

Aus der Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Thomas F. Münte

Energieverbrauch, Alltagsaktivität und Schlaf bei Morbus Parkinson
– eine Quer- und Längsschnittanalyse

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -
vorgelegt von
Laura Anna Kathrin Lokowandt
aus Heidelberg
Lübeck 2021

1. Berichterstatterin/Berichterstatter: Prof. Dr. med. Norbert Brüggemann

2. Berichterstatterin/Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jens Möller

Tag der mündlichen Prüfung: 02.05.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 02.05.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

Zusammenfassung

Immer mehr Menschen weltweit leiden unter neurologischen Erkrankungen. Die Inzidenz und Prävalenz des Morbus Parkinson haben in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Zur Behandlung des Morbus Parkinson existieren verschiedene medikamentöse und nicht medikamentöse Therapieoptionen, darunter auch die tiefe Hirnstimulation (THS) des Nucleus subthalamicus. Im Rahmen des Morbus Parkinson und seiner Therapie können sowohl Unter- als auch Übergewicht auftreten. Eine Zunahme der Körpermasse ist insbesondere nach der tiefen Hirnstimulation beschrieben. Änderungen der Körpermasse sind eine Folge von Energiezufuhr und Energieverbrauch. Letzterer setzt sich aus dem Ruheenergieverbrauch, der postprandialen Thermogenese und dem aktivitätsbezogenen Energieverbrauch zusammen. Der Ruheenergieverbrauch macht mit etwa 70% des Gesamtenergieverbrauchs dessen Hauptanteil aus. Willentlich beeinflussbar – und dadurch von herausragender Bedeutung – ist hingegen nur der aktivitätsbezogene Energieverbrauch, welcher mit Zunahme der körperlichen Aktivität ansteigt. Zahlreiche Determinanten beeinflussen den Energiestoffwechsel, die bedeutendsten darunter sind die Körpermasse, beziehungsweise die fettfreie Masse, das Alter und das Geschlecht. Auch der Schlaf zählt zu den herausragenden Determinanten des Energiestoffwechsels und ist in diesem Zusammenhang besonders interessant, da der Morbus Parkinson vielfach mit Beeinträchtigungen der Schlafdauer und der Schlafqualität einhergeht. Das übergeordnete Ziel dieser Arbeit ist die Erforschung des Energieverbrauchs von Personen mit Morbus Parkinson, sowie die Identifikation möglicher Prädiktoren dieses Energieverbrauchs im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Im Einzelnen sollen Veränderungen des Ruheenergieverbrauchs und des aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs nach der THS erfasst werden, sowie mögliche Prädiktoren dieser Änderung. Ebenfalls erforscht werden sollen die Alltagsaktivität und das Schlafverhalten von Personen mit Morbus Parkinson. Dies erfolgte im Rahmen einer Quer- und Längsschnittanalyse mit drei Studiengruppen: einer THS-Gruppe, einer Parkinson-Kontrollgruppe und einer gesunden Kontrollgruppe über einen Zeitraum von sechs Monaten. Es erfolgten Messungen

des Ruhe- und aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs mittels indirekter Kalorimetrie beziehungsweise mobiler Spiroergometrie, zudem wurde die Herzratenvariabilität erfasst. Außerdem erfolgte die Erfassung der Alltagsaktivität sowie die Analyse der Schlafquantität und -qualität mittels Aktigraphie über sieben Tage.

Im Rahmen dieser Dissertation konnte nach der THS eine deutliche motorische Verbesserung gezeigt werden, ebenso zeigte sich eine Zunahme der Körpermasse und der Fettmasse nach der THS. Es fanden sich kaum Unterschiede zwischen der THS-Gruppe und den Kontrollgruppen bezüglich des Ruhe- und aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs. Bei der im Rahmen dieser Arbeit vorgenommenen Analyse der Herzratenvariabilität zeigten sich bei den Probanden der THS-Gruppe Veränderungen im Sinne einer postoperativen Zunahme der parasympathischen Aktivität. Darüber hinaus zeigte sich eine besonders ausgeprägte, bisher noch nicht beschriebene Änderung im Bewegungsverhalten der Probanden in der THS-Gruppe im Sinne einer deutlichen Reduktion der Alltagsaktivität nach der THS. Die Analyse des Schlafverhaltens ergab das Bild einer reduzierten Schlafqualität und -quantität bei den an Parkinson erkrankten Probanden. In der Längsschnittstudie zeigte sich zudem in der THS-Gruppe eine Veränderung im Sinne einer Verlängerung der Schlafdauer. Die THS scheint also die Schlafdauer und auch eventuell auch die Schlafqualität positiv zu beeinflussen. Im Wesentlichen zeigt diese Arbeit eine ausgeprägte Reduktion der Alltagsaktivität nach der THS. Diese könnte eine entscheidende Rolle bei der nach THS auftretenden Zunahme der Körpermasse spielen. Körperliche Aktivität hat sich bei der Behandlung des Morbus Parkinson als wichtige Therapiesäule erwiesen und geht nicht nur mit einer Verbesserung motorischer Symptome einher, sondern führt darüber hinaus auch zu einer Steigerung des Wohlbefindens und der Kognition. Zudem ist ein höheres Ausmaß an körperlicher Aktivität im höheren Lebensalter generell mit einer verringerten Mortalität assoziiert. Es deuten sich also durch die deutlich verringerte körperliche Aktivität der Probanden nach der THS mittel- und langfristig negative gesundheitliche Folgen für Personen, die eine THS erhalten, an. Perspektivisch erscheinen diesbezüglich Präventionsprogramme vielversprechend, die sich auf einen sportlich aktiven Lebensstil fokussieren.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	II
Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	X
Formelverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XI
Einleitung	- 1 -
Morbus Parkinson	- 1 -
Epidemiologie	- 1 -
Symptomatik	- 2 -
Pathogenese	- 4 -
Medikamentöse Therapieverfahren	- 8 -
Chirurgische Therapieverfahren	- 9 -
Grundlagen des Stoffwechsels	- 11 -
Energiehomöostase	- 11 -
Gewichtsveränderungen und Schlaf	- 12 -
Stoffwechsel bei Morbus Parkinson	- 13 -
Dopamin und Lokomotion	- 13 -
Morbus Parkinson und Gastrointestinaltrakt	- 14 -
Morbus Parkinson und Fettgewebe	- 15 -
Gewichtsveränderungen bei Morbus Parkinson	- 16 -
Zielsetzung der Doktorarbeit	- 17 -
Material und Methoden	- 19 -
Studiendesign	- 19 -
THS: Indikationsstellung und Durchführung	- 21 -
Ablauf der einzelnen Messtage	- 21 -

Parameter _____	- 25 -
Charakteristik der Studienpopulation _____	- 25 -
Bestimmung der Körperzusammensetzung _____	- 27 -
Ruheenergieverbrauch und aktivitätsbezogener Energieverbrauch _____	- 27 -
Herzfrequenz und sympathovagale Aktivität _____	- 29 -
Körperliche Aktivität und Schlaf unter Alltagsbedingungen _____	- 30 -
Elektrodenrekonstruktion und Volumen des aktivierten Gewebes _____	- 32 -
Statistik _____	- 33 -
Ergebnisse _____	- 34 -
Charakteristik der Studienpopulation _____	- 34 -
Veränderungen der Körperzusammensetzung _____	- 36 -
Veränderungen in MDS-UPDRS, Levodopaäquivalenzdosis und BDI-II _	- 38 -
Ruheenergieverbrauch und aktivitätsbezogener Energieverbrauch _____	- 41 -
Der Ruheenergieverbrauch _____	- 41 -
Der aktivitätsbezogene Energieverbrauch _____	- 46 -
Herzfrequenz und sympathovagale Aktivität _____	- 55 -
Körperliche Aktivität und Schlaf unter Alltagsbedingungen _____	- 61 -
VTA und Aktigraphie _____	- 70 -
Diskussion _____	- 71 -
Ruheenergieverbrauch und aktivitätsbezogener Energieverbrauch _____	- 72 -
Herzratenvariabilität _____	- 73 -
Aktigraphie _____	- 74 -
Schlaf _____	- 75 -
VTA und Aktigraphie _____	- 76 -
Überlegungen zu der Bewertung der Gewichtszunahme nach THS _____	- 77 -
Limitationen und Stärken der Studie _____	- 80 -
Ausblick _____	- 81 -
Literaturverzeichnis _____	- 82 -

Appendix	XI
Stellungnahme der Ethik-Kommission	XI
Einverständniserklärung zur Abbildung	XII
Fragebögen	XIII
Längsschnittanalyse des Schlafverhaltens	XVI
Danksagung	XIX
Übersicht wissenschaftlicher Publikationen, Präsentationen und Poster	XX
Eidesstattliche Erklärung	XXV

Abkürzungsverzeichnis

% HF max. Gehen	Verhältnis der mittleren Herzfrequenz zur maximalen Herzfrequenz beim Gehen als Prozentzahl
6-OHDA	6-Hydroxydopamin
AC-6T	Mittelwert der Activity Counts über 6 Tage
AC-WE	Mittelwert der Activity Counts des Wochenendes
AC-WT	Mittelwert der Activity Counts der Wochentage
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AveIBI	Mittleres Interbeat-Intervall
BDI-II	Becks-Depressions-Inventar II
BIS/BAS	Behavioral Inhibition System/ Behavioral Approach System-Fragebogens
BMI	Body mass index
CBBM	<i>Center of Brain, Behavior and Metabolism</i>
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DALY	<i>Disability-adjusted life years</i>
EDEQ	Eating Disorder Examination Questionnaires
EHl	Edinburgh-Handedness-Inventory
ESS	Epworth Schläfrigkeitsskala
FFM	Fettfreie Masse
FM	Fettmasse
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GGT	Gammaglutamyltransferase
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin A1
HDL	High density lipoproteine
HF	High Frequency Power
Hz	Hertz
IAPP	Insel-Amyloid-Polypeptid
INR	International normalized ratio

KON-Gruppe	Studiengruppe mit nicht an Parkinson erkrankten Kontrollpersonen
L-DOPA	L-Dihydroxyphenylalanin
LDL	Low density lipoproteine
LF	Low Frequency Power
LF/HF	Quotient der sympathovagalen Balance
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
MDS-UPDRS	<i>Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
min	Minute(n)
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PD-Gesamt	Zusammengefasste Gruppe aller an Parkinson erkrankten Personen (also THS-Gruppe und PD-KON-Gruppe)
PD-KON-Gruppe	Studiengruppe der Probanden mit Morbus Parkinson, welche pharmakologisch therapiert wurden
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Skala
PFS	Power of Food Skala
PrP ^C	physiologisches Prionprotein
PrP ^{Sc}	pathologisches Prionprotein
Q	Wärme
REM	Rapid-Eye-Movement
RMSSD	Quadratwurzel der Summe der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen
RQ	Respiratorischer Quotient
SDRR	Standardabweichung aller RR-Zeiten einer Messperiode
SEM	Standardfehler des Mittelwertes

STN	Nucleus subthalamicus
T ₀	initialer Messtermin
T _{3M}	Messtermin nach 3 Monaten
T _{6M}	Messtermin nach 6 Monaten
T _{12M}	Messtermin nach 12 Monaten
THS	Tiefe Hirnstimulation
THS-Gruppe	Studiengruppe der Probanden mit Morbus Parkinson, welche eine tiefe Hirnstimulation erhielten
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
U	innere Energie
$\dot{V}CO_2$	Kohlenstoffdioxid (CO ₂)-Abgabe in ml/min
$\dot{V}O_2$	Sauerstoffaufnahme in ml/min
$\dot{V}O_2/KM$	Sauerstoffaufnahme in Ruhe im Verhältnis zur Körpermasse
$\dot{V}O_2/FFM$	Sauerstoffaufnahme in Ruhe im Verhältnis zur fettfreien Masse
$\dot{V}O_2$ Gehen	Sauerstoffaufnahme im Gehen
$\dot{V}O_2$ Gehen/FFM	Sauerstoffaufnahme im Gehen im Verhältnis zur fettfreien Masse
$\dot{V}O_2$ Gehen/KM	Sauerstoffaufnahme im Gehen im Verhältnis zur Körpermasse
$\dot{V}O_2$ Sitzen	Sauerstoffaufnahme im Sitzen
$\dot{V}O_2$ Sitzen/KM	Sauerstoffaufnahme im Sitzen im Verhältnis zur Körpermasse
$\dot{V}O_2$ Sitzen/FFM	Sauerstoffaufnahme im Sitzen im Verhältnis zur fettfreien Masse
VTa	<i>Volume of tissue activated</i> , Volumen des aktivierten Gewebes
W	Arbeit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Tiefe Hirnstimulation des Ncl. subthalamicus. _____	- 10 -
Abbildung 2: Zusammensetzung des Energieverbrauchs. _____	- 12 -
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studienablaufs. _____	- 22 -
Abbildung 4: Tragweise des mobilen Spiro-Ergometers. _____	- 28 -
Abbildung 5: Körperzusammensetzung zu T_0 und T_{6M} . _____	- 37 -
Abbildung 6: Klinische Verbesserung im MDS-UPDRS. _____	- 39 -
Abbildung 7: Klinische Verbesserung in MDS-UPDRS III und IV und Reduktion der Medikation. _____	- 39 -
Abbildung 8: Längsschnittanalyse der Depressivität mittels BDI-II. _____	- 40 -
Abbildung 9: Flow-Chart zur Auswertung des Ruheenergieverbrauchs. _____	- 42 -
Abbildung 10: Flow-Chart zur Auswertung des aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs. _____	- 47 -
Abbildung 11: $\dot{V}O_2$ im Sitzen und Gehen zu T_0 . _____	- 50 -
Abbildung 12: Längsschnittanalyse der $\dot{V}O_2$ im Gehen in Relation zur FFM. _____	- 54 -
Abbildung 13: Flow-Chart zur Auswertung der Herzratenvariabilität. _____	- 56 -
Abbildung 14: Herzratenvariabilität zu T_0 . _____	- 58 -
Abbildung 15: Längsschnittanalyse der Herzratenvariabilität - Teil 1. _____	- 59 -
Abbildung 16: Längsschnittanalyse der Herzratenvariabilität - Teil 2. _____	- 60 -
Abbildung 17: Flow-Chart zur Auswertung der Aktigraphie-Daten. _____	- 62 -
Abbildung 18: Activity Counts zu T_0 . _____	- 63 -
Abbildung 19: Längsschnittanalyse der Activity Counts. _____	- 64 -
Abbildung 20: Querschnittsanalyse des Schlafverhaltens zu T_0 . _____	- 66 -
Abbildung 21: Längsschnittanalyse: Vermutete Schlafzeit. _____	- 68 -
Abbildung 22: Längsschnittanalyse: Tatsächliche Schlafzeit. _____	- 68 -
Abbildung 23: Längsschnittanalyse: Immobiler Minuten. _____	- 69 -
Abbildung 24: Beziehung zwischen $VTA_{\text{normalisiert}}$ des $STN_{\text{assoziativ}}$ und Aktigraphie. _____	- 70 -
Abbildung 25: Einflussfaktoren auf die postoperative Gewichtszunahme nach THS. _____	- 80 -

Formelverzeichnis

Formel 1: Innere Energie. _____	- 11 -
Formel 2: Berechnung des respiratorischen Quotienten. _____	- 28 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: L-DOPA-Äquivalenzdosis-Umrechnungsfaktoren. _____	- 26 -
Tabelle 2: Charakteristik der Studienpopulation zu T ₀ . _____	- 35 -
Tabelle 3: Ruheenergieverbrauch zu T ₀ . _____	- 43 -
Tabelle 4: Längsschnittanalyse des Ruheenergieverbrauchs - Deskriptive Statistik. _____	- 44 -
Tabelle 5: Längsschnittanalyse des Ruheenergieverbrauchs – Statistische Auswertung. _____	- 45 -
Tabelle 6: Aktivitätsbezogener Energieverbrauch zu T ₀ . _____	- 49 -
Tabelle 7: Längsschnittanalyse des aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs - Deskriptive Statistik, Teil 1. _____	- 51 -
Tabelle 8: Längsschnittanalyse des aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs - Deskriptive Statistik, Teil 2. _____	- 52 -
Tabelle 9: Längsschnittanalyse des aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs - Signifikanzen. _____	- 53 -

Einleitung

Morbus Parkinson

Epidemiologie

Neurologische Erkrankungen sind die global häufigste Ursache für Behinderung. Schätzungen zufolge leiden weltweit mehr als 6 Millionen Menschen an Morbus Parkinson ([1]). Allein in Deutschland sind etwa 420.000 Personen an Morbus Parkinson erkrankt ([2]). Durch Morbus Parkinson kommt es weltweit jährlich zu einem Verlust von 3,2 Millionen Lebensjahren nach dem *Disability-adjusted life years* (DALY) Konzept ([3],[4]).

