

Aus dem Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde
Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. med. M.J. Müller
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Validität der Quantitativen Magnetresonanz-Technologie (QMR)
zur Bestimmung der Körperzusammensetzung bei Erwachsenen**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Prof. Dr. oec. troph. Anja Bosy-Westphal

aus Kiel

Kiel, 2014

Referent: Prof. Dr. med. Manfred J. Müller

Koreferent: Prof. Dr. med. Matthias Laudes

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Januar 2016

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 22.5.2014

Validität der Quantitativen Magnetresonanz-Technologie (QMR) zur Bestimmung der Körperzusammensetzung bei Erwachsenen

- I. Inhaltsverzeichnis
- II. Darstellungsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellungen.....	5
2. Methodenteil.....	9
2.1 Studienprotokoll der Querschnittsstudie.....	10
2.2 Studienprotokoll der Längsschnittsstudie.....	10
2.3 Untersuchung der Körperzusammensetzung mit QMR.....	12
2.4 Untersuchungen der Körperzusammensetzung mit Referenzmethoden.....	13
2.4.1 Dual X-ray Absorptiometrie.....	13
2.4.2 Air-Displacement Plethysmographie.....	15
2.4.3 Deuteriumdilution.....	17
2.4.4 4-Kompartimentmodell.....	17
2.4.5 Stickstoffbilanz.....	18
2.4.6 Energiebilanz.....	19
2.5 Statistik.....	19
3. Ergebnisse.....	21
3.1 Ergebnisse der Querschnittsstudie zur Körperzusammensetzung bei Frauen und Männern	21
3.2 Ergebnisse der Längsschnittsstudie zur Veränderung der Körperzusammensetzung bei Gewichtsab- und Zunahme.....	27
4. Diskussion.....	31
5. Fazit und Ausblick.....	39
6. Zusammenfassung und Abstract.....	41
7. Literaturverzeichnis.....	43
8. Anhang.....	48
9. Danksagung.....	49

II Darstellungsverzeichnis

	Seite	
Tabelle 1	Vergleich der männlichen und weiblichen Studienpopulation der Querschnittsstudie hinsichtlich Alter und Ernährungszustand (MW±SD).	21
Tabelle 2	Ergebnisse zur Körperzusammensetzung mit QMR und Referenzmethoden differenziert nach Geschlechtern (MW ±SD)	22
Tabelle 3	Systematischer Methodenfehler (Referenzmethode – QMR-Ergebnis) differenziert nach Geschlechtern und für die Gesamtpopulation (MW ±SD)	23
Tabelle 4	Pearson Korrelationskoeffizienten für die Beziehungen zwischen dem systematischen Methodenfehler und seinen möglichen Determinanten (Masse des Zielparameters, Alter, Körperfettanteil und Hydratation der Magermasse)	25
Tabelle 5	Relative Validität von QMR vs. verschiedene 2 Kompartimentmethoden als Referenz und Vergleich der 2-Kompartimentmethoden untereinander	26
Tabelle 6	Probandencharakteristik der Längsschnittstudie hinsichtlich Alter und Ernährungszustand	27
Tabelle 7	Ergebnisse zur Körperzusammensetzung im Studienverlauf gemessen mit verschiedenen Methoden. Vergleich der QMR-Ergebnisse zur Protein- und Energiebilanz (MW ±SD)	29
Tabelle 8	Ergebnisse für das Körperwasser, gemessen mit QMR und Deuteriumdilution zu Studienbeginn (T0), am Ende der Überernährung (ÜE) und nach 3 und 7 Tagen Kalorienrestriktion (KR) bei 6 Probanden (MW ±SD)	30
Abbildung 1	QMR-Gerät der Firma EchoMRI™ LLC (Houston, Texas USA) mit typischer Probandenlagerung vor dem Einschleiben zur Messung (links Frontalansicht und rechts Seitenansicht mit Rapsölcontainern unter der Probandenliege zur Kalibrierung)	12
Abbildung 2	Darstellung eines DXA-Scans einer Probandin (oben links) mit Ergebnistabelle (unten) und einem Foto des Gerätes Hologic Discovery A Densitometer (Hologic, Inc., Bedford, Massachusetts, USA)	14
Abbildung 3	BOD-POD™-Gerät der Firma Cosmed® (Milano, Italien), links Originalbild und rechts der schematische Aufbau des Gerätes (Quelle: Information des Herstellers).	16
Abbildung 4	Regressionsanalysen zwischen QMR und Referenzmethoden: a) FM und e) FFM 4-Kompartimentmodell; c) TBW Deuteriumdilution. Zugehörige Bland-Altman Plots: b), d) und f)	24
Abbildung 5	Veränderung von Gewicht und Körperzusammensetzung mit QMR im Studienverlauf (1.-7. Tag: Überernährung, 8.-29. Tag Kalorienrestriktion; 30.-43. Tag Realimentation, MW+/- SD, Gewichtskurve ohne SD).	27
Abbildung 6	Beziehung zwischen QMR Echo-Amplitude und zeitlicher Abfolge der Echo-Sequenz a) bei der Messung eines Probanden und b) bei Messung von Phantomen aus Leitungswasser (Water), magerem Schweinefleisch (Lean Pork) und Rapsöl (Canola Oil) (Quelle: Gallagher et al. 2010)	34

1. Einleitung und Fragestellungen

Indikationen und Limitationen für die Untersuchung der Körperzusammensetzung

Die Untersuchung der Körperzusammensetzung ist in der Erforschung vieler klinischer Fragestellungen wie der Prävention und Behandlung von Sarkopenie, Kachexie, Wasting, Lipodystrophie und der Regulation der Flüssigkeitshomöostase bei Dialysepatienten relevant. In der klinischen Diagnostik hat sie jedoch bislang keinen festen Stellenwert erlangen können. Sogar die Diagnose von Übergewicht und Adipositas wird ausschließlich mithilfe einfacher anthropometrischer Methoden wie Größe, Gewicht und Taillenumfang gestellt (Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Prävention und Therapie der Adipositas 2014; Müller et al. 2010). Auch die Diagnostik von Mangelernährung beruht in der Praxis fast ausschließlich auf einfachen anthropometrischen Indices wie Gewicht, Größe, den Umfängen der Extremitäten oder der Messung von Hautfalten (Pirlich et al. 2003). Die so erhobenen Parameter sind jedoch allesamt nur indirekte Kenngrößen der eigentlichen Zielparame-ter, der Fett- und Magermasse. Indirekte Methoden unterliegen einer Reihe von Annahmen wie z.B. einer konstanten Hydratation der Gewebe oder auch einem normalen Verhältnis von Fett- und Muskelmasse, die unter klinischen Bedingungen oft nicht erfüllt sind und damit zu Fehlbeurteilungen des Ernährungszustandes führen können (Bosy-Westphal und Müller 2014; Müller et al. 2012).

Referenzmethoden zur Messung der Körperzusammensetzung sind kostenintensiv, zeitaufwändig, z.T. invasiv und mit Ausnahme der Dual X-ray Absorptiometrie (DXA), Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) in der Klinik nicht verfügbar. Darüber hinaus sind auch Referenzmethoden in der Anwendung bei Patienten oft fehlerhaft, z.B. bei Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz (durch Wassereinlagerungen wie Anasarka Aszites und Ödeme) oder bei Erkrankungen die mit einem verminderten Kalksalzgehalt des Skelettes einhergehen (z.B. bei Osteoporose und Osteomalazie). Erst die Kombination mehrerer Referenzmethoden zu einem sogenannten 4-Kompartimentmodell liefert unter diesen Bedingungen ein valides Ergebnis der Fett- und Magermasse (Fuller et al. 1992, Jebb et al. 2007). Dieses Modell wird daher auch als Goldstandard-Verfahren betrachtet. Hierfür werden neben dem Gewicht, das Körpervolumen (in einem Bodyplethysmographen), der Körpermineralgehalt (mittels DXA) und der Körperwassergehalt (über Isotopendilution mit Deuterium, D₂O) bestimmt. Durch die getrennte Messung dieser Kompartimente werden Annahmen über den Wasser- und Mineralgehalt der Magermasse vermieden, die bei Patienten häufig nicht erfüllt sind und damit die Richtigkeit des Ergebnisses beeinträchtigen. Der hohe methodische Aufwand beschränkt jedoch den Einsatz des 4-Kompartimentmodells auf wissenschaftliche Studien.

Der Ernährungszustand ist auch für die Beurteilung des Therapieverlaufs interessant und muss hierfür wiederholt gemessen werden. Bei onkologischen Patienten führt der Verlust an Muskelmasse z.B. zu einer erhöhten Toxizität einer Chemotherapie (Fearon et al. 2013). Kachexie, d.h. ein starker Gewichtsverlust mit einer reduzierten Skelettmuskelmasse, limitiert auch das Therapieansprechen und verschlechtert die Lebensqualität und Prognose der Patienten (Fearon et al. 2011). Für die Erforschung von neuen Therapeutika wie z.B. Myostatin-Inhibitoren zum Erhalt der Muskelmasse bei onkologischen Patienten oder Antiadiposita zur vorwiegenden Reduktion der Fettmasse bei Übergewicht ist die Messung kleinster Veränderungen der Körperzusammensetzung wichtig.

Während Gewichtsveränderungen gelten sog. "non-steady state"-Bedingungen, d.h. es gibt keine stabilen Beziehungen zwischen den Körperkompartimenten. Diese werden nicht im selben Verhältnis zu- oder abgenommen, wie sie im Körper vorkommen. Die Differenzierung eines Gewichtsverlustes in Verlust der Fett- und Magermasse ist daher eine Herausforderung für alle *in vivo* Methoden zur Erfassung der Körperzusammensetzung (Bosy-Westphal und Müller 2014; Müller et al. 2012; Jebb et al. 1993).

Auch ist der Verlauf bzw. die Dynamik der Gewichtsabnahme zu beachten. Dies ist dadurch erklärt, dass es zu Beginn eines Gewichtsverlustes zu einer vorwiegenden Abnahme des Körperwassers kommt (durch die Mobilisation von Glykogen und Protein sowie eine vermehrte Natriurese, Heymsfield et al. 2011). Dadurch verändert sich die Hydratation und damit auch die Dichte der Magermasse, sodass die Voraussetzungen für die Validität der Methoden nicht mehr erfüllt sind.

Darüber hinaus begrenzt die Präzision der Methoden die Nachweisgrenze von Veränderungen der Fett- und Magermasse (Bosy-Westphal und Müller 2014). Selbst bei einem 4C-Modell ist trotz einer hohen Validität des Ergebnisses die Kombination mehrerer Messungen mit einer geringeren Präzision verbunden, da der zufällige Fehler jeder einzelnen Methode bestehen bleibt und sich zu einem größeren Gesamtfehler fortpflanzt (Müller et al. 2012).

Kleine Veränderungen der Körperzusammensetzung lassen sich dagegen mit hoher Validität und Präzision durch Bilanzuntersuchungen erfassen, die auch als Goldstandardverfahren für diese Fragestellung bezeichnet werden können (Müller et al. 2012). Veränderungen der Flüssigkeits-Energie- und Makronährstoffbilanz können durch Energie-/Makronährstoffzufuhr und Energie-/Makronährstoffoxidation in Kombination mit der Stickstoffausscheidung über Urin und Stuhl bestimmt werden. Durch die hohe Präzision der Methode von 0,03-0,71 kg Fettmasse sind kleine Veränderungen dieses Kompartiments nachweisbar (Übersicht bei Müller et al. 2012). Dieses klassische Verfahren der physiologischen Forschung ist jedoch sehr aufwändig und liefert keine Information über die Körperzusammensetzung zu Beginn oder am Ende der Studie, es erfasst lediglich die Veränderungen des Körperwassers, der Energie und Proteinspeicher und muss daher

immer zu Studienbeginn mit einer Messung der Ausgangskörperzusammensetzung kombiniert werden.

Neue, nicht invasive aber gleichzeitig sehr valide und präzise Methoden zur Messung der Körperzusammensetzung werden auch in der Forschung dringend gebraucht. Eine viel versprechende Entwicklung ist die sog. Quantitative Magnetresonanz-Technologie, die im Folgenden beschrieben wird.

Besonderheiten der Quantitativen Magnetresonanz-Technologie

Die Quantitative Magnetresonanz (QMR)-Technologie ist ein nicht-invasives Verfahren zur Messung der Körperzusammensetzung, welches auf Kernspinresonanz (NMR, nuclear magnetic resonance) beruht. QMR-Geräte werden derzeit weltweit von einem einzigen Hersteller (EchoMRI™ LLC, Houston, Texas USA) produziert und von mehreren Unternehmen verkauft (http://www.echomri.com/Contact_Us.aspx). Im Vergleich zur konventionellen, bildgebenden MRT kommt die QMR ohne hohe Feldstärken, Kompressor und Helium aus. Auf dem Markt befinden sich QMR-Geräte für Gewebeproben ab 0.3g, lebende Kleintiere wie Mäuse und Ratten sowie Säuglinge, Kinder, Erwachsene und große Tiere bis 250 kg Gewicht. Während diese Geräte im Bereich von Tierstudien weltweit verbreitet sind und einen festen Stellenwert für die *in vivo* Messung der Körperzusammensetzung haben (keine Anästhesie der Tiere erforderlich), sind nur wenige Geräte in spezialisierten Forschungszentren der Welt für Humanstudien verfügbar (z.B. Pennigton Biomedical Research Center in Baton Rouge, USA; New York Obesity Research Center im St. Luke's-Roosevelt Hospital New York, USA; Cambridge University Hospital, Cambridge, England; Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition Sahlgrenska Academy Universität Göteborg, Schweden und Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel).

Die QMR-Methode wurde 2001 zum ersten Mal beschrieben (Tinsley et al. 2001). NMR Geräte messen einen Kontrast zwischen Weichteilgeweben indem sie sich deren unterschiedliche Relaxationszeiten der Wasserstoffatom-Spins bzw. deren unterschiedliche Wasserstoffdichte zunutze machen (Nitz et al. 2007). Radiofrequenz-Signale werden durch die Rotation der Spinachsen (magnetischer Kreisel) der Wasserstoffkerne erzeugt. Amplitude, Dauer und räumliche Verteilung dieser Radiofrequenz-Signale sind gewebespezifisch (Nitz et al. 2007). Der Kontrast zwischen Fett, freier Flüssigkeit und Muskelgewebe ist hoch und basiert auf der NMR-Signalamplitude und der Relaxationszeit, welche beide durch die Einstrahlung einer Radiofrequenz Impulssequenz weiter verstärkt werden können. Anders als die im klinischen Bereich verwendete 1.5-3 Tesla Magnetresonanztomographie ist das bei der QMR eingesetzte Magnetfeld um ein vielfaches geringer, und das Gerät benötigt weder eine spezielle Abschirmung des Messraumes, noch einen Heliumtank, Kompressor etc.

Während die Standard MRT-Untersuchung bildgebend ist und in den Routineprotokollen keine quantitative Aussage über die Gewebezusammensetzung liefert, gibt die QMR ein Ergebnis zum Fett-, Magermasse- und Wassergehalt des gesamten Körpers. Für die Fettmasse wurde für diese Methode eine Standardabweichung von 0,133 kg (Gallagher et al. 2010) bis 0,221 kg (Suico et al. 2007) und ein Variationskoeffizient von 0,44% (Gallagher et al. 2010) bis 0,69% (Suico et al. 2007) gezeigt. Damit ist die QMR präziser als alle herkömmlichen und als Referenzstandard akzeptierten Methoden für die Messung der Körperzusammensetzung (Napolitano et al. 2008; Gallagher et al. 2010). Diese hohe Präzision ermöglicht die Erfassung von Veränderungen der Körperzusammensetzung >250g Fettmasse bzw. >1kg Gewichtsveränderung insbesondere in der Verlaufskontrolle bei Gewichtszu- und -abnahme (Napolitano et al. 2008, Gallagher et al. 2010). Da die Methode keine Strahlenbelastung beinhaltet ist sie für Wiederholungsmessungen hervorragend geeignet.

Bislang haben nur drei Arbeitsgruppen die Validität von QMR gegenüber einem 4C-Modell in Humanstudien untersucht (Napolitano et al. 2008; Myint et al. 2010; Gallagher et al. 2010; Andres et al. 2011).

Andres et al. (2011) fanden bei 10 Säuglingen eine deutliche Überschätzung der Fettmasse (um 97%) durch QMR im Vergleich zu einem 4C-Modell und eine geringe Überschätzung der Fettmasse (um 10%) bei 57 Kindern > 6 Jahren. Dieser Methodenfehler war allerdings geringer als der Fehler der Einzelmethoden des 4C-Modells. Hierzu passen Ergebnisse einer Tierstudie derselben Arbeitsgruppe, die bei jungen Ferkeln (vor der Optimierung des QMR-Algorithmus an die eigenen Daten) ebenfalls eine deutliche Überschätzung der Fettmasse im Vergleich zur chemischen Kadaveranalyse gefunden hat, während bei adulten Schweinen wiederum eine Unterschätzung der Fettmasse auftrat (Andres et al. 2010).

Gallagher et al. (2010) fanden ebenfalls, dass QMR die Fettmasse bei 34 erwachsenen Probanden gegenüber einem 4C-Modell unterschätzt. Diese Unterschätzung war bei Männern größer als bei Frauen ($-4,66 \pm 0,62$ kg vs. $-0,68 \pm 0,27$ kg Fettmasse; $p < 0.001$).

Auch Napolitano et al. (2008) fanden in einer Querschnittsstudie bei 30 Probanden eine Unterschätzung der Fettmasse von 2-4 kg durch QMR im Vergleich zu einem 4C-Modell. Nach einem Update des Algorithmus durch den Hersteller untersuchte dieselbe Arbeitsgruppe auch Veränderungen der Körperzusammensetzung mit QMR bei einer Gewichtsabnahme von 11 gesunden Adipösen und 11 Patienten mit einer Koronaren Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz und verglich diese mit den Ergebnissen eines 4C-Modells (Myint et al. 2010). Es zeigte sich eine Unterschätzung der Fettmassen-Abnahme durch QMR ($p < 0.001$).

Bislang hat jedoch keine der genannten Studien die Ursache des systematischen Fehlers der QMR-Methode untersucht. Da die Fett- und Wassermessungen mit QMR möglicherweise nicht voneinander unabhängig sind, ist es naheliegend, dass der systematische Fehler durch eine unterschiedliche Hydratation der Magermasse bedingt ist. Um diese Vermutung zu belegen, müsste eine Korrelation zwischen dem Wassergehalt oder der Dichte der Magermasse und dem systematischen Fehler der QMR-Methode bestehen. Darüber hinaus wäre damit auch die Validität der QMR zur Messung von Veränderungen der Körperzusammensetzung bei Gewichtsab- und -zunahme betroffen, da sich die Hydratation der Magermasse unter diesen Bedingungen stark verändert. Eine Validierung der mit QMR erfassten Veränderungen der Körperzusammensetzung im Verlauf einer Gewichtsab- und Zunahme gegenüber Bilanzmethoden wurde bislang nicht untersucht.

