b-II/I-Verhältnis, die p62(SQSTM1)-Spiegel und die ULK1-Phosphorylierung [48,67]. Diese Messgrößen geben Aufschluss darüber, ob der Abbau beschädigter Zellbestandteile zur

Energiegewinnung aktiviert oder beschädigt ist [67]. Autophagie-Marker wurden nur in Athlet\*innen-Kontext berichtet und es liegen keine adäquaten Ergebnisse oder Beschreibungen zur Autophagie in den AN-Studien vor.

## **3.2 Immunologische Effekte des Energiedefizits**

Das vorherige Kapitel hat die eingeschlossene Evidenzbasis sowie die untersuchten immunologischen Parameter beschrieben. Darauf aufbauend werden im folgenden Abschnitt die Ergebnisse dieser Parameter synthetisiert und entlang der beiden Zielpopulationen strukturiert dargestellt: zunächst Athlet\*innen unter LEA, anschließend Patient\*innen mit AN. Diese Gegenüberstellung macht sichtbar, welche Veränderungen eher kurzfristig adaptiv sind und welche auf chronische Maladaptation bzw. Immunsuppression unter anhaltendem Energiedefizit hinweisen.

### **3.2.1 Effekte bei hochtrainierten Athlet\*innen**

Die immunologische Reaktion auf eine LEA wird bei hochtrainierten Athlet\*innen maßgeblich durch die Dauer und Intensität des Defizits sowie die Makronährstoffkomposition determiniert.

#### **Zytokine und Entzündungsparameter**

Bei kurzzeitigen Phasen der LEA von sechs bis 14 Tagen zeigt der basale Entzündungsstatus eine bemerkenswerte Stabilität. So führte in einer randomisierten Crossover-Studie an zwölf hochtrainierten Ausdauerathletinnen eine 14-tägige Phase mit niedriger Energieverfügbarkeit (LEA 22 kcal/kg FFM/Tag) zu keiner signifikanten Veränderung der basalen Serumkonzentration von IL-6 oder TNF- $\alpha$ . Die durch das Training induzierte proinflammatorische Zytokinantwort (Anstieg von IL-6 und TNF- $\alpha$ ) blieb unter diesen LEA-Bedingungen jedoch unverändert erhalten [50]. Ergänzende Untersuchungen an 28 männlichen Elite-Gehern verdeutlichen zudem, dass die IL-Reaktion auf eine akute Belastung primär als metabolischer Sensor agiert, der stärker auf eine niedrige

Kohlenhydratverfügbarkeit (LCHF-Diät) als auf das reine Energiedefizit reagiert [56].

Bei länger anhaltender Energieknappheit verschiebt sich die immunologische Reaktion hingegen zu einer systemischen Herunterregulierung. In einer über 20-wöchigen Längsschnittstudie an 25 Athletinnen, die ihren Körperfettanteil für den Wettkampf reduzierten (LEA ~24,6 kcal/kg FFM/Tag), wurde eine signifikante Abnahme der proinflammatorischen Mediatoren TNF- $\alpha$  und Interferon- $\gamma$ -induziertes Protein 10 (IP-10) bei gleichzeitigem Anstieg des Chemokins Eotaxin beobachtet [49]. Auch die Konzentrationen der Interleukine IL-4, IL-5 und IL-13 waren in der Diätgruppe im Vergleich zu einer 17-köpfigen Kontrollgruppe am Ende der Interventionsphase deutlich reduziert. Diese molekulare Immunsuppression war auf transkriptioneller Ebene mit einer Verschiebung der Th1/Th2-Balance in Richtung einer Th2-Dominanz (gesteuert durch GATA3) sowie einer Induktion von Tregs assoziiert [49,64].

### **Chemokine, Wachstumsfaktoren und nutritive Modulation**

Hinsichtlich der Chemokin-Antwort bei Athlet\*innen wurden MCP-1 und IL-8 als Mediatoren der Immunzell-Rekrutierung an Belastungsorte untersucht. Während die Konzentration von IL-8 primär von der Belastungsdauer und dem Ausmaß mechanischer Muskelschäden abhängt, zeigte eine randomisierte Crossover-Studie an zwölf weiblichen Ausdauerathletinnen unter einer 14-tägigen Phase mit niedriger Energieverfügbarkeit (LEA 22 kcal/kg FFM/Tag) eine signifikant verstärkte Freisetzung von MCP-1 nach intensiver Belastung. Diese verstärkte Freisetzung war bei den untersuchten Athletinnen eng mit einer gesteigerten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) in peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) assoziiert [50]. Eine ergänzende narrative Übersichtsarbeit weist zudem darauf hin, dass die Supplementation mit verzweigtkettigen Aminosäuren (BCAA), insbesondere Leucin, in der Lage ist, entzündliche Zytokinpeaks wie TNF- $\alpha$  (um 20 % bis 30 %) und IL-6 (15 % bis 25 %) nach körperlicher Belastung zu dämpfen, indem Signalwege wie NF- $\kappa$ B und MAPK (Mitogen-aktivierte Proteinkinase) moduliert werden [48].

In der oben genannten Untersuchung an zwölf Ausdauerathletinnen wurde mittels Target-Proteomik (Target 96 Inflammation Panel) unter LEA-Bedingungen eine signifikante Herunterregulation von insgesamt fünf Proteinen, beobachtet, darunter der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor VEGFA. Gleichzeitig konnte bei diesen Athletinnen eine signifikante Hochregulation des Nervenwachstumsfaktors beta-NGF sowie des Chemokins CCL28 dokumentiert werden [50].

### **Zelluläre Immunparameter**

Auf zellulärer Ebene löst eine chronisch niedrige Energieverfügbarkeit signifikante Veränderungen der Leukozytenverteilung aus. In einer Längsschnittstudie an 25 Fitness-Wettkämpferinnen, die über eine 20-wöchige Wettkampfvorbereitung einen Energiedefizit aufrechterhielten, zeigte sich am Ende der Interventionsphase ein signifikanter Anstieg der absoluten Neutrophilenzahlen sowie der Gesamtleukozytenzahl im Blut [49]. Im Gegensatz dazu ist die unmittelbare Reaktionsfähigkeit des Immunsystems auf akute Reize unter LEA-Bedingungen beeinträchtigt. Eine Untersuchung an zwölf Ausdauerathletinnen dokumentierte, dass die Mobilisierung von Leukozyten und Neutrophilen als Reaktion auf eine intensive körperliche Belastung nach 14 Tagen LEA signifikant vermindert war. Weiterhin wurde beobachtet, dass die Neutrophilenzahlen im Ruhezustand bei anhaltendem Energiemangel klinisch niedrige Grenzwerte erreichen können [50].

Die Lymphozytenpopulationen weisen unter chronischen LEA-Bedingungen eine relative Abnahme ihres prozentualen Anteils an der Gesamtleukozytenzahl auf. Auf funktioneller Ebene findet eine Inhibition der T-Lymphozyten-Proliferation statt, die sowohl CD4<sup>+</sup>- als auch CD8<sup>+</sup>-T-Zellen betrifft. Begleitend dazu ist eine verminderte Genexpression für die Antigenpräsentation über MHC-I sowie für Prozesse der T-Zell-Reifung nachweisbar [49]. Des Weiteren verschiebt sich das Gleichgewicht der T-Helferzellen hin zu einer dominanten Th2-Antwort, was häufig mit einer Unterdrückung der Th1-Zell-Linie assoziiert ist [49,64]. Innerhalb der B-Zell-Linie führt eine langanhaltende LEA zu einer gehemmten Reifung zu Antikörpersezernierenden Plasmazellen, während parallel dazu eine Expansion von Gedächtnis-B-Zellen in den Keimzentren stattfindet [49].

## **Humorale Parameter**

Die humoralen Abwehrmechanismen reagieren empfindlich auf einen energetischen Mangelzustand, was sich primär in einer reduzierten Syntheseleistung widerspiegelt. In einer Längsschnittstudie an 25 Fitness-Wettkämpferinnen konnte gezeigt werden, dass eine 20-wöchige Phase chronischer LEA zu einer signifikanten Absenkung der IgG-Spiegel im Blut führte [49]. Die Struktur der IgG-Antikörper verändert sich durch eine proinflammatorische Glykosylierung (verminderte Galaktosylierung und Sialylierung), was deren Bindungsaffinität und Funktion beeinträchtigen kann [49]. Auch das sekretorische IgA (Speichel-IgA) zeigt in Zuständen des Übertrainings und des Energiedefizits oft verminderte Sekretionsraten auf [58,64]. Beobachtungsdaten machen deutlich, dass ein solcher Abfall unmittelbar mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen der oberen Atemwege (URTI) einhergeht [64].

## **Infektionsanfälligkeit (URTI)**

Untersuchungen weisen darauf hin, dass Infektionen der oberen Atemwege (URTI) mit einem Anteil von etwa 50 % die häufigste Ursache trainingsbedingter Erkrankungen bei Athlet\*innen darstellen [60]. Das Risiko für das Auftreten dieser Symptomatik folgt dem Modell der J-Kurve. Während ein moderates Trainingspensum das Immunsystem stabilisiert, führen Phasen extremer Belastungen ohne adäquate Regeneration zu einer drastisch gesteigerten Anfälligkeit [60]. Die vorliegende Literatur quantifiziert die Prävalenz von URTI-Symptomen im Kontext von LEA und REDs. In einer Querschnittstudie an einer Kohorte von 112 australischen Elite- und Pre-Elite-Athletinnen berichteten 47 % der Probandinnen über das Auftreten von URTI-Symptomen im Monat vor der Untersuchung. In 50 % dieser dokumentierten Fälle resultierte die Erkrankung in einem signifikanten Trainingsausfall [59]. Ergänzende Observationsdaten bei 28 männlichen Elite-Gehern bestätigten zudem eine positive Assoziation zwischen einem hohen Risiko für LEA und dem gehäuften Auftreten von Atemwegssymptomen, Gliederschmerzen und gastrointestinalen Beschwerden [56].

## **Stressantwort: Cortisol**

In der untersuchten Literatur wird Cortisol als Indikator für systemischen Stress beschrieben. Untersuchungen an zwölf hochtrainierten Ausdauerathletinnen deuten darauf hin, dass eine 14-tägigen Phase mit LEA (22 kcal/kg FFM/Tag) zu einem signifikanten Anstieg der systemischen Cortisolkonzentration um 22 % führt. Diese hormonelle Dysregulation erwies sich jedoch als unmittelbar reversibel, da sich die Cortisolwerte bei den zwölf Athletinnen nach einer dreitägigen Phase mit optimaler Energieversorgung wieder auf das Ausgangsniveau normalisierten [50]. Im Gegensatz dazu zeigten 28 männliche Elite-Geher während eines sechstägigen Energiedefizits (15 kcal/kg FFM/Tag) keine signifikanten Veränderungen des Cortisolspiegels im Vergleich zur Kontrollgruppe, sofern eine ausreichend hohe Proteinzufuhr (2,1 g/kg/Tag) sichergestellt war. Eine gleichzeitig niedrige Kohlenhydratverfügbarkeit führte bei denselben Athleten hingegen zu deutlich höheren Cortisolwerten nach körperlicher Belastung [56]. Generell korreliert eine niedrige Kohlenhydratzufuhr, beispielsweise in einer Größenordnung von 0,5 g/kg/Tag, mit einer anhaltenden Erhöhung der Plasmakonzentration von Cortisol [58]. Cortisol wirkt primär immunsuppressiv, indem es die Anzahl zirkulierender Immunzellen wie Leukozyten reduziert und die Freisetzung von Zytokinen hemmt [64].