Männer erkranken häufiger an Morbus Parkinson als Frauen. Das Männer-zu-Frauen-Verhältnis ist seit den Neunzigerjahren relativ konstant und liegt bei circa 1,4. Das heißt: Auf sieben betroffene Männer kommen im Schnitt nur fünf betroffene Frauen. Die Ursache hierfür ist noch nicht endgültig geklärt. Eine höhere Exposition gegenüber potentiell toxischen Umweltfaktoren könnte jedoch eine Rolle spielen ([4]). Von 1990 bis 2016 stieg die Prävalenz des Morbus Parkinson um 21,7% weltweit und um 11,5% in Deutschland. Im gleichen Zeitraum stieg das Ausmaß des durch Parkinson verursachten Verlusts an DALY um 12,6% und die Mortalität um 14,5%. Damit ist der Morbus Parkinson unter den neurologischen Erkrankungen diejenige mit der größten Steigerung in Prävalenz, durch sie verursachte Behinderung und Mortalität ([4]).

Die Inzidenz des Morbus Parkinson hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Auch für die kommenden Jahre wird eine weitere Zunahme erwartet. Einige Hochrechnungen gehen von einer nahezu exponentiellen Zunahme aus, sodass schon im Jahr 2040 12,9 Millionen Menschen weltweit betroffen sein könnten ([1]). Allein aus dieser epidemiologischen Datenlage ergibt sich die Notwendigkeit, sich tiefergreifend mit Morbus Parkinson, seinen Ursachen, seinen Folgen und seiner Therapie sowie deren Komplikationen zu beschäftigen.

Symptomatik

„Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.“,

so charakterisiert James Parkinson, die von ihm als Schüttellähmung bezeichnete und später nach ihm benannte Erkrankung Morbus Parkinson in seiner Abhandlung „An Essay on the Shaking Palsy“ von 1817 ([5]).

Heute unterscheidet man die Symptome des Morbus Parkinson im Allgemeinen in motorische und nicht-motorische Symptome.

Gemäß der Konsensuskriterien der *Movement Disorder Society* sind die Kardinalsymptome des Morbus Parkinson Rigor, Ruhetremor und Bradykinese. Der Rigor beschreibt eine geschwindigkeitsunabhängige Erhöhung des Muskeltonus mit einem erhöhten Widerstand bei passiver Bewegung. Es wird zwischen dem axialen Rigor, der am Nacken und Rumpf untersucht wird, und dem Extremitätenrigor unterschieden, welcher an Armen und Beinen geprüft wird. Der Ruhetremor hat typischerweise eine Frequenz von 4-6 Hertz (Hz) und wird bei der Bewegungsinitiierung unterdrückt, kann nach kurzer Zeit jedoch in Form eines Haltetremors wieder einsetzen. Die Bradykinese ist definiert als die Verlangsamung der Bewegung sowie einem Dekrement der Geschwindigkeit oder der Amplitude ([6]).

Zu den Sonderformen der Bradykinese gehört unter anderem die Hypomimie bis hin zu einem Maskengesicht, welches im sozialen Umgang zur Stigmatisierung führen und somit sehr einschränkend sein kann. Ebenso kann die Bradykinese zu einer Hypophonie mit einer Verminderung der Stimmelmelodie sowie einer leisen und undeutlichen Stimme führen. Auch kann es zu Veränderungen der Handschrift kommen, im Sinne einer Mikrographie. Dies kann die Betroffenen in ihrem Alltag ebenso wie eine Verschlechterung feinmotorischer Fähigkeiten deutlich einschränken ([7], [8]).

Besonders eindrücklich ist die bei Morbus Parkinson vorliegende Haltung und das Gangbild, welches schon durch James Parkinson beschrieben wurde. Charakteristisch ist eine gebeugte Haltung nach vorne und teilweise zu einer

Körperseite hin, welche bei schwer betroffenen Personen auch willentlich nicht korrigiert werden kann. Beim Morbus Parkinson ist das Gangbild im Sinne eines kleinschrittigen Gangbildes mit vermindertem Armschwung sowie einer erhöhten Anzahl an Wendeschritten gekennzeichnet. Bei einigen Betroffenen kommt es auch zu Blockaden beim Gehen, insbesondere im Sinne einer Starthemmung, beim Durchschreiten von Türen oder engen Gängen sowie beim Wenden ([5], [7]).

Beim Morbus Parkinson kommt es darüber hinaus im längeren Krankheitsverlauf zu einem Verlust der Stellreflexe. Dies führt zu einer zunehmenden posturalen Instabilität, bei der die betroffene Person nach einem plötzlichen Verlagern des Körperschwerpunktes nicht mehr in der Lage ist, das Gleichgewicht wieder zu erlangen ([7]–[9]).

Neben den motorischen Symptomen des Morbus Parkinson existieren auch zahlreiche nicht-motorische Symptome, welche zum Teil schon Jahre vor den ersten motorischen Symptomen auftreten können.

Zu diesen frühen nicht-motorischen Symptomen gehört unter anderem ein verminderter Geruchssinn, welcher zum Teil schon Jahrzehnte vor den ersten motorischen Symptomen auftreten kann. Bis zu 90% der an Morbus Parkinson erkrankten Personen haben einen solchen eingeschränkten Geruchssinn. Der Verlust des Geruchssinns ist jedoch nicht spezifisch für den Morbus Parkinson, sondern tritt auch bei anderen Synukleinopathien wie der Demenz vom Lewy-Körper-Typ auf ([10]). Auch Schlafstörungen gehören zu den frühen und häufigen nicht-motorischen Symptomen des Morbus Parkinson. Bis zu 80% der Erkrankten leiden an Durchschlafstörungen. Zu den weiteren mit Morbus Parkinson assoziierten Schlafstörungen gehört die Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf-Verhaltensstörung, welche schon früh im Verlauf des Morbus Parkinson - noch vor den motorischen Symptomen - auftreten kann und bis zu der Hälfte der an Morbus Parkinson Erkrankten betrifft, darüber hinaus aber auch das Restless-legs-Syndrom, sehr lebhafte Träume und eine exzessive Tagesmüdigkeit ([11]). Ein weiteres häufiges Symptom sind Schmerzen, unter denen 30% bis 85% der Patienten leiden. Zu den bei Morbus Parkinson am häufigsten auftretenden Schmerzarten gehören unter anderem muskuloskelettale Schmerzen, radikuläre Schmerzen und dyston bedingte Schmerzen ([12]). Im Rahmen des Morbus Parkinson kommt es regelhaft

auch zu vegetativen Symptomen, unter anderem zu orthostatischer Hypotonie, sexuellen Funktionsstörungen oder zu Urininkontinenz. Im Gegensatz zu den oben genannten frühen nicht-motorischen Symptomen treten diese vegetativen Symptome meist eher im späteren Verlauf der Erkrankung auf. Es existieren auch vielfältige gastrointestinale Symptome des Morbus Parkinson, die die Lebensqualität häufig stark einschränken. Zu diesen gastrointestinalen Symptomen gehören unter anderem ein vermehrter Speichelfluss, Schluckstörungen und Veränderungen des Geschmacksinnes. Ein für die betroffenen Personen oft besonders belastendes gastrointestinales Symptom ist die verminderte Darmmotilität, welche zu einer Obstipation führt. Die Obstipation tritt häufig schon Jahre vor der Diagnosestellung auf ([10]). Zu den nicht-motorischen Symptomen gehören auch eine Reihe von neuropsychiatrischen Symptomen. Diese unterliegen einer starken Korrelation mit Pflegebedürftigkeit und Mortalität. Zu den neuropsychiatrischen Symptomen des Morbus Parkinson gehören die Depression, welche bei zehn bis 45% der Erkrankten vorliegt, Angststörungen und Apathie. Es treten auch psychotische Symptome auf, am häufigsten visuelle Halluzinationen, welche bei bis zu 40% der an Morbus Parkinson Erkrankten im Verlauf der Erkrankung in der Regel als Folge der Medikation auftreten, ähnlich häufig kommt es im Verlauf der Morbus Parkinson Erkrankung zu kognitiven Beeinträchtigungen bis hin zu einer Demenz ([10]).

Pathogenese

Die genaue Pathogenese des Morbus Parkinson ist nicht vollständig geklärt. Es kommt zur Degeneration von Neuronen, vor allem in der Substantia nigra pars compacta, aber auch in anderen Hirnregionen und im peripheren Nervensystem. In den degenerierten Nervenzellen finden sich Lewy-Körper und Lewy-Neuriten, welche alpha-Synuklein enthalten. In einer Reihe von Autopsie-Studien konnte festgestellt werden, dass es mit fortschreitender Krankheitsdauer zu einer Zunahme der Hirnregionen kommt, in denen sich Lewy-Körper finden ([13]). Das Fortschreiten der alpha-Synuklein-Pathologie lässt sich in verschiedene – von Braak beschriebene – Stadien einteilen:

Im Bereich des zentralen Nervensystems sind zunächst der Nucleus dorsalis nervi vagi und der Bulbus olfactorius betroffen. Dann finden sich auch in den Raphe-Kernen und im Locus coeruleus pathologische alpha-Synukleinablagerungen. Im dritten Stadium lassen sich Lewy-Körper in den dopaminergen Neuronen der Substantia nigra pars compacta, im cholinergen Nucleus basalis Meynert und in der Amygdala finden. Im vierten Stadium sind auch der Hippocampus und der temporale Mesocortex betroffen. In den Stadien fünf und sechs kommt es schließlich zu einer Ausbreitung in höheren Hirnregionen, wie präfrontalen Hirnregionen, dem primär sensorischen und dem Motorkortex ([14]).

Aktuell wird vor allem ein prionen-ähnlicher Propagationsmechanismus diskutiert. Bei Prionenerkrankungen konvertiert physiologisches Prionprotein (PrP^{C}) zu der pathologischen Form PrP^{Sc} . Hierbei handelt es sich um eine unlösliche Betafaltblattstruktur, die nicht von Proteasen abgebaut werden kann. Die verschiedenen Prionenerkrankungen entstehen durch unterschiedliche Konformationen des PrP^{Sc} . Diese unterschiedlichen Konformationen führen zu unterschiedlichen Befallsmustern im Gehirn und somit zu den unterschiedlichen Phänotypen der einzelnen Prionenerkrankungen. Alpha-Synuklein kann ebenfalls in verschiedenen chemischen Strukturen vorliegen:

Es kann ungefaltet vorliegen, aber auch als alpha-Helix, welche vor allem in Membranen vorkommt. Ungefaltetes alpha-Synuklein kann sich zu beta-Faltblattstrukturen zusammenlagern. Aus solchen beta-Faltblatt-Multimeren bestehen dann die alpha-Synuklein-Fibrillen, welche die Lewy-Körper und Lewy-Fibrillen ausmachen. Alpha-Synuklein-Fibrillen können physiologisch gefaltetes alpha-Synuklein rekrutieren, sodass dieses ebenfalls in der pathologischen Form vorliegt. Dieses pathologische alpha-Synuklein könnte eventuell mit einem Ursprung im gastrointestinalen System Nervenzellen retrograd entlang neuronaler Bahnen in oben beschriebener Reihenfolge erfassen. Unklar bleibt allerdings, wodurch es zu einer Fehlfaltung von alpha-Synuklein kommt. In einigen seltenen Fällen liegt eine Mutation im alpha-Synuklein-Gen *SNCA* vor ([13]). In der Regel handelt es sich jedoch um eine komplex-genetische Erkrankung. In genomweiten Assoziationsstudien konnten verschiedene genetische Risikofaktoren identifiziert werden, welche zu polygenetischen Risikoscores kombiniert werden können. Diese

Risikoscores korrelieren mit dem Risiko einer Parkinson-Erkrankung ([15], [16]). In bis zu 10% der Fälle liegt dem Morbus Parkinson jedoch eine monogene Vererbung zugrunde. Es wurden eine Reihe von monogenen Varianten identifiziert, unter anderem in folgenden Genen: *LRRK2*, *VPS35*, *Parkin*, *PINK1* und *DJ1* aber auch im oben bereits erwähnten *SNCA*-Gen. *LRRK2*, *VPS35* und *SNCA* unterliegen einem autosomal-dominanten Vererbungsmuster, wobei die Penetranz deutlich reduziert sein kann. Die anderen oben genannten Gene sind mit einem autosomal-rezessiven Erbgang assoziiert ([17]).

Die häufigsten mit Morbus Parkinson in Zusammenhang auftretenden Veränderungen sind jedoch Varianten im *GBA*-Gen, welches für die Glucocerebrosidase codiert. Dabei handelt es sich um ein lysosomales Enzym, das für den Glucosylceramidmetabolismus von Bedeutung ist ([18]). Klassischerweise sind *GBA*-Mutationen beim Morbus Gaucher zu finden, einer genetisch bedingten Systemerkrankung, die in variablem Umfang auch das zentrale Nervensystem betreffen kann. Vor einigen Jahren konnte jedoch auch ein gehäuftes Auftreten von *GBA*-Varianten bei Personen mit Morbus Parkinson beobachtet werden: zum einen bei Personen, welche zudem an einem Morbus Gaucher litten, aber auch bei ansonsten asymptomatischen Mutationsträgern. Zu dem Zusammenhang zwischen *GBA*-Variationen und Morbus Parkinson wurde in den letzten Jahren umfangreich geforscht und Hypothesen formuliert. So scheint beim Morbus Parkinson die eingeschränkte lysosomale Funktion, die Aggregation von alpha-Synuklein zu begünstigen ([19], [20]). Es wurden verschiedene Risikofaktoren identifiziert, deren Vorliegen mit der Wahrscheinlichkeit einer Morbus Parkinson Erkrankung korreliert. Ein hohes Lebensalter ist der größte Risikofaktor. Leiden bei den über 60-Jährigen circa 1 % an Morbus Parkinson, so sind es bei den über 85-Jährigen schon 5 % ([21]). Pestizide scheinen ebenfalls ein Risikofaktor zu sein ([22]). Es konnten jedoch auch einige protektive Faktoren identifiziert werden. Zu diesen protektiven Faktoren gehören das Zigarettenrauchen, ebenso wie der Konsum von Kaffee, Bluthochdruck und die Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika ([22]–[24]). Auch wird über einen protektiven Effekt von Östrogen diskutiert, welcher erklären würde, dass Frauen ein mit Männern verglichen signifikant geringeres Erkrankungsrisiko haben ([25]). Darüber hinaus existieren einige interessante Assoziationen. So

haben beispielsweise Personen, die eine Appendektomie oder Tonsillektomie erhalten haben, ein geringeres Risiko im Laufe ihres Lebens an einem Morbus Parkinson zu erkranken als Personen, deren Appendix beziehungsweise deren Tonsillen nicht entfernt wurde ([26]).

Es existieren auch Korrelationen zwischen Diabetes mellitus und Morbus Parkinson. So haben Personen mit Diabetes mellitus ein - mit einer Hazard-Ratio von 3,81 - erhöhtes Risiko, an einem Morbus Parkinson zu erkranken. Darüber hinaus konnte bei Personen mit Morbus Parkinson eine erhöhte periphere und zentrale Insulinresistenz festgestellt werden, wobei allerdings aktuell unklar ist, ob eine erhöhte Insulinresistenz im Gehirn zur Entstehung eines Morbus Parkinson beiträgt oder der Morbus Parkinson zu einer Insulinresistenz im Gehirn führt. In diesem Zusammenhang ebenfalls interessant sind die Zusammenhänge zwischen Body-Mass-Index (BMI) und Morbus Parkinson. Der BMI korreliert invers mit dem Risiko an einem Morbus Parkinson zu erkranken. Untergewichtige Personen haben ein besonders hohes Risiko an einem Morbus Parkinson zu erkranken, Personen mit Übergewicht oder Adipositas dagegen ein geringeres Risiko ([27]-[28]). Dies scheint auf den ersten Blick der Assoziation zwischen Morbus Parkinson und Diabetes mellitus zu widersprechen, da die meisten Menschen mit Diabetes mellitus übergewichtig oder adipös sind. Eine mögliche Erklärung für diesen scheinbaren Widerspruch könnte in den Insulinspiegeln liegen ([28]). Ein Großteil des Insulins im Gehirn wird peripher produziert und gelangt über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn. Somit führt ein hohes peripheres Insulinlevel zu einem hohen Insulinspiegel im Gehirn, welcher wiederum vorteilhaft für Insulinsignalwege im Gehirn und nachfolgende neuroprotektive Kaskaden sein könnte. Personen mit einem niedrigen BMI haben in der Regel einen niedrigeren Insulinspiegel als Personen mit einem hohen BMI. ([28]-[31]). Jedoch gibt es Hinweise, dass eine langfristige Hyperinsulinämie und Adipositas zu einer Beeinträchtigung des Transports über die Blut-Hirn-Schranke führen könnte ([30]). Darüber hinaus scheint ein höherer HbA1c-Wert mit einem höheren Ausmaß an Neurodegeneration einherzugehen ([31]). Für den Diabetes mellitus Typ 2 wird wie für den Morbus Parkinson eine prionen-ähnliche Pathogenese diskutiert. Bei Diabetes mellitus Typ 2 findet sich abnormes Insel-Amyloid-Polypeptid (IAPP), dieses kann mit alpha-Synuklein

interagieren und so zu einer vermehrten Aggregation von alpha-Synuklein führen ([32]).