Fragestellungen der Arbeit

Die vorliegende Dissertation untersucht zunächst in einer ***Querschnittstudie*** die Validität des QMR zur Messung der Fettmasse gegen ein 4C-Modell bei gesunden Probanden. Ziel ist es, den systematischen Methodenfehler zu quantifizieren und diesen anschließend auf mögliche Determinanten wie die Hydratation der Magermasse, das Alter und Geschlecht der Probanden sowie auf eine Massenabhängigkeit hin zu untersuchen.

Um den Methodenfehler auch im Verhältnis zu den Abweichungen anderer Standardmethoden beurteilen zu können, werden die Ergebnisse der QMR-Fettmasse auch mit verschiedenen 2-Kompartimentmethoden verglichen (Densitometrie, Deuteriumdilution, Dual X-ray Absorptiometrie). Hierbei werden auch die Unterschiede zwischen den 2-Kompartimentmethoden betrachtet.

Im zweiten Teil der Arbeit wird in einer ***longitudinalen Studie*** die Validität der QMR-Methode zur Messung von Veränderungen der Körperzusammensetzung im Verlauf während einer Gewichtsab- und -zunahme im Vergleich zur Energiebilanz, der Stickstoffbilanz und Deuteriumdilution als Referenzen untersucht.

2. Methoden

Im Folgenden werden die Studienprotokolle der Querschnitts- und Längsschnittsstudie sowie Besonderheiten und Durchführung der QMR-Methode und der zur Validierung verwendeten Referenzmethoden beschrieben.

2.1 Studienprotokoll der Querschnittsstudie

Die Probanden wurden mithilfe von Teilnehmerlisten früherer Studien am Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde rekrutiert. Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren: ein Body Mass Index $<18,5$ oder $>35 \text{ kg/m}^2$, akute und chronische Erkrankungen, die regelmäßige Einnahme von Medikamenten (außer oralen Kontrazeptiva), Implantate (mit Ausnahme von Zahnimplantaten), Schwangerschaft oder Stillzeit sowie chronischer Alkoholabusus, Herz- oder Hirnschrittmacher. Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel bewilligt. Alle Probanden wurden sowohl mündlich als auch durch eine Probandeninformation zur Studie aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme.

Die Probanden kamen morgens zwischen 7:00 und 7:30 Uhr nüchtern (>10 Stunden nach der letzten Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr) zum Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde. Nach einer venösen Blutentnahme von 10 ml Vollblut wurde eine auf das Körpergewicht des Probanden berechnete Dosis von Deuterium oral verabreicht. Anschließend wurden Gewicht und Größe sowie die Körperzusammensetzung mit Air-Displacement Plethysmography und Dual X-ray Absorptiometrie bestimmt. Körpergröße und Gewicht wurden mithilfe der seca 285 Station gemessen und auf das nächste Gramm bzw. den die nächsten 0.5 cm gerundet. Die Waage hat eine Genauigkeit von $\pm 50 \text{ g}$ in einem Gewichtsbereich bis 100 kg und das Stadiometer eine Genauigkeit von $\pm 2 \text{ mm}$. Vier Stunden nach der basalen Blutprobe und Verabreichung des Tracers wurde eine zweite Blutentnahme von 10 ml durchgeführt um die Verdünnung von Deuterium zu bestimmen.

2.2 Studienprotokoll der Längsschnittsstudie

Die Daten zur Körperzusammensetzung der Längsschnittsstudie stammen aus der vom BMBF geförderten Studie zum „Einfluss einer Diät mit niedrigem Glykämischen Index nach Gewichtsreduktion auf das *catch-up fat* Phänomen beim Menschen“ (Förderkennzeichen: 01EA1336). Ziel des Forschungsvorhabens war die Entwicklung eines wissenschaftlich fundierten Konzeptes für einen nachhaltigen Erfolg einer Reduktionsdiät. In der vorliegenden Arbeit wird nur auf die Ergebnisse zur Körperzusammensetzung eingegangen.

Die Probanden wurden in den Jahren 2011 und 2012 über Aushänge rekrutiert und nach einer basalen Untersuchung und ausführlicher mündlicher Aufklärung ausgewählt. Es wurden nur Männer in die Studie eingeschlossen, da Frauen während der mehrwöchigen Studiendauer aufgrund des weiblichen Zyklus endokrinen und metabolischen Veränderungen mit Einfluss auf die gemessenen Zielgrößen unterliegen. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 20 und 40 Jahren, ein Body Mass Index $\geq 20\text{-}24 \text{ kg/m}^2$ (oder eine normale %Fettmasse $>10\%$ und $<25\%$), normale Nüchternspiegel für Triglyzeride und Glukose, eine negative Familienanamnese bezüglich Typ II

Diabetes und ein normwertiges Ruhe-EKG sowie Gewichtsstabilität. Ausschlusskriterien waren alle akuten und chronischen Erkrankungen, sowie Essstörungen, Nikotinabusus, Nahrungsmittelunverträglichkeiten (z.B. Milchzucker- und Fructoseintoleranz), Nahrungsmittelallergien, extreme Ernährungsgewohnheiten (z.B. Vegetarier), die regelmäßige Einnahme von Medikamenten und Gewichtsreduktionsdiäten in der Anamnese. Aufgrund der QMR-Untersuchung waren zusätzlich metallhaltige Implantate (mit Ausnahme von Zahnimplantaten) sowie Herz- oder Hirnschrittmacher Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme. Für die Untersuchungen wurde die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel eingeholt. Die Studie wurde registriert unter Clinical Trials.gov (NCT 01737034). Alle Probanden erhielten eine individuelle und ausführliche Aufklärung durch die Studienleitung und gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme.

Alle QMR-Messungen wurde im Studienverlauf morgens nüchtern nach der Gewichtsbestimmung (seca 285) durchgeführt. Für die Bestimmung der Stickstoffbilanz sammelten die Probanden täglich über den gesamten Zeitraum der Studie ihren 24h-Urin.

In einer Untergruppe von 6 Probanden wurde zu Studienbeginn, nach einer Woche Überernährung, sowie nach 3 und 7 Tagen Kalorienrestriktion das Körperwasser mittels Deuteriumdilution bestimmt.

Ernährungsintervention

Es wurde eine kalorische Überernährung, gefolgt von einer Kalorienrestriktions- und *Refeeding*-Phase durchgeführt ($\pm 50\%$ des Energiebedarfs). Der Energiebedarf jedes Studienteilnehmers wurde in den ersten 3 Tagen vor Beginn der Intervention ermittelt. Hierfür wurde der Energieverbrauch des Körpers in Ruhe mittels indirekter Kalorimetrie gemessen (Vmax Spectra 29n, Sensor Medics, Viasys Healthcare, Bithoven, Niederlande; Quark RMR, Cosmed, Milano, Italien) und mit einem Aktivitätsfaktor von 1,4 (Physical Activity Level für geringe, vorwiegend sitzende körperliche Aktivität; entspricht ca. 5000 Schritten/Tag) multipliziert. Die Einhaltung der Schrittzahl wurde durch einen Schrittzähler (Omron Walking Style II, OMRON Medizintechnik Handelsgesellschaft mbH, Mannheim) erfasst. In der Kalorienrestriktionsphase betrug die Kalorienzufuhr 50% des Bedarfs. Während dieser Phasen durften keine zusätzlichen Lebensmittel verzehrt werden. Alle Lebensmittel wurden für jeden Probanden individuell zusammengestellt und zubereitet und unter Aufsicht am Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde verzehrt. Die Probanden hielten sich 6-Wochen lang von morgens (8:00 Uhr) bis abends (18:00) am Institut auf. Eine genaue Beschreibung der Diät hinsichtlich Makronährstoffzusammensetzung und der gemessenen primären Zielgrößen Insulinsensitivität und Makronährstoffverbrennung wurde bereits publiziert (Lagerpusch et al. 2013, A und B; Kahlhöfer et al. 2014).

2.3 Untersuchung der Körperzusammensetzung mit Quantitativer Magnetresonanz

Wasserstoffkerne werden im magnetischen Feld durch Radiofrequenzpulse angeregt. Ihre anschließende Relaxation generiert elektromagnetische Signale die für die Bindung der Protonen und damit für verschiedene Körperkompartimente spezifisch sind. Die Signale können daher benutzt werden, um Fett, Magermasse, Körperwasser und "freies Körperwasser" zu differenzieren. Das QMR kann jedoch nur Signale aus dem Weichteilgewebe erfassen. Die feste Trockenmasse (vor allem der Knochen) wird bei der Messung nicht erfasst (Andres et al. 2011).

Die Auflösung der Wasser- und Fettsignale mittels QMR erfolgt nicht wie bei einem konventionellen Tomographen spektroskopisch mittels Free Induction Decay (FID). Da die QMR-Methode ohne Bildgebung arbeitet, kann statt der FID die Carr Purcell Meiboom Gill (CPMG) Sequenz genutzt werden. Der Unterschied in der Relaxationszeit zwischen Fett und Wasser ist daher mittels CPMG-Technik auch bei niedriger Feldstärke des QMR-Gerätes (67 Gauss = 0.0067 Tesla) ausreichend, wohingegen man bei konventioneller FID-Technik deutlich höhere Feldstärken für die Signaltrennung benötigen würde.

Das QMR-Gerät der Firma EchoMRI™ LLC (Houston, Texas USA) hat eine Länge von 3,66 m, eine Breite von 1,45 m, eine Höhe von 1,52 m und einen Durchmesser des Eingangs von 74 cm. Es ist in **Abbildung 1** dargestellt. Am Morgen jedes Untersuchungstages wurde das Gerät mit 45 kg Rapsöl (Wesson®, ConAgra Foods Inc., USA) nach Herstellerangaben kalibriert. Weil sich die NMR-Signale von verschiedenen Fetten geringfügig unterscheiden wird aus Standardisierungsgründen Rapsöl als Referenz verwendet. Dieses wurde vom Hersteller geliefert und besitzt ähnliche Magnetresonanz-Eigenschaften wie menschliches Fett. Es besteht zu 7% aus gesättigten, zu 62% aus einfach ungesättigten und zu 26% aus mehrfach ungesättigten Fetten und zu 5% aus anderen Bestandteilen. 1 g Rapsöl bei 37°C entspricht nach Festlegung des QMR-Herstellers 1 g menschlicher Fettmasse.

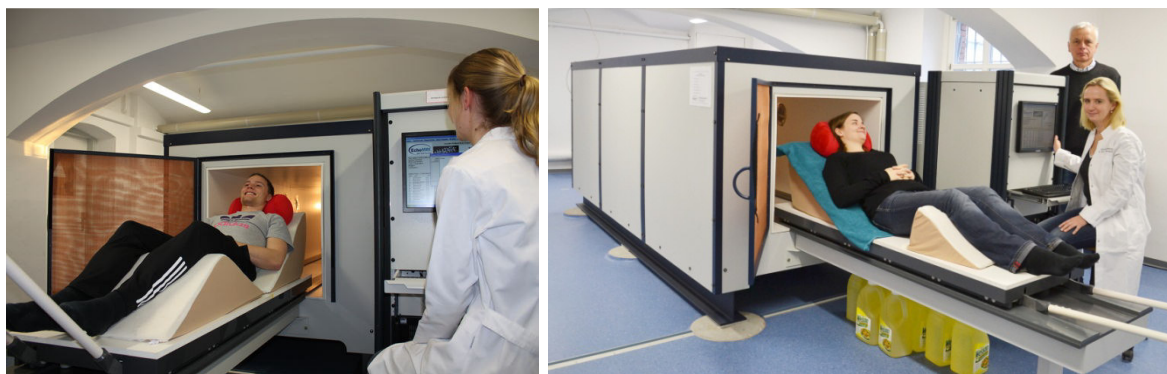


Abbildung 1 QMR-Gerät der Firma EchoMRI™ LLC (Houston, Texas USA) mit typischer Probandenlagerung vor dem Einschleiben zur Messung (links Frontalansicht und rechts Seitenansicht mit Rapsölcontainern unter der Probandenliege zur Kalibrierung)

Die QMR-Messung wurde jeden Probanden dreimal hintereinander durchgeführt und das Ergebnis gemittelt. Die Messdauer betrug damit insgesamt ca. 6 min pro Proband. Die Raumtemperatur lag während der Messungen konstant zwischen 22-23 °C.

Da das Ergebnis der Magermasse nach QMR ohne die feste Trockenmasse (vor allem ohne den Knochen) ausgegeben wird wurde in der Längsschnittsstudie die FFM nach QMR aus der Differenz der FM zum Körpergewicht bestimmt, da keine DXA-Messung zur Bestimmung der Knochenmasse als Referenzmethode zur Verfügung stand.

2.4 Untersuchungen der Körperzusammensetzung mit Referenzmethoden

Für die Bestimmung der Validität der QMR-Methode zur Messung der Fettmasse von gesunden Probanden in der Querschnittsstudie wurde ein 4-Kompartimentmodell (berechnet aus einer Kombination von Dual X-ray Absorptiometrie, Air-Displacement Plethysmographie und Deuteriumdilution) als Referenzmethode herangezogen. Dagegen erfolgte die Bestimmung der Validität der QMR-Methode zur Messung von Veränderungen der Fettmasse während einer Gewichtsabnahme gegen eine Energiebilanzmethode, die Stickstoffbilanzmessung und mithilfe der Deuteriumdilution.

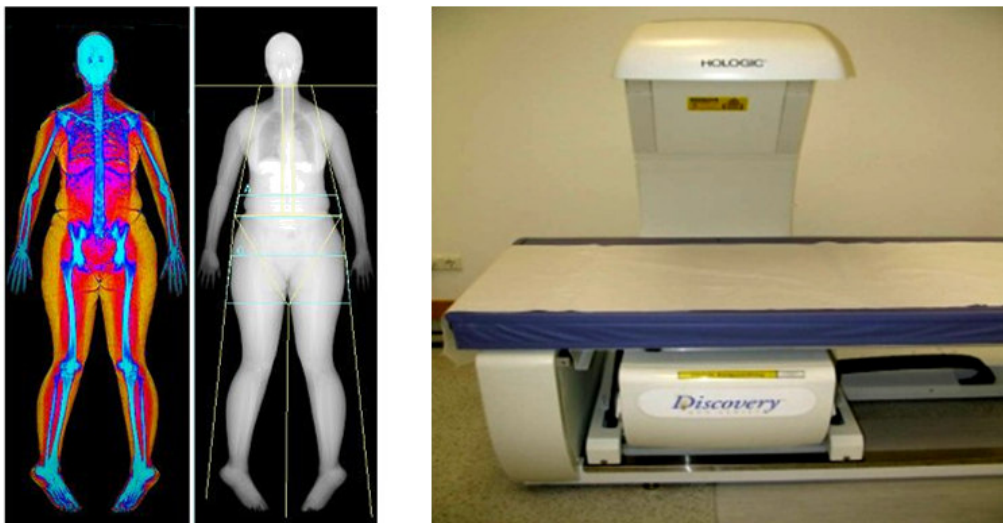
2.4.1 Dual X-ray Absorptiometrie

Dual X-ray Absorptiometrie (DXA) ist eine Röntgenabsorptionsmessung deren bevorzugte klinische Anwendung die Bestimmung der Knochendichte ist, DXA erfasst jedoch auch das Weichteilgewebe (Heymsfield et al. 1990). Die Präzision der Methode ist hoch und der Variationskoeffizient beträgt 1,89-3,43% für die Fettmasse, 1,11-1,17% für die Weichteilmagermasse und 1,10-1,17% für Knochenminerale (Gallagher et al. 2010; Aasen et al. 2006). Bei der Methode werden Photonen zweier verschiedener Energieniveaus in Abhängigkeit von der Dichte des untersuchten Gewebes abgeschwächt. In Kombination mit einer manuellen Einteilung der Körperregionen werden so Weichteil-Magermasse, Fettmasse, Knochenmineralgehalt und –dichte differenziert (Heymsfield et al. 1990).

Die Strahlenbelastung eines Ganzkörperscans ist mit <10 µSv gering (im Vergleich zu einem Transkontinentalflug mit ca. 40 µSv), die Anwendung der Methode bei Schwangeren und Kindern ist allerdings aus diesem Grund gar nicht oder nur mit strenger Indikationsstellung möglich; auch sind Messwiederholungen im Verlauf einer Intervention limitiert (Blake et al. 2006). Die Messung adipöser Probanden ist mit der DXA nur eingeschränkt möglich, da das zulässige Höchstgewicht des

Tisches und die Ausdehnung des Messfeldes bei einem BMI >35 kg/m² fast immer überschritten werden. Es bestehen große Unterschiede zwischen den Ergebnissen verschiedener Softwareversionen eines Herstellers sowie zwischen den Gerätetypen und der Messtechnik (z.B. Pencil-Beam vs. Fan-Beam) verschiedener Hersteller (Hologic, Lunar und Norland-Geräte). Die Hersteller-eigenen Algorithmen der DXA-*software* sind nicht publiziert. Da ein gemessener Bildpunkt jeweils nur in 2 Bestandteile zerlegt werden kann, die Analyse der Körperzusammensetzung jedoch Fett-, „Weichteilmagermasse“ und Knochenmineralien differenziert, müssen für jeden Bildpunkt, der Knochen enthält, Annahmen über das jeweils fehlende dritte Kompartiment gemacht werden (Bosy-Westphal et al. 2011). Weitere Annahmen sind konstante mittlere Dichten von Fettmasse und Weichteil-Magermasse. Eine Möglichkeit, die Genauigkeit der DXA-Ergebnisse zu prüfen, ist der Vergleich des „DXA-Körpergewichts“ (welches sich aus der Addition der Kompartimente ergibt) mit dem auf der Waage gemessenen tatsächlichen Körpergewicht.

Ein DXA-Ganzkörperscan zur Messung des Knochenmineralgehaltes (Bone Mineral Content, BMC) und der Weichteilmagermasse wurde mit einem Hologic Discovery A Densitometer durchgeführt (whole-body-software 12.6.1:3, Hologic, Inc., Bedford, Massachusetts, USA). Die manuelle Einteilung des Scans nach anatomischen Referenzpunkten wurde nach Heymsfield et al. (1990) durchgeführt (vgl. **Abbildung 2**).