## **Eisenstoffwechsel**

Der Eisenstoffwechsel von Athlet\*innen unterliegt einer komplexen Regulation, in der das Peptidhormon Hepcidin als Regulator der Eisenhomöostase fungiert. Hepcidin bindet an das Exportprotein Ferroportin und blockiert dadurch sowohl die Eisenresorption im Darm als auch das Eisen-Recycling aus den Makrophagen [56,68]. Aktuelle Evidenz zeigt, dass eine LEA oder Hungerzustände die Expression von Hepcidin über metabolische Signalwege induzieren können, die unabhängig von klassischen entzündlichen Prozessen agieren. Dabei kann Hepcidin durch Energiemangel über die Mediatoren CREBH und PPARGC1 $\alpha$  hochreguliert werden, was die Ferroportin-vermittelte Eisenfreisetzung hemmt und eine Sequestrierung von Eisen in den Speichern begünstigt, erkennbar an einem Anstieg des Ferritins [68]. Hinsichtlich kurzzeitiger LEA-Bedingungen im sportlichen Kontext ist die

Datenlage heterogen. Während Untersuchungen an Militärpersonal und Ausdauerathlet\*innen bereits nach drei Tagen LEA einen Anstieg von Hepcidin und Ferritin verzeichneten, konnten neuere Studien an 28 männlichen Elite-Gehern nach sechs Tagen LEA keine signifikanten Veränderungen der Hepcidin- oder IL-6-Reaktion auf körperliche Belastung feststellen [56,68]. Eine langanhaltende LEA führt jedoch häufig zu einer klinisch relevanten Beeinträchtigung des Eisenstatus. In einer gemischten Kohorte von 112 australischen Elite- und Pre-Elite-Athletinnen wiesen 31 % einen Ferritinmangel von weniger als 30 µg/L auf [59]. Zusätzlich resultierte eine chronische LEA während einer 20-wöchigen intensiven Gewichtsverlustphase bei 25 Athletinnen in einer signifikanten Reduktion der Erythrozyten- und Thrombozytenzahlen [49].

### **Leptin und Adipokine**

In mehreren Untersuchungen konnte für das Adipokin Leptin ein direkter Zusammenhang mit der Energieverfügbarkeit nachgewiesen werden. Eine Längsschnittstudie an 25 Fitness-Wettkämpferinnen dokumentierte, dass eine langanhaltende LEA zu signifikant reduzierten Leptinspiegeln führte. Diese Konzentrationen kehrten erst nach einer Phase der Gewichtswiederherstellung auf das Ausgangsniveau zurück [49]. Ein Mangel an Leptin wird in diesem Zusammenhang als ein wesentlicher Mechanismus für eine gestörte T-Lymphozyten-Reifung und eine Verschiebung der Immunantwort hin zu einer Th2-Dominanz angesehen, wie sie typischerweise bei ausgeprägtem Energiemangel auftritt [49]. Demgegenüber lieferte eine Untersuchung an einer gemischten Kohorte von 112 australischen Elite- und Pre-Elite-Athletinnen teilweise gegensätzliche Ergebnisse. Hier zeigte sich, dass trotz einer vorliegenden REDs-Symptomatik bei über 60 % der Probandinnen hohe Leptinkonzentrationen gemessen wurden. Dies deutet darauf hin, dass Leptin als universeller Marker für LEA in Populationen mit einem höheren Körperfettanteil oder bei heranwachsenden Athletinnen, die einen pubertätsbedingten Hormonanstieg aufweisen, nur eingeschränkt aussagekräftig sein könnte [59].

Hinsichtlich weiterer Adipokine wie Adiponektin, Visfatin oder Vaspin werden diese zwar als Botenstoffe für die Interaktion zwischen Fettgewebe und Immunsystem

betrachtet, jedoch liegen in der aktuellen Literatur für den sportspezifischen Kontext keine expliziten Messdaten vor, welche die Auswirkungen eines Energiedefizits auf diese Parameter bei Athlet\*innen hinreichend quantifizieren [69].

## **Autophagie**

Die Aktivierung der Autophagie im menschlichen Skelettmuskel wird in der vorliegenden Literatur primär über das LC3b-II/I-Verhältnis, die p62/SQSTM1-Spiegel (Indikatoren für den autophagischen Fluss) sowie die Phosphorylierung von ULK1 bestimmt [67]. In einer kontrollierten Untersuchung an 23 gut trainierten Athleten führte ein protokollgemäß verlängertes Fasten im Ruhezustand zu einem zeitabhängigen Anstieg des LC3b-II/I-Verhältnisses bei gleichzeitiger Tendenz zur Abnahme des Proteins p62, was als Zeichen eines gesteigerten basalen autophagischen Flusses gewertet wurde. Diese beobachteten Veränderungen traten bei den untersuchten Athleten ohne eine begleitende Aktivierung des AMPK-Signalwegs auf [67]. Im Gegensatz dazu resultierte eine Nahrungsaufnahme (Sättigung) in einer erhöhten Phosphorylierung von ULK1 an Ser<sup>757</sup> durch mTORC1 (Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1), wodurch die Autophagie unterdrückt wurde. Die Studienergebnisse verdeutlichen, dass die Aktivierung maßgeblich von der Belastungsintensität abhängt und in geringerem Maße vom Ernährungszustand beeinflusst wird. So konnte an der Probandengruppe gezeigt werden, dass hochintensives Training den stärksten Stimulus für den autophagischen Fluss darstellt. Eine Kombination aus Fasten (als Modell für eine LEA) und hochintensiver Belastung führte bei den Athleten zu keiner signifikanten Steigerung der Autophagie-Aktivierung über den reinen Effekt der körperlichen Belastung hinaus [67].

Ergänzend wird in aktuellen Übersichtsarbeiten beschrieben, dass verzweigkettige Aminosäuren (BCAA), insbesondere Leucin, den autophagischen Fluss modulieren können. Dabei reguliert Leucin die Autophagie über die Acetylierung der mTORC1-Komponente Raptor, was eine relevante Bedeutung für die Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase unter Bedingungen einer LEA haben könnte [48].

### **3.2.2 Effekte bei Anorexia nervosa**

#### **Zytokine und Entzündungsstatus**

Die Untersuchung der immunologischen Parameter bei Patient\*innen mit Anorexia nervosa zeigt ein vielschichtiges Bild, das von Anzeichen chronischer Entzündung bis hin zu immunsuppressiven Zuständen reicht. Eine Meta-Analyse von 25 Studien identifizierte bei 538 Patient\*innen mit AN signifikant erhöhte Serumkonzentrationen der proinflammatorischen Mediatoren TNF- $\alpha$  und IL-6 im Vergleich zu 487 gesunden Kontrollgruppen. Während IL-1 $\beta$  in der Gesamtbetrachtung keine Erhöhung aufwies, zeigte sich in der Subgruppe der Patient\*innen mit restriktivem AN-Typ ein signifikanter Anstieg dieses anorexigenen Zytokins [45]. In einer prospektiven Längsschnittstudie an 23 Patientinnen wurde festgestellt, dass sich initial erhöhte IL-6-Werte bereits innerhalb von 12 Wochen einer spezialisierten Behandlung normalisierten, was zeitlich mit der Verbesserung der klinischen Symptomatik korrelierte. Die Mehrzahl der weiteren 27 untersuchten Zytokine blieb über den Beobachtungszeitraum von 24 Wochen stabil, mit Ausnahme von IL-7, welches zwischen der 12. und 24. Woche einen signifikanten Anstieg verzeichnete [46].

Ergänzende Untersuchungen an 27 Patient\*innen mit AN bestätigten signifikant erhöhte Werte für IL-6 und IL-15. Dabei konnte eine auffällige negative Korrelation zwischen dem antiinflammatorischen Zytokin IL-10 und Parametern der Körperkomposition nachgewiesen werden. Höhere IL-10-Spiegel waren sowohl mit einem niedrigeren Körpergewicht als auch mit einem verminderten intra- und extrazellulären Wassergehalt assoziiert [47]. Ein Vergleich unterschiedlicher BMI-Spektren verdeutlichte, dass 26 Patientinnen mit AN signifikant niedrigere Konzentrationen von IL-6, TNF- $\alpha$ , EGF und VEGF aufwiesen als eine Vergleichsgruppe mit Adipositas. In dieser Kohorte korrelierten erhöhte IFN- $\gamma$ -Werte mit der Dauer von Fastenperioden, während Parameter wie IL-8 und EGF einen Zusammenhang mit nächtlichem Essverhalten zeigten [51].

Im Gegensatz zu Befunden bei chronischen Krankheitsverläufen lieferte eine Studie an 48 jungen, bisher unbehandelten Patient\*innen im Frühstadium der Erkrankung Ergebnisse, die einem klassischen Entzündungsbild widersprechen. Hier fielen die Konzentrationen von IL-1 $\beta$  und IL-6 signifikant niedriger aus als bei gesunden

Kontrollpersonen. Gleichzeitig wurden bei den weiblichen Patientinnen dieser Stichprobe erhöhte Spiegel des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 gemessen [66].

### **Zelluläre Immunparameter**

Auf zellulärer Ebene ist die AN durch charakteristische Veränderungen im peripheren Blutbild gekennzeichnet. Eine Untersuchung an 66 adoleszenten Patientinnen mit AN (Alter 12-18 Jahre) dokumentierte eine ausgeprägte Leukopenie, die primär auf eine absolute Neutropenie zurückzuführen war, jedoch häufig mit einer relativen Lymphozytose einherging [57]. Innerhalb der Lymphozytenpopulationen lässt sich eine signifikante Verschiebung der Subsets beobachten. Bei den 66 untersuchten Patientinnen zeigte sich eine Priorisierung der Produktion naiver CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen sowie der B-Zellen. Parallel sank die Anzahl zytotoxischer CD8<sup>+</sup>-T-Zellen, insbesondere im Bereich der Gedächtniszellen, sowie die Anzahl der NK-Zellen signifikant ab [57]. Detaillierte Analysen der B-Zell-Reifung bei 24 adoleszenten Patientinnen lieferten Hinweise auf eine spezifische Dysregulation. Im Vergleich zu einer 20-köpfigen Kontrollgruppe wiesen die Patientinnen mit AN signifikant reduzierte Anteile transitionaler B-Zellen sowie von Bregs auf [62]. Diese Veränderungen im zellulären Profil stehen im Kontext klinischer Beobachtungen, die eine bidirektionale Verbindung zwischen dem Vorliegen einer Essstörung und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen aufzeigen [70].

### **Humorale Parameter und Komplementsystem**

Hinsichtlich der humoralen Immunität liefern aktuelle Proteom-Analysen Hinweise auf eine differenzierte Aktivität in Abhängigkeit vom Erkrankungssubtyp. Bei Patient\*innen mit dem restriktiven Subtyp der AN wurden im Vergleich zum Binge-Eating/Purging-Typ signifikant höhere Plasmakonzentrationen der Immunglobuline IgA und IgM sowie weiterer entzündungsbezogener Immunglobuline gemessen. Parallel konnte eine Erhöhung der freien Leichtketten ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ) im Serum dokumentiert

werden, wobei das Verhältnis von  $\kappa$  zu  $\lambda$  im restriktiven Stadium auf einen Wert von 2,4 : 1 anstieg [65].