Medikamentöse Therapieverfahren

Die Therapie des Morbus Parkinson verfolgt einen symptomatischen Ansatz. Sie lässt sich in medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen einteilen. Eine kurative Therapie ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht vorhanden ([33], [34]).

Die Leitsubstanz der medikamentösen Therapie ist L-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA), eine Aminosäure, welche im Körper mit Hilfe der DOPA-Decarboxylase in Dopamin umgewandelt wird. Durch die Substitution von L-DOPA kann der, durch den Verlust von dopaminergen Neuronen der Substantia nigra bedingte Dopaminmangel im Striatum teilweise ausgeglichen werden. Dies führt insbesondere zu einem Rückgang der motorischen Negativsymptome, also in erster Linie Rigor und Bradykinese. Positivsymptome wie der Tremor sprechen ebenso wie nicht-motorische Symptome meist schlechter auf die dopaminerge Medikation an. Im Verlauf einer langjährigen Therapie mit L-DOPA kann es zu schweren Nebenwirkungen wie Wirkungsfluktuationen und Peak-Dose-Dyskinesien kommen ([8], [33], [34]). Viele Jahre wurde daher eine potenziell neurotoxische Wirkung von L-DOPA spekuliert und versucht den Einsatz dieses Wirkstoffes, insbesondere bei jüngeren Patienten, hinauszuzögern. Neuere Studien kamen hingegen zu dem Fazit, dass L-DOPA nicht neurotoxisch ist und eventuell sogar neuroprotektiv wirken kann ([34], [35]). Um eine Umwandlung von L-DOPA zu Dopamin und den damit verbundenen Wirkverlust im zentralen Nervensystem sowie die entsprechenden Nebenwirkungen wie beispielsweise Übelkeit zu vermeiden, wird L-DOPA in der Regel mit einem peripheren Decarboxylasehemmer wie Benserazid oder Carbidopa kombiniert ([33], [34]).

Neben L-DOPA existieren eine Reihe von weiteren Medikamentengruppen, die einen ähnlichen Wirkansatz verfolgen. Dopaminagonisten wie Pramipexol oder Rotigotin wirken ebenfalls an striatalen Dopaminrezeptoren. Ihr Einsatz ist durch im Vergleich zu L-DOPA häufiger auftretende Nebenwirkungen eingeschränkt. In diesem Zusammenhang sind insbesondere die unter Dopaminagonisten

auftretenden Impulskontrollstörungen, wie beispielsweise Kaufsucht, Spielsucht, Hypersexualität oder Essstörungen zu nennen. Daneben existieren Medikamente, wie die Monoaminoxidase-B (MAO-B)- und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Inhibitoren, die einen Abbau von Dopamin verzögern und damit die Wirkdauer von L-DOPA verlängern. Darüber hinaus kommen noch N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Antagonisten und Anticholinergika zum Einsatz, deren Gebrauch sich auf einige besondere Indikationen beschränkt. Für die meisten Parkinson-Medikamente existieren zahlreiche Darreichungsformen. Das Spektrum reicht von schnell wirksamen löslichen Tabletten über Tabletten mit retardierter Wirkstofffreisetzung bis hin zu kontinuierlicher Wirkstofffreisetzung über Pflaster oder subkutaner oder duodенaler Pumpen-Applikation ([8], [33], [34]).

Chirurgische Therapieverfahren

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien gelingt eine optimale medikamentöse Therapieeinstellung trotz Medikamentenkombinationen und verschiedenen Galeniken oftmals nicht mehr zufriedenstellend, so dass Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien in den Vordergrund treten ([34]).

In solchen Situationen kann eine operative Therapie im Sinne einer tiefen Hirnstimulation (THS) erwogen werden (Abbildung 1). Die THS hat sich in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zu einem etablierten Therapieverfahren entwickelt ([36]). Prinzipiell können bei der THS zur Therapie des Morbus Parkinson verschiedene Hirnregionen – der Nucleus subthalamicus (STN), der Globus pallidus internus, der Nucleus ventralis intermedius des Thalamus und der Nucleus pedunculopontinus – stimuliert werden. In den letzten Jahren hat sich jedoch zunehmend die Stimulation des STN durchgesetzt (Abbildung 1, die Abbildung wurde von der Autorin dieser Arbeit angefertigt). Diese erzielt gute motorische Ergebnisse und ermöglicht zudem oftmals eine Reduktion der dopaminergen Medikation. Die Indikationen einer THS sind medizinisch nicht beherrschbare Fluktuationen und Dyskinesien, ein therapie-resistenter Tremor sowie nicht tolerierbare Medikamentennebenwirkungen. Darüber hinaus dürfen die Patienten keine schwerwiegenden psychischen oder somatischen Komorbiditäten, insbesondere keine Demenz und keine neurochirurgischen Kontraindikationen

haben und müssen im L-DOPA-Test – mit Ausnahme des Tremors – ein gutes Ansprechen zeigen. Zu den möglichen Nebenwirkungen der THS gehören neben dem Risiko eines invasiven Eingriffes – die Mortalität der Operation liegt bei 0,12 - 0,4%, das Risiko für permanente Folgeschäden liegt bei ungefähr 1% - auch Nebenwirkungen durch die Reduktion der dopaminergen Medikation, insbesondere postoperative Apathie und Depression. Darüber hinaus kann es zu Einschränkungen des Arbeitsgedächtnisses und der Wortflüssigkeit kommen ([33]).

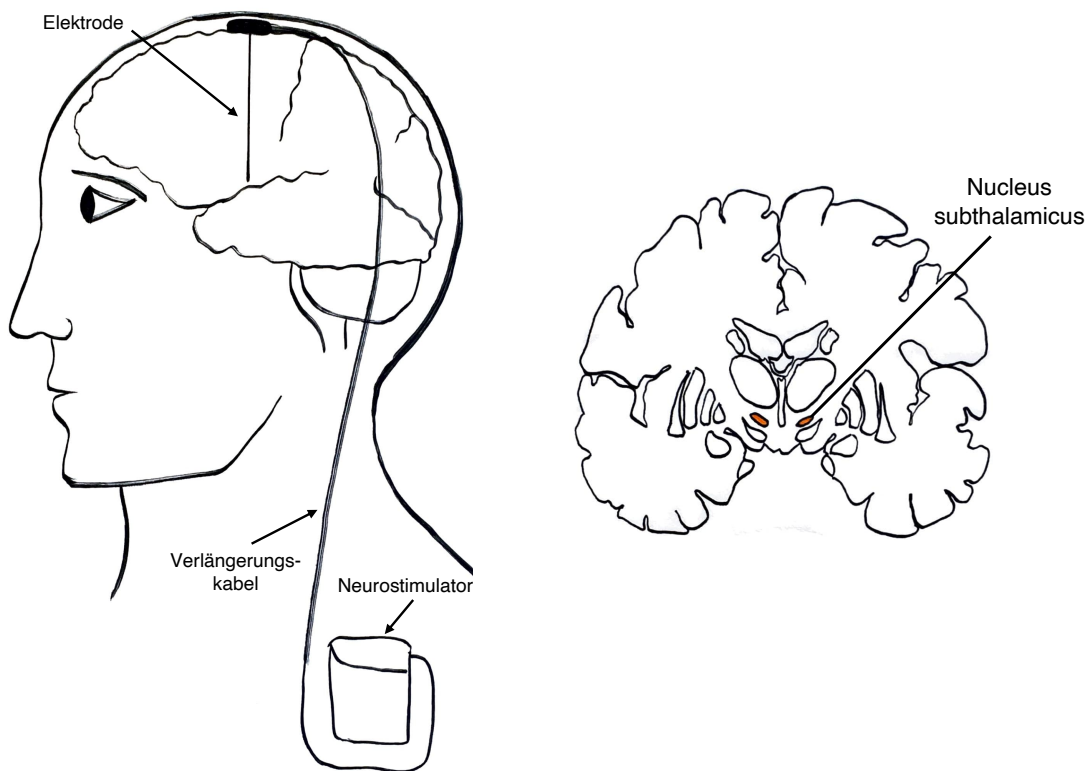


Abbildung 1: Die Tiefe Hirnstimulation des Ncl. subthalamicus.

Die Abbildung wurde von der Autorin dieser Arbeit angefertigt.

Neben der medikamentösen und operativen Therapie des Morbus Parkinson spielen unterstützende Therapien wie Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie eine bedeutende Rolle, da sie oftmals zu einer deutlichen Besserung der Lebensqualität führen ([33], [37]–[39]).

Grundlagen des Stoffwechsels

Energiehomöostase

„Es ist also stets die Summe der vorhandenen lebendigen und Spannkkräfte constant. In dieser allgemeinsten Form können wir unser Gesetz als das Prinzip von der Erhaltung der Kraft bezeichnen.“ ,

so formulierte Hermann von Helmholtz 1847 den ersten Hauptsatz der Thermodynamik ([40]). Dieser besagt, dass die Summe der Energie in einem geschlossenen System konstant ist, oder mathematisch formuliert ([41]):

$$\Delta U = \Delta Q + \Delta W$$

Formel 1: Innere Energie. U, innere Energie; Q, Wärme; W, Arbeit.

Übertragen auf die menschliche Energiebilanz bedeutet dies, dass sich bei einer ausgeglichenen Energiebilanz Energiezufuhr und Energieverbrauch die Waage halten. In diesem Fall bleibt die Körpermasse konstant. Im Falle einer positiven Energiebilanz wird dementsprechend mehr Energie zugeführt als verbraucht. Die Folge ist eine Zunahme der Körpermasse ([42]–[45]). Der Energieverbrauch setzt sich aus dem Ruheenergieverbrauch, der postprandialen Thermogenese und dem aktivitätsbezogenen Energieverbrauch zusammen (Abbildung 2). Diese unterschiedlichen Faktoren machen unterschiedlich große Anteile des Gesamtenergieverbrauchs aus. Der Ruheenergieverbrauch nimmt eine besondere Rolle ein, da er mit ca. 70% des Gesamtenergieverbrauchs dessen Hauptanteil ausmacht. Darüber hinaus ist er, ebenso wie die nahrungsinduzierte Thermogenese, nicht willkürlich beeinflussbar. Lediglich der aktivitätsbezogene Energieverbrauch ist willentlich modulierbar. Die wichtigsten Determinanten des Energiestoffwechsels sind die Körpermasse, beziehungsweise die fettfreie Masse (FFM), das Alter und das Geschlecht ([46]). Ebenso eine entscheidende Rolle spielen Hormone, wie beispielsweise Schilddrüsenhormone oder Sexualhormone, aber auch die Zusammensetzung der FFM sowie die Verteilung der Fettmasse (FM) wie auch die Aktivität des sympathischen Nervensystems ([47], [48]).

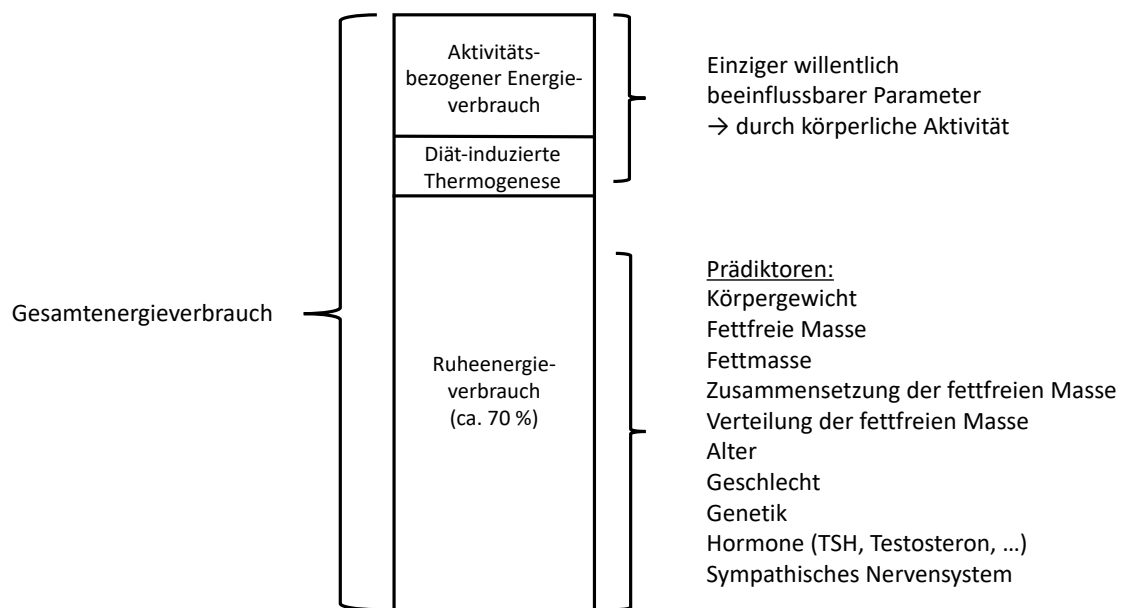


Abbildung 2: Zusammensetzung des Energieverbrauchs.

Gewichtsveränderungen und Schlaf

Schlafstörungen gehen mit einem erhöhten Risiko für zahlreiche Erkrankungen einher. In epidemiologischen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen einer reduzierten Schlafdauer und einer Zunahme der Körpermasse festgestellt werden ([49]–[54]). Im Durchschnitt wiesen die Personen mit einer Schlafdauer von über acht Stunden den niedrigsten BMI auf, diejenigen mit einer Schlafdauer von nur vier bis sechs Stunden den höchsten ([53]). Aufgrund des Querschnittsdesigns dieser Studien bleibt jedoch unklar, ob die verringerte Schlafdauer zu der erhöhten Körpermasse beiträgt oder die erhöhte Körpermasse zur Beeinträchtigung des Schlafes und damit zur verringerten Schlafdauer führt ([54]).

In den experimentellen Studien zu diesem Thema zeigte eine Schlafrestriktion unter Laborbedingungen keine signifikanten Veränderungen in Körpermasse und in der FM ([51]). Dies könnte jedoch primär auf die kurzen Studienzeiträume zurückzuführen sein ([51]). In experimentellen Schlafdeprivationsstudien konnten jedoch andere metabolische Veränderungen nachgewiesen werden, welche langfristig mit einer Gewichtszunahme assoziiert sind. So fanden sich unter anderem eine reduzierte Insulinsensitivität sowie eine gestörte Glucosetoleranz ([55]–[57]). Dies zeigte sich bereits bei einer einmaligen Reduktion der Schlafzeit

auf vier Stunden ([57]). Darüber hinaus führte eine partielle Schlafdeprivation auch zu hormonellen Veränderungen, insbesondere des Sättigungssignale vermittelnden Leptins sowie des Hungersignale vermittelnden Ghrelins. Es zeigte sich eine Reduktion der Leptin-Konzentration im Blut und ein Anstieg der Ghrelin-Konzentration ([55], [57]). Zudem konnte in experimentellen Studien gezeigt werden, dass Probanden nach partiellem Schlafentzug hungriger waren und eine stärkere Präferenz für kohlenhydratreiche Speisen zeigten ([55], [57]).