DXA-Ergebniszusammenfassung:

Bereich	BMC (g)	Fett Mass (g)	Mager Mass (g)	Mager+ BMC (g)	Gesamtmasse Mass (g)	%Fett
L Arm	115.21	1364.4	1225.3	1340.5	2704.9	50.4
R Arm	123.11	1317.8	1364.9	1488.0	2805.8	47.0
Rumpf	431.47	8248.6	20256.0	20687.5	28936.1	28.5
L Bein	365.22	5232.1	6303.1	6668.3	11900.4	44.0
R Bein	376.75	5365.3	6321.6	6698.4	12063.6	44.5
Teilsaum.	1411.77	21528.1	35471.0	36882.7	58410.9	36.9
Kopf	526.52	881.1	2307.8	2834.3	3715.4	23.7
Gesamt	1938.29	22409.2	37778.8	39717.1	62126.3	36.1

TBAR303 - NHANES BCA calibration

Abbildung 2 Darstellung eines DXA-Scans einer Probandin (oben links) mit Ergebnistabelle (unten) und einem Foto des Gerätes Hologic Discovery A Densitometer (Hologic, Inc., Bedford, Massachusetts, USA)

Die Knochenmasse wurde durch Multiplikation des Knochenmineralgehaltes (BMC) mit 1,85 berechnet (Snyder 1975).

Alle DXA-Untersuchungen fanden in der Klinik für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Kiel unter der Leitung von Prof. Dr. med. Martin Heller statt.

2.4.2 Air-Displacement Plethysmographie

Air-Displacement Plethysmographie (ADP) ist ein densitometrisches Verfahren zur Messung der Körperzusammensetzung (Dempster und Aitkin 1995). Densitometrie erlaubt die Berechnung der Körperzusammensetzung aus der Dichte des Körpers. Die Körperdichte wird als Quotient der Körpermasse (bestimmt durch Wägung) und dem Körpervolumen errechnet. Das Körpervolumen wird mithilfe eines Body-Plethysmographen gemessen. Die Präzision der Volumenbestimmung beträgt 2-3%, der technische Fehler der Dichtemessung ist 0,0020 g/ml (Bosy-Westphal und Müller 2013). Aus der Körperdichte wird die prozentuale Fettmasse und aus der Differenz zwischen Gewicht und der Fettmasse die Fett-freie Masse berechnet.

Das Messprinzip der Volumenmessung durch Air-Displacement Plethysmographie beruht auf dem Poisson'schen Gasgesetz. Da dieses Gasgesetz für adiabatische Bedingungen gilt, muss die Messung des Körpervolumens für die warmen Luftschichten an der äußeren Körperoberfläche und im Respirationstrakt korrigiert werden (Dempster und Aitkin 1995). Daher werden sowohl die Körperoberfläche als auch das thorakale Gasvolumen (entspricht der Summe aus dem halben Tidalvolumen, dem expiratorischen Reservevolumen und dem Residualvolumen und wird im Plethysmographen gemessen oder nach gängigen Formeln durch die Software berechnet) bei der Auswertung berücksichtigt (Bosy-Westphal et al. 2003 und 2005). Die Untersuchung dauert nur wenige Minuten, sie ist nicht belastend, sie ist auch bei Adipositas bis zu einem maximalen Gewicht von 250 kg durchführbar.

Der Densitometrie liegt die Annahme einer konstanten mittleren Dichte von Fettmasse und Fett-freier Masse zugrunde. In der Siri-Formel ($\text{Fettmasse in \%} = 495/\text{Körperdichte} - 450$) zur Berechnung der prozentualen Fettmasse wird eine mittlere Dichte der Fett-freien Masse von $1,100 \text{ g/cm}^3$ und der Fettmasse von $0,9007 \text{ g/cm}^3$ angenommen. Die Dichte der FFM errechnet sich aus Anteilen von Wasser mit 73,8% (Dichte von Wasser: $0,9937 \text{ g/ml}$), von Protein mit 19,4% (Dichte: $1,34 \text{ g/ml}$) und von Mineralien mit 6,8% (Dichte: $3,038 \text{ g/ml}$). Bei Kindern sind aufgrund des höheren Wassergehalts der Fett-freien Masse Korrekturen notwendig, die z.B. in den Lohman-Formeln berücksichtigt werden (Lohman 1989). Die Densitometrie erlaubt so die Berechnung von Fettmasse und Fett-freier Masse. Die Genauigkeit der Densitometrie wird wesentlich durch die Abweichung der tatsächlichen von der

angenommenen Dichte bestimmt. In der vorliegenden Dissertation wird jedoch nicht das Ergebnis der Fettmasse sondern lediglich das gemessene Körpervolumen berücksichtigt.

Die Air-Displacement Plethysmographie wurde mit dem BOD-POD™-Gerät der Firma Cosmed® (Milano, Italien) durchgeführt (vgl. **Abbildung 3**). Vor jeder Messung wurde eine Zwei-Punkt-Kalibrierung des Gerätes durchgeführt, bei der erst das Leervolumen der Messkammer (450 Liter) und dann das bekannte Volumen eines Kalibrationszylinders mit 50,005 Litern, ermittelt wurden. Unterdessen wurde das Gewicht des Probanden auf einer an das Gerät gekoppelten Waage gemessen. Es folgten zwei Messungen des Körpervolumens in Unterwäsche (Unterhose und ggf. BH) und mit Badekappe um die isothermalen Luftschichten zu begrenzen. Jede Messung dauerte ca. 50 sec. Bei Abweichungen der Ergebnisse für das Körpervolumen von über 150 ml wurde eine dritte Messung durchgeführt werden. Die beiden Messungen, die weniger als 150 ml voneinander abwichen wurden mithilfe der BODPOD™ software (version 1.69) gemittelt und um das Thorakale Gasvolumen und die Körperoberfläche korrigiert.

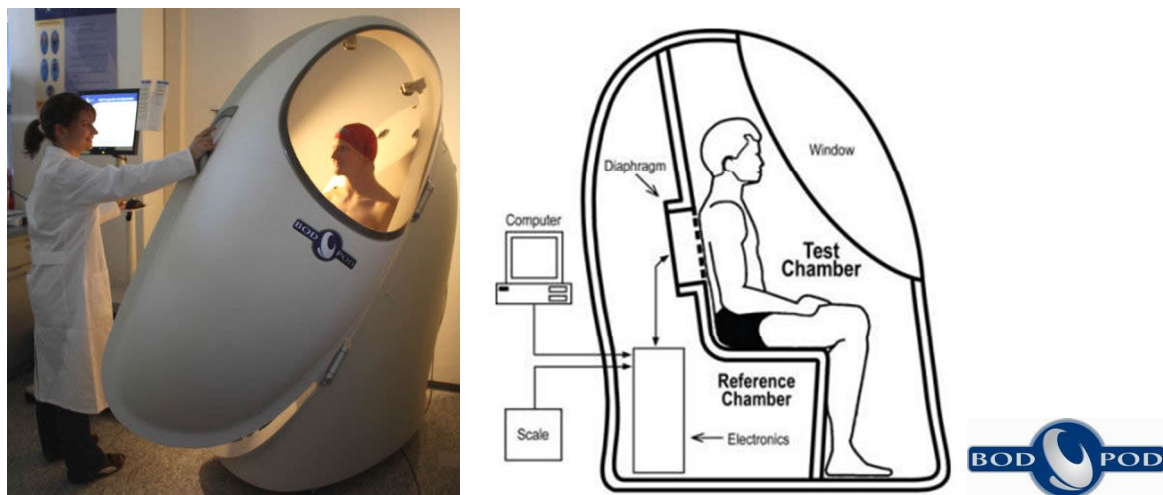


Abbildung 3 BOD-POD™-Gerät der Firma Cosmed® (Milano, Italien), links Originalbild und rechts der schematische Aufbau des Gerätes (Quelle: Information des Herstellers).

Zur Bestimmung des Thorakalen Gasvolumens verblieben die Probanden in der Testkammer und atmeten bei aufgesetzter Nasenklammer durch einen an der Rückwand der Testkammer befestigten Atemschlauch. Für die Längsschnittsstudie wurde die Messung des Lungenvolumens wurde einmal am ersten Tag der Studie durchgeführt und der Wert bei allen folgenden Messungen in das Programm eingegeben.

2.4.3 Deuteriumdilution

Der Wassergehalt des Körpers kann mithilfe von sog. Dilutionstechniken bestimmt werden. Dabei wird die „Verdünnung“ von Deuterium (als D_2O) als Maß des Gesamtkörperwassers (*total body water*, *TBW*) bestimmt. Die Berechnung erfolgt nach der Formel: $TBW = (V \times C) / (C_2 - C_1)$. Dabei ist V das Volumen der Dosis, C die Konzentration des Isotops, sowie C_1 die Konzentration vor der Anreicherung (=sog. *background*) und C_2 die Konzentration nach der Anreicherung (Bosy-Westphal et al. 2013). Das Deuterium wird mit einem Isotopenverhältnis-Massenspektrometer analysiert. Die Präzision der Messung von *TBW* beträgt 2-3% (Bosy-Westphal und Müller 2013).

Nach einer basalen Blutentnahme von 10 ml Vollblut bekam jeder Proband eine orale Dosis von 0,4 g Deuterium Oxide (D_2O , 99.8%, Carl Roth GmbH, Karlsthal, Germany) pro kg Körpergewicht mit 100 ml Leitungswasser. 3,5 Stunden nach der Einnahme der Deuteriumdosis fand die zweite Blutentnahme statt. In der Längsschnittsstudie erfolgte in einer Untergruppe von 6 Probanden die Untersuchung des Körperwassers zu 4 Zeitpunkten im Studienverlauf. Die $^2H/^1H$ Anreicherung der Plasmaproben wurde mittel Isotopenverhältnis Massenspektrometrie (Element analysator EA3000, Eurovector, Italy; CF-IRMS Isoprime Elementar, Germany, Agrosolab GmbH, Jülich, Germany) bestimmt. Das Gesamtkörperwasser (Total Body Water, *TBW*) wurde mit folgender Gleichung bestimmt (Bosy-Westphal et al. 2013):

$$TBW \text{ (kg)} = [(Dosis \times 99.9) / 20] \times (18.02 / \text{atom percent excess}) \times 10^{-3} / 1.04$$

Dosis = Dosis von 2H_2O in g

99.9 = AP (atom percent excess) von 2H_2O

20 = Molekulargewicht von 2H_2O

18.02 = Molekulargewicht von unmarkiertem Wasser 1H_2O

atom percent excess = $AP_{\text{plateau}} - AP_{\text{baseline}}$

1.04 = Korrekturfaktor für den Verteilungsraum von Wasserstoff im Körper

Der intraindividuelle Variationskoeffizient für Plasma Deuterium AP betrug $0.18 \pm 0.09\%$.

2.4.4 4-Kompartimentmodell

Nahezu alle Methoden setzen eine konstante Hydratation, Dichte und Zusammensetzung der Magermasse voraus. Bei ausgeprägter Adipositas, in der initialen Phase von Gewichtsreduktion, bei Patienten mit Ödemen, Herz-, Nieren- oder Leberinsuffizienz, oder auch untergewichtigen Patienten mit Tumorkachexie ist die Hydratation und der Dichte der Magermasse jedoch verändert. Der sich dadurch ergebende Fehler kann durch eine Kombination der Methoden als 4-Kompartimentmodell (4C-Modell) vermieden werden. Dazu werden Wasser (Deuteriumdilution), Mineralien (BMC der

DXA-Messung) und das Körpervolumen (Air-Displacement Plethysmographie) getrennt gemessen. Die Annahmen der einzelnen Methoden werden so reduziert. Die gemessene Körperdichte (Gewicht geteilt durch Körpervolumen) kann somit in Fett und Magermasse zerlegt werden, da sowohl die Dichte der Fettmasse (0.9007 g/cm^3) als auch die Dichte der Magermasse (hängt vom gemessenen Wasser- und Mineralgehalt des Körpers ab, da Mineralien und Wasser eine unterschiedliche Dichte haben) bekannt sind. Das Ergebnis sind die 4 Kompartimente Fett, Wasser, Mineralien und Protein (als Differenz der 3 übrigen Kompartimente zum Gewicht).

Die Fettmasse wird nach dem 4-Kompartimentmodell wie folgt berechnet (Fuller et al. 1992):

$$\text{FM (kg)} = 2.7474 * \text{Körpervolumen (l)} - 0.7145 * \text{TBW (l)} + 1.4599 * \text{BMC (kg)} - 2.0503 * \text{Gewicht (kg)}$$

FM, Fettmasse; TBW, Körperwasser (Total Body Water); BMC, Knochenmineralgehalt (Bone Mineral Content)

2.4.5 Stickstoffbilanz

Die Stickstoffbilanz des Körpers ist die Differenz zwischen der über die Nahrung zugeführten Stickstoffmenge (N, hauptsächlich in Form von Protein) und der ausgeschiedenen Menge an Stickstoff (hauptsächlich in Form von Harnstoff und Ammoniak im Urin). Die N-Verluste im Stuhl (aus nichtresorbiertem Nahrungsprotein und abgeschilferten Zellen) und über die Haut werden als fixer Faktor $2,5 \text{ g N / d}$ berücksichtigt. Durch Multiplikation der N-Bilanz mit 6,25 (unter der Annahme eines mittleren N-Gehalten von Proteinen von 16 %) erhält man die Proteinverluste während Kalorienrestriktion bzw. bei einem anabolen Stoffwechsel die Zunahme an Körpereweiß.

Für die Sammlung des 24h-Urins wurden die Probanden angewiesen, den ersten Morgenurin in der Toilette zu verwerfen und dann allen Urin einschließlich des nächsten Morgenurins im Plastikbehältnis aufzufangen. Zur Bestimmung der Gesamtstickstoffausscheidung wurde das Volumen des angesäuerten 24-h Urins ($10 \text{ ml } 25\% \text{ige HCL} / 2,5 \text{ l Urin}$) durchmischt, bestimmt und zwei Proben á 10 ml bis zur Analyse bei -40°C gelagert. Die N-Bestimmung erfolgte durch das Prinzip der Gas-Phase Chemolumineszenz (Chemiluminescent Nitrogen System, Model 703C, Antek Instruments, Houston, Texas, USA). Bei diesem Verfahren wird der in der Probe enthaltene chemisch-gebundene Stickstoff in einer Reaktionskammer durch oxidative Pyrolyse bei 950°C als Stickoxid freigesetzt. Das Stickoxid reagiert unter Zugabe von Ozon zu metastabilen Stickstoffdioxid, welches beim Zerfall Licht emittiert. Das emittierte Licht ist proportional zum N-Gehalt der Probe und kann photometrisch bei 650 und 900 nm bestimmt werden (Skogerboe et al., 1990). Die Konzentrationsbestimmung erfolgte gegen eine Standardkurve aus Harnstoffstickstoff.

Die Proteinzufuhr jedes einzelnen Probanden wurde anhand der Nährwertkalkulationssoftware PRODI® (Nutri-Science GmbH, Freiburg, Germany) berechnet.

2.4.6 Energiebilanz

Die Energiebilanz ist die Differenz von Energieaufnahme und Energieverbrauch. Das Ergebnis der Energiebilanz kann unter der Annahme kalorischer Äquivalente für Fett- und Magermasse mit den gespeicherten oder mobilisierten Körperkompartimenten verglichen werden (Hall 2014) und dient so der Überprüfung der Validität des QMR-Ergebnisses für die Körperzusammensetzung. Der Energiegehalt von FFM und FM wurde mit 1100 kcal/kg und 9300 kcal/kg angenommen (Hall 2010; Heymsfield et al. 2012).

Die Energieaufnahme jedes Probanden wurde, wie unter 2.2 beschrieben, geschätzt und anhand der Nährwertkalkulationssoftware PRODI® (Nutri-Science GmbH, Freiburg, Germany) berechnet.

Der Gesamtenergieverbrauch ist die Summe aus dem Ruheenergieverbrauch, der Nahrungs-abhängigen Thermogenese und dem Aktivitäts-abhängigen Energieverbrauch. Der Ruheenergieverbrauch wurde morgens nüchtern über 40 min durch Indirekte Kalorimetrie aus dem Sauerstoffverbrauch und der CO₂-Produktion nach der Formel von Weir (1949) bestimmt (Vmax Spectra 29n, SensorMedics®, Viasys Healthcare, Bithoven, Niederlande, Software: Vmax, Version 12-1a; Quark RMR, COSMED, Rom Italien, Software: Quark RMR, PFT CPET Suite, Version 9.1b). Die ersten 10min einer Messung dienen der Eingewöhnung und wurden nicht analysiert. In der darauffolgenden Phase wurden nur Messbereiche mit einem Variationskoeffizienten <5% verwendet (*steady state*-Bedingungen).

Der Energieverbrauch für körperliche Aktivität wurde mithilfe eines multisensorischen Monitoring-Systems bestimmt (SenseWear®-Armband, Body-Media Inc, Pittsburgh, PA, USA). Dieses Armband besitzt 4 physiologische Sensoren zur Messung der Hauttemperatur, der galvanischen Hautreaktion, des Wärmeflusses und der Bewegung (biaxiales Accelerometer). Die Berechnung des Aktivitäts-abhängigen Energieverbrauchs erfolgt durch eine Kombination dieser Messparameter unter Einbeziehung personenbezogener Charakteristika (Geschlecht, Alter, Körpergröße und Körpergewicht) in Hersteller-eigenen mathematischen Algorithmen.

Die Nahrungs-abhängige Thermogenese (diet induced thermogenesis, DIT) ist der Energieverbrauch für Verdauung, Resorption und Verstoffwechslung der Nahrung. Sie wurde berechnet als DIT (kcal/d) = (0,025 x Fettaufnahme (kcal/d)) + (0,25 x Proteinaufnahme (kcal/d)) + (0,075 x Kohlenhydrataufnahme (kcal/d)) (Blaxter 1989).

2.5 Statistik

Die Datenauswertung erfolgte mit SPSS, Statistical Package for the Social Science bzw. Superior Performance Software Systems, Version 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, USA). Graphiken (incl. Regressionsgeraden mit Gleichungen und Bestimmtheitsmaß) wurden mit dem Programm Microsoft Office Excel 2007 erstellt. Die deskriptive Statistik wird als Mittelwert \pm SD angegeben. Alle Daten wurden auf Normalverteilung getestet. Unterschiede zwischen unabhängigen Variablen (z.B. Männern und Frauen) wurden mithilfe einer Varianzanalyse (ANOVA) getestet. Unterschiede zwischen Körperzusammensetzungsparametern, die mit verschiedenen Methoden bestimmt wurden sind mit einer ANOVA für Messwiederholungen (Repeated Measures ANOVA) auf Signifikanz getestet worden. Lineare Zusammenhänge zwischen zwei metrischen Variablen wurden mittels Korrelationsanalyse erfasst, und der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Alle statistischen Testverfahren waren zweiseitig und es wurde ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $<5\%$ ($p < 0,05$) wurden die Ergebnisse mit einem, bei Irrtumswahrscheinlichkeiten $<1\%$ und $<0,1\%$ ($p < 0,01$ und $p < 0,001$) mit zwei bzw. drei Sternchen gekennzeichnet.