Das Komplementsystem weist bei Patient\*innen mit AN ein paradoxes Regulationsmuster auf. Während die zentrale Komponente C3 aufgrund der Mangelernährung und in direkter Korrelation zu einem niedrigen BMI signifikant erniedrigt ist, zeigt sich eine simultane Hochregulation zahlreicher anderer Komplementfaktoren, darunter C1S, C2, C4, C5, C7 und C9 [65]. Bezüglich des klassischen Entzündungsparameters CRP (C-reaktives Protein) legen Untersuchungen nahe, dass die Werte im frühen, unbehandelten Krankheitsstadium sowie in Phasen akuten Untergewichts signifikant niedriger ausfallen als bei gesunden Kontrollpersonen [65,66].

### **Leptin und Adipokine**

Zahlreiche Untersuchungen bestätigen konsistent, dass Patient\*innen mit AN im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen massiv erniedrigte Leptinspiegel aufweisen. Eine Meta-Analyse von 84 Studien bezifferte diesen Unterschied mit einer standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) von -3,95 [52]. Ergänzende Daten aus einer Netzwerk-Meta-Analyse von 146 Studien mit insgesamt 5048 Patient\*innen unterstreichen, dass die Reduktion der Leptinkonzentration bei AN signifikant über das Maß hinausgeht, das allein durch den niedrigen BMI zu erwarten wäre [53]. Leptin dient dabei auch als biologischer Marker zur Differenzierung. Frauen mit AN zeigen signifikant niedrigere Werte als Frauen mit konstitutioneller Dünnheit, die einen vergleichbar niedrigen BMI aufweisen [52,53]. Parallel zur Hypoleptinämie finden sich bei den Patient\*innen erhöhte Konzentrationen des löslichen Leptin-Rezeptors sowie signifikant gesteigerte Spiegel von Adiponekin und Vaspin, während die Resistin-Werte im Vergleich zu gesunden reduziert sind [52]. Eine Untersuchung an 22 Patientinnen mit AN lieferte zudem Evidenz für eine negative Korrelation zwischen den Leptinspiegeln und dem Nachweis von IgG-Autoantikörpern gegen periventriculäre Neuronen des Hypothalamus [71].

Hinsichtlich des klinischen Verlaufs steigen die Leptinspiegel während der Gewichtswiederherstellung rasch an. Dennoch zeigt die aktuelle Studienlage, dass

Leptin bei ehemals an AN erkrankten Personen (genesene AN) auch nach Erreichen eines stabilen Normalgewichts signifikant niedriger bleibt als bei Kontrollgruppen ohne Essstörungshistorie [53].

Ergänzend zu den Adipokinen lieferten Untersuchungen der tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP) weitere Hinweise auf die funktionelle Kopplung von Fettgewebe und Immunsystem. In einer Studie an 25 schwedischen Patientinnen mit AN wurde nachgewiesen, dass die von Makrophagen sezernierte Isoform TRAP 5a im akuten Stadium der Erkrankung signifikant erniedrigt vorliegt [72]. Eine 12-wöchige intensive Ernährungstherapie führte bei diesen Patientinnen zu einer signifikanten Erhöhung der TRAP 5a-Konzentration. Dieser Anstieg wies eine starke positive Korrelation mit der Zunahme der Fettmasse sowie der Normalisierung der Leptinspiegel auf [72].

### **Cortisol und HPA-Achse**

Die AN ist in fortgeschrittenen Stadien mit einer ausgeprägten Hyperaktivierung der HPA-Achse assoziiert. In einer kontrollierten Untersuchung an 60 Frauen konnte eine U-förmige Beziehung zwischen den Cortisolparametern und dem BMI gezeigt werden [55]. Während die niedrigsten Cortisolwerte im Bereich von Übergewicht bis hin zur Adipositas gemessen wurden, steigen die Konzentrationen zu den Extremen des Gewichtsspektrums deutlich an, wobei die höchsten Werte in der Gruppe der Patientinnen mit AN vorlagen [55]. Im Gegensatz dazu weisen neuere Daten bei 48 jungen Patient\*innen im Frühstadium der Erkrankung darauf hin, dass die Cortisolspiegel zu Beginn noch nicht zwingend erhöht sein müssen [66]. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung verlieren Patientinnen mit AN die Fähigkeit zur physiologischen Feedback-Regulierung. Dies manifestiert sich klinisch in einer mangelnden Unterdrückung des Cortisols in standardisierten Test wie dem Dexamethason-Suppressionstest [55]. Eine Normalisierung dieser hormonellen Dysregulation sowie der allgemeinen HPA-Dynamik wird in der Literatur in der Regel erst durch eine erfolgreiche Gewichtswiederherstellung und die damit verbundene Zunahme der Fettmasse erreicht [54,55].

## **Eisenstoffwechsel und paradoxe Hyperferritinämie**

Die Ergebnisse klinischer Studien zum Eisenstoffwechsel bei AN zeigen ein paradoxes Bild. Trotz einer oft massiven Mangelernährung sind die Marker der Eisenspeicherung häufig erhöht. In einer retrospektiven Analyse an 389 Patient\*innen mit Essstörungen konnte verdeutlicht werden, dass die Ferritinspiegel bei Patient\*innen mit akuter AN im Vergleich zu Personen mit Bulimia nervosa oder anderen Essstörungen (EDNOS/OSFED) signifikant erhöht sind [61]. Interessanterweise ergab die Untersuchung keine direkte statistische Korrelation zwischen dem BMI und der Höhe des Ferritinspiegels zum Zeitpunkt der Aufnahme. Vielmehr fungiert Ferritin als dynamischer Marker für den Ernährungsstatus. Bei einer erfolgreichen Gewichtswiederherstellung reduzierten sich die Werte innerhalb der untersuchten Kohorte signifikant [61].

Die totale Eisenbindungskapazität (TIBC), welche die Konzentration des Transportproteins Transferrin widerspiegelt, ist bei Patient\*innen mit AN signifikant erniedrigt. Ein manifester Eisenmangel wurde in dieser Population mit einer Häufigkeit von etwa 16 % nachgewiesen, was vergleichbar mit der Prävalenz bei anderen Essstörungen ist [61]. Hinsichtlich der Regulation konnte gezeigt werden, dass Hepcidin bei Patient\*innen mit AN selbst dann erhöht vorliegt, wenn keine systemische Entzündungssignale (wie IL-6) nachweisbar sind [61,68].

## **Autophagie**

Im Gegensatz zur Datenlage bei Athlet\*innen konnten im Rahmen dieser Literaturrecherche für die Population der Patient\*innen mit Anorexia nervosa keine klinischen Humanstudien identifiziert werden, welche spezifische zelluläre Autophagie-Marker (z. B. LC3b-II/I-Verhältnis oder p62/SQSTM1) im Kontext des Energiedefizits untersuchten. Die Rolle der Autophagie als zytoprotektiver Mechanismus ist in Zell- und Tiermodellen zwar theoretisch gut beschrieben, es fehlen jedoch bislang entsprechende quantitative Daten aus Humanbiopsien oder PBMCs bei dieser Patient\*innengruppe.

## **4 Diskussion**

Nachdem im vorangegangenen Kapitel die Ergebnisse der Literaturrecherche deskriptiv dargelegt wurden, erfolgt nun deren Interpretation. Ziel dieser Diskussion ist es, die immunologischen Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen Athlet\*innen und Patient\*innen mit Anorexia nervosa im Kontext der Energieverfügbarkeit zu synthetisieren. Hierbei werden die beobachteten Phänomene vor dem Hintergrund aktueller physiologischer Modelle analysiert, um die eingangs gestellten Forschungsfragen zu beantworten.

### **4.1 Zusammenfassung der zentralen Befunde**

Die Ergebnisse dieses Scoping Reviews verdeutlichen, dass die Energieverfügbarkeit als übergeordneter Regulator der immunologischen Homöostase fungiert. Sowohl bei hochtrainierten Athlet\*innen als auch bei Patient\*innen mit Anorexia nervosa (AN) führt ein kritisches Energiedefizit zu einer tiefgreifenden Modulation des Immunsystems, wobei die Ausprägung maßgeblich von der Dauer und Tiefe des Mangels abhängt. Während bei Athlet\*innen unter kurzzeitiger niedriger Energieverfügbarkeit (LEA) primär akute adaptive Stressreaktionen und metabolische Signalwege (z. B. über IL-6 und Hepcidin) dominieren, manifestiert sich bei der chronischen Mangelernährung der AN ein Bild der molekularen Immunsuppression und zellulären Depletion. Ein zentrales Ergebnis ist die Identifikation von Hepcidin und Leptin als brückenbildende Biomarker, die das Ausmaß des energetischen Mangels unmittelbar auf das Immunsystem übertragen.

### **4.2 Neuroendokrine Immunregulation**

Die im vorangegangenen Kapitel zusammengefassten Befunde sprechen dafür, dass viele immunologische Veränderungen unter Energiedefizit nicht isoliert entstehen, sondern in ein neuroendokrines Adaptationsprogramm eingebettet sind. Adipokine und Stresshormone übersetzen als Signalträger den Energiestatus (Fettmasse, Stressantwort) in immunologische Effekte. Dieser Abschnitt diskutiert zunächst Leptin als Schlüsselmarker der Fettmasse und immunologische Kapazität,

anschließend die Rolle der HPA-Achse mit Cortisol und schließlich TRAP 5a als potenziellen Marker einer immunmetabolischen Regeneration. Damit werden gleichzeitig Mechanismen und Biomarker herausgearbeitet, die für Diagnostik und Monitoring in beiden Populationen relevant sind.

#### **4.2.1 Leptin-Paradoxon („Entrapment“-Modell)**

Das Adipokin Leptin stellt die Schnittstelle zwischen Fettgewebe und immunologischer Kapazität dar. In ihrer groß angelegten Meta-Analyse von 84 Studien zeigten Karageorgiou et al. (2020) bei Patient\*innen mit AN eine massive Reduktion der Leptinspiegel, die über das durch den niedrigen BMI erwartbare Maß hinausgeht [52]. Diese Befunde wurden durch die Netzwerk-Meta-Analyse von Cassioli et al. (2024) an über 5.000 Patient\*innen bestätigt. Wobei verdeutlicht wurde, dass die Hypoleptinämie bei AN ein spezifisches biologisches Merkmal darstellt, das sich signifikant von konstitutioneller Dünnheit unterscheidet. Dieser Mangel ist weit mehr als ein metabolisches Signal, denn er wirkt als immunologisches „Stopp-Signal“ [53]. Leptin ist essenziell für die Reifung von T-Lymphozyten und die Aufrechterhaltung einer Th1-zentrierten Immunantwort. Ein Mangel führt laut Sarin et al. (2019) zu einer Verschiebung hin zu einer Th2-Dominanz, was die zellvermittelte Abwehr schwächt [49]. Die vorliegende Evidenz legt nahe, dass die ausgeprägte Hypoleptinämie einen wichtigen mechanistischen Beitrag zum beobachteten Th1/Th2-Shift leistet. Hierbei fungiert Leptin mutmaßlich als modulierender Schwellenwert-Faktor.