Stoffwechsel bei Morbus Parkinson

Dopamin und Lokomotion

Motorische Aktivität entsteht durch das genau abgestimmte Zusammenspiel verschiedenster neuronaler Strukturen und der Muskulatur. Dabei nimmt das Basalgangliensystem als zentrale Schaltstelle motorischer Impulse eine herausragende Rolle ein. Die Substantia nigra, pars compacta als funktioneller Bestandteil der Basalganglien projiziert dopaminerge Afferenzen in das Striatum ([58]). Dieses verfügt über verschiedene Dopaminrezeptoren (D1 bis D5). Dabei lässt sich zwischen den funktionell am wichtigsten D1-Rezeptoren und D2-Rezeptoren unterscheiden. D1-Rezeptoren wirken über ein stimulierendes G-Protein aktivierend auf die Adenylatcyclase. D2-Rezeptoren sind ebenfalls G-Protein-Rezeptoren, wirken jedoch inhibierend auf die Adenylatcyclase ([59]). Die Rolle des Neurotransmitters Dopamin bei der Lokomotion wurde intensiv untersucht. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Interventionen an erwachsenen Tieren, die zu einer Abnahme der Aktivität des Dopaminsystems führen, wie beispielsweise die medikamentöse Zerstörung mittels 6-Hydroxydopamin-(6-OHDA) oder elektrische Läsionen, in den Tieren zu Hypoaktivität führen ([60]). Ebenso konnte bei D2-Rezeptor-defizienten Mäusen eine verminderte Aktivität sowohl bei der Bewegungsinitiierung, bei der zurückgelegten horizontalen Strecke sowie der Dauer der horizontalen Bewegung beobachtet werden ([61]). Auch für D1-Rezeptor-Knockout-Mäuse konnte eine deutliche Reduktion der Lokomotion gezeigt werden ([62]). Im Gegensatz dazu konnte bei Substanzen, die zu einer gesteigerten Transmission an den dopaminergen Synapsen führen, wie L-DOPA, Apomorphin, D-Amphetamin oder Kokain, eine Steigerung der Bewegung beobachtet werden

([60]). Auch in Versuchen an Primaten konnte eine gesteigerte Lokomotion nach der Gabe von Dopaminagonisten beziehungsweise eine verringerte Lokomotion bei der Gabe von Dopaminantagonisten gezeigt werden ([63]). Diese Beobachtungen aus Tierversuchen decken sich mit Beobachtungen bei verschiedenen Erkrankungen. Primär ist hier natürlich die Dopaminmangelsituation beim Morbus Parkinson und die Hypokinese als eines der Kardinalsymptome der Erkrankung zu erwähnen. Jedoch gibt es eine Reihe weiterer Erkrankungen, bei welchen pathophysiologische Veränderungen im Dopaminsystem diskutiert werden. Hierzu zählen unter anderem das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS), das Tourette-Syndrom und die Schizophrenie. Bei diesen Erkrankungen kommt es unter anderem zu gesteigerter Lokomotion (bei ADHS) oder Bewegungsstereotypen (bei Tourette) ([59]).

Morbus Parkinson und Gastrointestinaltrakt

Zahlreiche nicht-motorische Symptome des Morbus Parkinson sind gastrointestinaler Natur. Diese gastrointestinalen Symptome können zum Teil schon Jahre vor den ersten motorischen Symptomen auftreten ([10]). In den vergangenen Jahren wurden vermehrt Studien durchgeführt, die der Frage nach einer Beteiligung des Magendarmtraktes, insbesondere eines veränderten Mikrobioms, an der Entstehung des Morbus Parkinson nachgehen ([64]–[66]). So wurde bei Personen mit Morbus Parkinson eine deutliche Veränderung der Zusammensetzung der Darmbakterien gefunden. Bei Personen mit Morbus Parkinson findet sich eine im Vergleich zu nicht an Morbus Parkinson erkrankten Personen deutlich verringerte Menge an Prevotellaceae. Auch zeigten sich Unterschiede zwischen den einzelnen Phänotypen des Morbus Parkinsons, Personen mit einem akinetisch-rigiden Phänotyp mit posturaler Instabilität und Gangstörungen hatten im Vergleich zu Personen mit einem Tremor-dominanten Morbus Parkinson deutlich höhere Mengen an Enterobacteriaceae ([64]). In Tiermodellen konnte zudem durch Stuhltransplantationen von an Morbus Parkinson erkrankten Personen bei Mäusen eine motorische Verschlechterung hervorgerufen werden ([65]).

Beim Morbus Parkinson kommt es zu Störungen der gastrointestinalen Motilität. Im Einzelnen kommt es zu Schluckstörungen, welche mit einer erhöhten Aspirationsgefahr einher gehen und somit zu einem erhöhten Risiko für Lungenentzündungen führen. Überdies haben an Morbus Parkinson Erkrankte häufig eine längere Magenentleerungszeit. Dies wirkt sich häufig negativ auf die Resorptionsfähigkeit aus und führt somit zu einer schlechteren Medikamentenaufnahme in den Organismus. Eine Verstärkung der Parkinson-Symptome inklusive der gastrointestinalen Symptome ist die Folge, sodass ein Teufelskreis entsteht ([67]). Leicht resorbierbare Darreichungsformen wie lösliche Tabletten oder eine direkte duodenale Applikation der Medikation mithilfe einer Pumpe sind mögliche Lösungsansätze, um dieses Problem zu umgehen ([68]–[70]). Ein weiteres häufiges gastrointestinales Symptom ist die Obstipationsneigung. Infolge dieser gastrointestinalen Symptome kann es zu Mangelernährung, Gewichtsabnahme und Verlust an Lebensqualität kommen ([67]).

Morbus Parkinson und Fettgewebe

Das menschliche Fettgewebe besteht vorwiegend aus weißem und – in geringerem Anteil – aus braunem Fettgewebe. Weißes Fettgewebe dient vor allem als Energiespeicher, wohingegen braunes Fettgewebe durch zitterfreie Erwärmung zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur beiträgt ([42], [71]). In vitro konnte eine gesteigerte Thermogenese in braunem Fettgewebe sowie eine Zunahme der mitochondrialen Masse durch Dopamin dargestellt werden ([72]). In Tiermodellen konnte bei an Parkinson erkrankten Ratten eine sympathische Aktivierung weißen Fettgewebes nachgewiesen werden. Diese führte zu einer gesteigerten Lipolyse sowie zu einer Hemmung der Ausdifferenzierung von Adipozyten und somit zu einer Abnahme des weißen Fettgewebes ([73]). Ebenso konnte in weiteren Tiermodellen mit an Parkinson erkrankten Ratten eine sympathische Aktivierung des braunen Fettgewebes gezeigt werden, welche zu einer gesteigerten Lipolyse sowie zu einer Abnahme des Fettgewebes führt ([74]). Leider fehlen zum aktuellen Zeitpunkt noch entsprechende Studien beim Menschen, die diese Thematik weiter untersuchen.

Gewichtsveränderungen bei Morbus Parkinson

Verglichen mit nicht an Morbus Parkinson erkrankten Menschen haben Personen mit Morbus Parkinson in der Regel eine geringere Körpermasse ([27],[75]). Jedoch ist nicht nur das Erkrankungsrisiko umso höher, je niedriger der BMI ist, auch im Verlauf der Parkinson Erkrankung kann vielfach eine Gewichtsabnahme beobachtet werden ([76], [77],[78]). Dieser Gewichtsverlust erhöht die Gefahr von Osteoporose, Stürzen und Frakturen und führt somit zu einer Zunahme von Morbidität und Mortalität ([75]). Dabei verlieren die Betroffenen in der Regel mehr FM als FFM ([79]). Mögliche Ursachen, die in diesem Zusammenhang diskutiert werden, sind ein durch motorische Symptome wie Tremor, Rigor und Hyperkinesien bedingter erhöhter Energieverbrauch. Zudem könnte durch feinmotorische Schwierigkeiten und Tremor die Nutzung von Besteck derart erschwert sein, dass es zu einer geringeren Nahrungsaufnahme kommt. Nicht-motorische Symptome wie ein eingeschränkter Geruchssinn, Störungen der gastrointestinalen Motilität, welche mit Völlegefühl und Bauchschmerzen einher gehen können, aber auch Depressionen und kognitive Beeinträchtigungen können ebenfalls zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme beitragen ([75],[78]).

Der Einfluss der dopaminergen Therapie auf die Körpermasse ist noch nicht abschließend geklärt. Unter L-DOPA-Therapie konnte eine Gewichtsabnahme beobachtet werden ([80]). Bei den Dopaminagonisten ist das Bild weniger eindeutig. Einige Studien zeigten keinen Effekt von Dopaminagonisten (im Besonderen Cabergolin und Bromocriptin) auf die Körpermasse ([81], [82]). Für Cabergolin konnte jedoch eine Verbesserung der Glucosetoleranz gezeigt werden ([81]). Andere Studien zeigten eine Gewichtsabnahme unter Dopaminagonisten im Allgemeinen ([80]), beziehungsweise für einzelne Dopaminagonisten wie Cabergolin und Bromocriptin, unter Cabergolin konnte zudem eine Erhöhung des Ruheenergieverbrauchs beobachtet werden ([83]). Bei dieser Studie wurden jedoch Personen mit Hyperprolaktinämie und nicht mit Morbus Parkinson untersucht. Unter dopaminerger Medikation, insbesondere unter Dopaminagonisten, kann es ferner zu Impulskontrollstörungen kommen. Auch diese können sich auf die Körpermasse auswirken. Dies gilt im Besonderen für die Binge-Eating-Störung, welche als

potentielle Nebenwirkung für zahlreiche Dopaminagonisten beschrieben ist und über diesen Mechanismus zu einer Gewichtszunahme führt ([84], [85]).

Neben einer durch Dopaminagonisten ausgelösten Essstörung, birgt auch eine weitere Therapieoption die Gefahr einer Gewichtszunahme: die THS. Es existieren zahlreiche Berichte über eine deutliche Gewichtszunahme bei Personen mit Morbus Parkinson nach einer THS ([86]–[92]). Eine Metaanalyse zeigte eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 5,71 kg beziehungsweise eine Zunahme des BMI um 1,8 kg/m² ([93]). Die meisten Erfahrungen diesbezüglich liegen zur STN-THS vor, es wurden jedoch auch bei der Stimulation des Globus pallidus internus eine Gewichtszunahme beobachtet ([88], [92], [93]). Diese Gewichtszunahme hat potenziell schädliche Effekte für die Patienten. Übergewicht und Adipositas können zu vielfältigen gesundheitlichen Schäden führen, unter anderem zu einem metabolischen Syndrom mit Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Bluthochdruck, einer Hyperurikämie und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Zudem kann es zu orthopädischen Schäden, vor allem an Hüften und Knien kommen ([44], [94]). In den letzten Jahren ist zudem das erhöhte Risiko maligner Erkrankungen bei Übergewicht verstärkt in den Fokus gerückt ([95]). Auch treten psychische Erkrankungen bei Übergewichtigen gehäuft auf ([44],[94]). Diese durch Übergewicht bedingten Gesundheitsschäden könnten die positiven motorischen Effekte der THS zumindest teilweise mindern. Die möglichen Ursachen der Gewichtszunahme nach THS sind jedoch noch unzureichend erforscht.

Zielsetzung der Doktorarbeit

Im Rahmen des Morbus Parkinson und seiner Therapie kann es sowohl zu Gewichtsabnahme als auch zu Gewichtszunahme kommen. Daher ist es elementar die Mechanismen, die hinter diesen Gewichtsveränderungen stehen, zu verstehen, um möglichst effektive Therapieansätze zu entwickeln, sodass gesundheitsgefährdendes Unter- oder Übergewicht – zumindest teilweise – verhindert werden kann.

Das übergeordnete Ziel dieser Arbeit ist die Erforschung des Energieverbrauchs von Personen mit Morbus Parkinson, sowie die Identifikation möglicher Prädiktoren dieses Energieverbrauchs im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Dazu sollen Veränderungen des (I.) Ruheenergieverbrauchs und des (II.) aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs nach der THS erfasst werden, sowie mögliche Prädiktoren dieser Änderung. Dabei werden folgende Hypothesen überprüft:

- I. Der Ruheenergieverbrauch von Personen mit Morbus Parkinson ist höher als der Ruheenergieverbrauch von nicht an Parkinson erkrankten Kontrollpersonen, während die Stimulation des STN zu einer Senkung des Ruheenergieverbrauchs führt.
- II. Personen mit Morbus Parkinson haben einen höheren aktivitätsbezogenen Energieverbrauch als gesunde Kontrollpersonen, während die Stimulation des STN zu einer Senkung des aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs führt.

Ebenfalls erforscht werden sollen die (III.) Alltagsaktivität und das (IV.) Schlafverhalten von Personen mit Morbus Parkinson. Hierbei werden folgende Hypothesen geprüft:

- III. Personen mit Morbus Parkinson zeigen eine erhöhte Alltagsaktivität im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, wobei es bei Personen, die eine THS des STN erhalten, postoperativ zu einer Verminderung der Alltagsaktivität kommt. Bei konservativ behandelten an Morbus Parkinson erkrankten Personen und gesunden Kontrollpersonen bleibt die Alltagsaktivität konstant.
- IV. Bei Personen mit Morbus Parkinson ist die Schlafdauer kürzer und die Schlafqualität geringer im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, wobei es bei Personen, die eine THS des STN erhalten, postoperativ zu einer längeren Schlafdauer sowie zu einer Verbesserung der Schlafqualität kommt.

Material und Methoden

Studiendesign

Die Studie wurde am *Center of Brain, Behavior and Metabolism* (CBBM) in Zusammenarbeit der Klinik für Neurologie (Leitung: Prof. Thomas Münte) und dem Institut für Endokrinologie und Diabetes (Leitung: Prof. Sebastian Schmid und Prof. Jens Mittag) des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck durchgeführt. Diese Arbeit entstand im Rahmen einer Studie, aus der auch die Ph.D.-Arbeit von Julia Steinhardt hervorging. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck bewilligt (AZ17-198). Alle Probanden wurden mündlich und schriftlich aufgeklärt, bevor sie mündlich und schriftlich in die Teilnahme an der Studie einwilligten. Sie hatten zu jedem Zeitpunkt der Studie die Möglichkeit Fragen zu stellen oder ihre weitere Teilnahme an der Studie zu widerrufen. Die Studienteilnehmer erhielten eine Aufwandsentschädigung (insgesamt 225€, 50€ zum ersten Messzeitpunkt (T_0), zum Messzeitpunkt nach sechs Monaten (T_{6M}) und zum Messzeitpunkt nach zwölf Monaten (T_{12M}), 25€ zum Messzeitpunkt nach drei Monaten (T_{3M}) sowie 50€ Bonus bei der Teilnahme an allen vier Terminen).

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive beobachtende Studie mit einem Querschnittsanteil zum Zeitpunkt T_0 und einem Längsschnittanteil zu drei weiteren Zeitpunkten (T_{3M} , T_{6M} und T_{12M}). Es gab drei Studiengruppen:

1. Personen mit Morbus Parkinson, welche sich einer Operation zur THS des STN unterzogen (THS-Gruppe)
2. Personen mit Morbus Parkinson, die eine medikamentöse Therapie erhielten (PD-KON-Gruppe)
3. Personen ohne Morbus Parkinson (KON-Gruppe)

Für die Querschnittsanalysen wurden die beiden Parkinsongruppen zur PD-Gesamt-Gruppe zusammengefasst. In der THS-Gruppe wurden 14 Probanden (8 Männer, 6 Frauen) eingeschlossen, der Altersdurchschnitt in dieser Gruppe lag bei $56,6 \pm 8,4$ Jahren. In die PD-KON-Gruppe wurden 18 Probanden (13 Männer, 5 Frauen, Altersdurchschnitt $57,9 \pm 7,9$ Jahre) und in die KON-Gruppe wurden 25 Probanden (12 Männer, 13 Frauen, Altersdurchschnitt $59,4 \pm 8,0$ Jahre)

eingeschlossen. Ein Matching der beiden Kontrollgruppen für Alter und Geschlecht wurde angestrebt.

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über eine der folgenden Methoden:

- Durch Anschreiben an Personen mit Morbus Parkinson, die bereits an anderen Lübecker Studien teilgenommen hatten, in deren Rahmen sie ihr Einverständnis für eine Kontaktierung bei künftigen Studien gaben.
- Im direkten Gespräch mit Personen mit Morbus Parkinson, die zur Behandlung in der Klinik für Neurologie waren.
- Personen ohne Morbus Parkinson wurden über Aushänge rekrutiert oder meldeten sich als Reaktion auf einen Zeitungsartikel.

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie war für alle Teilnehmer ein Alter von mindestens 18 Jahren. Ein weiteres Einschlusskriterium für die Parkinson-Gruppen war darüber hinaus das Vorliegen eines idiopathischen Parkinsonsyndroms gemäß der *Movement Disorder Society* (MDS)-Kriterien sowie dessen medikamentöse Behandlung, bei Probanden der THS-Gruppe musste zudem die klinische Indikation zur THS bestehen. Die Ausschlusskriterien sind im Folgenden aufgelistet:

- Zerebrale Vorschäden wie beispielsweise ischämischer Insult, Trauma oder entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems
- Erkrankungen oder Behinderungen, die die Einwilligungsfähigkeit einschränken, einschließlich fortgeschrittener kognitiver Störungen
- Schwerwiegende internistische oder psychiatrische Erkrankungen
- Alkohol-, Medikamenten-, oder Drogenabhängigkeit bzw. -abusus

Darüber hinaus galten spezielle Ausschlusskriterien für eine im Rahmen des Projekts durchgeführte Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung und für eine optionale Liquoruntersuchung.¹

¹ Diese beiden Messungen sind nicht Teil der vorliegenden Dissertation, weshalb die speziellen Ausschlusskriterien hier nicht aufgeführt werden. Sie können im Ethikantrag nachgelesen werden.