Gütekriterien Validität und Präzision

Die Qualität der Methoden wird durch die Gütekriterien Genauigkeit (= Validität) und Präzision (= Reproduzierbarkeit) beschrieben. Während die Genauigkeit einer Methode die Übereinstimmung ihres Ergebnisses mit einer Referenzmethode angibt, ist die Präzision der Messfehler, der sich bei Wiederholungsmessungen ergibt. Insbesondere die Reproduzierbarkeit bestimmt die Höhe der nachweisbaren Veränderungen in der Körperzusammensetzung (Bosy-Westphal und Müller 2014).

Zum Nachweis systematischer Fehler zwischen der QMR- und den jeweiligen Referenzmethoden wurden Residuenplots nach Bland und Altman erstellt (Bland und Altman, 1986). Dabei wurden die Mittelwerte der Methodenergebnisse (x-Achse) gegen die Differenzen der Methodenergebnisse (y-Achse) aufgetragen, wobei der sog. Bias (systematischer Fehler) die mittlere Differenz beider Methoden, und die Präzision (*Limits of Agreement*) durch die 2-fache Standardabweichung der Differenzen ($bias \pm 1.96$; d.h. 95 % CI der Differenz) angegeben wird. Das Diagramm nach Bland und Altman bietet eine optische Beurteilung wie hoch die Streuung der Abweichungen ist, ob die QMR-Methode höher oder tiefer misst als die Referenzmethode (systematischer Messfehler) und ob die Abweichung der Methoden oder die Streuung der Abweichungen von der Höhe der Werte abhängig ist. Die Abhängigkeit des Bias von der Höhe des Messwertes (Mittelwert zwischen QMR- und Referenzmessung) wurde mittels Korrelationsanalyse getestet.

3. Ergebnisse

In Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Querschnittsstudie dargestellt. Hierbei wird die Validierung der QMR-Ergebnisse gegen Referenzmethoden (4-Kompartimentmodell für die Messung von FM und FFM, Deuteriumdilution für die Bestimmung des TBW) differenziert nach Männern und Frauen durchgeführt. Zur Analyse der Ursache des systematischen Methodenfehlers wird dieser anschließend mit möglichen Determinanten (z.B. Alter, Hydratation der FFM, %FM) korreliert.

Im 2. Teil erfolgt die Validierung der QMR-Ergebnisse zur Messung von Veränderungen der Körperzusammensetzung bei Gewichtsab- und -zunahme in der Längsschnittsstudie. Hierbei werden Bilanzmethoden (Stickstoffbilanz, Energiebilanz) sowie Dilutionsmethoden als Referenz genutzt.

2.1 Ergebnisse der Querschnittsstudie zur Körperzusammensetzung bei Frauen und Männern

Es wurden 89 Probanden (51 Männer und 38 Frauen) zwischen 20 bis 65 Jahren rekrutiert. **Tabelle 1** zeigt eine Charakterisierung der Studienteilnehmer hinsichtlich Alter und Ernährungszustand. Männer und Frauen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihres Alters. Die männlichen Studienteilnehmer waren jedoch im Mittel übergewichtiger als die Frauen, d.h. sie wiesen einen höheren Body Mass Index (BMI) und eine höhere Prävalenz von Übergewicht (BMI ≥ 25 kg/m²) und Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) auf.

Tabelle 1 Vergleich der männlichen und weiblichen Studienpopulation der Querschnittsstudie hinsichtlich Alter und Ernährungszustand (MW \pm SD).

	Männer n = 51	Frauen n = 38	<i>p-value</i> * Geschlechtervergleich
Alter, Jahre	42,5 \pm 12,8	42,8 \pm 13,1	0,910
Größe, m	1,80 \pm 0,05	1,68 \pm 0,07	<0,001
Gewicht, kg	84,6 \pm 11,2	68,1 \pm 12,6	<0,001
BMI, kg/m²	26,0 \pm 3,3	24,0 \pm 3,6	0,006
Prävalenz von			
Übergewicht, %	37,3	18,4	
Adipositas, %	17,6	13,2	

BMI, Body Mass Index; TBW, Total Body Water; BMC, Bone Mineral Content; FM 4C, Fettmasse bestimmt über ein 4-Kompartimentmodell; * ANOVA, Geschlechtervergleich

Die Ergebnisse zur Körperzusammensetzung mit QMR und Referenzmethoden sind in **Tabelle 2** für Frauen und Männer getrennt dargestellt. Mit Ausnahme der absoluten Fettmasse, die sich bei der Messung mit 4-Kompartimentmodell zwischen den Geschlechtern nicht unterschied und bei der Messung mit QMR bei Frauen knapp signifikant höher war, hatten Männer höhere Werte bei allen übrigen Parametern der Körperzusammensetzung (d.h. eine höhere FFM, mehr Gesamt- und freies Körperwasser, ein höheres Körpervolumen und einen höheren Knochenmineralgehalt).

Tabelle 2 Ergebnisse zur Körperzusammensetzung mit QMR und Referenzmethoden differenziert nach Geschlechtern (MW \pm SD).

	Männer	Frauen	
	n = 51	n = 38	<i>p-value</i> *
Quantitative Magnetresonanz			
FM _{QMR} , kg	19,7 \pm 8,0	23,8 \pm 8,6	0,022
FFM _{QMR} , kg	58,8 \pm 6,2	40,5 \pm 5,5	<0,001
TBW _{QMR} , l	41,8 \pm 4,5	29,0 \pm 3,9	<0,001
freies Wasser _{QMR} , l	0,55 \pm 0,18	0,45 \pm 0,13	0,004
Referenzmethoden			
TBW _{D2O} , l	47,8 \pm 4,6	34,1 \pm 5,0	<0,001
Körpervolumen _{ADP} , l	81,1 \pm 11,7	66,8 \pm 13,0	<0,001
BMC _{DXA} , kg	2,88 \pm 0,31	2,24 \pm 0,32	<0,001
FM 4C , kg	19,3 \pm 7,8	22,6 \pm 8,1	0,062
FFM 4C – Knochenmasse , kg	59,9 \pm 5,7	41,4 \pm 5,7	<0,001

^o Knochenmasse = BMC x 1,85; * ANOVA, Geschlechtervergleich

Der systematische Methodenfehler als Differenz zwischen Referenzmethode und QMR ist in **Tabelle 3** differenziert nach Geschlechtern und für die Gesamtpopulation dargestellt. Der aus dem Knochenmineralgehalt berechnete Knochen, der mithilfe der QMR nicht erfasst werden kann, wird mit der Differenz von FFM_{QMR} und FM_{QMR} zum Körpergewicht verglichen. Der Unterschied des Messergebnisses zwischen den Methoden war jeweils für alle Parameter und beide Geschlechter signifikant mit Ausnahme der Knochenmasse. Hier war die mithilfe des Knochenmineralgehaltes_{DXA} berechnete Knochenmasse nur bei Männern signifikant geringer als die mit QMR nicht erfasste Körpermasse (Gewicht – FM und FFM_{QMR}) während bei Frauen und in der Gesamtgruppe kein Methodenunterschied bestand. QMR überschätzte bei beiden Geschlechtern die FM, während sie die

FFM und vor allem das TBW unterschätzte. Der Methodenfehler für die FM war bei Frauen größer als bei Männern wogegen der Fehler des TBWs bei Männern signifikant höher ausfiel als bei Frauen. Im Mittel war der QMR-Fehler für die FM und FFM gering und betrug bei der Gesamtgruppe im Mittel nur etwa 4% der FM und 2% der FFM (mittlere FM und FFM der Studienpopulation 21 ± 8 kg und 52 ± 11 kg).

Tabelle 3 Systematischer Methodenfehler (Referenzmethode – QMR-Ergebnis) differenziert nach Geschlechtern und für die Gesamtpopulation (MW \pm SD)

	Männer n = 51	Frauen n = 38	<i>p-value*</i>	Gesamt n = 89
FM _{4C} – FM _{QMR} , kg	-0,37 \pm 1,25 ⁺	-1,27 \pm 2,11 ⁺⁺	0,014	-0,76 \pm 1,72 ⁺⁺⁺
FFM _{4C} - Knochenmasse - FFM _{QMR} , kg	1,19 \pm 2,88 ⁺⁺	0,93 \pm 2,02 ⁺⁺	0,627	1,08 \pm 2,54 ⁺⁺⁺
TBW _{D2O} – TBW _{QMR} , kg	6,01 \pm 2,10 ⁺⁺⁺	5,06 \pm 2,33 ⁺⁺⁺	0,046	5,61 \pm 2,24 ⁺⁺⁺
Knochenmasse [°] – Gewicht – (FM _{QMR} + FFM _{QMR}), kg	-0,82 \pm 2,65 ⁺	0,34 \pm 2,64	0,043	-0,32 \pm 2,69

[°] Knochenmasse = BMC x 1,85; * ANOVA, Geschlechtervergleich; ⁺p<0,05; ⁺⁺p<0,01; ⁺⁺⁺p<0,001 für den Unterschied zwischen dem Ergebnis der Referenzmethode und QMR, RM-ANOVA

In **Abbildung 4** a), c) und e) ist das jeweilige Ergebnis von QMR und Referenzmethode in einem Streudiagramm aufgetragen und eine Regressionsanalyse mit Determinationskoeffizient (R^2) im Vergleich zur Identitätslinie eingezeichnet. Das Ergebnis der QMR für TBW, FM und FFM erklärt 93%, 95% und 96% der Varianz des jeweiligen Ergebnisses der Referenzmethode. Die Geradengleichungen zeigen eine Steigung zwischen 0,9 und 1,1 und sind damit nahezu deckungsgleich mit der Identitätslinie.

Die Grafiken b), d) und f) auf der rechten Bildhälfte zeigen den korrespondierenden Bland-Altman Plot mit einer Angabe des systematischen Fehlers incl. 95% Konfidenzintervall. Signifikante Beziehungen zwischen dem Methodenfehler und dem Mittelwert des Ergebnisses beider Methoden bestanden für die %FM und das TBW aber nicht für die FFM. Die Korrelationskoeffizienten dieser Beziehungen sind in **Tabelle 4** dargestellt.

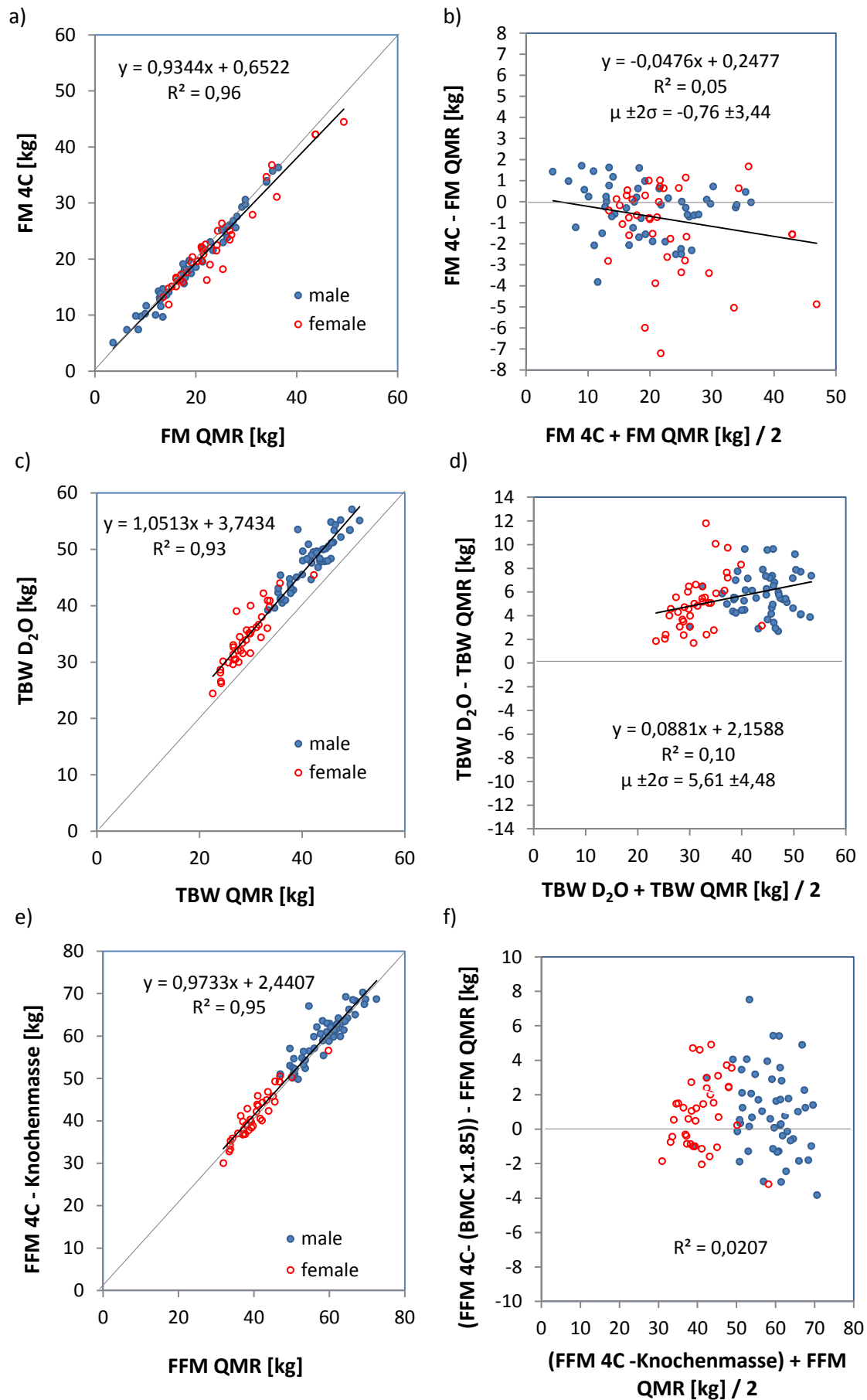


Abbildung 4 Regressionsanalysen zwischen QMR und Referenzmethoden: a) FM und e) FFM 4-Kompartimentmodell; c) TBW Deuteriumdilution. Zugehörige Bland-Altman Plots: b), d) und f)

Mögliche Determinanten des systematischen Methodenfehlers werden in **Tabelle 4** durch eine Korrelationsanalyse untersucht. Die Varianz in der Hydratation der FFM zeigte eine inverse Beziehung zum Fehler der FM und eine positive Beziehung zum Fehler des TBW. Da die QMR-Methode die FM im Mittel überschätzt und die Magermasse unterschätzt bedeuten diese Korrelationen dass diese Über- und Unterschätzung mit steigendem Wassergehalt der FFM größer wird. Die Hydratation der Magermasse stieg mit der prozentualen Körperfettmasse an ($r= 0,33$; $p=0,001$). Im Gegensatz zur Hydratation war die %FM jedoch invers zum Fehler der FFM und des TBW assoziiert und zeigte keine Beziehung zum Fehler der FM. Die Überschätzung der FM stieg jedoch mit steigender absoluter FM (vgl. auch **Abbildung 4 b**) und mit steigendem Alter.

Die Differenz zwischen der mithilfe von DXA bestimmten Knochenmasse und der von QMR nicht erfassten Körpermasse (Differenz aus FM_{QMR} und FFM_{QMR} zum Gewicht) zeigte eine inverse Beziehung zur Knochenmasse und positive Beziehungen zum Alter und der %FM. Dies bedeutet, dass bei jüngeren, schlanken Probanden mit einer höheren Knochenmasse größere Anteile des Körpers nicht erfasst wurden als durch die mithilfe des BMC berechnete Knochenmasse erklärt werden.

Tabelle 4 Pearson Korrelationskoeffizienten für die Beziehungen zwischen dem systematischen Methodenfehler und seinen möglichen Determinanten (Masse des Zielparameters, Alter, Körperfettanteil und Hydratation der Magermasse)

	Masse des Zielparameters (QMR+Referenzmethode)/2	Alter	%FM _{4C}	Hydratation TBW _{D20} /FFM _{4C}
FM_{4C} – FM_{QMR}, kg	-0,23*	-0,35**	0,19	-0,51***
FFM_{4C}– Knochenmasse^o – FFM_{QMR}, kg	0,00	-0,07	-0,24*	-0,03
TBW_{D20} – TBW_{QMR}, kg	0,31**	-0,18	-0,27*	0,32**
Knochenmasse^o – Gewicht - (FM_{QMR}+FFM_{QMR}), kg	-0,89***	0,29**	0,35**	0,36**

^o Knochenmasse = (BMC x 1,85); * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Die relative Validität des QMR-Ergebnisses für die Fettmasse gegenüber verschiedenen 2-Kompartimentmethoden (Air-Displacement Plethysmographie, Deuteriumdilution und Dual X-ray Absorptiometrie) ist in **Tabelle 5** dargestellt. Es zeigte sich im Mittel eine gute Übereinstimmung des QMR-Ergebnisses mit dem ADP-Ergebnis. Geschlechtsunterschiede in der Übereinstimmung der Methoden bestanden für Deuteriumdilution und ADP. In der Gruppe der Frauen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Fettmasse gemessen mit QMR im Vergleich zu ADP oder Deuteriumdilution. Bei den Männern zeigte sich jedoch durch QMR eine signifikante Unterschätzung der Fettmasse gegenüber beiden Methoden. Demgegenüber unterschätzte die QMR-Messung die Fettmasse bei beiden Geschlechtern im Vergleich zur DXA-Methode.

Der mittlere Methodenfehler der QMR war gegenüber allen 2-Kompartimentmethoden vergleichbar hoch oder sogar meist geringer als der Fehler der 2-Kompartimentmethoden untereinander. Der Vergleich aller Methoden zeigt, dass Deuteriumdilution im Mittel das höchste Ergebnis für die Fettmasse lieferte, während DXA gefolgt von QMR und ADP das niedrigste FM-Ergebnis aufwies.

Der Vergleich der einfachen Standardabweichungen des Methodenfehlers spiegelt die hohe Präzision der QMR wieder, da die Standardabweichung des QMR-Methodenfehlers in der Regel geringer war als die Standardabweichung des Fehlers der 2-Kompartimentmethoden untereinander.