Ein relevanter konzeptueller Ansatz ist das von Hebebrand et al. (2022) diskutierte „Entrapment“-Modell. Die niedrigen Leptinspiegel lösen nicht nur immunologische Dämpfungen aus, sondern verstärken über die neuroendokrine Achse psychologische Symptome wie Zwanghaftigkeit und Hyperaktivität [54]. Die Pilotstudie von Escelsior et al. (2022) an 22 Patient\*innen lieferte hierfür ein mechanistisches Korrelat, indem sie eine negative Korrelation zwischen Leptinspiegeln und dem Nachweis von Autoantikörpern gegen hypothalamische Neuronen aufzeigte [71]. Die hormonelle Dysregulation trägt zur Aufrechterhaltung der Pathophysiologie im Sinne eines Circulus vitiosus bei.

Im sportlichen Kontext erwies sich Leptin als weniger konsistenter Marker. Rogers et al. (2021) beobachteten in einer Kohorte von 112 australischen Athletinnen, dass trotz klinischer REDs-Symptomatik bei über 60 % normale oder hohe Leptinspiegel vorlagen [59]. Dies deutet darauf, dass bei Athlet\*innen die immunologische Dämpfung oft einsetzt, bevor die Fettmasse einen kritisch niedrigen Schwellenwert erreicht, der die tiefe Hypoleptinämie der AN charakterisiert.

#### **4.2.2 Cortisol-Dysregulation und die U-förmige Stressantwort**

Die HPA-Achse reagiert auf ein persistentes Energiedefizit mit einer gesteigerten Cortisolfreisetzung, um über die Stimulation der Glukoneogenese alternative Energiequellen zu mobilisieren. Die von Schorr et al. (2015) in ihrer Untersuchung an 60 Frauen nachgewiesene U-förmige Korrelation zwischen BMI und Cortisol verdeutlicht, dass vor allem das extreme Untergewicht (AN) einen maximalen Stresszustand darstellt [55]. Die daraus resultierende Hypercortisolämie bei AN ist mit einer gestörten Feedback-Hemmung assoziiert, was die chronische Stressbelastung des Immunsystems verschärft. Diese chronische Cortisol-Exposition trägt maßgeblich zur beobachteten Lymphopenie bei, wobei vorrangig eine Umverteilung (Trafficking) der Lymphozyten aus dem peripheren Blut in sekundäre lymphatische Organe und das Knochenmark induziert wird. Parallel dazu fördert Cortisol die Apoptose unreifer Lymphozyten-Subsets. Gleichzeitig moduliert es die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 im Sinne eines metabolischen Feedbacks, um die Substratbereitstellung (Glukoneogenese) unter energetischem Stress sicherzustellen.

Dass bereits moderate Defizite die HPA-Achse aktivieren, zeigten Jeppesen et al. (2024) bei zwölf Ausdauerathletinnen, deren Cortisolspiegel nach 14 Tagen LEA um 22 % anstiegen [50]. Im Gegensatz dazu fanden McKay et al. bei 28 männlichen Elite-Gehern nach sechs Tagen LEA keine signifikante Veränderung des basalen Cortisols, sofern die Kohlenhydratzufuhr kontrolliert wurde [56]. Eine rasche Reversibilität der Cortisolwerte nach nur drei Tagen „Refueling“ markiert einen wesentlichen Unterschied zur AN. Dies unterstreicht, dass die immunsuppressive Wirkung von Cortisol bei Athlet\*innen stark von der Dauer des Defizits und der Makronährstoffkomposition abhängt, während sie bei AN ein persistierendes

Merkmal darstellt. Bei der AN bleibt die Feedback-Hemmung der HPA-Achse oft chronisch gestört und regeneriert sich erst nach langfristiger Gewichtszunahme.

### **4.2.3 TRAP 5a als Indikator der immunmetabolischen Regeneration**

Die Funktion des Fettgewebes als immunmetabolische Schnittstelle wird durch die Befunde von Patlaka et al. (2020) zur tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP 5a) verdeutlicht. Da die Isoform TRAP 5a in erster Linie von Gewebemakrophagen sezerniert wird, dient sie als sensitiver Marker für die immunologische Aktivität innerhalb des atrophischen Fettgewebes. In ihrer Studie an 25 schwedischen Patientinnen korrelierte die Suppression von TRAP 5a im Akutstadium signifikant mit dem Verlust der Fettmasse und der Hypoleptinämie [72]. Die rasche Normalisierung während der Ernährungstherapie unterstreicht die Plastizität dieser Achse und identifiziert TRAP 5a als geeigneten Indikator für die immunologische Erholung.

Trotz der Evidenz bei AN zeigt dieser Review eine deutliche Forschungslücke im Sportbereich auf. Für Athlet\*innen mit REDs oder LEA fehlen bislang vergleichbare Daten. TRAP 5a könnte den Übergang von funktionaler Adaptation zu struktureller Beeinträchtigung des Immunmetabolismus objektivierbar machen. Somit stellt die Untersuchung dieses Markers in der Sportpopulation einen wichtigen Forschungsbedarf für künftige Studien dar.

Vor diesem Hintergrund wird im nächsten Schritt deutlich, wie sich diese neuroendokrinen Signale im Zytokinprofil widerspiegeln.

## **4.3 Zytokinantwort unter Energiedefizit**

Während Leptin und Cortisol den Energiestatus neuroendokrin vermitteln, zeigt sich die immunologische Konsequenz dieses Signals deutlich im Zytokinprofil. Zytokine können unter Energiedefizit sowohl metabolische Anpassung als auch systemische Inflammation abbilden, abhängig vom Kontext, Dauer und Schwere des Mangels. Im Folgenden wird dies exemplarisch an IL-6 und am Th1/Th2-Shift als möglichen Übergang von initialer Dämpfung zu chronischer Entzündung eingeordnet.

### **4.3.1 Duale Rolle von IL-6**

Die Analyse der Zytokinprofile offenbart einen wesentlichen Unterschied in der Rolle von Interleukin-6 (IL-6) zwischen der Sportpopulation und AN-Patient\*innen. IL-6 wird bei Athlet\*innen unter LEA überwiegend als belastungsinduziertes Myokin beschrieben, wohingegen sich bei AN ein komplexeres Bild mit Merkmalen einer chronischen Entzündung zeigt.

In der Sportphysiologie zeigten McKay et al. (2022), dass die Verfügbarkeit von Kohlenhydraten einen stärkeren Einfluss auf die IL-6-Antwort hat als das reine Energiedefizit [56]. Dies unterstützt die Theorie von IL-6 als „Energiesensor“ der Muskulatur. Bei niedrigen Glykogenspeichern wird IL-6 vermehrt als Myokin freigesetzt, um über die Stimulation der hepatischen Glukoneogenese die Glukosehomöostase aufrechtzuerhalten. In diesem Kontext ist der Anstieg von IL-6 bei Sportler\*innen primär als metabolische Anpassung und nicht als inflammatorisches Schadenssignal zu werten.

Im klinischen Kontext der AN identifizierten Dalton et al. (2018) in ihrer Meta-Analyse signifikant erhöhte IL-6-Werte bei chronisch Erkrankten, was auf eine niedriggradige systemische Entzündung hindeutet [45]. Butler et al. (2021) argumentieren, dass dieses zirkulierende IL-6 die neuroimmune Interaktion im Hypothalamus stört [63], die das Essverhalten und den Appetit regulieren, was zur Chronifizierung der Anorexie beitragen kann. Die Längsschnittstudie von Dalton et al. (2020) zeigen jedoch eine rasche Normalisierung von IL-6 innerhalb von 12 Wochen Behandlung (Gewichtszunahme) [46], was den Charakter von IL-6 als zustandsabhängigen Marker des akuten Hungers unterstreicht.

### **4.3.2 Th1/Th2-Shift und Chronifizierung**

Die Studie von Ruiz Guerrero et al. (2022) an 48 jungen, unbehandelten Patient\*innen verdeutlichen eine signifikante stadienabhängige Divergenz der Immunantwort: Im Frühstadium der AN waren IL-1 $\beta$  und IL-6 niedriger als bei gesunden Kontrollen im Vergleich zu den erhöhten Werten bei chronisch Erkrankten [66]. Die initiale Reaktion auf ein Energiedefizit scheint eine systemische Dämpfung proinflammatorischer Signale zu sein, möglicherweise um den Grundumsatz zu

senken und die begrenzte Energie für basale Überlebensfunktionen zu reservieren. Später kommt es zu einer chronischen Entzündung bei persistierendem Mangel.

Der in beiden Untersuchungsgruppen dokumentierte Th1/Th2-Shift und die Induktion von Tregs stellen eine ressourcenschonende Überlebensstrategie des Immunsystems dar. Dieser Wechsel markiert den Übergang von einer energieintensiven zellvermittelten Abwehr hin zu einer energetisch günstigeren humoralen Antwort. Dass dieser Prozess bereits auf transkriptioneller Ebene gesteuert wird, zeigen Sarin et al. (2019) bei Fitness-Wettkämpferinnen. Neben der Herunterregulation proinflammatorischer Mediatoren wie TNF- $\alpha$  und Chemokin IP-10 konnte eine Suppression von Genen der Th1-Antwort und eine gleichzeitige Hochregulation von Th2-spezifischen Transkriptionsfaktoren nachgewiesen werden [49]. Die Differenzierung und Proliferation von Th1-Effektorzellen sind biosynthetisch aufwändige Prozesse, die hohe Mengen an Ressourcen binden. In Zuständen kritischer Energieknappheit priorisiert der Organismus die Erhaltung der basalen Homöostase. Während dieser Mechanismus kurzfristig protektiv wirkt, gefährdet die persistierende Verschiebung langfristig die Immuntoleranz. Freff et al. (2021) demonstrieren dies durch die Reduktion von Bregs bei AN-Patientinnen [62]. Die klinische Relevanz dieser gestörten Homöostase wird durch die Arbeit von Hedman et al. (2018) untermauert. Die Autoren beschreiben ein erhöhtes Autoimmunrisiko bei AN-Patient\*innen und weist damit auf einen mechanistischen Zusammenhang zwischen chronischem Energiedefizit und dem Verlust der immunologischen Integrität hin.

#### **4.4 Zelluläre Immunadaptation und klinische Konsequenzen**

Nach der Einordnung löslicher Immunmediatoren unter Energiedefizit, vor allem von Zytokinen, richtet sich der Fokus nun auf zelluläre Mechanismen. Entscheidend ist, ob ein Energiedefizit eine kurzfristige Stressreaktion mit Leukozytenmobilisierung oder eine längerfristige Einschränkung der Hämatopoese bis hin zur Myelodepression nach sich zieht. Der folgende Abschnitt ordnet zunächst typische hämatologische Muster ein und vertieft anschließend Veränderungen in Lymphozyten-Subsets sowie das „Open-Window“-Konzept als relevantes Vulnerabilitätsfenster.