THS: Indikationsstellung und Durchführung

Die Indikation zur THS wurde in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck gestellt. Indikationen für eine THS waren medizinisch nicht beherrschbare Fluktuationen und Dyskinesien, ein therapieresistenter Tremor sowie nicht tolerierbare Medikamentennebenwirkungen. Die Operationen zur Implantation eines Stimulators zur THS des STN erfolgten in dem Zeitraum von November 2017 bis November 2019 in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Alle Probanden wurden von Herrn PD Dr. Dirk Rasche, Oberarzt der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, operiert. Bei allen operierten Probanden erfolgte eine stereotaktisch geführte bilaterale THS-Operation des STN. Dabei wurde das Elektrodenmodell 3389 der Firma Medtronic (Dublin, Irland) bilateral implantiert und über ein Verlängerungskabel mit einem unter dem Schlüsselbein implantierten Impulsgeber verbunden. Es wurden das Medtronic Activa RC-System (wieder aufladbar, 12 Fälle) sowie das Medtronic Activa PC-System (nicht wieder aufladbar, 2 Fälle) der Firma Medtronic (Dublin, Irland) verwendet. Das Verlängerungskabel, das die Elektroden und den Impulsgeber verbindet, hat eine Länge von 60cm. Das Gesamtgewicht des implantierten Neurostimulationssystems samt Verlängerung und Elektroden lag bei 48g für das RC-System und bei 75g für das PC-System. Das Gewicht der Stimulationssysteme wurde bei den Analysen zur Körpermasse, BMI und Körperzusammensetzung nicht berücksichtigt.

Ablauf der einzelnen Messtage

Nach einem initialen Messtag (T_0), fanden Untersuchungen nach drei Monaten (T_{3M}), nach sechs Monaten (T_{6M}) sowie nach zwölf Monaten (T_{12M}) statt. Die im folgenden dargestellte Übersichtsgrafik (Abbildung 3) gibt einen Überblick über die zu den einzelnen Visiten durchgeführten Untersuchungen.

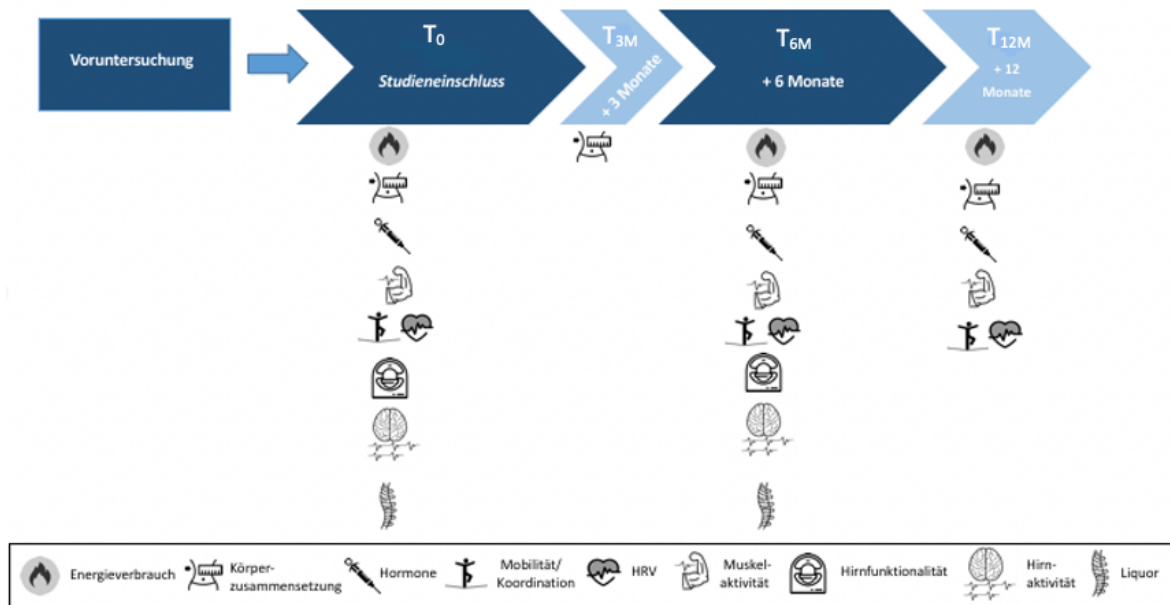


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studienablaufs.

Im Folgenden wird der Ablauf der einzelnen Messtage zunächst im Überblick dargestellt. Untersuchungen, die Eingang in diese Arbeit gefunden haben, werden anschließend im Detail erläutert.

Die Voruntersuchung setzte sich aus einer telefonischen Befragung bezüglich eventueller Ausschlusskriterien sowie einer Blutuntersuchung² zusammen. An den einzelnen Messtagen kamen die Probanden morgens nüchtern (mindestens acht Stunden Nahrungskarenz) zu den Messterminen. Die Probanden wurden aufgefordert, an den Messtagen selbst nur Wasser sowie gegebenenfalls ihre Medikation zu sich zu nehmen. Die Messungen zu T₀ und T_{6M} waren identisch, mit der Ausnahme, dass zu T₀ zusätzlich die Körpergröße bestimmt wurde. Zu Beginn wurde ein Gerät zur Messung der Herzratenvariabilität angelegt, dann wurde der Ruheenergieverbrauch gemessen. Anschließend wurde die Körperzusammensetzung erfasst. Darauf folgte eine Blutentnahme. Vor und nach dem standardisierten Frühstück erfolgte eine neuropsychologische Testung in Form einer Computeraufgabe.³ Das standardisierte Frühstück bestand aus Brot,

² Bestehend aus einem kleinen Blutbild, Calcium, Kalium, Natrium, Creatinin, Glucose, HbA1c, AST, ALT, GGT, Cholesterin, Triglyzeride, HDL, LDL, LDL/HDL-Quotient, TSH. Bei Probanden, welcher einer Lumbalpunktion zugestimmt haben, wurde zusätzlich die Blutgerinnung (Quick, INR) untersucht.

³ Diese ging in die Ph.D.-Arbeit von Julia Steinhardt ein und ist in ihrer genauen Methodik dort beschrieben.

Erdbeermarmelade, Frischkäse, hellen Weintrauben und Schnittkäse sowie je nach Probandenwunsch entkoffeiniertem Kaffee oder Tee. Die Mengen wurden gemäß des geschätzten Gesamtenergieverbrauchs berechnet und mit einer Waage bis auf 0,1g genau abgewogen. Der geschätzte Gesamtenergieverbrauch berechnete sich aus dem berechneten Ruheenergieverbrauch, welcher mit dem Aktivitätsfaktor 1,3 multipliziert wurde. Der Ruheenergieverbrauch wurde mit der von Müller et al. etablierten Formel unter Berücksichtigung von Körpermasse, Alter und Geschlecht berechnet ([96]). Für das Frühstück wurde eine Energiemenge von 20% des Gesamtenergieverbrauchs veranschlagt, für das standardisierte Mittagessen wurden 25% des Gesamtenergieverbrauchs veranschlagt. Die Makronährstoffzusammensetzung der standardisierten Speisen orientierte sich an den Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Ernährung ([97]–[99]). Nach dem Frühstück folgte eine Stand- und Ganganalyse sowie im Anschluss eine Messung des Energieverbrauchs beim Gehen. Im Anschluss erfolgte in der Regel die neurologische Untersuchung durch einen auf Bewegungsstörungen spezialisierten Arzt. Nach dieser wurde den Probanden ein standardisiertes Mittagessen serviert. Dieses bestand aus Gurkensalat, Tomatensuppe, Reis sowie einem mit Proteinpulver angereichertem Erdbeerjoghurt. Die Berechnung der Mengen erfolgte analog zur Mengenberechnung beim Frühstück. Nach dem Mittagessen hatten die Probanden eine Mittagspause, in welcher sie Fragebögen ausfüllen konnten.⁴ Fragebögen, welche nicht vom Patienten allein ausgefüllt werden konnten, beziehungsweise in Form eines Interviews vorlagen, wurden mithilfe eines Versuchsleiters (Prof. Dr. N. Brüggemann, Dr. J. Steinhardt, L. Lokowandt) durchgeführt. Nach dem Mittagessen wurde eine funktionelle Magnetresonanztomographie durchgeführt, um die Reaktion des Gehirns auf

⁴ Bei den Fragebögen handelt es sich im Einzelnen um den Becks-Depressions-Inventar II (BDI II), das Edinburgh-Handedness-Inventary (EHI), der Movement Disorder Society -Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), des Behavioral Inhibition System/ Behavioral Approach System-Fragebogens (BIS/BAS), des Eating Disorder Examination Questionnaires (EDEQ), der Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS), der Power of Food Skala (PFS), der Parkinson's Disease Sleep Skala (PDSS), des Montreal Cognitive Assessment (MoCA), sowie um einen Fragebogen zur Essmotorik und einen Fragebogen zum Gewichtsverlauf in den letzten Jahren.

Nahrungsmittelreize zu untersuchen.⁵ Nach der Magnetresonanztomographie erfolgte eine Elektroenzephalographie zur Messung ereigniskorrelierter Potentiale bei einer Go/No-Go-Computeraufgabe bei der die Probanden Bilder von Essen und von Küchenutensilien zu sehen bekamen.⁶

Abschließend bekamen die Probanden eine Auswahl an Keksen, Weintrauben sowie Mineralwasser und Saftschorle serviert. Die verzehrten Mengen wurden erfasst. Alle Probanden wurden unabhängig von ihrer allgemeinen Teilnahme an der Studie gefragt, ob sie zu einer Lumbalpunktion zur Nervenwasserentnahme bereit seien. Die Probanden, die sich einverstanden erklärten, wurden im Anschluss durch Prof. Dr. N. Brüggemann lumbalpunktiert. Im Laufe des Untersuchungstages wurde siebenmal das allgemeine Befinden sowie Hunger im Speziellen mit Hilfe von zwei Fragebögen in Form von visuellen Analogskalen mit einer Länge von 100mm erfasst.⁷

Zu T_{12M} endete die Untersuchung vor dem Mittagessen.

Zu T_{3M} wurde lediglich die Körperzusammensetzung gemessen.

Im Vorfeld oder im Anschluss der Messtage T₀, T_{6M} und T_{12M} erhielten die Probanden ein Messgerät zur Erfassung ihrer Alltagsaktivität, welches sie für sieben Tage am Handgelenk tragen sollten.

⁵ Die Ergebnisse der Magnetresonanztomographie sind Teil der Ph.D.-Arbeit von Julia Steinhardt. Dort ist auch die genaue Methodik beschrieben.

⁶ Die Methodik und Ergebnisse der Elektroenzephalographie sind nicht Teil dieser Arbeit und daher hier nicht weiter erläutert.

⁷ Die Zeitpunkte der Durchführung waren: vor und nach dem Frühstück, vor und nach dem Mittagessen, vor der Magnetresonanztomographie sowie vor und nach der Elektroenzephalographie.

Parameter

Charakteristik der Studienpopulation

In einem Interview wurden demografische Daten, sozioökonomischer Status, Familienanamnese, Dauer der Erkrankung, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Zeitpunkt der ersten Symptome und Nebendiagnosen erfasst. Die Händigkeit des Probanden wurde mittels des Edinburgh Handedness Inventory erfasst ([100]). Dort konnten Werte zwischen -1 (extreme Linkshändigkeit) und 1 (extreme Rechtshändigkeit) erreicht werden. Ein Screening auf kognitive Einschränkungen erfolgt mittels Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ([101]). Die Depressivität der Probanden wurde mit dem BDI-II erfasst. Es konnte ein Score zwischen 0 Punkten (keinerlei Anzeichen von Depressivität) und 63 Punkten (sehr schwere Depressivität) erreicht werden ([102];[103]).

Die neurologische Untersuchung der Patienten erfolgte mithilfe der *Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS), diese erfasst sowohl motorische als auch nicht-motorische Symptome des Morbus Parkinson. Der Fragebogen setzt sich aus vier Teilen zusammen:

- Teil I erfasst nicht-motorische Aspekte des täglichen Lebens.
- Teil II erfasst motorische Aspekte des täglichen Lebens.
- Bei Teil III handelt es sich um eine motorische Untersuchung. Diese wurde durch einen auf Bewegungsstörungen spezialisierten Arzt bewertet.
- Teil IV erfasst motorische Komplikationen.

Die ersten sechs Fragen von Teil I sowie Teil IV wurden in Form eines Interviews durch einen Versuchsleiter (Prof. Dr. N. Brüggemann, Dr. J. Steinhardt, L. Lokowandt) erfragt. Teil II sowie die restlichen Fragen von Teil I wurden durch den Probanden selbstständig beantwortet. Jede Frage kann mit Werten von 0 = normal bis 4 = schwer ausgeprägt bewertet werden. Die maximalen Punktwerte der einzelnen Teile sind:

- Teil I: 52 Punkte
- Teil II: 52 Punkte
- Teil III: 132 Punkte
- Teil IV: 24 Punkte

Insgesamt können also zwischen 0 und 260 Punkte erreicht werden ([7]).

Des Weiteren wurden die Patienten nach der Hoehn & Yahr Skala bewertet. Die Hoehn und Yahr Skala wurde genutzt, um die Schwere der Behinderung durch den Morbus Parkinson zu erfassen. Die Skala umfasst fünf Stufen von Stadium 0 = keine Anzeichen der Erkrankung bis Stadium 5 = Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig ([104], [105]).

Die eingenommene Medikation wurde beim ersten Messtermin erfragt. Bei jedem weiteren Messtermin wurden Änderungen der Medikation erfragt. Anschließend wurde die tägliche L-DOPA-Äquivalenzdosis berechnet. Verwendet wurden die folgenden in Tabelle 1 aufgeführten Umrechnungsfaktoren ([33], [106], [107]):

Tabelle 1: L-DOPA-Äquivalenzdosis-Umrechnungsfaktoren.

Medikament	Umrechnungsfaktor
L-DOPA	1
L-DOPA (retardiert)	0,75
Duodopa	1,11
L-DOPA + Entacapon	1,33
L-DOPA + Tolcapon	1,5
L-DOPA + Opicapon	1,5
Amantadin	1
Apomorphin	10
Bromocriptin	10
Dihydroergocryptin (DHEC)	5
Lisurid	100
Pergolid	100
Piribedil	1
Pramipexol	100
Rasagilin	100
Ropinirol	20
Rotigotin	30
Safinamid	100mg (unabhängig von der verabreichten Menge)
Selegilin oral	10
Selegilin sublingual	80

Der Wirkstoff Budipin (in der Medikation von 2 Probanden) beeinflusst verschiedene Neurotransmitter-Systeme, unter anderem hemmt er NMDA-Rezeptoren, gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Rezeptoren, wirkt antidopaminerg und anticholinerg. Da für Budipin kein allgemein etablierter Korrekturfaktor, wurde er bei der Berechnung der L-DOPA-Äquivalenzdosis nicht berücksichtigt ([108], [109]).

Bestimmung der Körperzusammensetzung

Am ersten Messtag wurde die Körpergröße der Probanden auf 0,5 cm genau erfasst. Dabei trugen die Probanden keine Schuhe. Im Rahmen der anthropometrischen Messung wurden die Umfänge von Hals, Oberarm, Handgelenk, Taille und Hüfte auf 0,5 cm genau gemessen. Es wurden jeweils drei Messungen durchgeführt, aus welchen der Mittelwert (MW) errechnet wurde. Die Körperzusammensetzung, im Einzelnen die FM sowie die FFM, wurde mittels Ganzkörperplethysmographie (BodPod, COSMED, Rom, Italien; im Folgenden als BodPod-Gerät bezeichnet) erfasst. Die Körpermasse wurde mit einer elektrischen Waage bis auf 0,001 kg genau bestimmt, die mit dem BodPod-Gerät verbunden war. Die Probanden trugen dabei nur ihre Unterwäsche und eine Badekappe. Aus Körpergröße und -masse wurde der BMI berechnet.