Tabelle 5 Relative Validität von QMR vs. verschiedene 2 Kompartimentmethoden als Referenz und Vergleich der 2-Kompartimentmethoden untereinander

	Männer n = 51	Frauen n = 38	<i>p-value*</i>	Gesamt n = 89
FM_{ADP} – FM_{QMR}, kg	0,88 ±1,90 ⁺⁺	-0,09 ±1,60	0,012	0,46 ±1,84 ⁺
FM_{DXA} – FM_{QMR}, kg	-2,74 ±2,84 ⁺⁺⁺	-2,69 ±2,27 ⁺⁺⁺	0,930	-2,71 ±2,60 ⁺⁺⁺
FM_{D2O} – FM_{QMR}, kg	4,21 ±1,73 ⁺⁺⁺	1,00 ±3,23	<0,001	2,84 ±2,94 ⁺⁺⁺
FM_{ADP} – FM_{DXA}, kg	3,62 ±3,43 ⁺⁺⁺	2,59 ±2,30 ⁺⁺⁺	0,115	3,18 ±3,03 ⁺⁺⁺
FM_{ADP} – FM_{D2O}, kg	-3,33 ±2,42 ⁺⁺⁺	-1,09 ±3,04 ⁺	<0,001	-2,37 ±2,91 ⁺⁺⁺
FM_{DXA} – FM_{D2O}, kg	-6,94 ±2,11 ⁺⁺⁺	-3,68 ±3,14 ⁺⁺⁺	<0,001	-5,55 ±3,05 ⁺⁺⁺

* ANOVA, Geschlechtervergleich ⁺p<0,05; ⁺⁺p<0,01; ⁺⁺⁺p<0,001 für den Unterschied zwischen dem Ergebnis der Methoden, RM-ANOVA

2.2 Ergebnisse der Längsschnittstudie zur Veränderung der Körperzusammensetzung bei Gewichtsab- und Zunahme

Es wurden 32 Probanden im Alter von 20-37 Jahren rekrutiert (vgl. Probandencharakteristik in **Tabelle 6**). Sieben Studienteilnehmer (22% der Studienpopulation) waren übergewichtig ($\text{BMI} \geq 25 \text{ m}^2$); die übrigen Probanden waren normalgewichtig.

Tabelle 6 Probandencharakteristik der Längsschnittstudie hinsichtlich Alter und Ernährungszustand

Junge Männer (n = 32)	
Alter, Jahre	25,5 ±3,9
Größe, m	1,82 ±0,07
Gewicht, kg	77,7 ±7,6
BMI, kg/m^2	23,5 ±2,0

Abbildung 5 zeigt die Veränderung von Körpergewicht und Körperzusammensetzung gemessen mit QMR im Studienverlauf. Der Vergleich der Kurven zeigt, dass die Gewichtszunahme nach Überernährung überwiegend durch eine Zunahme der Magermasse erklärt wird, während die Zusammensetzung der Gewichtsabnahme sich im Verlauf der Kalorienrestriktion ändert und nur zu Beginn überwiegend aus Magermasse besteht. Nach ca. 10 Tagen wird die Abnahme der Magermasse „gebremst“, die Gewichtsabnahme wird zunehmend durch eine Abnahme der Fettmasse erklärt. Zu Beginn der Realimentation kommt es zu einem schnellen Anstieg des Körpergewichts, der in den ersten 4-5 Tagen hochanteilig durch eine Zunahme an Magermasse erklärt wird.

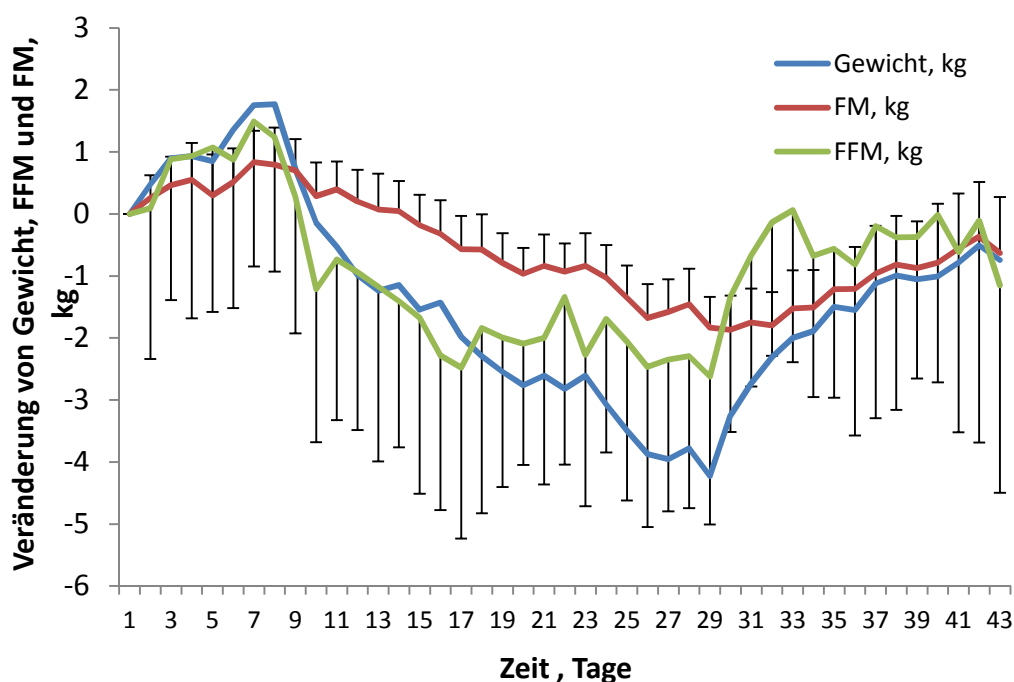


Abbildung 5 Veränderung von Gewicht und Körperzusammensetzung mit QMR im Studienverlauf (1.-7. Tag: Überernährung, 8.-29. Tag Kalorienrestriktion; 30.-43. Tag Realimentation, MW+/- SD, Gewichtskurve ohne SD).

In **Tabelle 7** ist der Vergleich der QMR-Ergebnisse für die Körperzusammensetzung im Studienverlauf gegenüber der Energiebilanz und der Stickstoffbilanz dargestellt. Hierfür wurde die im Körper gespeicherte Energie (unter der Annahme dass 1kg FM = 9300 kcal und 1 kg FFM = 1100 kcal) mit der Differenz aus Energieaufnahme und Energieverbrauch verglichen.

In den 3 Wochen Kalorienrestriktion war die Energiebilanz um im Mittel 44.899 kcal negativ und in den 2 Wochen Realimentation um insgesamt 29.753 kcal positiv (**Tabelle 7**). Unter der Annahme eines mittleren Energiegehaltes von 7.700 kcal für 1 kg Körpergewicht (Wishnofsky 1952; 1958) entspricht diese Energiebilanz in etwa den beobachteten Gewichtsveränderungen bei Kalorienrestriktion und Realimentation (-5,8 und +3,9 kg nach Energiebilanz vs. -6,0 und +3,5 kg tatsächliche Gewichtsveränderungen). Die mit QMR gemessene Ab- und Zunahme an FFM und FM erklärt die zugehörigen Energiebilanzen jedoch nicht vollständig.

Unter der Annahme eines mittleren Energiegehaltes von 1 kg FM von 9300 kcal und 1 kg FFM von 1100 kcal hätten die Probanden bei einer Abnahme von -2,6 kg FM und -3,4 kg FFM eine negative Energiebilanz von 28.181 kcal nach 3 Wochen Kalorienrestriktion (**Tabelle 7**). Tatsächlich betrug die Energiebilanz jedoch -44.899 kcal und war damit um 16.872 kcal negativer als durch QMR gemessen. Auch die Energiebilanz bei Realimentation wurde durch QMR unterschätzt. Unter der Annahme eines mittleren Energiegehaltes von 1 kg FM von 9300 kcal und 1 kg FFM von 1100 kcal hätten die Probanden bei einer Zunahme von +1,2 kg FM und +2,3 kg FFM eine positive Energiebilanz von 13.655 kcal nach 2 Wochen Realimentation (**Tabelle 7**). Tatsächlich betrug die Energiebilanz jedoch +29.753 kcal und war damit um 16.150 kcal positiver als durch QMR gemessen.

Bei einem Energieäquivalent von 1 kg Gewicht von 7.700 kcal (Wishnofsky 1952; 1958) die hätten Probanden jeweils ca. 2,2 kg mehr an Gewicht ab und zunehmen müssen, d.h. verglichen mit der Energiebilanz hat QMR die Ab- und Zunahme an FFM und FM unterschätzt. Geht man davon aus, dass dieser Fehler allein durch die Unterschätzung der FM (mit 9.300 kcal/kg FM) zustande kommt, so hätten die Probanden ca. 1,8-1,7 kg FM mehr ab- und zunehmen müssen als mit QMR gemessen wurde. Würde man dagegen annehmen, dass das QMR-Ergebnis richtig ist, so hätten die Probanden während der Kalorienrestriktionsphase Ihren Energieverbrauch um ca. 800 kcal/Tag drosseln oder ihre Energiezufuhr entsprechend erhöhen müssen. In der Realimentationsphase hätten sie dagegen ca. 1.150 kcal/Tag weniger verzehren oder entsprechend mehr an Energie verbrauchen müssen.

Mit Hilfe der kumulativen Stickstoffbilanz wurde die Ab- und Zunahme der FFM berechnet (unter der Annahme dass der N-Gehalt von Protein 16% und der Proteingehalt der FFM 19,41% beträgt). Diese fiel um 0,9 kg und 2,2 kg geringer aus als das FFM-Ergebnis von QMR. Obwohl die N-Bilanz damit im Vergleich zur Kalorienbilanz ein etwas plausibleres Ergebnis während der Gewichtsabnahme lieferte (-2,5 kg FFM und entsprechend -3,5 kg FM als Differenz zur Gewichtsabnahme von -6 kg), ist das

Ergebnis der N-Bilanz für die Gewichtszunahme implausibel, da es eine um 1 kg höhere Zunahme an Magermasse ermittelt als es durch die Gewichtsveränderungen möglich gewesen wäre.

Die Übereinstimmung zwischen der N-Bilanz-Methode und QMR bei Gewichtsabnahme ist größer als die Übereinstimmung zwischen der Energiebilanz und QMR. Während im ersten Methodenvergleich insgesamt ca. 16.000 kcal zu wenig abgenommen werden sind es beim zweiten Methodenvergleich nur 7.380 kcal (unter Berücksichtigung von 9.300 kcal/kg FM und 1.100 kcal/kg FFM).

Tabelle 7 Ergebnisse zur Körperzusammensetzung im Studienverlauf gemessen mit verschiedenen Methoden. Vergleich der QMR-Ergebnisse zur Protein- und Energiebilanz (MW \pm SD)

	Basal (T0)	Über- ernährung (ÜE)	Kalorien- restriktion (KR)	Real- imentation (RA)	Δ KR-ÜE	Δ RA-KR
Gewicht, kg	77,7 \pm 7,6	79,4 \pm 7,8	73,5 \pm 7,4	76,9 \pm 7,9	-6,0 \pm 0,8 ⁺⁺⁺	3,5 \pm 1,2 ⁺⁺⁺
N-Aufnahme, g/d	--	22,6 \pm 2,2	9,0 \pm 0,2	28,0 \pm 0,7	-13,6 \pm 2,4 ⁺⁺⁺	18,9 \pm 0,8 ⁺⁺⁺
N-Ausscheidung, g/d	--	17,8 \pm 2,2	12,9 \pm 1,8	38,0 \pm 3,1	-5,1 \pm 2,0 ⁺⁺	25,1 \pm 2,5 ⁺⁺⁺
N-Bilanz pro Tag, g/d	--	4,8 \pm 1,9	-3,9 \pm 1,6	10,0 \pm 1,9	--	--
N-Bilanz kumulativ, g/Phase	--	--	--	--	-79,0 \pm 33,6 ⁺⁺⁺	138,7 \pm 68,5 ⁺⁺⁺
FFM_{N-Bilanz}, kg*	--	--	--	--	-2,5 \pm1,1	4,5 \pm2,2
E-Aufnahme, kcal/d	2.716 \pm 321	4.083 \pm 467	1.361 \pm 156	4.083 \pm 467	-2.722 \pm 311 ⁺⁺⁺	2.722 \pm 311 ⁺⁺⁺
DIT, kcal/d	234 \pm 28	352 \pm 41	117 \pm 14	352 \pm 41	-235 \pm 28 ⁺⁺⁺	235 \pm 28 ⁺⁺⁺
AEE, kcal/d	550 \pm 324	572 \pm 304	473 \pm 210	628 \pm 323	-107 \pm 233	154 \pm 299
REE, kcal/d	1.893 \pm 210	1.946 \pm 183	1.720 \pm 193	1.914 \pm 209	-226 \pm 138 ⁺⁺⁺	194 \pm 110 ⁺⁺⁺
TEE, kcal	2.683 \pm 448	2.879 \pm 396	2.305 \pm 356	2.900 \pm 452	-577 \pm 246 ⁺⁺⁺	590 \pm 363 ⁺⁺⁺
E-Bilanz kumulativ (E-Aufnahme-TEE), kcal/Phase	--	--	--	--	-44.899 \pm8.360	29.753 \pm5.950
FM _{QMR} , kg	13,8 \pm 5,1	14,6 \pm 5,3	12,0 \pm 5,0	13,2 \pm 5,0	-2,6 \pm 0,5 ⁺⁺⁺	1,2 \pm 0,6 ⁺⁺⁺
FFM_{QMR}, kg^Δ	63,8 \pm7,5	64,8 \pm7,4	61,5 \pm7,1	63,7 \pm7,3	-3,4 \pm0,8⁺⁺⁺	2,3 \pm0,9⁺⁺⁺
E-Bilanz kumulativ (FFM+FM), kcal/Phase	--	--	--	--	-28.181 \pm4.853	13.655 \pm6.174
FFM_{N-Bilanz} – FFM_{QMR}, kg	--	--	--	--	0,9 \pm0,9^{aaa}	2,2 \pm1,9^{aaa}
E-Bilanz (E-Aufnahme-TEE), --	--	--	--	--	-16.872	16.150
E-Bilanz (FFM+FM), kcal	--	--	--	--	\pm9.618^{aaa}	\pm8.018^{aaa}

* N x 16,25 = Protein in g, FFM_{N-Bilanz}, kg = (Protein x 100) / 19,41/1000 (weil Protein = 19,41% der FFM)

^Δ FFM_{QMR} = Gewicht – FM_{QMR}

⁺⁺ p<0,01; ⁺⁺⁺ p<0,001 Unterschied zwischen den Zeitpunkten, RM-ANOVA

^{aaa} p<0,001 Unterschied zwischen den Methoden innerhalb eines Zeitraumes

AEE, Energieverbrauch für körperliche Aktivität; DIT, Nahrungs-abhängige Thermogenese; REE, Ruheenergieverbrauch; TEE, Gesamtenergieverbrauch; E-Bilanz kumulativ, kumulative Energiebilanz über die gesamte Periode der Kalorienrestriktion oder Realimentation

Tabelle 8 vergleicht die Messung des Körperwassers mit QMR und Deuteriumdilution im Verlauf der Studie. Zu allen Studienzeitpunkten liegt das TBW-Ergebnis nach QMR signifikant 4-5 kg unter dem Ergebnis der Referenzmethode Deuteriumdilution. Nach einwöchiger Überernährung betrug die Gewichtszunahme der Probanden im Mittel 2 kg. Diese wird sowohl nach QMR als auch nach Deuteriumdilution vollständig durch eine Zunahme an Fettmasse erklärt, da sich das Körperwasser mit beiden Methoden nicht signifikant verändert. Im Gegensatz dazu besteht die Gewichtsabnahme von 2 kg nach nur 3 Tagen Kalorienrestriktion gemäß QMR zu $\frac{3}{4}$ aus Wasser. Diese Wasserabnahme wird durch Deuteriumdilution überschätzt, da sie 300 g über der Gewichtsveränderung liegt und damit unplausibel hoch ist. Nach einer Woche Kalorienrestriktion ist das Körperwasser sowohl gemessen mit QMR als auch mit Deuteriumdilution wieder leicht angestiegen. Obwohl die Unterschiede im Gesamtkörperwasser zu allen Zeitpunkten zwischen beiden Methoden erheblich sind, besteht kein Methodenunterschied in der Erfassung von Veränderungen des Körperwassers bei Über- oder Unterernährung.

Tabelle 8 Ergebnisse für das Körperwasser, gemessen mit QMR und Deuteriumdilution zu Studienbeginn (T0), am Ende der Überernährung (ÜE) und nach 3 und 7 Tagen Kalorienrestriktion (KR) bei 6 Probanden (MW \pm SD)

	Basal T0	7 Tage ÜE	3 Tage KR	7 Tage KR	Δ OF-T0	Δ CR3-OF	Δ CR7-OF
Gewicht, kg	74,4 \pm 6,3	78,4 \pm 6,4	76,4 \pm 5,8	75,2 \pm 5,8	2,0 \pm 0,4 ⁺⁺⁺	-2,0 \pm 0,6 ⁺⁺⁺	-3,2 \pm 0,8 ⁺⁺⁺
TBW_{QMR}, kg	39,6 \pm 3,1	39,5 \pm 4,0	38,0 \pm 3,4	38,4 \pm 3,5	-0,1 \pm 1,3	-1,5 \pm 1,1 [†]	-1,1 \pm 0,9 [†]
TBW_{D2O}, kg	44,7 \pm 5,9	44,8 \pm 3,1	42,5 \pm 3,4	43,1 \pm 3,9	0,1 \pm 4,3	-2,3 \pm 1,0 ^{††}	-1,7 \pm 2,1
TBW_{D2O}, kg – TBW_{QMR}, kg	5,1 \pm 3,4 [*]	5,3 \pm 2,3 ^{**}	4,5 \pm 1,6 ^{**}	4,7 \pm 1,5 ^{**}	0,3 \pm 5,1	-0,8 \pm 1,5	-0,6 \pm 2,4

*p<0,05; **p<0,01 signifikanter Unterschied zwischen den Methoden innerhalb eines Zeitpunktes, RM-ANOVA
[†]p<0,05; ^{††}p<0,01; ⁺⁺⁺p<0,001 signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten innerhalb der gleichen Methode, RM-ANOVA; TBW, Gesamtkörperwasser

4. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen eine signifikante Überschätzung der Fettmasse durch QMR im Vergleich zu einem 4-Kompartimentmodell die mit steigender Fettmasse zunimmt (vgl. **Tabelle 3, Abbildung 4**). Diese ist jedoch im Mittel mit nur $0,76 \pm 1,72$ kg sehr gering und beträgt nur etwa 1/3 bis 1/7 der Abweichungen zwischen den 2-Kompartimentmethoden (**Tabelle 5**). Eine Überschätzung der Fettmasse steht im Gegensatz zu den Befunden von drei Humanstudien zur Validierung des QMR bei Erwachsenen, die übereinstimmend eine Unterschätzung der Fettmasse durch QMR gegenüber einem 4-Kompartimentmodell zeigen (Napolitano et al. 2008; Myint et al. 2010; Gallagher et al. 2010). Die Ursache für diese diskrepanten Ergebnisse ist unklar. In der vorliegenden Arbeit ging die Überschätzung der Fettmasse durch QMR mit einer leichten Unterschätzung der FFM von $1,08 \pm 2,54$ kg und einer deutlichen Unterschätzung des Körperwassers um $5,61 \pm 2,24$ kg einher. Die Überschätzung der Fettmasse und Unterschätzung des Körperwassers nahmen beide mit steigender Hydratation der FFM zu (**Tabelle 4**). Im Folgenden werden als mögliche Ursachen des QMR-Fehlers daher zunächst Fehlerquellen der Referenzmethode Deuteriumdilution diskutiert und anschließend Limitationen des QMR im Hinblick auf eine unabhängige Messung von Wasser und Fett erörtert.