#### **4.4.1 Hämatologische Divergenz: Stress-Antwort vs. Myelodepression**

Die hämatologischen Befunde offenbaren fundamentale Unterschiede in der Anpassung. Während Sarin et al. (2019) bei Athletinnen unter LEA eine Neutrophilie beobachteten, dokumentierten Elegido et al. (2017) bei 66 AN-Patientinnen eine schwere Leukopenie sowie eine absolute Neutropenie [49,57]. Diese gegensätzlichen Befunde lassen sich als Übergang von einer funktionalen Stressreaktion hin zu einer manifesten myeloischen Erschöpfung interpretieren. Bei Athlet\*innen fungiert der akute Hyperkortisolismus vorrangig als Treiber für die Mobilisierung von Immunzellen aus dem Knochenmark in den peripheren Kreislauf. Im klinischen Kontext der AN scheint dieser hormonelle Mobilisierungseffekt hingegen trotz persistierend hoher Cortisolspiegel entkoppelt zu sein. Den strukturellen Erklärungsansatz für dieses Phänomen lieferten Piotrowska und Tarnowski (2021): Die paradoxe Zunahme des gelben Knochenmarkfetts (BMAT) verdrängt im Zustand chronischen Hungers das aktive hämatopoetische Gewebe [73]. In der Folge erreicht der Organismus bei AN eine Stufe der energetischen Erschöpfung, bei der die Aufrechterhaltung der Zellneubildung im Knochenmark strukturell beeinträchtigt ist. Für eine derartige Pathologie findet sich in der untersuchten Literatur bei Athlet\*innen mit LEA bisher keine vergleichbare Evidenz.

#### **4.4.2 Lymphozyten-Subsets und das „Open Window“**

Trotz der im peripheren Blut nachweisbaren zellulären Depletion priorisiert der Organismus bei AN die Produktion naiver CD4<sup>+</sup>-T-Zellen und B-Zellen. Laut Elegido et al. (2017) dient diese Strategie der Erhaltung einer grundlegenden immunologischen Plastizität gegenüber neuen Pathogenen [57]. Diese Anpassung erfolgt jedoch auf Kosten der energetisch aufwendigen Aufrechterhaltung des immunologischen Gedächtnisses, deren Zellzahlen signifikant absinken. Dass diese zelluläre Umverteilung die effektive Abwehrkapazität nicht kompensieren kann, zeigt sich in der klinischen Infektanfälligkeit. Rogers et al. (2021) fanden bei fast der Hälfte (47 %) der untersuchten Athletinnen mit REDs respiratorische Infektsymptome (URTI) [59]. Einen Erklärungsansatz liefern Jeppesen et al. (2024): Sie wiesen nach Belastung eine verminderte Fähigkeit der Immunzellen zur Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) unter LEA-Bedingungen nach [50].

Im Leistungssport beschreibt das „Open Window“ eine kurzzeitige Phase nach der Belastung. Demgegenüber legen die verfügbaren Daten nahe, dass dieser Zustand bei chronischem Energiedefizit längerfristig fortbestehen kann.

## **4.5 Eisenstoffwechsel: Hepcidin als Brücken-Biomarker**

Die Regulation des Eisenstoffwechsels bildet eine wichtige Schnittstelle zwischen Immunmetabolismus und Energieverfügbarkeit. Hepcidin dient dabei als sensitiver metabolischer Sensor, der energetische Defizite unmittelbar in immunologische Signale übersetzt. Als Mediator der „nutritiven Immunität“ reagiert das Peptidhormon unabhängig von proinflammatorischen Zytokinen auf Ressourcenknappheit. Die nachfolgende Analyse untersucht diese Dynamik im Spannungsfeld zwischen funktionaler Adaptation und klinischer Malnutrition.

### **4.5.1 Hepcidin als Frühmarker für LEA**

In ihrer theoretischen Aufarbeitung postulierten Badenhorst et al. (2019) Hepcidin als einen potenziell vielversprechenden Biomarker für die Identifizierung einer niedrigen Energieverfügbarkeit (LEA). Die Grundlage hierfür bildet die Beobachtung, dass das Hormon unabhängig von inflammatorischen Zytokinen wie IL-6 auf metabolische Signale reagiert [68]. Klinische Daten stützen diese Hypothese, da bereits nach einer dreitägigen LEA-Phase bei Militärpersonal ein Anstieg der Hepcidin-Konzentration zu verzeichnen war.

Die weitere Evidenzsynthese liefert jedoch ein differenziertes Bild hinsichtlich der diagnostischen Spezifität. So konnten McKay et al. (2022) in einer Untersuchung an 28 männlichen Elite-Gehern nach einer sechstägigen LEA (15 kcal/kg FFM/Tag) keine signifikanten Veränderungen der Hepcidin-Reaktion auf Belastung feststellen [56]. Dieser Widerspruch lässt vermuten, dass die Hepcidin-Antwort weniger durch das globale Energiedefizit als vielmehr durch die spezifische Kohlenhydratverfügbarkeit moduliert wird. Tatsächlich demonstrieren McKay et al., dass eine „Low-Carbohydrate“-Bedingung die Eisenreaktion deutlich stärker beeinflusst als das reine Energiedefizit.

Für die immunmetabolische Diagnostik im Sport bedeutet dies, dass zur Vermeidung von Fehlinterpretationen des Eisenstatus der Füllzustand der Glykogenspeicher in Leber und Muskulatur berücksichtigt werden sollte. Mechanistisch erfolgt die Induktion von Hepsidin unter Energiemangel dabei maßgeblich über die Mediatoren CREBH und PPARGC1 $\alpha$ , welche die Ferroportin-vermittelte Eisenfreisetzung hemmen und eine Sequestrierung von Eisen in den Speichern begünstigen.

#### **4.5.2 Das Paradoxon der Hyperferritinämie bei AN**

Die Eisenhomöostase bei Patient\*innen mit chronischer AN weist einen signifikanten Kontrast zur Sportpopulation auf. Während Athletinnen bei Rogers et al. (2021) zu 31 % einen klinisch relevanten Ferritinmangel aufweisen, dokumentierten Wanby et al. (2016) in einer großen schwedischen Kohorte (n=389) bei AN-Patient\*innen paradoxerweise erhöhte Ferritinspiegel [59,61]. Diese Befunde verdeutlichen die eingeschränkte diagnostische Aussagekraft klassischer Eisenparameter im Zustand extremer Mangelernährung. Die klinische Interpretation dieses Phänomens beruht auf zwei komplementären Mechanismen. Einerseits fungiert Ferritin bei AN-Patient\*innen als Leckage-Marker infolge einer hungerinduzierten Hepatozyten-Dysfunktion. Andererseits reflektiert die Hyperferritinämie eine aktive, Hepsidin-vermittelte Eisen-Sequestrierung. Dieser Prozess wird durch die metabolische Hochregulation von Hepsidin via CREBH-Signalwege getrieben [68].

Die Daten legen nahe, dass der Organismus unter extremem Energiemangel eine evolutionär konservierte Strategie zur Ressourcenschonung verfolgt. Durch die Hepsidin-induzierte Blockade von Ferroportin wird die Eisenverfügbarkeit im Blut gesenkt und die Erythropoese gedrosselt. Wie Wanby et al. argumentieren, entspricht diese Reduktion der Erythrozytenneubildung dem verminderten Sauerstoffbedarf, der aus dem drastischen Verlust an Muskelmasse resultiert [61]. Das dieses „Notfallprogramm“ im Leistungssport bei moderater LEA noch nicht vollumfänglich aktiv ist, erklärt das dort im Vergleich zur AN signifikant höhere Risiko für echte Anämien.

## 4.6 Populationsvergleich

Die bisherigen Abschnitte haben gezeigt, dass Energiedefizite über neuroendokrine Signale, Zytokindynamik, zelluläre Immunadaptation und den Eisenstoffwechsel die Immunhomöostase modulieren. Im folgenden Abschnitt werden diese Befunde zusammengeführt, indem die Muster bei Athlet\*innen mit niedriger Energieverfügbarkeit und bei AN-Patient\*innen systematisch gegenübergestellt werden: Zunächst gemeinsame Adaptationsmechanismen, anschließend zentrale Divergenzen und schließlich das Infektionsrisiko als klinischer Endpunkt. Dieser Vergleich ist entscheidend, um Befunde im Sinne der Forschungsfrage einzuordnen, Biomarker kontextabhängig zu interpretieren und den Übergang von adaptiver zu klinisch relevanter Immunsuppression besser abzuschätzen.

### 4.6.1 Gemeinsame Adaptationsmechanismen

Die Untersuchung beider Populationen offenbart ähnliche neuroendokrine Signalwege, die als evolutionär konserviertes „Notfallprogramm“ zur Ressourcenschonung agiert. Unabhängig vom klinischen Kontext, ob sportinduzierte niedrige Energieverfügbarkeit oder psychogen bedingte Anorexia nervosa, löst das Absinken der Energiereserven eine hormonelle Umschaltung aus, welche die proinflammatorische Immunantwort dämpft [50,52]. Leptin und Cortisol sind die wesentlichen Regulatoren dieses Programms und übersetzen den peripheren Energiestatus unmittelbar in immunologische Effektorsignale.

Dieser Prozess stellt eine fundamentale Priorisierung biologischer Ressourcen dar: In Zuständen kritischer Energieknappheit bevorzugt der Organismus die Erhaltung der basalen Homöostase gegenüber energetisch kostspieligen Systemen. In beiden Populationen führt das metabolische Defizit zu einer beobachteten Verschiebung hin zu einer Th2-Dominanz sowie der Induktion von Tregs [49]. Dieser Wechsel stellt eine ressourcenschonende Überlebensstrategie des Immunsystems dar, da die biosynthetisch aufwendige zellvermittelte Abwehr zugunsten der energetisch günstigeren humoralen Antwort zurückgestellt wird.

Auch das Protein Hepcidin fungiert in beiden Populationen als einheitlicher metabolischer Sensor. Durch die Drosselung der Eisenverfügbarkeit wird die

energieintensive Erythropoese auf ein überlebensnotwendiges Minimum eingeschränkt [68], was die metabolische Last des Gesamtorganismus unter Mangelbedingungen weiter reduziert.

#### **4.6.2 Divergenzen: Funktionaler Stress vs. strukturelle Erschöpfung**

Die wesentlichen Unterschiede liegen in der Chronizität und Tiefe des energetischen Defizits. Bei Athlet\*innen mit LEA manifestiert sich primär eine „funktionelle Adaptation“. Die von Sarin et al. (2019) beobachtete Neutrophilie deutet darauf hin, dass das Immunsystem noch auf akute Stresssignale wie Cortisol reagieren und Zellen aus einem funktionell intakten Knochenmark mobilisieren kann [49].

Bei der AN hingegen mündet die chronische Mangelernährung in eine „strukturelle Erschöpfung“ des Systems. Die von Elegido et al. (2017) dokumentierte Leukopenie und die von Piotrowska und Tarnowski (2021) erklärte BMAT-Expansion zeigen, dass hier die biologische Basis der Immunzellbildung durch die Invasion von Fettgewebe verdrängt wird [57,73]. Diese strukturelle Umwandlung führt dazu, dass die zelluläre Regenerationsfähigkeit des Immunsystems eingeschränkt ist und selbst durch hohe Cortisolspiegel nicht mehr wiederhergestellt werden kann.