Ruheenergieverbrauch und aktivitätsbezogener Energieverbrauch

Der Ruheenergieverbrauch wurde über eine Messung von Sauerstoffaufnahme $\dot{V} O_2$ (ml/min) und CO_2 -Abgabe $\dot{V} CO_2$ (ml/min) mittels indirekter Kalorimetrie bestimmt. Es wurde dabei das Modell Vmax 29 der Firma CareFusion (SanDiego, Kalifornien, Vereinigte Staaten von Amerika) verwendet. Die Messdauer betrug 30 Minuten und es wurde der MW aus den letzten 20 Minuten ermittelt. Die Probanden wurden gebeten ruhig zu liegen, nicht zu sprechen und nicht einzuschlafen. Aufgrund von Reparaturmaßnahmen und hierdurch bedingte Ausfälle wurden mehrere Kalorimetrie-Geräte gleicher Bauart verwendet. Es wurde jeweils angestrebt, einen Probanden bei allen Messterminen mit demselben Gerät zu messen. Die Datensätze von Probanden, bei denen dies aus logistischen Gründen nicht gelang, wurden von der Auswertung ausgeschlossen (n = 11). Zudem wurde der respiratorische Quotient (RQ; Formel 2) berechnet.

$$RQ = \frac{\dot{V}CO_2}{\dot{V}O_2}$$

Formel 2: Berechnung des respiratorischen Quotienten. RQ, respiratorischer Quotient; $\dot{V}CO_2$, CO_2 -Abgabe in ml/min; $\dot{V}O_2$, Sauerstoffaufnahme in ml/min.

Der Ruheenergieverbrauch wurde zusätzlich unter Verwendung der Formeln von Müller und Kollegen ([96]) berechnet:

- „Anthropometrische“ Formel, die neben Körpergröße, Alter und Geschlecht die Körpermasse berücksichtigt.
- „Körperzusammensetzung“-Formel, die neben Körpergröße, Alter und Geschlecht die FM und FFM berücksichtigt.

Aus berechnetem sowie gemessenem Ruheenergieverbrauch wurde jeweils der prozentuale Soll-Ruheenergieverbrauch berechnet.

Die Messung des Energieverbrauches im Sitzen und im Gehen erfolgte mittels mobiler Spiroergometrie. Hierfür wurde das mobile Spiroergometer Metamax 3B der Cortex Biophysik GmbH (Leipzig, Deutschland) verwendet (Abbildung 4, die abgebildete Person ist einverstanden mit ihrer Darstellung in dieser Arbeit).



Abbildung 4: Tragweise des mobilen Spiro-Ergometers.

Der Energieverbrauch im Sitzen wurde fünf Minuten lang gemessen. Diese Messung erfolgte im Anschluss an die Stand- und Ganganalysen. Ausgewertet wurde der Energieverbrauch von Minute drei bis vier. Minute vier bis fünf wurde nicht in die Auswertung eingeschlossen, um eventuelle Störfaktoren durch das anschließende Aufstehen auszuschließen. Bei der Spirometrie im Sitzen wurde die Sauerstoffaufnahme im Sitzen ($\dot{V}O_2$ Sitzen) sowie der RQ im Sitzen gemessen. Nachdem die Probanden fünf Minuten mit der mobilen Spiroergometrie ruhig auf einem Stuhl saßen, gingen sie eine 40 Meter lange Strecke für sechs Minuten auf

und ab. Hierbei wurde der Energieverbrauch beim Gehen gemessen. Es wurde die Sauerstoffaufnahme im Gehen ($\dot{V}O_2$ Gehen) gemessen. Diese wurde darüber hinaus zur Körpermasse ($\dot{V}O_2$ Gehen/KM) und zur FFM ($\dot{V}O_2$ Gehen/FFM) ins Verhältnis gesetzt. Ebenso wurde der RQ im Gehen gemessen. Zu T_0 durften die Probanden die Geschwindigkeit selbst wählen. Bei allen weiteren Messungen wurde die Geschwindigkeit angepasst, sodass sie der Geschwindigkeit zu T_0 entsprach. Dies geschah durch Anweisungen des Versuchsleiters an die Probanden schneller oder langsamer zu gehen. Die Zeit wurde alle 20 m gestoppt und notiert. Die mittlere Zeit, die zum Zurücklegen von 20 m gebraucht wurde, wurde berechnet. Während der Messung der mobilen Spiroergometrie wurde die Herzfrequenz über das Actiheart 4 -System von CamNTEch (Fenstanton, Cambridgeshire, Vereinigtes Königreich) erfasst. Es wurde die maximale Herzfrequenz beim Gehen erfasst, die mittlere Herzfrequenz berechnet sowie das Verhältnis der mittleren Herzfrequenz zur maximalen Herzfrequenz berechnet (% HF max. Gehen).

Herzfrequenz und sympathovagale Aktivität

Die Messung der Ruheherzfrequenzmessung erfolgte zeitgleich zur Messung des Ruheenergieverbrauchs. Zur Messung der Herzfrequenz und der Herzratenvariabilität wurde das Actiheart verwendet. Dafür wurden zwei Elektroden, die erste auf Höhe von V1 oder V2 (im vierten Intercostalraum), die zweite ca. 10 cm links davon auf Höhe von V4 bzw. V5, angebracht. Vor der eigentlichen Messung wurde ein fünfminütiger Signaltest durchgeführt, um die Messqualität sicherzustellen. Es wurden verschiedene Parameter gemessen:

- Die Herzfrequenz: Anzahl der Herzaktionen in einer Minute
- Das mittlere Interbeat-Intervall (aveIBI)

Folgende zeitanalytische Parameter ([110]) wurden berechnet:

- SDRR: Die Standardabweichung aller RR-Zeiten einer Messperiode. Maß der Gesamtvariabilität der Herzschlagrate und damit ein Maß für das Gesamtniveau des autonom-nervösen Regulationsstatus.

- RMSSD: Quadratwurzel der Summe der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen. Reflektion schneller Herzschlagvariationen und frequenzanalytisches Standardmaß für parasympathische Aktivierung.

Folgende frequenzanalytischen Parameter wurden berechnet:

- High Frequency Power (HF): Hochfrequente atemungskorrelierte Veränderungen der Herzschlaggeschwindigkeit. Üblicherweise im Bereich von 0,15 – 0,40 Hz verortet und selektives Maß für die parasympathische Herzinnervation.
- Low Frequency Power (LF): Niederfrequenter Bereich der Herzschlaggeschwindigkeit im Frequenzbereich von 0,04 – 0,12 Hz.
- LF/HF: Quotient der sympathovagalen Balance.

Kriterien, welche zum Ausschluss aus der Analyse geführt haben, waren:

- Unvollständige Datensätze für den Zeitraum der Analyse der Ruheherzfrequenz (während der indirekten Kalorimetrie).
- Nicht-nüchterne Probanden (Konsum von koffeinhaltigen Getränken am Tag der Messung und/oder Probanden, die bereits gefrühstückt hatten).
- Einnahme von hochdosierten Hormonpräparaten

Auswertung der T_{6M}-Daten wurden nur durchgeführt, sofern zum Vergleich Daten von T₀ vorlagen.

Körperliche Aktivität und Schlaf unter Alltagsbedingungen

Die Messung der körperlichen Aktivität unter Alltagsbedingungen sowie die Schlafanalysen erfolgten mit Hilfe der Motionwatch 8 der Firma CamNTEch (Fenstanton, Cambridshire, Vereinigtes Königreich). Es wurden folgende Einstellungen gewählt: Messzeitraum 30 Sekunden, Tragen der Uhr am Handgelenk des nicht dominanten Arms, Lichtsensor ein, bei Auswertung der Schlafdaten wurde zusätzlich die Einstellung „Sensitivity Low“ gewählt. Die Probanden wurden aufgefordert, den Aktigraphen an sieben aufeinanderfolgenden Tagen zu tragen und sie nur abzulegen, falls der Aktigraph Kontakt zu Wasser bekommen könnte (zum Beispiel beim Duschen, Schwimmen oder ähnlichem). Darüber hinaus wurden die Probanden gebeten, Protokoll zu führen über die Zeiten, zu denen der Aktigraph nicht getragen wurde sowie die Zeiten des Aufstehens und

Zubettgehens. Die Probanden wurden instruiert, beim Aufstehen und Zubettgehen den Eventmarker zu drücken. Für die Auswertung wurden die durchschnittlichen Activity Counts von sechs Tagen (AC-6T) berechnet. Hierdurch wurde sichergestellt, dass die einzelnen Datensätze vollständig waren, da der Aktigraph am siebten Tag häufig keine vollen 24 Stunden getragen wurde. Dabei wurden vier Werktage und das Wochenende berücksichtigt. Es erfolgten zusätzlich einzelne Analysen für Werktage (AC-WT) und Wochenendtage (AC-WE), um eventuelle wochenendbezogene Unterschiede in der Alltagsaktivität detektieren zu können. Bei der Schlafanalyse wurden die zu den Tagen gehörenden Nächte ausgewertet, das heißt, es wurden MW aus sechs Nächten berechnet, davon vier Nächte, auf die ein Werktag folgte, und zwei Nächte, auf die ein Wochenendtag folgte. Auch hier erfolgte zusätzlich eine Analyse, bei der zwischen ersteren und letzteren differenziert wurde. Es wurden folgende Parameter des Schlafverhaltens ausgewertet ([111]):

- Zeit im Bett (in Sekunden): Die Zeit, die der Proband im Bett verbracht hat, zwischen abendlichen und dem morgendlichen Drücken des Eventmarkers.
- Vermutete Schlafzeit (in Sekunden): Die Zeit zwischen dem detektierten Einschlafen und Aufwachen.
- Tatsächliche Schlafzeit (in Sekunden): Jeder 30-Sekunden-Messzeitraum der vermuteten Schlafzeit wurde der Kategorie „schlafend“ oder „wach“ zugeordnet. Die Summe der als „schlafend“ kategorisierten Messzeiträume ergibt die tatsächliche Schlafzeit.
- Tatsächliche Wachzeit (in Sekunden): Die Summe der als „wach“ kategorisierten Messzeiträume während der vermuteten Schlafzeit.
- Schlaffeffizienz (in %): Das Verhältnis der tatsächlichen Schlafzeit zur Zeit im Bett.
- Immobile Minuten: Die Summe der als „immobil“ kategorisierten Minuten während der vermuteten Schlafzeit.
- Mobile Minuten: Die Summe der als „mobil“ kategorisierten Minuten während der vermuteten Schlafzeit.
- Fragmentationsindex: Die Summe aus mobiler Zeit (in %) und immobilen Episoden unter 1 Minute (in %). Der Fragmentationsindex ist ein Maß der

Unterbrechungen des Schlafes kann einen Hinweis auf die Schlafqualität geben.

- Mobile Zeit (in %): Der Anteil der mobilen Minuten an der vermuteten Schlafzeit.
- Immobiler Episoden unter 1 Minute (in %): Der Prozentanteil der immobilen Episoden unter 1 Minute an allen immobilen Episoden. Eine immobile Episode ist der Zeitraum, in dem die 30-Sekunden-Messzeiträume kontinuierlich als „immobil“ klassifiziert wurden.

Unvollständige bzw. beschädigte Datensätze wurden von der Analyse ausgeschlossen. Dies galt insbesondere für:

- Datensätze mit einem Messzeitraum von unter sechs Tagen
- Datensätze mit weniger als zwei auswertbaren Wochenendtagen
- Datensätze mit weniger als vier auswertbaren Wochentagen

Zudem kam es zu technischen Problemen mit den Aktigraphen, sodass zeitweise keine Bewegungsdaten oder Zeitangaben gespeichert wurden. Diese Datensätze wurden ebenfalls verworfen (n = 9).

Elektrodenrekonstruktion und Volumen des aktivierten Gewebes

Die Elektrodenrekonstruktion und Extraktion des aktivierten Teils des STN erfolgte durch Frau Dr. rer. nat. J. Steinhardt und kann im Detail in der Dissertationsschrift von Frau Dr. Steinhardt nachgelesen werden. Kurz zusammengefasst erfolgte anhand der prä- sowie postoperativ angefertigten MRT- bzw. Computertomographie-Bilder die Lokalisation der Elektroden automatisiert mithilfe der LEAD DBS Toolbox Version 2.2.3 (<http://www.lead-dbs.org>) und MATLAB 2019 (The MathWorks, Vereinigte Staaten von Amerika) und anschließend erfolgte, falls nötig, eine manuelle Anpassung anhand der in der postoperativen Bildgebung sichtbaren Artefakte. Die Abschätzung des aktivierten Teils des STN (*volume of tissue activated*, VTA) mithilfe eines subkortikal elektrophysiologischen Ansatzes unter individueller Berücksichtigung der Stimulationsparameter (beispielsweise bipolare oder monopolare Stimulation, Amplitude und Selektion der Stimulationskontakte) sowie unter Zuhilfenahme des Dembek 2017 Atlas ([112]). Es

erfolgte eine Unterteilung des aktivierten Gewebes (STN_{gesamt}) in einen assoziativen ($STN_{assoziativ}$), motorischen ($STN_{motorisch}$) und limbischen ($STN_{limbisch}$) Anteil.

Statistik

Für die statistischen Analysen wurden folgende Programme verwendet: Excel 16.42 (Microsoft, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika), IBM SPSS 26 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Vereinigte Staaten von Amerika). Zur Herstellung von Graphiken wurde zudem GraphPad Prism 8 und 9 (GraphPad Software Inc., San Diego, Kalifornien, Vereinigte Staaten von Amerika) verwendet. Alle Ergebnisse sind als $MW \pm$ Standardfehler des MW (SEM) angegeben. Zur Berechnung kategorialer Daten wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die Normalverteilung zu T_0 wurde für jede Variable grafisch über Histogramme überprüft. Daten, die nicht normalverteilt waren, wurden mit Hilfe einer Logarithmierung in eine Normalverteilung überführt. Für die Querschnittsanalyse zwischen den gepoolten Daten der beiden Parkinsongruppen (PD-Gesamt-Gruppe) und den gesunden Kontrollpersonen (KON-Gruppe) zu T_0 wurde ein ungepaarter T-Test durchgeführt. Für die Längsschnittanalyse wurde eine ANOVA mit Messwertwiederholung zum Vergleich der drei Gruppen durchgeführt. Als Post-hoc-Analysen wurden T-Tests für abhängige Variablen durchgeführt, um eventuelle Veränderungen innerhalb einer Gruppe nachweisen zu können. Korrelationen wurden mit Hilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten berechnet. Falls die bei einzelnen Parametern untersuchten Gruppen nicht den drei Studiengruppen entsprachen, da Probandendatensätze von einzelnen Messungen ausgeschlossen werden mussten, wurde mittels T-Test geprüft, ob sich die jeweiligen Untergruppen von den Gesamtgruppen in den folgenden Parametern unterschieden: Körpermasse, BMI, FM, FFM, prozentuale FM und MDS-UPDRS-III. In allen Analysen wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ gesetzt.

Ergebnisse

Charakteristik der Studienpopulation

Einen Überblick über die demografischen, sozioökonomischen und klinischen Daten der drei Studiengruppen findet sich in der im Folgenden aufgeführten Tabelle (Tabelle 2).