Limitationen der Deuteriumdilution als Referenzmethode für die Messung des Körperwassers

Die biologische Varianz der FFM-Hydratation ist hoch, sie liegt zwischen 72% und 74,5% (SD 3%, range 2-4%) (Lohman 2000). In der Querschnittsstudie der vorliegenden Arbeit beträgt die FFM-Hydratation $73,9 \pm 2\%$ (TBW_{D2O}/FFM_{4C}) und ihre Varianz erklärt 10-26% des TBW- und FM-Fehlers. Die Hydratation der FFM korrelierte positiv mit der prozentualen Fettmasse (vgl. Ergebnisse S. 24). Dies ist durch den höheren Wasseranteil der FFM im Fettgewebe bei Übergewicht und Adipositas bedingt (Wang et al. 1999; Wells et al. 2006). Während der Wasseranteil der FFM für einen Referenzmann mit 74,1% angegeben wird, beträgt die Hydratation der FFM im Fettgewebe 76,7% und in den übrigen Geweben im Mittel 73,9% (Snyder et al. 1975). Die hohe Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in der Querschnittsstudie kann daher die im Mittel hoch-normale Hydratation der FFM erklären.

Gemäß vorgeschlagener Qualitätsstandards und Richtlinien zur Dilutionsmethode, die bereits den technischen Fehler der Messung berücksichtigen, sollte der gemessene Wasseranteil der FFM einen Bereich von 71-75% nicht unter- oder überschreiten und eine niedrige Standardabweichung von 2-3% aufweisen (Lohman et al. 2000). In der vorliegenden Arbeit lag die Hydratation der FFM in einem Fall bei 70% und in 12 Fällen (13% der Studienpopulation) zwischen 76-82% und erreichte damit auch für Gesunde unphysiologisch hohe Werte. Dies kann zu einer Beeinträchtigung der internen Validität des 4-Kompartimentmodells und dadurch zu einer Unterschätzung der FM geführt haben. Das würde

erklären, warum die Fettmasse in der vorliegenden Studie durch QMR leicht überschätzt wurde, während andere Studien eine Unterschätzung der FM gegenüber einem 4 Kompartimentmodell gefunden haben (Napolitano et al. 2008; Myint et al. 2010; Gallagher et al. 2010). Eine Überschätzung des TBW durch Deuteriumdilution als Ursache für diese diskrepanten Befunde wird auch dadurch gestützt, dass Gallagher et al. (2010) übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit (**Tabelle 5**) eine Unterschätzung der Fettmasse durch QMR gegenüber Air-Displacement Plethysmographie fanden. Allerdings berichten die Autoren von Geschlechtsunterschieden, d.h. einer Überschätzung der FM bei Frauen und einer Unterschätzung der FM bei Männern gegenüber Deuteriumdilution. Tatsächlich zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bei beiden Geschlechtern eine signifikante Überschätzung der FM durch QMR im Vergleich zu Deuteriumdilution (**Tabelle 5**). Diese fällt jedoch bei Frauen geringer aus als bei Männern. Für eine Überschätzung des Körperwassers durch Deuteriumdilution spricht auch die unphysiologisch hohe Abnahme des $TBW_{D_{20}}$ zu Beginn der Gewichtsabnahme, die um 300 g höher als die Gewichtsabnahme war (vgl. **Tabelle 8**).

Mögliche Fehlerquellen, die zu einer Überschätzung des Körperwassers durch Deuteriumdilution führen können, sind: 1) der Proband trinkt nicht die vollständige Dosis, 2) die 2. Blutabnahme zur Messung der Verdünnung findet zu früh oder zu spät statt, sodass die Verdünnung im ersten Fall noch nicht vollständig ist und im zweiten Fall die Exkretion des Deuteriums in den Urin stattfindet, 3) der Proband ist nicht kompliant und trinkt vor der zweiten Blutabnahme. Da die Aufnahme der Dosis und die Einhaltung der Flüssigkeitsrestriktion durch das Studienpersonal überwacht wurden, bleibt als Ursache einer systematischen Überschätzung des Körperwassers eine zu frühe oder zu späte zweite Blutentnahme. Diese fand jedoch 3,5 h nach dem Trinken der Dosis statt. Frühere Untersuchungen konnten zeigen, dass das Plateau der Isotopenanreicherung im Serum bereits nach 1,5 h erreicht wird, während die optimale Anreicherung mit Deuterium im Speichel und Urin nach 2,0 und 2,5 h besteht (Jankowski et al. 2004). Die Abnahme der Deuteriumanreicherung beginnt zunächst im Speichel (nach 4 h) gefolgt von Urin (nach 5 h) und Serum (nach 6 h). Die Standardempfehlung ist daher eine Probennahme 3 h nach Deuteriumaufnahme (Schoeller 1996). Jedoch können bei Patienten mit Überwässerung (z.B. durch Herz- oder Niereninsuffizienz) deutlich längere Zeiten bis zu 6 h zum Erreichen des Deuteriumequilibriums benötigt werden (Schoeller et al. 1980).

Ursachen für eine Überschätzung des Körperwassers durch Deuteriumdilution können auch Methoden-immanent sein. So ist z.B. das Verteilungsvolumen für Deuterium größer als das tatsächliche Körperwasser, weil es zu einem Austausch von Deuterium mit Wasserstoffatomen von Carboxyl-, Hydroxyl- und Aminogruppen kommt (Culebras und Moore 1977). Diese „erhöhte Verdünnung“ des Deuteriums beträgt $\approx 4\text{--}5\%$ und wird in der Berechnung durch einen

Korrekturfaktor von 4% kompensiert (Schoeller 1996). Auch frühere Studien zur Messung des Körperwassers bei Tieren finden eine Überschätzung des TBW durch Dilutionsmethoden (4–15% des Körpergewichtes) im Vergleich zum Nachweis von Wasser durch Kadaveranalyse (Foy et al. 1960; Groves und Wood 1965). Nur ein kleiner Teil dieses Fehlers (0.5–2.0%) konnte jedoch durch den Austausch von Deuterium mit Wasserstoffatomen von organischen Verbindungen erklärt werden. Auch die Kadaveranalyse zur Bestimmung des TBW hat jedoch Fehlerquellen. So kann es bei dieser Methode zu einer Unterschätzung der FFM-Hydratation bei unmerklichen Wasserverlusten zwischen dem Todeszeitpunkt und der chemischen Analyse durch Verdunstung kommen (Wang et al. 1999). Auf der anderen Seite kann die Hydratation der FFM durch chemische Analyse auch überschätzt werden, wenn bei der Trocknung zur Gewichtskonstanz auch flüchtige organische Verbindungen verloren gehen. Auch wenn technische Methodenfehler bekannt sind, kann der Unterschied zwischen dem TBW-Ergebnis von *in vivo* und *in vitro* Untersuchungen derzeit nicht vollständig erklärt werden (Wang et al. 1999). Dennoch ist zu berücksichtigen, dass Validierungsstudien für QMR gegen chemische Kadaveranalysen von Schweinen zur Anpassung der QMR-Software durchgeführt wurden (Andres et al. 2010; Kovner et al. 2010; Mitchell 2011) und der generierte Algorithmus daher von den *in vivo* Ergebnissen eines 4-Kompartimentmodells abweichen kann.

Beziehungen der Messungen von Fett und Wasser mit QMR

Besteht kein Zweifel an der Validität der Referenzmethode, so können die zu hohe FM und das zu niedrige Körperwasser auch durch eine Limitation der QMR-Validität verursacht werden. Die Beziehung des QMR-Fehlers zur Hydratation der FFM weist in diesem Fall darauf hin, dass die Messungen von Fett und Wasser mit QMR nicht unabhängig voneinander sind und eine Zunahme an TBW anteilig auch als Zunahme von Fettmasse interpretiert wird. Dies würde erklären, dass vor allem eine hohe Hydratation der FFM mit einer Überschätzung der FM und einer stärkeren Unterschätzung des Körperwassers verbunden ist (vgl. **Tabelle 4**). Für diese Hypothese scheinen zunächst die Befunde von Dymna Gallagher et al. (2010) zu sprechen, die bei einer gleichzeitigen Messung von Wasserphantomen zusammen mit einem Probanden eine Erhöhung der Fettmasse um im Mittel 116 g feststellten. Diese Überschätzung der Fettmasse war jedoch sehr gering und unabhängig von der Menge des mit dem Probanden gemessenen Wasserphantoms (250 g, 500 g oder 1 kg Wasser). Ein Phantom in Form einer Wasserflasche entspricht auch nicht dem NMR-Signal von organisch-gebundenem Wasserstoff in der Magermasse des Körpers. Am ähnlichsten ist das NMR-Signal einer Wasserflasche dem sog. „freien Wasser“, welches als freie Flüssigkeit im Körper vor allem in der Harnblase vorkommt (Gallagher et al. 2010). Ein halber Liter an freiem Wasser in der Harnblase könnte nach Herstellerangaben zu einem 10%-igen Artefakt führen und die Fettmasse damit um ca. 50 g erhöhen. Dieser systematische Fehler ist jedoch sehr klein und kann durch standardisierte

Untersuchungsbedingungen, die eine Blasenentleerung vor der Messung vorsehen, vermieden werden.

Um die Beziehung zwischen der Fett- und Wassermessung durch QMR zu verstehen muss das Prinzip der Quantitativen Magnetresonanz-Technologie beleuchtet werden. Es basiert darauf, dass das Spin-Muster der Wasserstoffatome des Probanden im magnetischen Feld durch ein Radiofrequenz-Signal modifiziert wird. Jeder Scan produziert dabei eine Serie von NMR-Signalen (Echos) als Antwort auf eine Radiofrequenz-Sequenz (Tinsley et al. 2004). Diese Carr Purcell Meiboom Gill (CPMG) Sequenz wird durch Pausen von unterschiedlicher Dauer durchbrochen. Die Frequenz des Signals und die Dauer der Pausen sind so abgestimmt, dass die für Fett, Magermasse und „freies Wasser“ charakteristischen T1/T2-Relaxationskurven (longitudinale T1- und transversale T2-Relaxation) erfasst werden (vgl. **Abbildung 6**, die größere Amplitude und Relaxationsrate von Fett im Vergleich zur Magermasse ist durch die höhere Wasserstoffdichte von Fett mit 40% mehr Wasserstoffatomen pro Einheit Fett im Vergleich zu magerem Schweinefleisch erklärt). Die Relaxationen ergeben ein Gesamtsignal welches mithilfe der Software aufgetrennt wird. Der Signaltrennung liegen multiple lineare Regressionsgleichungen zugrunde, welche mithilfe von Phantommessungen aus Rapsöl, magerem Schweinefleisch und Leitungswasser generiert wurden (Gallagher et al. 2010). Die Signaltrennung erfordert die Anwendung chemometrischer Methoden (d.h. mathematisch-statistischer Verfahren wie der Hauptkomponentenanalyse in Kombination mit *Partial Least Square* (PLS) Regression zur Lösung komplexer mehrdimensionaler Gleichungen).

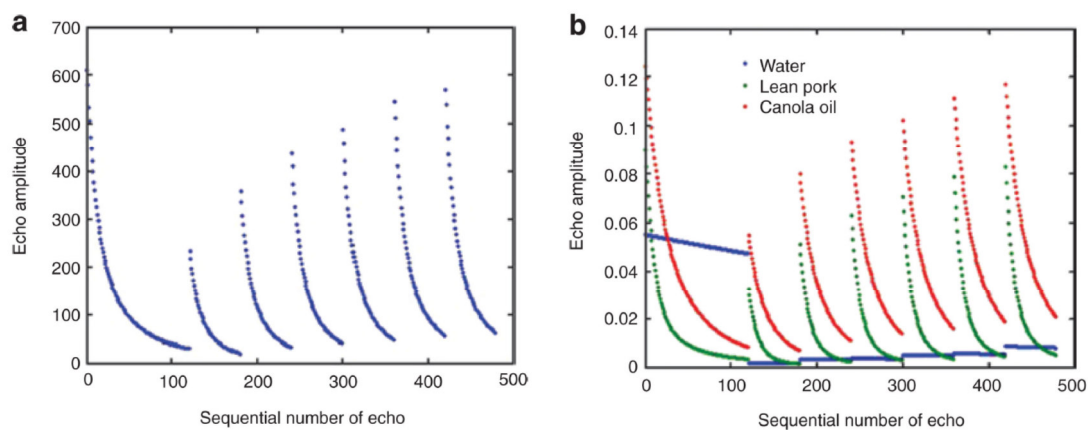


Abbildung 6 Beziehung zwischen QMR Echo-Amplitude und zeitlicher Abfolge der Echo-Sequenz **a)** bei der Messung eines Probanden und **b)** bei Messung von Phantomen aus Leitungswasser (Water), magerem Schweinefleisch (Lean Pork) und Rapsöl (Canola Oil) (Quelle: Gallagher et al. 2010).

Die Berechnung des TBW erfolgt aus demselben Datensatz allerdings durch Anwendung eines Tricks, da die Relaxationszeiten der an Protein und andere „feste organische Bestandteile“ gebundenen Wasserteilchen unter den Zeitskalen des QMR zu vernachlässigen sind (Gallagher et al. 2010). Das

TBW wird daher als Differenz zwischen der gemessenen Gesamtmenge an Protonen im Körper und den mittels Regressionsanalyse ermittelten Protonen aus der Fettmasse berechnet. Tatsächlich sind die Messungen von Fett und Wasser durch QMR daher nicht unabhängig voneinander. Ein Fehler in einem Kompartiment führt so auch zu einem inversen Fehler im anderen Kompartiment.

Eine Herausforderung für die Validität jeder Methode zur Messung der Körperzusammensetzung ist die Untersuchung von Säuglingen und Kindern, da die Hydratation der FFM höher ist als bei Erwachsenen und sich im Laufe der Entwicklung verringert (Fomon et al. 1982; Hewitt et al. 1993). Jede Methode, die keine unabhängige Fett- und Wassermessung ermöglicht, bekommt daher einen Fehler. Die Kalibrierung und Validierung eines QMR-Gerätes für Kinder und Erwachsene bis 50 kg Körpergewicht wurde mithilfe von 50 Ferkeln und Schweinen zwischen 3 und 49,1 kg anhand von chemischer Kadaveranalyse als Referenzmethode durchgeführt (Andres et al. 2010). Das Ergebnis von 25 Tieren wurde für die Kalibrierung des zugrundeliegenden Algorithmus verwendet, während das Ergebnis der übrigen 25 Tiere für die Überprüfung der Validität des generierten Algorithmus diente. Die Validität vs. chemischer Kadaveranalyse wurde im Vergleich auch für einen DXA-Scan durchgeführt. DXA schnitt im Vergleich zur Validität von QMR schlechter ab (Überschätzung der FM von 15% bei DXA vs. 2% bei QMR im Vergleich zur Kadaveranalyse). Ferkel sind aufgrund ihrer höheren Hydratation der FFM ein geeignetes Modell für Säuglinge und Kleinkinder. Es bleibt jedoch unklar, wie der QMR-Algorithmus korrigiert wurde und welche Rolle das Alter dabei spielte. Bei der Air-Displacement Plethysmographie (PeaPod-Gerät zur Messung von Säuglingen) wird die aufgrund des höheren Wassergehaltes geringere Dichte der FFM in den zugrundeliegenden Algorithmen durch Alters- und Geschlechts-spezifische Hydratationskonstanten berücksichtigt (Lohman 1989).

Auch die Messung der Körperzusammensetzung bei Patienten mit gestörter Flüssigkeitshomöostase stellt besondere Anforderungen an die Validität der Methode. Bislang liegen jedoch keine Studien vor, die eine Validierung der mithilfe von QMR gemessenen TBW oder FFM-Ergebnisse bei Patienten untersuchen. Allerdings gibt es erste positive Ergebnisse aus einem Tiermodell zur Dialyse. So zeigte sich, dass DXA die Magermasse bei Mäusen mit chronischem Nierenversagen im Vergleich zu QMR überschätzte (Cheung und Mak 2012). Dies könnte durch eine Überwässerung der FFM bei chronischer Niereninsuffizienz erklärt sein, die durch DXA nicht erfasst werden kann. Vielversprechend ist auch, dass QMR die Unterschiede in der Fettabnahme zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Herzinsuffizienz genau wie ein 4-Kompartimentmodell erfassen konnte (Myint et al. 2010). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz bestand die Gewichtsabnahme im Vergleich zu Gesunden zu einem höheren Anteil an Wasser (gemessen mit Deuteriumdilution), was für eine vermehrte Natriuresis und Mobilisation von Ödemen sprechen könnte. Leider verglichen die Autoren nicht die Veränderung des Körperwassers mit QMR und Deuteriumdilution miteinander, sodass auch

aus diesen Daten die Frage nach der Validität der TBW-Messung durch QMR nicht abschließend beantwortet werden kann.

Einfluss von Masse, Geschlecht und Alter auf den Methodenfehler von QMR

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit (vgl. **Tabellen 3** und **4**) bestätigen den Befund anderer Autoren, dass der FM-Fehler von QMR sich zwischen den Geschlechtern unterscheidet (Napolitano et al. 2008, Gallagher et al. 2010), aber nicht mit der prozentualen Körperfettmasse korrelierte (Gallagher et al. 2010). Da der FM-Fehler mit der Höhe der absoluten Fettmasse korrelierte (vgl. **Abbildung 4**) und Frauen eine höhere Fettmasse aufwiesen als Männer, ist der Geschlechtsunterschied im Methodenfehler vermutlich durch eine Massenabhängigkeit des Fehlers bedingt. Dies erklärt jedoch nicht die Korrelation des FM-Fehlers mit dem Alter, da keine Beziehung zwischen dem Alter der Probanden und der absoluten FM bestand ($r=0,11$; $p=0,31$). Die Ursache für eine zunehmende Überschätzung der Fettmasse durch QMR mit steigendem Alter könnte daher eine altersabhängige Veränderung der T1/T2-Relaxationskurven für Fett, Magermasse und Wasser sein, die z.B. durch eine andere Fettsäurezusammensetzung der Lipide oder aber durch einen höheren Kollagengehalt des Muskeleiweißes mit jeweils verändertem Wasserstoffgehalt erklärt sein könnten.