Ein weiterer Kontrast zeigt sich im Eisenstoffwechsel. Rogers et al. (2021) berichten, dass Athletinnen unter echten Energiedefiziten mit resultierender Eisendepletion leiden. Demgegenüber begünstigt die AN laut Wanby et al. (2016) eine paradoxe Sequestrierung von Eisen in den Speichern. Dies verdeutlicht die unterschiedlichen biologischen Schutzmechanismen: Fokus auf metabolische Flexibilität zur Kompensation eines akuten Mangels (Sport) vs. Schutz vor oxidativem Stress, der durch katabole Zellprozesse begünstigt wird, indem Eisen dem Kreislauf entzogen wird (AN) [59,61].

#### **4.6.3 Infektionsrisiko als klinischer Endpunkt**

Trotz der unterschiedlichen Ausgangslagen und Pathomechanismen mündet die immunologische Maladaptation unter Energiedefizit in beiden Populationen in ein vergleichbares klinisches Outcome. Sowohl bei Athlet\*innen mit REDs als auch bei

AN-Patient\*innen ist eine signifikant gesteigerte Inzidenz von Infektionen, insbesondere der oberen Atemwege (URTI), dokumentiert [56,59,60]. Während bei Athlet\*innen das „Open Window“-Phänomen nach intensiven Belastungen durch ein bestehendes Energiedefizit chronisch prolongiert wird, resultiert das Infektionsrisiko bei AN aus der strukturellen Erschöpfung des Systems. Diese ist durch die Kombination aus ausgeprägter Myelodepression (Leukopenie/Neutropenie) und einer funktionellen Suppression der Effektorzellen gekennzeichnet [57]. In der Sportpopulation fungiert das Energiedefizit zudem als maßgeblicher Einflussfaktor für eine beeinträchtigte mukosale Immunität. Die Reduktion der Speichel-IgA-Sekretionsraten schwächt hierbei die erste immunologische Barriere gegenüber Pathogenen [58,64].

Zusammenfassend manifestiert sich die energetische Unterversorgung in beiden Populationen als klinisch messbare Schwächung des Immunsystems. Dies spiegelt sich neben einer erhöhten Infektanfälligkeit vor allem durch eine verlängerte Regenerationsdauer wider.

## **4.7 Limitationen**

Trotz der systematischen Vorgehensweise und der Synthese einer breiten Evidenzbasis unterliegt die vorliegende Arbeit verschiedenen Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Diese beziehen sich sowohl auf die methodische Qualität der Studien als auch auf die Vergleichbarkeit der untersuchten Populationen. Im folgenden Abschnitt werden diese Einschränkungen kurz erläutert.

### **4.7.1 Stichprobenumfang und Geschlechterbias**

Eine wesentliche Einschränkung der aktuellen Studienlage ist die oft geringe Stichprobengröße in den experimentellen Untersuchungen. Die Meta-Analysen von Cassioli et al. oder Karageorgiou et al. beruhen auf großen Stichproben, hingegen stammen mechanistische Erkenntnisse, wie die immunologischen Reaktionen bei Jeppesen et al. (n=12) oder Autoantikörper-Detektion bei Escelsior et al. (n=22), auf

kleinen Pilotstichproben. Dies schränkt die statistische Power und die Generalisierbarkeit der Befunde ein.

Zudem besteht ein signifikanter Geschlechterbias. Die Forschung zur Anorexia nervosa konzentriert sich fast ausschließlich auf weibliche Probandinnen. Im sportmedizinischen Kontext ist die Datenlage zu männlichen Athleten im Vergleich zu den umfassenden Untersuchungen zum REDs bei Frauen deutlich spärlicher. Eine uneingeschränkte Übertragung der immunendokrinen Mechanismen auf männliche Populationen ist daher nur bedingt möglich.

#### **4.7.2 Methodische Heterogenität und Standardisierung**

Die methodische Heterogenität der experimentellen Designs stellt eine Limitation für die übergeordnete Synthese der Daten dar. Insbesondere die ausgeprägte Inter-Assay-Variabilität bei der Zytokin-Detektion erschwert die Ableitung allgemeingültiger Aussagen. Wie Dalton et al. (2018) demonstrierten, führen differierende Sensitivitäten und Spezifitäten zwischen klassischen ELISA-Verfahren und modernen Immun-Multiplex-Plattformen zu erheblichen Abweichungen in den absoluten Konzentrationsangaben (z. B. bei TNF- $\alpha$  oder IL-6). Ohne eine Standardisierung der analytischen Verfahren bleibt die Abgrenzung zwischen physiologischer Variabilität und pathologischer Veränderung fehleranfällig.

Ein weiteres Defizit der vorliegenden Evidenzbasis liegt zudem in der mangelnden Kontrolle präanalytischer Störfaktoren. Die Vernachlässigung der zirkadianen Rhythmik sowie des postprandialen Status bei der Blutabnahme verzerrt die Ergebnisse. Da Marker wie Cortisol und das in dieser Arbeit diskutierte Hepcidin starken täglichen Schwankungen unterliegen, führt eine nicht standardisierte Probenabnahme zu systematischen Fehlinterpretationen der immunmetabolischen Kapazität. Für zukünftige Arbeiten ist daher die Forderung nach international standardisierten Entnahme- und Analyseprotokollen für immunologische Biomarker im Sport und Klinikkontext essenziell.

### **4.7.3 Definition des Energiedefizits**

Die Definition einer „niedrigen Energieverfügbarkeit“ (LEA = Low Energy Availability) ist in der Literatur nicht einheitlich. Kontrollierte Studien wie die von McKay et al. verwenden strikte Schwellenwerte (z. B. 15 kcal/kg FFM/Tag), wo im Vergleich dazu andere Arbeiten weitere Kriterien oder Fragebögen zur Identifikation gefährdeter Athlet\*innen nutzen. Im Rahmen dieses Scoping Reviews ergab sich die methodische Herausforderung, dass in einigen Studien ein immunologisch relevantes Energiedefizit zwar klinisch evident war (z. B. durch extremes Untergewicht oder dokumentierte Kalorienrestriktion), jedoch im Originalprotokoll nicht explizit als LEA nach aktuellen Kriterien definiert wurde. In der vorliegenden Arbeit wurde in diesen Fällen basierend auf der klinischen Gesamtkonstellation vom Vorliegen einer LEA ausgegangen, um einen populationsübergreifenden Vergleich zu ermöglichen. Diese notwendige Aufnahme stellt eine Limitation hinsichtlich der exakten Quantifizierung des Defizits dar.

### **4.7.4 Investigator Bias und Review-Verfahren**

Neben den inhaltlichen Limitationen der Primärliteratur unterliegt das vorliegende Review auch prozeduralen Einschränkungen. Entsprechend den methodischen Standards für Scoping Reviews (PRISMA-ScR) wird idealerweise eine unabhängige Prüfung der Literatur durch mindestens zwei Reviewer gefordert. Damit soll eine ausreichende Inter-Rater-Reliabilität gewährleistet werden. Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden die Literaturrecherche, die Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien und die Datenextraktion durch einen einzelnen Untersucher durchgeführt. Trotz der engmaschigen Abstimmung des methodischen Vorgehens mit der wissenschaftlichen Betreuung kann ein individueller Investigator Bias bei der Selektion und Interpretation der Evidenz nicht vollständig ausgeschlossen werden. Für künftige Publikationen oder systematische Erweiterung der Ergebnisse wäre die Einbindung weiterer unabhängiger Reviewer sinnvoll. Dies könnte einen potenziellen Selektionsbias reduzieren und die Validität der Datensynthese weiter erhöhen.

#### **4.7.5 Einschränkung der Datenbankrecherche**

Ein weiterer methodischer Aspekt, der die Vollständigkeit der Datenerhebung beeinflussen könnte, ist die Beschränkung der systematischen Literaturrecherche auf die Datenbank PubMed/Medline. Obwohl PubMed als die international bedeutendste Ressource für die biomedizinische Fachliteratur gilt und den Kernbereich der relevanten Studien für die gewählte Fragestellung abdeckt, entspricht die Beschränkung auf eine einzelne Datenbank nicht dem idealen methodischen Standard für Scoping Reviews. Nach den Empfehlungen des PRISMA-ScR-Statements sollte eine Suche idealerweise über mehrere Datenbanken (z. B. Embase, Web of Science) erfolgen, um eine selektive Erfassung von Primärstudien zu vermeiden. Durch den Verzicht auf zusätzliche Datenbanken sowie die Aussparung von „grauer Literatur“ kann eine Such-Verzerrung nicht vollständig ausgeschlossen werden. Es ist möglich, dass relevante Untersuchungen, die nicht in Medline sind oder in Randjournalen publiziert wurden, in der vorliegenden Synthese unberücksichtigt blieben. Die hier dargestellten Ergebnisse sind somit als repräsentativer Querschnitt der über PubMed verfügbaren Evidenz zu werten.

#### **4.8 Forschungslücken**

Trotz der wachsenden Evidenzbasis zeigen die eingeschlossenen Arbeiten mehrere konsistente Forschungslücken, die für eine belastbare Einordnung der immunologischen Effekte eines Energiedefizits wichtig sind. Während einzelne Marker und Mechanismen wiederholt beschrieben werden, fehlt häufig der Schritt von der deskriptiven Beobachtung zur kausalen, klinisch verwendbaren Interpretation. Ein Defizit betrifft longitudinale, kontrollierte Studiendesigns, die Energiedefizit (Dauer, Tiefe, Dynamik) mit immunologischen Veränderungen über definierte Phasen hinweg abbilden. Viele Arbeiten bleiben querschnittlich oder erfassen nur kurze Zeitfenster, wodurch nicht klar wird, ob beobachtete Veränderungen Übergangsphänomene („funktionelle Adaptation“) oder Zeichen einer strukturellen Erschöpfung sind. Wichtig wären Studien, die den Verlauf von Defizit zu Intervention/Refueling hin zur Stabilisierung mit wiederholten Messungen

dokumentieren. Dabei sowohl endokrine Signale als auch Immunparameter in ein gemeinsames zeitliches Modell bringen [50,72].

Eine weitere Forschungslücke betrifft die Standardisierung von Energiedefizit-Definitionen und Endpunkte-Sets. Die uneinheitlichen Kriterien von LEA/REDs und die teils notwendige klinische Annahme eines Defizits erschweren populationsübergreifende Vergleiche und verhindern die Ableitung belastbarer Schwellenwerte [56,59]. Künftige Forschungen sollten daher einheitliche Kriterien zur Bestimmung der Energieverfügbarkeit (kcal/kg FFM/Tag) mit verschiedenen immunologischen Endpunkten kombinieren. So kann die Vergleichbarkeit erhöht und eine echte Dosis-Wirkung-Beziehung untersucht werden.

Besonders ausgeprägt ist die Evidenzlücke im Bereich der Autophagie in der Humanliteratur, vor allem bei Patient\*innen mit Anorexia nervosa. Während im sportmedizinischen Kontext zwar erste Daten zur Expression von Autophagie-Markern im Skelettmuskel (LC3b, p62/SQSTM1, ULK1-Phosphorylierung) unter Belastung existieren [67], beruhen diese häufig auf kleinen Stichproben, kurzen Beobachtungsfenstern und statischen Surrogatparametern, die den autophagischen Fluss nur indirekt abbilden. Für AN fehlen vergleichbare, systematische Untersuchungen weitgehend. Insbesondere solche, die Autophagie-Marker parallel zu Immunphänotypen messen und in Beziehung zum Schweregrad bzw. zur Regeneration setzen. Daraus ergibt sich eine Forschungslücke, wie die in dieser Arbeit diskutierten kritischen „Schwelle“, ab der Autophagie ihre protektive Wirkung verliert und klinisch immunsuppressiv Effekte annimmt.