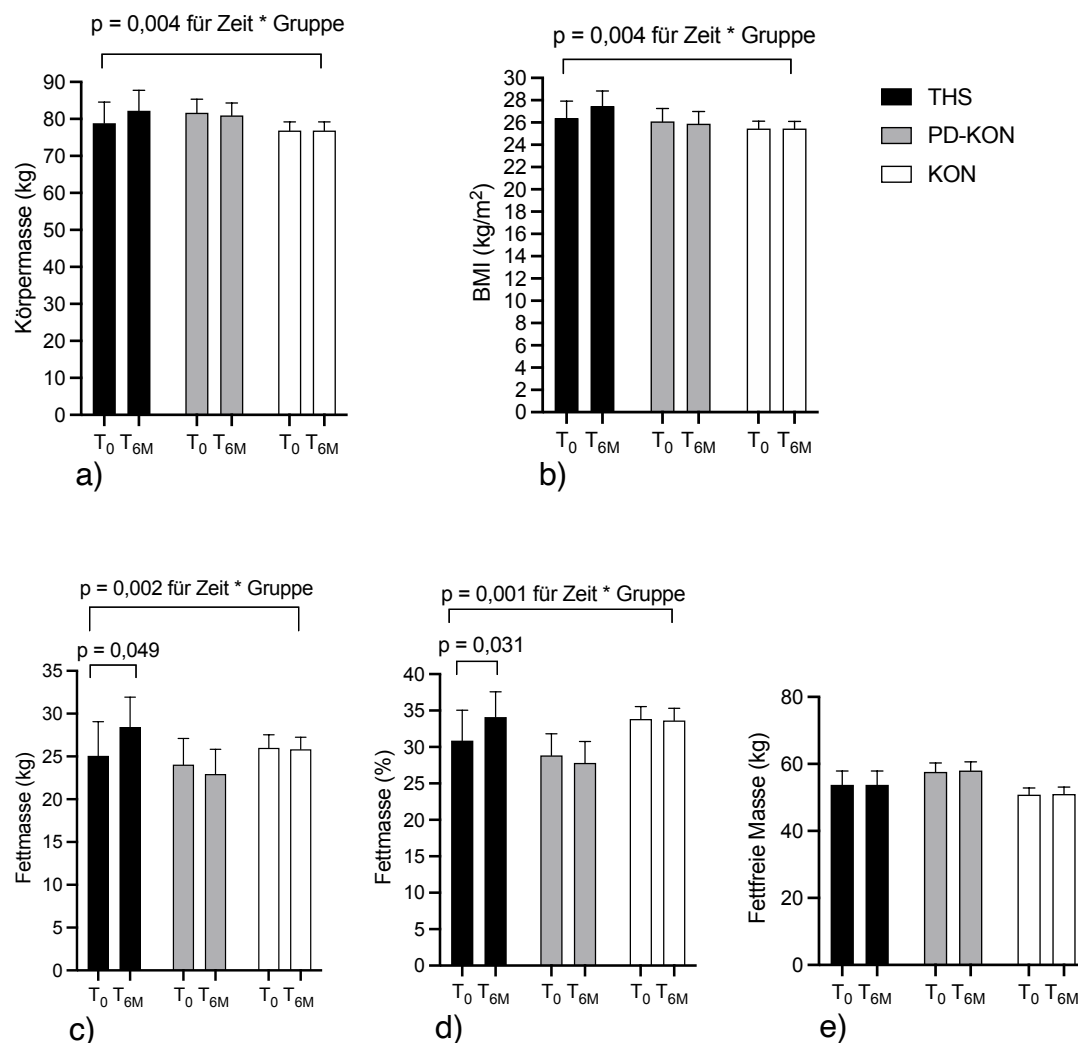
Tabelle 2: Charakteristik der Studienpopulation zu T₀.

	THS	PD-KON	KON	p
Anzahl (weiblich/männlich)	14 (6/8)	18 (5/13)	25 (13/12)	0,283
Alter (Jahren)	56,6 ± 2,3	57,6 ± 1,8	58,9 ± 1,5	0,682
Gewicht (kg)	81,4 ± 4,7	81,6 ± 3,2	77,3 ± 2,3	0,532
BMI (kg/m ²)	26,9 ± 1,2	26,3 ± 1,0	25,6 ± 0,7	0,616
Händigkeit (erfasst mittels EHI, Score)	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,236
MoCA	27,8 ± 0,5	28,9 ± 0,3	28,1 ± 0,3	0,084
Ausbildungsdauer (Jahre)	14,5 ± 0,8	15,9 ± 0,7	15,2 ± 0,6	0,479
Alter bei ED (in Jahren)	47,0 ± 3,4	48,5 ± 2,0	entfällt	0,678
Erkrankungsdauer (seit EM)	11,3 ± 2,4	9,7 ± 1,3	entfällt	0,521
Hoehn und Yahr Stadium	Stadium 2: 13x Stadium 3: 1x	Stadium 1: 1x Stadium 2: 15x; Stadium 3: 2x	entfällt	0,609
MDS-UPDRS Gesamt (Score)	60,5 ± 4,3	43,1 ± 4,9	4,5 ± 0,6	0,000
MDS-UPDRS Teil I (Score)	9,6 ± 1,7	10,1 ± 1,6	2,7 ± 0,5	0,000
MDS-UPDRS Teil II (Score)	13,4 ± 2,4	10,1 ± 2,0	0,5 ± 0,2	0,000
MDS-UPDRS Teil III im ON (Score)	32,0 ± 2,3	23,7 ± 2,4	1,8 ± 0,3	0,000
MDS-UPDRS Teil IV (Score)	5,7 ± 1,3	5,3 ± 3,2	entfällt	0,055
Levodopa-Äquivalenzdosis (mg)	858,2 ± 133,9	842,5 ± 126,9	entfällt	0,933
BDI-II (Score)	7,9 ± 1,8	9,1 ± 1,2	4,2 ± 0,7	0,003

Alle Werte als MW ± SEM. P-Werte mittels ANOVA beziehungsweise Chi-Quadrat-Test berechnet. BMI, Body Mass Index; EHI, Edinburgh Handedness Inventory; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; ED, Erstdiagnose; EM, Erstmanifestation; MDS-UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; BDI-II, Becks-Depressions-Inventar-II.

Veränderungen der Körperzusammensetzung

In den Untersuchungen der Körperzusammensetzung (Abbildung 5) zeigte sich zu T_{6M} ein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich Veränderungen der Körpermasse bzw. des BMI (beide $p = 0,004$), welche auf eine Zunahme der FM in der THS-Gruppe zurückzuführen ist ($p = 0,002$ in der ANOVA, $p = 0,049$ im post-hoc T-Test). In der THS-Gruppe zeigte sich eine Zunahme von Halsumfang ($p = 0,007$ für Zeit * Gruppe, Abbildung 5f), des Taillenumfanges ($p = 0,030$ für Zeit * Gruppe, Abbildung 5g), des Hüftumfanges ($p = 0,021$ für Zeit * Gruppe, Abbildung 5h) und des Oberarmumfanges ($p = 0,003$ für Zeit, Abbildung 5i), während es in den beiden Kontrollgruppen zu keinerlei Veränderungen dieser Umfänge kam. Bei der Waist-to-hip-Ratio (beide $p \geq 0,087$, Abbildung 5k) und beim Handgelenksumfang (beide $p \geq 0,055$, Abbildung 5j) fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.



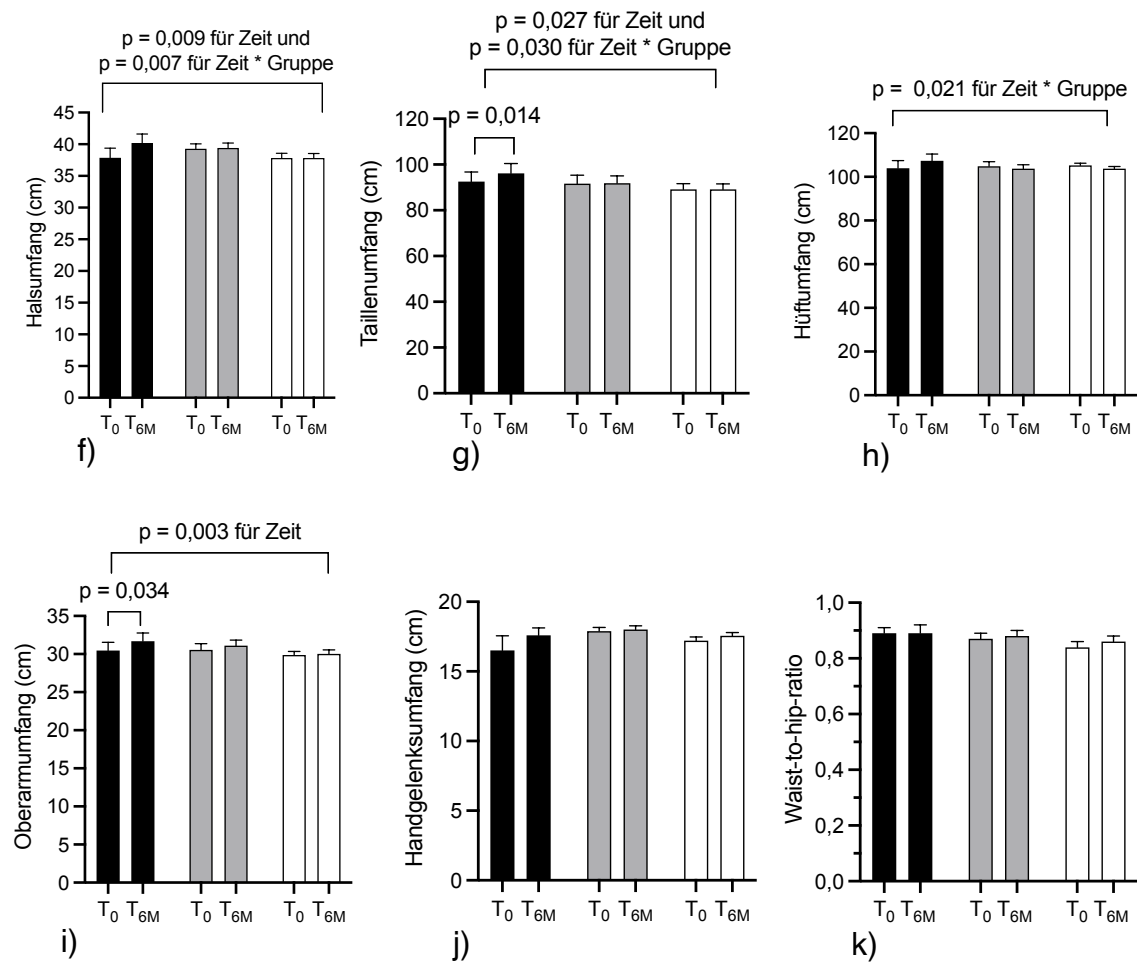
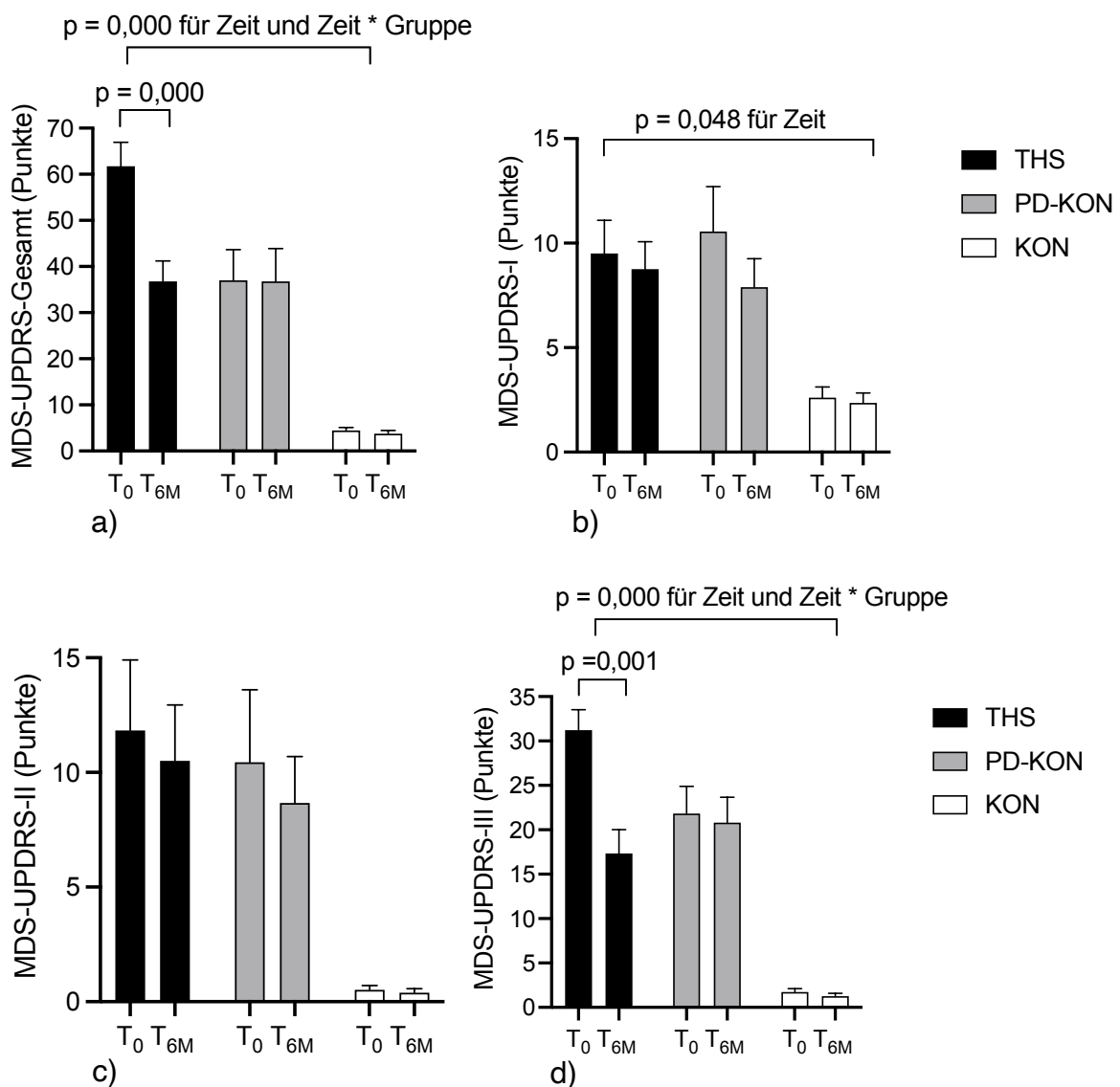


Abbildung 5: Körperzusammensetzung zu T₀ und T_{6M}.

- a) Körpermasse b) BMI c) und d) Fettmasse e) Fettfreie Masse
 f) Halsumfang g) Taillenumfang h) Hüftumfang i) Oberarmumfang
 j) Handgelenksumfang k) Waist-to-hip-ratio

Veränderungen in MDS-UPDRS, Levodopaäquivalenzdosis und BDI-II

Im MDS-UPDRS zeigte sich sowohl im Gesamtscore als auch im motorischen Teil III eine deutliche Reduktion in der THS-Gruppe (alle $p \leq 0,001$, Abbildung 6). Auch im Teil I zeigte sich eine Veränderung über die Zeit ($p = 0,048$), in Teil IV zeigte sich eine Veränderung zwischen den Gruppen über die Zeit (beide $p \leq 0,006$, Abbildungen 6). Die jeweiligen post-hoc-Analysen zeigten sich jedoch nicht signifikant (alle $p \geq 0,069$). Im Teil II des MDS-UPDRS zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen über die Zeit (beide $p \geq 0,131$, Abbildung 6). Darüber hinaus zeigte sich postoperativ eine deutliche Reduktion der Levodopaäquivalenzdosis um 39% in der THS-Gruppe ($p = 0,007$, $p = 0,042$ im post-hoc T-Test), wohingegen die Dosis in der PD-KON-Gruppe konstant blieb (Abbildung 7).



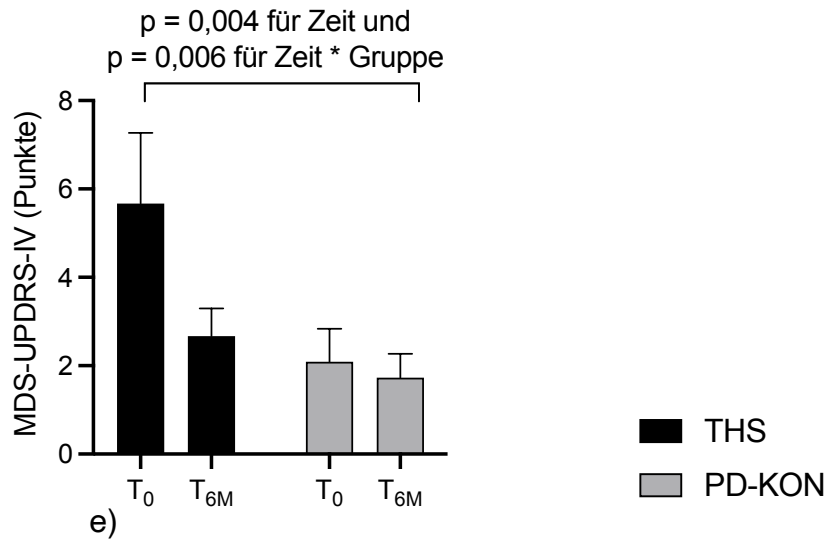


Abbildung 6: Klinische Verbesserung im MDS-UPDRS.

a) Gesamt b) Teil I c) Teil II d) Teil III e) Teil IV

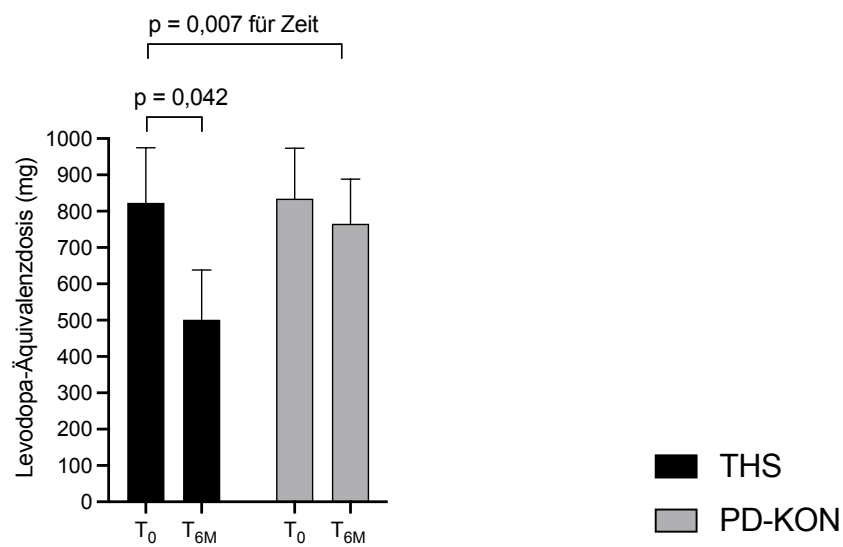


Abbildung 7: Klinische Verbesserung in MDS-UPDRS III und IV und Reduktion der Medikation.