Einfluss der Knochenmasse auf das QMR-Ergebnis für FFM

Die FFM nach QMR wurde in Studien bislang kaum validiert, da eine geeignete Referenzmethode fehlte, welche in der Lage ist, die FFM ohne den Knochen als feste organische Masse zu erfassen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten zeigen, dass der durch QMR nicht erfassbare Anteil fester organischer Substanz des Körpers im Mittel tatsächlich der mithilfe des Knochenmineralgehaltes berechneten Knochenmasse entspricht. Bei Probanden mit einer höheren Knochenmasse (insbesondere bei Männern, vgl. **Tabelle 3**) wurden jedoch durch QMR größere Anteile des Körpers nicht erfasst als durch die mithilfe des BMC berechnete Knochenmasse erklärt waren (vgl. Korrelation zwischen Knochenmasse und der Differenz aus Gewicht und FFM+FM in **Tabelle 4**). Vermutlich führt daher die Formel, $BMC \times 1,85$ zur Berechnung der Knochenmasse bei Männern mit einem hohen BMC zu einer Unterschätzung der Knochenmasse. Dagegen könnte die Formel im Alter und bei Adipositas zu einer Überschätzung der Knochenmasse führen, da ältere Menschen eine geringere Knochendichte aufweisen und eine Inverse Beziehung zwischen Knochendichte und Körperfettanteil besteht. Dies würde die Beziehungen des „Knochenfehlers“ zum Alter und der %FM erklären (vgl. **Tabelle 4**). Im Mittel beider Geschlechter war das Ergebnis aber der $FFM_{4C} - (1,85 \times BMC)$ nicht signifikant unterschiedlich von der FFM_{QMR} , sodass das von QMR nicht erfasste feste organische Gewebe tatsächlich der berechneten Knochenmasse entsprach.

Da das Ergebnis für die FFM nach QMR mithilfe der Kalibrierung auf einen Standard von magerem Schweinefleisch generiert wurde entspricht es am ehesten einem Äquivalent für die Muskelmasse (Tinsley et al. 2004). Die Validität dieser Messung hängt anteilig von dem Verhältnis der Wassermoleküle zum Protein und Glykogen im Muskel ab und auch davon, inwieweit dieses Verhältnis auf andere Gewebe wie z.B. Organe oder das Blut und die Lymphe übertragbar ist (Tinsley et al. 2004). Die signifikante Unterschätzung der FFM_{QMR} gegenüber der um die Knochenmasse korrigierten FFM_{4C} (vgl. **Tabelle 3**) korrelierte mit der prozentualen Fettmasse (**Tabelle 4**) und zeigt, dass diese Annahmen im Mittel nicht erfüllt sind und dass die Validität dieser Annahmen eine Beziehung zum Ernährungszustand aufweist (dies bedeutet z.B., dass diese Annahmen bei Adipositas schlechter zutreffen). Weitere Validierungsstudien bei Probanden mit einer hohen Varianz im Ernährungszustand sind daher notwendig um die Ätiologie dieses Fehlers besser zu verstehen.

Da die FFM definitionsgemäß alle Bestandteile des Körpers außer den Lipiden der FM enthält lässt sich aus der Differenz der FM_{QMR} zum Gewicht auch die gesamte FFM_{QMR} berechnen. Diese Methode wurde bei der Auswertung der Längsschnittstudie für den Vergleich mit der $FFM_{N-Bilanz}$ und der Energiebilanz angewendet.

Bedeutung der QMR für die Messung von Veränderungen der Körperzusammensetzung bei Gewichtsab- und zunahme

Die QMR-Ergebnisse der Längsschnittstudie zu Veränderungen des TBW und der FFM sind physiologischer als die Ergebnisse der Referenzmethoden Deuteriumdilution und N-Bilanz weil diese im Vergleich zu den Gewichtsveränderungen (TBW_{D2O} nach 3 Tagen Kalorienrestriktion und $FFM_{N-Bilanz}$ bei Realimentation) höhere Massenveränderungen ergeben und damit unplausibel sind (vgl. **Tabelle 8**). Dennoch bestehen vermutlich aufgrund der kleinen Fallzahl und der Höhe der Standardabweichung keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit QMR und Deuteriumdilution gemessenen Veränderungen des Körperwassers bei Gewichtsab- und -wiederzunahme. Diese hohe Standardabweichung könnte auch durch die geringe Präzision der Deuteriumdilution, die einen Nachteil für den Nachweis kleiner Veränderungen der Körperzusammensetzung darstellt, bedingt sein (Bosy-Westphal et al. 2014).

Der Verlauf der Veränderungen von FM_{QMR} und FFM_{QMR} bei Gewichtsab- und -wiederzunahme lässt erkennen, dass die schnelle Gewichtsabnahme zu Beginn der Kalorienrestriktion hochanteilig durch einen Verlust an Magermasse erklärt wird, während die anschließende initiale Gewichtszunahme analog überwiegend durch eine Zunahme an Magermasse zustande kommt (vgl. **Abbildung 5**). Dieses Phänomen ist zu erwarten, da die initiale Mobilisierung und Wiederauffüllung der Glykogenspeicher

aufgrund der hohen Wasserbindung zu großen Veränderungen der Magermasse führt (Heymsfield et al. 2012). Die QMR-Methode ist daher in der Lage, dieses physiologische Prinzip abzubilden.

Der Vergleich der Energiebilanz berechnet aus Energieaufnahme und Energieverbrauch mit der Berechnung aus FM und FFM zeigt jedoch, dass die Veränderungen der Fettmasse durch QMR vermutlich doch unter- und nicht überschätzt werden. Dies würde erklären, dass die Probanden in der Kalorienrestriktionsphase ca. 16.900 weniger Kalorien abnehmen und in der Realimentation auch 16.200 kcal weniger im Körper speichern als die Differenz aus Energieaufnahme und Energieverbrauch erwarten lässt (vgl. **Tabelle 7**). Eine Unterschätzung der FM-Abnahme um 1,8 kg und eine ebenso hohe Unterschätzung der Fettzunahme in der Realimentationsphase würde diese Diskrepanz vollständig erklären und ist daher ein indirekter Beweis für eine Unterschätzung der FM durch QMR. Dafür sprechen auch die Ergebnisse von Myint et al. (2010), die eine um 1 kg geringere Abnahme der FM mit QMR im Vergleich zu einem 4-Kompartimentmodell zeigen. Auch wenn die Berechnung der Energiebilanz aus Energieaufnahme und Energieverbrauch Fehler aufweisen kann, wie z.B. eine Unterschätzung des Aktivitäts-abhängigen Energieverbrauchs durch das SenseWear-Armband und eine Drosselung der Nahrungsabhängigen Thermogenese bei Kalorienrestriktion so kann eine derartig hohe Diskrepanz doch unmöglich allein durch eine Über- und Unterschätzung des Energieverbrauchs bei Kalorienrestriktion und Realimentation bedingt sein, da der Energieverbrauch damit in der Kalorienrestriktionsphase um ca. 800 kcal/Tag höher und in der Realimentationsphase um 1150 kcal/Tag gedrosselt gewesen sein müsste. Das hätte bedeutet, dass der Gesamtenergieverbrauch in der Kalorienrestriktion tatsächlich um 35% höher und in der Realimentation um 40% geringer hätte ausfallen müssen. Dies ist jedoch völlig implausibel, da der Gesamtenergieverbrauch in der Kalorienrestriktionsphase damit trotz 6 kg Gewichtsabnahme deutlich über dem Energieverbrauch bei Überernährung liegen würde und der Energieverbrauch der hyperkalorischen Realimentation dann gar keinen Kalorienverbrauch für Bewegung hätte haben dürfen. Da in der Magermasse viel weniger Kalorien pro kg gespeichert sind könnte der Fehler nicht plausibel durch eine Unterschätzung der Magermassenab- bzw. -zunahme erklärt sein.

Das „weight-cycle“-Protokoll der vorliegenden Studie hätte in der Realimentationsphase nach Kalorienrestriktion eine überschießende Zunahme von Körperfett erwarten lassen. Dieses sogenannte „*Catch-up fat*“-Phänomen beschreibt die Partitionierung von Fett- und Magermasse zugunsten der Fettmasse und damit teleologisch im Sinne einer Anlage von Körperreserven für die nächste Hungersnot (Dulloo et al. 1996, 2006). Es konnte nach längerer kalorischer Unterversorgung und einer starken Reduzierung des Ernährungszustandes nachgewiesen werden (Übersicht bei Dulloo 1996; 2006). In der vorliegenden Studie war die Kalorienzufuhr in der Phase der Gewichtsreduktion um 50% geringer als der Energiebedarf, und die Gewichtsabnahme betrug während der 3 Wochen im

Mittel 6 kg. Dennoch war nach Gewichtsreduktion und Realimentation kein *catch-up fat*-Phänomen nachweisbar, denn die FM-Zunahme während der Realimentationsphase betrug im Mittel +0,6 kg/Woche und war damit sogar um 0,2 kg/Woche niedriger als die FM-Zunahme nach einer Woche Überernährung im Anschluss an eine ausgeglichene Energiebilanz (+0,8 kg FM). Der Vergleich beider Phasen schließt auch einen systematischen Methodenfehler als Erklärung für ein fehlendes *catch-up fat*-Phänomen aus, da eine Unterschätzung der FM-Zunahme beide Phasen der Gewichtszunahme gleichermaßen betreffen muss. Ursache für den fehlenden Nachweis einer überschießenden Körperfettzunahme in der Realimentationsphase ist daher vermutlich die fehlende (Protein-Energie-) Malnutrition nach Kalorienrestriktion.

Ein großer Vorteil der QMR gegenüber allen anderen Methoden zur Messung der Körperzusammensetzung wie Air-Displacement Plethysmographie, Unterwasserwiegen, Dual Energy X-ray Absorptiometrie und Deuteriumdilution, die sowohl einzeln als auch in Kombination (4-Kompartimentmodell) angewendet werden, ist die außerordentlich hohe Präzision der QMR-Messung, die sich in der geringeren Standardabweichung des Methodenfehler in **Tabelle 3** auch in der vorliegenden Arbeit widerspiegelt obwohl die Reproduzierbarkeit der Messung hier nicht untersucht wurde. Die Messung der FM mit QMR hat bei einer mittleren FM der Probanden von 30 kg eine Standardabweichung von 131 g (Variationskoeffizient der Messung <0,5% im Vergleich zu 3% für DXA und ADP) und kann damit FM-Änderungen ab ca. 250 g nachweisen (Napolitano et al. 2008; Gallagher et al. 2010). Für Wiederholungsmessungen bedeutet dieses Gütekriterium eine niedrige Nachweisgrenze messbarer Veränderungen (sog. minimal detectable change, Bosy-Westphal et al. 2014). QMR ist damit geeignet, frühzeitig Veränderungen der Körperzusammensetzung auch im Einzelfall und nicht nur als Gruppensaussage zu erkennen und dadurch Ressourcen für Interventionsstudien zu schonen oder Therapieverläufe frühzeitig zu hinterfragen und ggf. die Therapie zu optimieren.

5. Fazit und Ausblick

QMR ist eine valide Methode zur nicht invasiven und präzisen Messung der Körperzusammensetzung deren systematischer Fehler im Vergleich zu anderen Referenzmethoden (DXA, Deuteriumdilution, Densitometrie) vergleichbar oder sogar geringer ist. Eine Unterschätzung der FM ist möglich und begrenzt den Einsatz der Methode für Messungen der Energiebilanz trotz eines sehr geringen zufälligen Fehlers der den Nachweis kleiner Veränderungen der Körperzusammensetzung ermöglicht. Auch wenn das 4-Kompartimentmodell als Goldstandard für die Messung der Körperfettmasse angesehen wird (Withers et al. 1999), so kann doch ein Fehler jeder Einzelmethode die Validität des

gesamten 4-Kompartimentmodells beeinträchtigen und die Eignung des 4-Kompartimentmodells als Referenzmethode limitieren.

QMR misst neben der Fettmasse auch das Körperwasser und die Magermasse ohne den Knochen. Die Wassermessung ist jedoch nicht unabhängig von der Messung der Fettmasse. Daher ist QMR keine 3- sondern lediglich eine 2-Kompartimentmethode. Die Subtraktion der Fettmasse vom Körpergewicht zur Berechnung der FFM ist eine gute Alternative zur Messung der Magermasse mit QMR. Die mit QMR gemessene Magermasse ist bislang kaum validiert worden und könnte ein guter Parameter für die Muskelmasse darstellen. Der Einfluss der Varianz des Muskel/Organmassenverhältnisses oder des Alters auf die Validität dieses Parameters muss weiter untersucht werden.

Der Einsatz von QMR bei Patienten mit Störungen der Flüssigkeitshomöostase muss in Validierungsstudien weiter geprüft werden. Eine Abhängigkeit des FM- und TBW-Fehlers von der Hydratation der FFM ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit möglich, sie könnte jedoch durch eine Überschätzung des TBW mit Deuteriumdilution bedingt sein, und die Ergebnisse sind daher kein sicherer Beleg für eine Beeinträchtigung der Validität der Fettmessung durch Hyperhydratation. Die klinisch relevante Fragestellung nach der Überwässerung könnte durch QMR valide beantwortet werden, wenn die Validität der Fettmessung durch die Hydratation unbeeinflusst ist und die FFM als Differenz der FM zum Gewicht bestimmt wird. Eine Kombination der QMR mit Dilutionsmethoden bleibt daher vorerst notwendig um die Hydratation der FFM zu messen. Durch die Fehlerpropagation bei Methodenkombination wird jedoch die Nachweisgrenze messbarer Veränderungen größer. Dilutionsmethoden sind darüber hinaus im klinischen Alltag nicht praktikabel, sodass dringend non-invasive Bedside-Tools entwickelt werden müssen, die diese wichtige Fragestellung sicher beantworten.

6. Zusammenfassung

Die Quantitative Magnetresonanz (QMR)-Technologie zur Messung der Körperzusammensetzung ist im Bereich von tierexperimentellen Studien längst etabliert. Es gibt jedoch bislang nur wenige Untersuchungen zur Validität der Methode beim Menschen. Diese zeigen übereinstimmend eine Unterschätzung der Fettmasse im Vergleich zu einem 4-Kompartimentmodell als Referenzmethode. Die Ursache dieses systematischen Fehlers ist bislang unklar. Darüber hinaus gibt es keine Untersuchungen zur Validität der anderen QMR-Ergebnisse für Körperwasser und Magermasse.

Ziel der Arbeit war eine umfassende Validierung aller QMR-Ergebnisse bei gesunden Probanden in einer **Querschnittstudie** und auch in einer **longitudinalen Studie** zur Erfassung von Veränderungen der Körperzusammensetzung bei Gewichtsab- und -zunahme. Als mögliche Determinanten des Methodenfehlers wurden die Hydratation der Magermasse, das Alter und Geschlecht der Probanden sowie eine Massenabhängigkeit des Fehlers untersucht.

Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Überschätzung der Fettmasse durch QMR im Vergleich zu einem 4-Kompartimentmodell. Diese ist im Mittel sehr gering, nimmt jedoch mit steigender Fettmasse zu und steht im Widerspruch zu den Ergebnissen bisheriger QMR-Validierungsstudien. Gleichzeitig wird die Magermasse und vor allem das Körperwasser durch QMR unterschätzt. Die Überschätzung der Fettmasse und Unterschätzung des Körperwassers nahmen beide mit steigender Hydratation der Fett-freien Masse zu. Mögliche Ursachen dieses Fehlers sind daher sowohl eine Überschätzung des Körperwassers durch die Referenzmethode Deuteriumdilution als auch die fehlende Unabhängigkeit bei der Messung von Wasser und Fett durch QMR. Für einen Fehler der Referenzmethode sprechen sowohl die hohe Hydratation der Fett-freien Masse, die bei 13% der Studienpopulation über dem Normalbereich lag, als auch die offensichtliche Überschätzung der Abnahme des Körperwassers zu Beginn der Gewichtsreduktion, die im Mittel höher war als die Gewichtsabnahme selbst. Da eine Überschätzung des Körperwassers durch Deuteriumdilution zu einer Unterschätzung der Fettmasse im 4-Kompartimentmodell führt, würde dies bedeuten, dass die mit QMR gemessene Fettmasse in Wirklichkeit nicht zu hoch, sondern eher zu niedrig ist. Für eine Unterschätzung der Fettmasse durch QMR spricht auch der Vergleich der tatsächlichen Energiebilanz (gemessen über Energieaufnahme und Energieverbrauch) mit der Berechnung der Energiebilanz aus Fettmasse und Fett-freier Masse. Es wurden viel weniger Kalorien in Form von Fettmasse ab- und zugenommen als nach der tatsächlichen Energiebilanz erwartet wurde. Die QMR-Ergebnisse der Längsschnittstudie zu Veränderungen des TBW und der FFM waren jedoch physiologischer als die Ergebnisse der Referenzmethoden Deuteriumdilution und N-Bilanz weil diese im Vergleich zu den Gewichtsveränderungen (TBW_{D2O} nach 3 Tagen Kalorienrestriktion und $FFM_{N-Bilanz}$ bei Realimentation) höhere Massenveränderungen ergeben und damit unplausibel waren.

Schlussfolgerung: QMR ist eine valide Methode zur nicht invasiven und präzisen Messung der Körperzusammensetzung deren systematischer Fehler im Vergleich zu anderen Referenzmethoden (DXA, Deuteriumdilution, Densitometrie) vergleichbar oder sogar geringer ist. Eine Unterschätzung der FM ist jedoch möglich. Diese begrenzt den Einsatz der Methode für Messungen der Energiebilanz obwohl die hohe Präzision der Messung den Nachweis kleiner Veränderungen der Körperzusammensetzung ermöglicht.

Abstract

The use of Quantitative Magnetic Resonance (QMR) for measurement of body composition has long been established in animal studies. There are however only a few studies that examine the validity of this method in humans. These studies have consistently shown an underestimation of fat mass by QMR when compared with a 4-compartment model as a reference. The etiology of this bias as well as the validity of the remaining output for total body water and lean mass remains unclear.

The aim of this thesis was to validate the QMR output in healthy subjects using cross sectional data as well as longitudinal results from weight loss and regain. Hydration of FFM, age and gender as well as a mass-dependency were examined as potential determinants of the bias.