Ein zusätzlicher Bedarf besteht bei mechanistischen Brückenmarkern und Kausalmodellen. Marker wie Hepcidin werden als metabolisch-immunologische Schnittstellen diskutiert. Es fehlen jedoch gezielte Humanstudien, die LEA kontrolliert induzieren und solche Kandidaten als primäre Endpunkte mit klarer Abgrenzung zu Entzündung oder Infektion untersuchen [68]. Ähnlich ist es für die neuroendokrinen Signal-Achsen (z. B. Leptin/Cortisol) und deren direkte Verknüpfung mit funktionellen Immunassays [53,54]. Ohne kontrollierte Designs bleibt offen, ob die beobachteten Marker eher Treiber, Kompensationen oder lediglich Begleitphänomene darstellen.

Schließlich zeigt sich eine deutliche Unterrepräsentation bestimmter Populationen. Hier sind männliche Probanden, unterschiedliche Leistungsniveaus, sowie altersabhängige Besonderheiten (z. B. Adoleszenz mit potenziell abweichender Immunzell-Dynamik unzureichend abgedeckt) [57,66].

## **5 Schlussfolgerungen**

Die Diskussion hat verdeutlicht, dass das Immunsystem hochsensibel auf die energetische Versorgungslage reagiert. In diesem finalen Kapitel werden die Kernpunkte der Arbeit zusammengeführt, um eine abschließende Antwort auf die Forschungsfrage zu geben. Darüber hinaus werden die Implikationen für die klinische und sportliche Praxis abgeleitet und ein Ausblick auf zukünftige Forschungsbedarfe gegeben.

### **5.1 Kernaussagen**

Die Ergebnisse dieses Scoping Reviews weisen darauf hin, dass die Energieverfügbarkeit die immunologische Kompetenz über neuroendokrine Signalachsen maßgeblich determiniert. Das Immunsystem reagiert nicht isoliert auf Belastung oder Krankheit, sondern ist untrennbar in ein neuroendokrin-metabolisches Netzwerk eingebunden. Bei Athlet\*innen unter moderater niedriger Energieverfügbarkeit (LEA) stehen funktionelle Adaptationen im Vordergrund. Hierzu zählen die Hepcidin-induzierte Sequestrierung von Eisen und der Th1/Th2-Shift. Demgegenüber mündet die chronische Mangelernährung bei Anorexia nervosa in eine tiefgreifende strukturelle Erschöpfung des Systems. Die durch die Expansion des Knochenmarkfetts (BMAT) induzierte Leukopenie verdeutlicht hierbei den kritischen Übergang von einer reversiblen adaptiven Sparmaßnahme hin zu einer potenziell manifesten Immundefizienz. Als konsistente und diagnostisch relevante Brücken-Biomarker konnten in beiden Populationen Leptin und Hepcidin identifiziert werden, welche die energetische Versorgungslage unmittelbar in immunologische Effektorsignale übersetzen.

### **5.2 Klinische und sportpraktische Implikationen**

Für die klinische Praxis ergeben sich aus diesen Scoping Review zwei wesentliche Schlussfolgerungen:

1. Diagnostische Sensibilisierung: Klassische Entzündungsparameter (CRP, Leukozytenzahl) können bei extremem Energiedefizit (AN) aufgrund der

gedämpften Immunantwort unzuverlässig sein. Ein Ausbleiben von Fieber oder Leukozytose darf nicht mit Infektfreiheit gleichgesetzt werden. Hier können Marker wie Hepcidin oder spezifische Adipokine künftig als sensible Frühwarnsysteme für eine energetische Dekompensation dienen.

2. Therapeutische Priorisierung: Sowohl im Sport als auch in der Klinik muss die Wiederherstellung einer adäquaten Energieverfügbarkeit als primäre immunologische Intervention verstanden werden. Die rasche Reversibilität vieler Parameter unterstreicht, dass das Immunsystem eine hohe Plastizität besitzt, sofern die energetische Basis gesichert ist.

### **5.3 Ausblick: Immunmetabolische Diagnostik**

Die identifizierten Forschungslücken weisen den Weg für künftige Studien. Die vorliegende Arbeit bildet das Fundament für eine notwendige Neuausrichtung der immunmetabolischen Diagnostik. Um die kritische Schwelle zwischen protektiver Autophagie und pathologischer Immunsuppression genauer definieren zu können, bedarf es longitudinaler Humanstudien, die den Prozess des Refeedings und Refuelings molekular begleiten. Das Ziel sollte die Einführung eines standardisierten immunmetabolischen Profils sein, das Marker der neuroendokrinen Steuerung (Cortisol, Leptin) mit Effektoren der nutritiven Immunität (Hepcidin) und zellulären Regenerationsparametern (autophagischer Flux in PBMCs) verknüpft. Es sollte ermöglichen, Athlet\*innen und Patient\*innen bereits in frühen Phasen eines Energiedefizits zu identifizieren, bevor irreversible Schäden am Immunsystem entstehen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. McComb S, Thiriot A, Akache B, Krishnan L, Stark F. Introduction to the Immune System. In: Fulton KM, Twine SM, Herausgeber. Immunoproteomics [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2019 [zitiert 21. August 2025]. S. 1–24. (Methods in Molecular Biology). Verfügbar unter: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-9597-4\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-9597-4_1) doi:10.1007/978-1-4939-9597-4\_1
2. Yatim KM, Lakkis FG. A Brief Journey through the Immune System. *Clin J Am Soc Nephrol*. Juli 2015;10(7):1274–81. doi:10.2215/CJN.10031014
3. Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem*. 31. Oktober 2016;60(3):275–301. doi:10.1042/EBC20160017
4. Waldmann TA. Cytokines in Cancer Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. Dezember 2018;10(12):a028472. doi:10.1101/cshperspect.a028472
5. Silk AW, Margolin K. Cytokine Therapy. *Hematol Oncol Clin North Am*. April 2019;33(2):261–74. doi:10.1016/j.hoc.2018.12.004
6. McAuliffe S, Ray S, Fallon E, Bradfield J, Eden T, Kohlmeier M. Dietary micronutrients in the wake of COVID-19: an appraisal of evidence with a focus on high-risk groups and preventative healthcare. *BMJ Nutr Prev Health*. Juni 2020;3(1):93–9. doi:10.1136/bmjnph-2020-000100
7. Masrizal MA. EFFECTS OF PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION ON THE IMMUNE SYSTEM. *MAKARA Sci Ser*. 14. Oktober 2010;7(2). doi:10.7454/mss.v7i2.325
8. Ah O. Protein Energy Malnutrition and Susceptibility to Viral Infections as Zika and Influenza Viruses. *J Nutr Food Sci*. 2016;06(03). doi:10.4172/2155-9600.1000489
9. Childs CE, Calder PC, Miles EA. Diet and Immune Function. *Nutrients*. 16. August 2019;11(8):1933. doi:10.3390/nu11081933
10. Venter C, Eyerich S, Sarin T, Klatt KC. Nutrition and the Immune System: A Complicated Tango. *Nutrients*. 19. März 2020;12(3):818. doi:10.3390/nu12030818
11. Munteanu C, Schwartz B. The relationship between nutrition and the immune system. *Front Nutr*. 8. Dezember 2022;9:1082500. doi:10.3389/fnut.2022.1082500

12. Straub RH. Interaction of the endocrine system with inflammation: a function of energy and volume regulation. *Arthritis Res Ther.* 13. Februar 2014;16(1):203. doi:10.1186/ar4484
13. Chapelot D, Charlot K. Physiology of energy homeostasis: Models, actors, challenges and the glucoadipostatic loop. *Metabolism.* März 2019;92:11–25. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.012
14. Ghanemi A, Yoshioka M, St-Amand J. Broken Energy Homeostasis and Obesity Pathogenesis: The Surrounding Concepts. *J Clin Med.* 20. November 2018;7(11):453. doi:10.3390/jcm7110453
15. Wilms B, Schmid SM. Abnehmen schwer gemacht. *Deutsche Apotheker Zeitung.* Juli 2019.
16. Keay N, Rankin A. Infographic. Relative energy deficiency in sport: an infographic guide. *Br J Sports Med.* Oktober 2019;53(20):1307–9. doi:10.1136/bjsports-2018-100354
17. Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Fernández-Riejós P, Martín-González J, Segura-Egea JJ, Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev.* Juni 2017;35:71–84. doi:10.1016/j.cytogfr.2017.03.001
18. Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernández C, Mera A, Gonzalez-Gay MA, u. a. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. *Front Physiol.* 1. Juni 2018;9:640. doi:10.3389/fphys.2018.00640
19. Naylor C, Petri WA. Leptin Regulation of Immune Responses. *Trends Mol Med.* Februar 2016;22(2):88–98. doi:10.1016/j.molmed.2015.12.001
20. Fernández-Riejós P, Najib S, Santos-Alvarez J, Martín-Romero C, Pérez-Pérez A, González-Yanes C, u. a. Role of Leptin in the Activation of Immune Cells. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:1–8. doi:10.1155/2010/568343
21. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 1. August 2003;102(3):783–8. doi:10.1182/blood-2003-03-0672
22. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism. *Cell.* Juli 2010;142(1):24–38. doi:10.1016/j.cell.2010.06.028

23. Hennigar SR, McClung JP. Nutritional Immunity: Starving Pathogens of Trace Minerals. *Am J Lifestyle Med.* Mai 2016;10(3):170–3. doi:10.1177/1559827616629117
24. Gorwood P, Blanchet-Collet C, Chartrel N, Duclos J, Dechelotte P, Hanachi M, u. a. New Insights in Anorexia Nervosa. *Front Neurosci.* 29. Juni 2016;10. doi:10.3389/fnins.2016.00256
25. Zipfel S, Giel KE, Bulik CM, Hay P, Schmidt U. Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment. *Lancet Psychiatry.* Dezember 2015;2(12):1099–111. doi:10.1016/S2215-0366(15)00356-9
26. Clinical Descriptions and Diagnostic Requirements for ICD-11 Mental, Behavioural and Neurodevelopmental Disorders. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2024. 1 S.
27. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5-TR (5th Edition). Fifth edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022. 1924 S.
28. Smink FRE, Van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of Eating Disorders: Incidence, Prevalence and Mortality Rates. *Curr Psychiatry Rep.* August 2012;14(4):406–14. doi:10.1007/s11920-012-0282-y
29. Achamrah N, Coëffier M, Déchelotte P. Physical activity in patients with anorexia nervosa. *Nutr Rev.* Mai 2016;74(5):301–11. doi:10.1093/nutrit/nuw001
30. Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* März 2017;13(3):174–86. doi:10.1038/nrendo.2016.175
31. Himmerich H, Treasure J. Anorexia nervosa: diagnostic, therapeutic, and risk biomarkers in clinical practice. *Trends Mol Med.* April 2024;30(4):350–60. doi:10.1016/j.molmed.2024.01.002
32. Méquinion M, Langlet F, Zgheib S, Dickson S, Dehouck B, Chauveau C, u. a. Ghrelin: Central and Peripheral Implications in Anorexia Nervosa. *Front Endocrinol.* 2013;4. doi:10.3389/fendo.2013.00015
33. Hebebrand J, Muller TD, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B. The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Mol Psychiatry.* 1. Januar 2007;12(1):23–35. doi:10.1038/sj.mp.4001909

34. Misra M, Klibanski A. Bone health in anorexia nervosa. 2013.
35. Crone C, Fochtmann LJ, Attia E, Boland R, Escobar J, Fornari V, u. a. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders. *Am J Psychiatry*. 1. Februar 2023;180(2):167–71. doi:10.1176/appi.ajp.23180001
36. Yamashita S, Kawai K, Yamanaka T, Inoo T, Yokoyama H, Morita C, u. a. BMI, body composition, and the energy requirement for body weight gain in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. Mai 2010;43(4):365–71. doi:10.1002/eat.20700
37. Mountjoy M, Ackerman KE, Bailey DM, Burke LM, Constantini N, Hackney AC, u. a. 2023 International Olympic Committee’s (IOC) consensus statement on Relative Energy Deficiency in Sport (REDs). *Br J Sports Med*. September 2023;57(17):1073–98. doi:10.1136/bjsports-2023-106994
38. Dave SC, Fisher M. Relative energy deficiency in sport (RED – S). *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. August 2022;52(8):101242. doi:10.1016/j.cppeds.2022.101242
39. Coelho AR, Cardoso G, Brito ME, Gomes IN, Cascais MJ. The Female Athlete Triad/Relative Energy Deficiency in Sports (RED-S). *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia RBGO Gynecol Obstet*. Mai 2021;43(05):395–402. doi:10.1055/s-0041-1730289
40. Peklaj E, Reščič N, Koroušič Seljak B, Rotovnik Kozjek N. Is RED-S in athletes just another face of malnutrition? *Clin Nutr ESPEN*. April 2022;48:298–307. doi:10.1016/j.clnesp.2022.01.031
41. Gould RJ, Ridout AJ, Newton JL. Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S) in Adolescents – A Practical Review. *Int J Sports Med*. April 2023;44(04):236–46. doi:10.1055/a-1947-3174
42. Jeukendrup AE, Areta JL, Van Genechten L, Langan-Evans C, Pedlar CR, Rodas G, u. a. Does Relative Energy Deficiency in Sport (REDs) Syndrome Exist? *Sports Med*. November 2024;54(11):2793–816. doi:10.1007/s40279-024-02108-y
43. Arksey H, O’Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. Februar 2005;8(1):19–32. doi:10.1080/1364557032000119616
44. Levac D, Colquhoun H, O’Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci*. Dezember 2010;5(1):69. doi:10.1186/1748-5908-5-69

45. Dalton B, Bartholdy S, Robinson L, Solmi M, Ibrahim MAA, Breen G, u. a. A meta-analysis of cytokine concentrations in eating disorders. *J Psychiatr Res.* August 2018;103:252–64. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.06.002
46. Dalton B, Leppanen J, Campbell IC, Chung R, Breen G, Schmidt U, u. a. A longitudinal analysis of cytokines in anorexia nervosa. *Brain Behav Immun.* März 2020;85:88–95. doi:10.1016/j.bbi.2019.05.012
47. Himmerich H, Dalton B, Patsalos O, Schmidt U, Campbell IC. Cytokines and Water Distribution in Anorexia Nervosa. Wen K, Herausgeber. *Mediators Inflamm.* Januar 2021;2021(1):8811051. doi:10.1155/2021/8811051
48. Xu M, Hu D, Liu X, Li Z, Lu L. Branched-Chain Amino Acids and Inflammation Management in Endurance Sports: Molecular Mechanisms and Practical Implications. *Nutrients.* 12. April 2025;17(8):1335. doi:10.3390/nu17081335
49. Sarin HV, Gudelj I, Honkanen J, Ihalainen JK, Vuorela A, Lee JH, u. a. Molecular Pathways Mediating Immunosuppression in Response to Prolonged Intensive Physical Training, Low-Energy Availability, and Intensive Weight Loss. *Front Immunol.* 3. Mai 2019;10:907. doi:10.3389/fimmu.2019.00907
50. Jeppesen JS, Caldwell HG, Lossius LO, Melin AK, Gliemann L, Bangsbo J, u. a. Low energy availability increases immune cell formation of reactive oxygen species and impairs exercise performance in female endurance athletes. *Redox Biol.* September 2024;75:103250. doi:10.1016/j.redox.2024.103250
51. Caroleo M, Carbone EA, Greco M, Corigliano DM, Arcidiacono B, Fazia G, u. a. Brain-Behavior-Immune Interaction: Serum Cytokines and Growth Factors in Patients with Eating Disorders at Extremes of the Body Mass Index (BMI) Spectrum. *Nutrients.* 23. August 2019;11(9):1995. doi:10.3390/nu11091995
52. Karageorgiou V, Furukawa TA, Tsigkaropoulou E, Karavia A, Gournellis R, Soureti A, u. a. Adipokines in anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* Februar 2020;112:104485. doi:10.1016/j.psyneuen.2019.104485
53. Cassioli E, Lucherini Angeletti L, Rossi E, Selvi G, Riccardi E, Siviglia S, u. a. Leptin Levels in Acute and Recovered Eating Disorders: An Arm-Based Network Meta-Analysis. *Eur Eat Disord Rev.* Dezember 2024;33(3):525–37. doi:10.1002/erv.3163
54. Hebebrand J, Hildebrandt T, Schlögl H, Seitz J, Denecke S, Vieira D, u. a. The role of hypoleptinemia in the psychological and behavioral adaptation to starvation: Implications for anorexia nervosa. *Neurosci Biobehav Rev.* Oktober 2022;141:104807. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104807

55. Schorr M, Lawson EA, Dichtel LE, Klibanski A, Miller KK. Cortisol Measures Across the Weight Spectrum. *J Clin Endocrinol Metab.* September 2015;100(9):3313–21. doi:10.1210/JC.2015-2078
56. McKay AKA, Peeling P, Pyne DB, Tee N, Whitfield J, Sharma AP, u. a. Six Days of Low Carbohydrate, Not Energy Availability, Alters the Iron and Immune Response to Exercise in Elite Athletes. *Med Sci Sports Exerc.* März 2022;54(3):377–87. doi:10.1249/MSS.0000000000002819
57. Elegido A, Graell M, Andrés P, Gheorghe A, Marcos A, Nova E. Increased naive CD4+ and B lymphocyte subsets are associated with body mass loss and drive relative lymphocytosis in anorexia nervosa patients. *Nutr Res.* März 2017;39:43–50. doi:10.1016/j.nutres.2017.02.006
58. Peake JM, Neubauer O, Walsh NP, Simpson RJ. Recovery of the immune system after exercise. *J Appl Physiol.* 1. Mai 2017;122(5):1077–87. doi:10.1152/jappphysiol.00622.2016
59. Rogers MA, Appaneal RN, Hughes D, Vlahovich N, Waddington G, Burke LM, u. a. Prevalence of impaired physiological function consistent with Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S): an Australian elite and pre-elite cohort. *Br J Sports Med.* Januar 2021;55(1):38–45. doi:10.1136/bjsports-2019-101517
60. Castell LM, Nieman DC, Bermon S, Peeling P. Exercise-Induced Illness and Inflammation: Can Immunonutrition and Iron Help? *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 1. März 2019;29(2):181–8. doi:10.1123/ijsnem.2018-0288
61. Wanby P, Berglund J, Brudin L, Hedberg D, Carlsson M. Increased ferritin levels in patients with anorexia nervosa: impact of weight gain. *Eat Weight Disord - Stud Anorex Bulim Obes.* September 2016;21(3):411–7. doi:10.1007/s40519-015-0246-4
62. Freff J, Schwarte K, Bröker L, Bühlmeier J, Kraft I, Öztürk D, u. a. Alterations in B cell subsets correlate with body composition parameters in female adolescents with anorexia nervosa. *Sci Rep.* 13. Januar 2021;11(1):1125. doi:10.1038/s41598-020-80693-4
63. Butler MJ, Perrini AA, Eckel LA. The Role of the Gut Microbiome, Immunity, and Neuroinflammation in the Pathophysiology of Eating Disorders. *Nutrients.* 3. Februar 2021;13(2):500. doi:10.3390/nu13020500
64. Baskerville R, Castell L, Bermon S. Sports and Immunity, from the recreational to the elite athlete. *Infect Dis Now.* Juni 2024;54(4):104893. doi:10.1016/j.idnow.2024.104893

65. Samodova D, Hoel A, Hansen TH, Clausen L, Tellés GK, Marti HP, u. a. Plasma proteome profiling reveals metabolic and immunologic differences between Anorexia Nervosa subtypes. *Metabolism*. März 2024;152:155760. doi:10.1016/j.metabol.2023.155760
66. Ruiz Guerrero F, González Gómez J, Benito Gonzalez P, García García J, Berja Miguel A, Calcedo Giraldo G, u. a. Low levels of proinflammatory cytokines in a transdiagnostic sample of young male and female early onset eating disorders without any previous treatment: A case control study. *Psychiatry Res*. April 2022;310:114449. doi:10.1016/j.psychres.2022.114449
67. Schwalm C, Jamart C, Benoit N, Naslain D, Prémont C, Prévét J, u. a. Activation of autophagy in human skeletal muscle is dependent on exercise intensity and AMPK activation. *FASEB J*. August 2015;29(8):3515–26. doi:10.1096/fj.14-267187
68. Badenhorst CE, Black KE, O'Brien WJ. Hepcidin as a Prospective Individualized Biomarker for Individuals at Risk of Low Energy Availability. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 1. November 2019;29(6):671–81. doi:10.1123/ijsnem.2019-0006
69. Kozjek NR, Tonin G, Gleeson M. Nutrition for optimising immune function and recovery from injury in sports. *Clin Nutr ESPEN*. April 2025;66:101–14. doi:10.1016/j.clnesp.2025.01.031
70. Hedman A, Breithaupt L, Hübel C, Thornton LM, Tillander A, Norring C, u. a. Bidirectional relationship between eating disorders and autoimmune diseases. *J Child Psychol Psychiatry*. September 2018;60(7):803–12. doi:10.1111/jcpp.12958
71. Escelsior A, Cogorno L, Sukkar SG, Amerio A, Donini LM, Bellomo M, u. a. Anti-hypothalamus autoantibodies in anorexia nervosa: a possible new mechanism in neuro-physiological derangement? *Eat Weight Disord - Stud Anorex Bulim Obes*. 16. März 2022;27(7):2481–96. doi:10.1007/s40519-022-01388-5
72. Patlaka C, Tubic B, Lång P, Paulie S, Swolin-Eide D, Magnusson P, u. a. Intensive weight gain therapy in patients with anorexia nervosa results in improved serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) 5a and 5b isoform protein levels. *Eat Weight Disord - Stud Anorex Bulim Obes*. Oktober 2020;25(5):1387–97. doi:10.1007/s40519-019-00776-8
73. Piotrowska K, Tarnowski M. Bone Marrow Adipocytes—Role in Physiology and Various Nutritional Conditions in Human and Animal Models. *Nutrients*. 22. April 2021;13(5):1412. doi:10.3390/nu13051412