Fat mass was significantly overestimated by QMR compared with a 4-compartment model. Mean overestimation was low but increased with increasing fat mass. These findings are contrary to the results from previous QMR validation studies. At the same time lean mass and TBW were underestimated by QMR. Overestimation of fat mass and underestimation of TBW both increased with increasing hydration of fat-free mass. The bias may therefore either be explained by an overestimation of total body water by deuterium dilution as reference method or it may be due to the lack of independent fat and water measurements by QMR. An overestimation of total body water is supported by a high FFM hydration with 13% of the study population exceeding the normal value. In addition, overestimation of TBW by deuterium dilution was obvious during weight loss where the loss in water exceeded the loss in body weight. Because an overestimation of TBW by deuterium dilution would lead to an underestimation of fat mass by the 4-compartment model this would mean that fat mass measured by QMR is too low rather than too high. An underestimation of fat mass by QMR is also supported by the comparison between measured energy balance (as a difference between energy intake and energy expenditure) and energy balance predicted from changes in fat and FFM. Fewer calories were lost and gained as fat mass compared to the value expected from measured energy balance.

In conclusion, QMR is a valid and precise method for non-invasive measurement of body composition. The bias of QMR was similar or even lower when compared to the bias of other reference methods (DXA, deuterium dilution, densitometry). However, despite a low minimal detectable change underestimation of fat mass by QMR is possible and limits the use of this method for quantification of energy balance.

7. Literaturverzeichnis

Aasen G, Fagertun H, Halse J. body composition analysis by dual X-ray absorptiometry: in vivo and in vitro comparison of three different fan beam instruments. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66:659-666.

Andres A, Gomez-Acevedo H, Badger TM. Quantitative nuclear magnetic resonance to measure fat mass in infants and children. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19(10):2089-95.

Andres A, Mitchell AD, Badger TM. QMR: validation of an infant and children body composition instrument using piglets against chemical analysis. *Int J Obes (Lond)* 2010;34(4):775-80.

Blake GM, Naeem M, Boutros M. Comparison of effective dose to children and adults from dual X-ray absorptiometry examinations. *Bone* 2006;38:935-942.

Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;8:8476:307-10.

Blaxter K. *Energy Metabolism in Animals and Man*. Cambridge, UK: Cambridge University, 1989.

Bosaeus M, Karlsson T, Holmäng A, Ellegård L. Accuracy of quantitative magnetic resonance and eight-electrode bioelectrical impedance analysis in normal weight and obese women. *Clin Nutr* 2014;33(3):471-7.

Bosy-Westphal A, Müller MJ. Measuring the impact of weight cycling on body composition: a methodological challenge. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17(5):396-400.

Bosy-Westphal A, Schautz B, Later W, Kehayias JJ, Gallagher D, Müller MJ. What makes a BIA equation unique? Validity of eight-electrode multifrequency BIA to estimate body composition in a healthy adult population. *Eur J Clin Nutr* 2013;67 Suppl 1:S14-21.

Bosy-Westphal A, Müller MJ. Kapitel 1.2 Untersuchungsmethoden - Körperzusammensetzung In: *Adipositas - Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie*, Wirth, Alfred, Hauner, Hans (Hrsg.) Springer Verlag 2013

Bosy-Westphal A, Later W, Schautz B, Lagerpusch M, Goele K, Heller M, Glüer CC, Müller MJ. Impact of intra- and extra-osseous soft tissue composition on changes in bone mineral density with weight loss and regain. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19(7):1503-10.

Bosy-Westphal A, Danielzik S, Becker C, Geisler C, Onur S, Korth O, Bührens F, Müller MJ. Need for optimal body composition data analysis using air-displacement plethysmography in children and adolescents. *J Nutr.* 2005 Sep;135(9):2257-62. Erratum in: *J Nutr.* 2006;136(3):711.

Bosy-Westphal A, Mast M, Eichhorn C, Becker C, Kutzner D, Heller M, Müller MJ. Validation of air-displacement plethysmography for estimation of body fat mass in healthy elderly subjects. *Eur J Nutr.* 2003;42(4):207-16.

Cheung WW, Mak RH. Melanocortin antagonism ameliorates muscle wasting and inflammation in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 303: F1315–F1324.

Culebras JM, Moore FD. Total body water and the exchangeable hydration. I. Theoretical calculation of nonaqueous exchangeable hydration in man. *Am J Physiol* 1977;232:R54–9.

Dempster P, Aitken S. A new air displacement method for the determination of human body composition. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1995;27(12):1692-1697.

Dulloo AG, Jacquet J, Girardier L. Autoregulation of body composition during weight recovery in human: the Minnesota Experiment revisited. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20(5): 393-405.

Dulloo AG, Jacquet J, Seydoux J, Montani J-P. The thrifty 'catch-up fat' phenotype: its impact on insulin sensitivity during growth trajectories to obesity and metabolic syndrome *Int J Obes* 2006; 30: S23–S35.

Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(2):90-9.

Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12(5):489-95.

Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr* 1982;35:1169-1175.

Foy JM, Schnieden H. Estimation of total body water (virtual tritium space) in the rat, cat, rabbit, guinea-pig and man, and of the biological half-life of tritium in man. *J Physiol* 1960;154:169.

Fuller NJ, Jebb SA, Laskey MA, Coward WA, Elia M. Four-component model for the assessment of body composition in humans: comparison with alternative methods, and evaluation of the density and hydration of fat-free mass. *Clin Sci (Lond)* 1992;82: 687–93.

Galgani JE, Smith SR, Ravussin E. Assessment of EchoMRI-AH versus dual-energy X-ray absorptiometry to measure human body composition. *Int J Obes (Lond)* 2011;35(9):1241-6.

Gallagher D, Thornton JC, He Q, Wang J, Yu W, Bradstreet TE, Burke J, Heymsfield SB, Rivas VM, Kaufman R. Quantitative magnetic resonance fat measurements in humans correlate with established methods but are biased. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(10):2047-54.

Groves TDD, Wood AJ. Body composition studies on the suckling pig. II. The in-vivo determination of total body water. *Can J Anim Sci* 1965;45:14–9.

Hall KD. Predicting metabolic adaptation, body weight change, and energy intake in humans. *Am J Physiol Endocrin Metab* 2010; 298: E449-E466.

Hall KD. Estimating human energy intake using mathematical models. *Am J Clin Nutr* 2014;100:744-5.

Heymsfield SB, Thomas D, Nguyen AM, Peng JZ, Martin C, Shen W, Strauss B, Bosy-Westphal A, Müller MJ. Voluntary weight loss: systematic review of early phase body composition changes. *Obes Rev.* 2011;12(5):e348-61.

Heymsfield SB, Thomas D, Martin CK, Redman LM, Strauss B, Bosy-Westphal A, Müller MJ, Shen W, Martin Nguyen A. Energy content of weight loss: kinetic features during voluntary caloric restriction. *Metabolism* 2012; 61:937-43

Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, Bensen B, Lichtman S, Wang J, Pierson RN Jr. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 1990;52(2):214-8.

Hewitt MJ, Going SB, Williams DP, Lohman TP. Hydration of the fat-free body mass in children and adults: implications for body composition assessment. *Am J Physiol* 1993;256: E88-95

Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Prävention und Therapie der Adipositas, Version 2.0; 2014 der DAG, DGEM, DDG, DGE (AWMF-Register Nr.050/001) http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014.pdf

Jankowski CM, Sonko BJ, Gozansky WS, Kohrt WM. Deuterium Dilution: The Time Course of ²H Enrichment in Saliva, Urine, and Serum. *Clin Chem* 2004; 50(9):1699-1701.

Jebb SA, Siervo M, Murgatroyd PR, Evans S, Frühbeck G, Prentice AM. Validity of the leg-to-leg bioimpedance to estimate changes in body fat during weight loss and regain in overweight women: a comparison with multi-compartment models. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(5):756-62.

Jebb SA, Murgatroyd PR, Goldberg GR, Prentice AM, and Coward WA. In vivo measurement of changes in body composition: description of methods and their validation against 12-d continuous whole-body calorimetry. *Am J Clin Nutr*. 1993;58:455-62.

Kahlhöfer J, Lagerpusch M, Enderle J, Eggeling B, Braun W, Pape D, Müller MJ, Bosy-Westphal A. Carbohydrate intake and glycemic index affect substrate oxidation during a controlled weight cycle in healthy men. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Jul 9. doi: 10.1038/ejcn.2014.132. [Epub ahead of print]

Kovner I, Taicher GZ, Mitchell AD. Calibration and validation of EchoMRI™ whole body composition analysis based on chemical analysis of piglets, in comparison with the same for DXA. *Int J Body Compos Res* 2010;8(1):17-29.

Lagerpusch M, Enderle J, Eggeling B, Braun W, Johannsen M, Pape D, Müller MJ, Bosy-Westphal A. Carbohydrate quality and quantity affect glucose and lipid metabolism during weight regain in healthy men. *J Nutr*. 2013;143(10):1593-601. (A)

Lagerpusch M, Enderle J, Later W, Eggeling B, Pape D, Müller MJ, Bosy-Westphal A. Impact of glycaemic index and dietary fibre on insulin sensitivity during the refeeding phase of a weight cycle in young healthy men. *Br J Nutr*. 2013;109(9):1606-16. (B)

Lohman TG, Harris M, Teixeira PJ, Weiss L. Assessing body composition and changes in body composition. Another look at Dual-Energy X-ray Absorptiometry. *Ann NY Acad Sci* 2000;904:45-54.

Lohman TG. Assessment of body composition in children. *Pediatr Exerc Sci*. 1989;1:19–30.

Miller CN, Kauffman TG, Cooney PT, Ramseur KR, Brown LM. Comparison of DEXA and QMR for assessing fat and lean body mass in adult rats. *Physiol Behav* 2011;103(1):117-21.

Mitchell AD, Rosebrough RW, Taicher GZ, Kovner I. In vivo measurement of body composition of chickens using quantitative magnetic resonance. *Poult Sci* 2011;90(8):1712-9.

Mitchell AD. Validation of quantitative magnetic resonance body composition analysis for infants using piglet model. *Pediatr Res*. 2011 Apr;69(4):330-5.

Müller MJ, Bosy-Westphal A, Lagerpusch M, Heymsfield SB. Use of balance methods for assessment of short-term changes in body composition. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(4):701-7.

Müller MJ, Bosy-Westphal A, Krawczak M. Genetic studies of common types of obesity: a critique of the current use of phenotypes. *Obes Rev* 2010;11(8):612-8.

Myint KS, Napolitano A, Miller SR, Murgatroyd PR, Elkhawad M, Nunez DJR, Finer N. Quantitative Magnetic Resonance (QMR) for longitudinal evaluation of body composition changes with two dietary regimens. *Obesity* 2010;18:391-396.

Napolitano A, Miller SR, Murgatroyd PR, Coward WA, Wright A, Finer N, De Bruin TW, Bullmore ET, Nunez DJ. Validation of a quantitative magnetic resonance method for measuring human body composition. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(1):191-8.

Nitz WR, Runge VM, Schmeets SH, Faulkner WH, Desai NK. *Praxiskurs MRT. Anleitung zur MRT-Physik über klinische Bildbeispiele.* Thieme, Stuttgart 2007

Nixon JP, Zhang M, Wang C, Kuskowski MA, Novak CM, Levine JA, Billington CJ, Kotz CM. Evaluation of a quantitative magnetic resonance imaging system for whole body composition analysis in rodents. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(8):1652-9.

Pirlich M, Schwenk A, Müller MJ. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungsstatus. *Aktuel Ernähr Med* 2003; 28, Supplement 1: S10±S25.

Schoeller DA, van Santen E, Peterson DW, Dietz W, Jaspán J, Klein PD. Total body water measurement in humans with ¹⁸O and ²H labeled water. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2686–93

Schoeller DA. Hydrometry. In: Roche AF, Heymsfield SB, Lohman TG, eds. *Human body composition.* Champaign, IL: Human Kinetics, 1996:25–44.

Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. In: *Techniques for measuring body composition*, edited by Brozek J and Henschel A. 1961 Washington, DC: National Academy of Sciences, p 223-244.

Skogerboe KJ, Labbé RF, Rettmer RL, Sundquist JP, Gargett AM. Chemiluminescent measurement of total urinary nitrogen for accurate calculation of nitrogen balance. *Clin Chem* 1990;36(5):752-5.

Snyder WS, Cook MJ, Nasset ES, Karhausen LR, Howells GP, Tipton. *Report of the Task Group on Reference Man.* Oxford, United Kingdom: Pergamon Press, 1975.

Suico JG, Coulston AM, Didier R, Taicher GZ, Lyons CN, Womack T, Gaich GM. *Body Composition Analysis Using The Novel Nuclear Quantitative Magnetic Resonance Technology.* The American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics Annual Meeting, March 21-24, 2007, Anaheim, CA.

Swe Myint K, Napolitano A, Miller SR, Murgatroyd PR, Elkhawad M, Nunez DJ, Finer N. Quantitative magnetic resonance (QMR) for longitudinal evaluation of body composition changes with two dietary regimens. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(2):391-6.

Taicher GZ, Tinsley FC, Reiderman A, Heiman ML. Quantitative magnetic resonance (QMR) method for bone and whole-body-composition analysis. *Anal Bioanal Chem* 2003;377(6):990-1002.

Tinsley, FC., Taicher, GZ., Heiman, ML, October 7-10, 2001, Novel NMR technology provides quick and precise body composition measurement of live mice. NAASO 2001 Meeting, Quebec City, Canada.

Tinsley, FC., Taicher, GZ., Heiman, ML. Evaluation of a Quantitative Magnetic Resonance Method for Mouse Whole Body Composition Analysis. *Obes Res.* 2004;12:150–160.

Wang Z, Deurenberg P, Wang W, Pietrobelli A, Baumgartner RN, Heymsfield SB. Hydration of fat-free body mass: review and critique of a classic body-composition constant. *Am J Clin Nutr* 1999;69(5):833-41.

Wells JC, Fewtrell MS, Williams JE, Haroun D, Lawson MS, Cole TJ. Body composition in normal weight, overweight and obese children: matched case-control analyses of total and regional tissue masses, and body composition trends in relation to relative weight. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(10):1506-13.

Wishnofsky M. Caloric equivalents of gained or lost weight. *Metabolism.* 1952;1:554–5.

Wishnofsky M. Caloric equivalents of gained or lost weight. *Am J Clin Nutr.* 1958;6:542–6.

Withers RT, Laforgia J, Heymsfield SB. Critical appraisal of the estimation of body composition via two-, three-, and four compartment models. *Am J Hum Biol* 1999; 11:175-185.

Zanghi BM, Cupp CJ, Pan Y, Tissot-Favre DG, Milgram NW, Nagy TR, Dobson H. Noninvasive measurements of body composition and body water via quantitative magnetic resonance, deuterium water, and dual-energy x-ray absorptiometry in awake and sedated dogs. *Am J Vet Res* 2013;74(5):733-43.

Zanghi BM, Cupp CJ, Pan Y, Tissot-Favre DG, Milgram NW, Nagy TR, Dobson H. Noninvasive measurements of body composition and body water via quantitative magnetic resonance, deuterium water, and dual-energy x-ray absorptiometry in cats. *Am J Vet Res* 2013;74(5):721-32.

8. Anhang

Lebenslauf

Prof. Dr. oec troph Anja Bosy-Westphal * 6.3.1972 in Kiel

Privat: Olshausenstraße 5, 24118 Kiel

Dienstlich: Institut für Ernährungsmedizin 180c, Fruhwirthstraße 12, 70599 Stuttgart

Anja.Bosy-Westphal@uni-hohenheim.de

- 1992-96 Studium der Ökotrophologie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.
Studienschwerpunkt: Ernährungswissenschaft
- 1992-95 Schwesternhelferin im Städtischen Krankenhaus Kiel
- 1993-96 Hilfwissenschaftlerin am Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde,
Leitung von Sensorikkursen für Studenten
- 1993 ERASMUS-Auslandssemester an der University of Cork in Ireland,
(Department of Nutrition and Food Chemistry).
- 1996 Diplomarbeit „Homocysteine: laboratory analysis and impact of nutrition“ Note 1,0
- 1997-2000 Doktorandin bei Prof. Dr. Manfred J Müller am Institut für Humanernährung und
Lebensmittelkunde finanziert durch ein Stipendium der Else Kröner Fresenius
Stiftung. Titel der Dissertation: “Investigations on basal and postprandial metabolism
of homocysteine in patients with liver cirrhosis and after liver transplantation”
Note: summa cum laude, Fakultätspreis für die beste Dissertation
- 2000-2009 Studium Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.
Physikum im Wintersemester 2002.
- 2008 Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Schleswig-Holstein UKSH, Campus Kiel
in der 1. Medizinischen Klinik, der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax-,
Transplantations- und Kinderchirurgie und der Klinik für Diagnostische Radiologie
- 2009 Staatsexamen Note „gut“
- 2011 Ruf auf eine W3-Professur für Angewandte Ernährungswissenschaft an die
Universität Hohenheim in Stuttgart
- 2012 Professorin für Angewandte Ernährungswissenschaft und Diätetik am Institut für
Ernährungsmedizin der Universität Hohenheim in Stuttgart

Forschungsschwerpunkte:

Regulation der Energiebilanz und der Körperzusammensetzung

95 Publikationen in Medline

Mitgliedschaft in Fachgesellschaften: Deutsche Diabetesgesellschaft, Deutsche
Adipositasgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin, International
Society of Body Composition Research, Society of Nutrition and Food Science

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem zweifachen Doktorvater, Prof. Dr. Manfred James Müller. Seine kritische Diskussion hat mir immer geholfen, meine Ergebnisse zu hinterfragen und die Auswertung und Interpretation der Daten zu verbessern. Er ist mir ein großes Vorbild und ein guter Freund. Gemeinsam haben wir einen Großgeräteantrag für das EchoMRI gestellt und hatten schließlich Erfolg. Ich verdanke ihm meine Karriere als Wissenschaftlerin.

Die Studien, auf denen meine Dissertation beruht, erforderten ein großes Team an Mitarbeitern. Für eine hervorragende Teamarbeit danke ich ganz herzlich Dr. Wiebke Braun, Dr. Britta Schautz, Dr. Merit Lagerpusch, Janna Enderle, Dr. Ben Eggeling, Ulrike Preuss und Dr. Maike Johannsen. Ohne Ihren großen und engagierten Einsatz wären diese Studien nicht möglich gewesen. Wir hatten zusammen sehr viel Spaß bei der Arbeit und ich werde diese schöne Zeit nicht vergessen.

Ich bedanke mich bei allen Studienteilnehmern der Querschnittsstudie und vor allem bei den Probanden der sehr aufwändigen Interventionsstudie. Sie haben sich alle mit großer Disziplin an das nicht immer einfache Studienprotokoll gehalten.

Das EchoMRI-Gerät wurde nach Begutachtung unseres Großgeräteantrags der Länder (Art. 143 c GG) durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft bewilligt. Hierfür danke ich der DFG und dem Land Schleswig-Holstein.