Im BDI-II zeigte sich keine Veränderung zwischen den Gruppen über die Zeit ($p \geq 0,258$ für Zeit und Zeit*Gruppe, Abbildung 8).

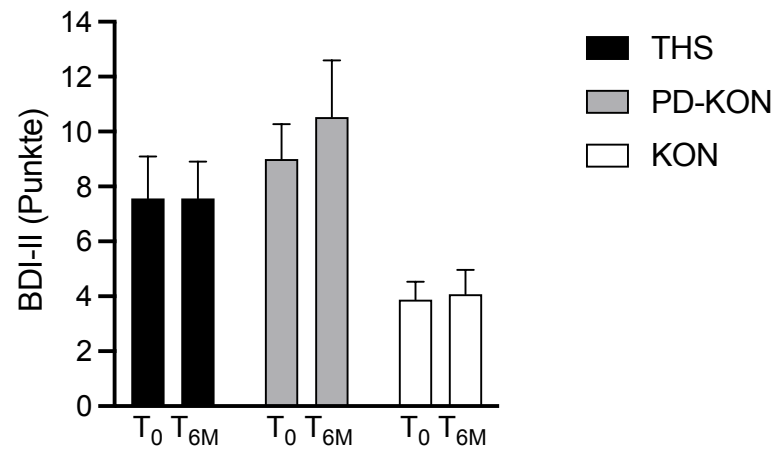


Abbildung 8: Längsschnittanalyse der Depressivität mittels BDI-II.

Ruheenergieverbrauch und aktivitätsbezogener Energieverbrauch

Der Ruheenergieverbrauch

Beim Ruheenergieverbrauch wurden für die Querschnittsanalyse zu T₀ 48 Datensätze ausgewertet. Davon waren 25 in der gepoolten Parkinsongruppe (PD-Gesamt-Gruppe; zehn weiblich, 15 männlich) und 23 in der KON-Gruppe (elf weiblich, zwölf männlich). Für die Längsschnittanalyse des Ruheenergieverbrauchs wurden 26 Datensätze ausgewertet. Hiervon stammten sieben Datensätze von Probanden aus der THS-Gruppe (zwei weiblich, fünf männlich), neun Datensätze aus der PD-KON-Gruppe (zwei weiblich, sieben männlich) und zehn Datensätze aus der KON-Gruppe (vier weiblich, sechs männlich). Das auf der folgenden Seite dargestellte Diagramm verdeutlicht, wie sich die ausgeschlossenen Probanden auf die einzelnen Gruppen verteilen (Abbildung 9).

Die ausgewerteten Probandendaten zeigten sich verglichen mit den Gesamtgruppen bezüglich der Körperzusammensetzung und des MDS-UPDRS-III nicht unterschiedlich (alle $p > 0,323$).

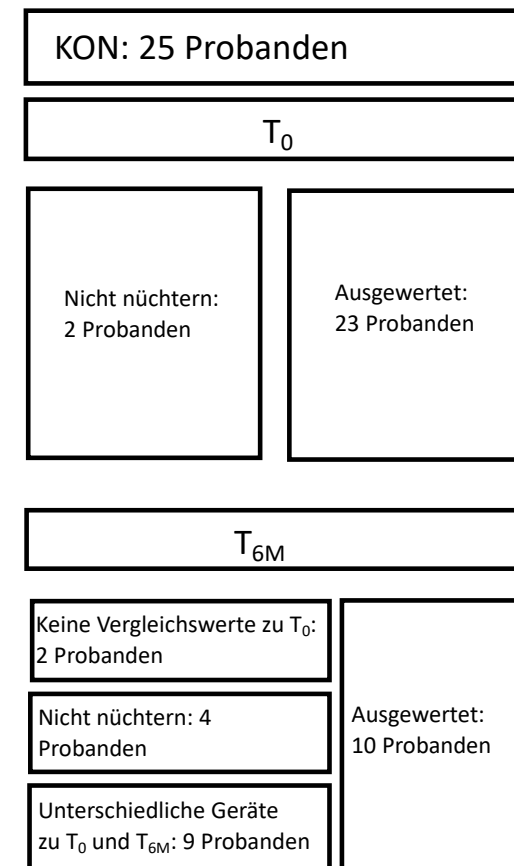
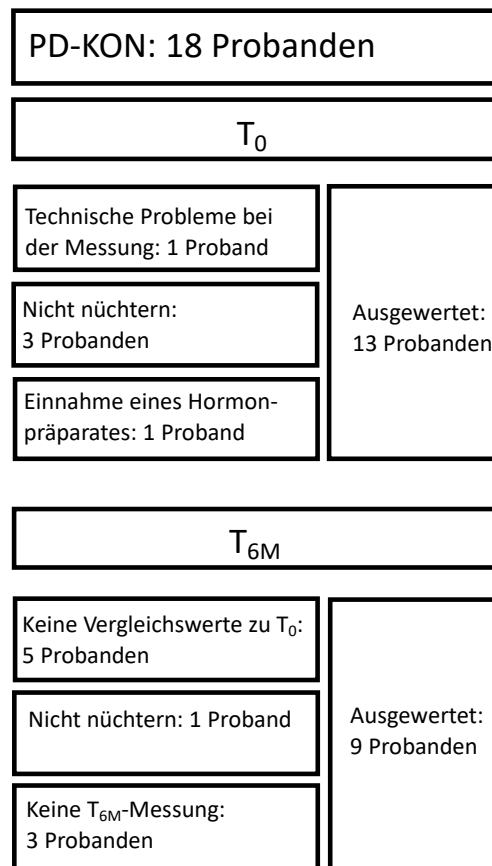
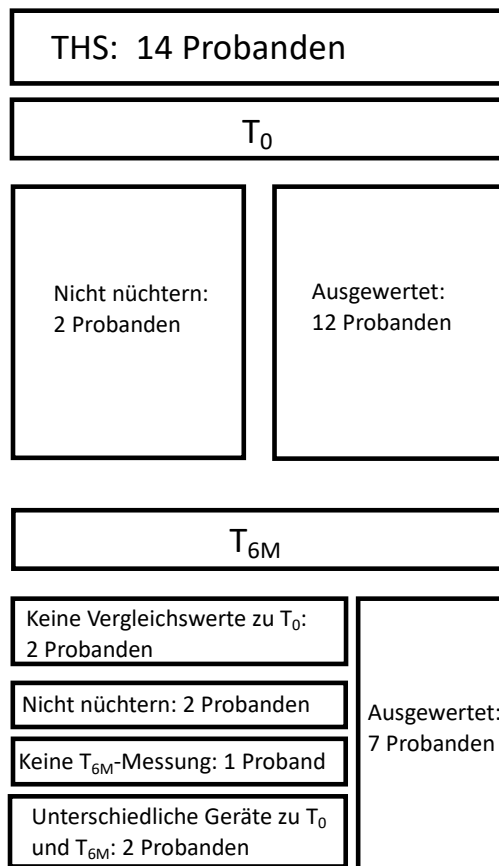


Abbildung 9: Flow-Chart zur Auswertung des Ruheenergieverbrauchs.

In der Querschnittsanalyse zu T_0 zeigten sich keine Unterschiede im REE, im Soll-REE, in $\dot{V}O_2$, $\dot{V}O_2/KM$, $\dot{V}O_2/FFM$, $\dot{V}CO_2$ und im RQ zwischen den Gruppen (alle $p \geq 0,123$, Tabelle 3).

Tabelle 3: Ruheenergieverbrauch zu T_0 .

	PD-Gesamt (n = 25)	KON (n = 23)	p
REE (kcal/d)	1429 $\pm$ 56	1341 $\pm$ 46	0,237
Soll-REE nach KM (%)	88,4 $\pm$ 1,8	86,2 $\pm$ 1,6	0,370
Soll-REE nach BC (%)	89,0 $\pm$ 1,8	86,9 $\pm$ 1,6	0,375
$\dot{V}O_2$ (ml/min)	207 $\pm$ 8	194 $\pm$ 7	0,210
$\dot{V}O_2/KM$ (ml/min*kg ⁻¹)	2,6 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,1	0,123
$\dot{V}O_2/FFM$ (ml/min*kg ⁻¹)	3,8 $\pm$ 0,1	3,8 $\pm$ 0,1	0,617
$\dot{V}CO_2$ (ml/min)	164 $\pm$ 7	154 $\pm$ 6	0,263
RQ	0,79 $\pm$ 0,01	0,79 $\pm$ 0,01	0,695

Alle Werte als MW $\pm$ SEM. P-Werte mittels T-Test für unabhängige Stichproben berechnet. REE, Ruheenergieverbrauch; KM, Körpermasse; BC, Körperzusammensetzung; $\dot{V}O_2$, Sauerstoffaufnahme; $\dot{V}CO_2$, CO₂-Abgabe; RQ, Respiratorischer Quotient.

In der Längsschnittanalyse zeigten sich ein Anstieg des RQs über die Zeit in allen drei Gruppen ($p = 0,016$). Außerdem zeigte sich eine Abnahme in der $\dot{V}O_2/KM$ in der THS-Gruppe ($p = 0,017$) sowie in der KON-Gruppe ($p = 0,004$) über die Zeit ($p = 0,018$ für Zeit und $p = 0,006$ für Zeit * Gruppe, Tabellen 4 und 5). Im REE, im Soll-REE, in der $\dot{V}O_2$, der $\dot{V}O_2/FFM$ und der $\dot{V}CO_2$ fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen über die Zeit (alle $p \geq 0,052$; Tabellen 4 und 5).

Tabelle 4: Längsschnittanalyse des Ruheenergieverbrauchs - Deskriptive Statistik.

	THS (n = 7)	PD-KON (n = 9)	KON (n = 10)
REE T ₀ (kcal/d)	1516 ± 127	1471 ± 72	1391 ± 62
REE T _{6M} (kcal/d)	1490 ± 131	1530 ± 72	1323 ± 62
% Soll-REE nach KM T ₀	92,2 ± 3,5	89,2 ± 2,7	86,7 ± 2,2
% Soll-REE nach KM T _{6M}	88,4 ± 3,9	91,8 ± 3,3	82,8 ± 2,9
% Soll-REE nach BC T ₀	92,3 ± 3,5	89,8 ± 2,6	87,3 ± 2,1
% Soll-REE nach BC T _{6M}	88,9 ± 1,5	92,5 ± 3,0	83,3 ± 2,8
$\dot{V}O_2$ T ₀ (ml/min)	221 ± 18	213 ± 10	200 ± 9
$\dot{V}O_2$ T _{6M} (ml/min)	213 ± 19	220 ± 10	189 ± 9
$\dot{V}O_2$ /KM T ₀ (ml/min*kg ⁻¹)	2,8 ± 0,1	2,7 ± 0,1	2,5 ± 0,1
$\dot{V}O_2$ /KM T _{6M} (ml/min*kg ⁻¹)	2,5 ± 0,1	2,8 ± 0,1	2,2 ± 0,1
$\dot{V}O_2$ /FFM T ₀ (ml/min*kg ⁻¹)	3,9 ± 0,1	3,9 ± 0,2	3,8 ± 0,1
$\dot{V}O_2$ /FFM T _{6M} (ml/min*kg ⁻¹)	3,7 ± 0,2	4,0 ± 0,2	3,4 ± 0,1
$\dot{V}CO_2$ T ₀ (ml/min)	172 ± 14	168 ± 9	161 ± 8
$\dot{V}CO_2$ T _{6M} (ml/min)	175 ± 16	176 ± 9	156 ± 8
RQ T ₀	0,78 ± 0,02	0,78 ± 0,02	0,81 ± 0,01
RQ T _{6M}	0,82 ± 0,01	0,80 ± 0,01	0,82 ± 0,01

Alle Werte als MW ± SEM. REE, Ruheenergieverbrauch; KM, Körpermasse; BC, Körperzusammensetzung; $\dot{V}O_2$, Sauerstoffaufnahme; $\dot{V}CO_2$, CO₂-Abgabe; RQ, Respiratorischer Quotient.

Tabelle 5: Längsschnittanalyse des Ruheenergieverbrauchs – Statistische Auswertung.

	Zeit	Zeit * Gruppe
REE (kcal/d)	0,674	0,172
% Soll-REE nach KM	0,266	0,130
% Soll-REE nach BC	0,299	0,126
$\dot{V}O_2$ (ml/min)	0,344	0,141
$\dot{V}O_2$ /KM (ml/min*kg ⁻¹)	0,018	0,006
$\dot{V}O_2$ /FFM (ml/min*kg ⁻¹)	0,067	0,052
$\dot{V}CO_2$ (ml/min)	0,594	0,248
RQ	0,016	0,467

Alle P-Werte mittels ANOVA mit Messwertwiederholung berechnet. REE, Ruheenergieverbrauch; KM, Körpermasse; BC, Körperzusammensetzung; $\dot{V}O_2$, Sauerstoffaufnahme; $\dot{V}CO_2$, CO₂-Abgabe; RQ, Respiratorischer Quotient.

Der aktivitätsbezogene Energieverbrauch

Beim aktivitätsbezogenen Energieverbrauch wurden für die Querschnittsanalyse zu T₀ 48 Datensätze ausgewertet. Davon waren 24 in der gepoolten Parkinsongruppe (PD-Gesamt-Gruppe; acht weiblich, 16 männlich) und 24 in der KON-Gruppe (zwölf weiblich, zwölf männlich). Für die Längsschnittanalyse des aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs wurden 35 Datensätze ausgewertet. Hiervon stammten sieben Datensätze von Probanden aus der THS-Gruppe (vier weiblich, drei männlich), acht Datensätze aus der PD-KON-Gruppe (ein weiblich, sieben männlich) und 20 Datensätze aus der KON-Gruppe (acht weiblich, zwölf männlich). Das auf der folgenden Seite dargestellte Diagramm verdeutlicht, wie sich die ausgeschlossenen Probanden auf die einzelnen Gruppen verteilen (Abbildung 10).

Die ausgewerteten Probandendaten zeigten sich verglichen mit den Gesamtgruppen bezüglich der Körperzusammensetzung und der motorischen Untersuchung (MDS-UPDRS-III) nicht unterschiedlich (alle $p > 0,500$).

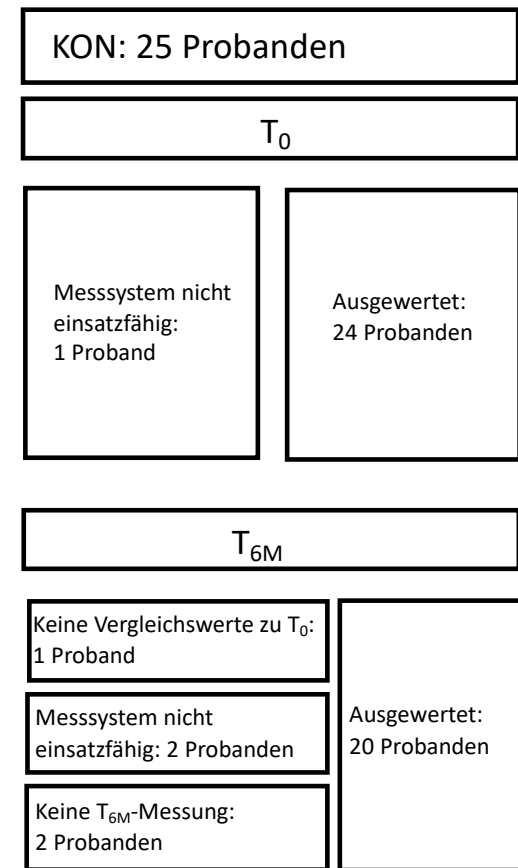
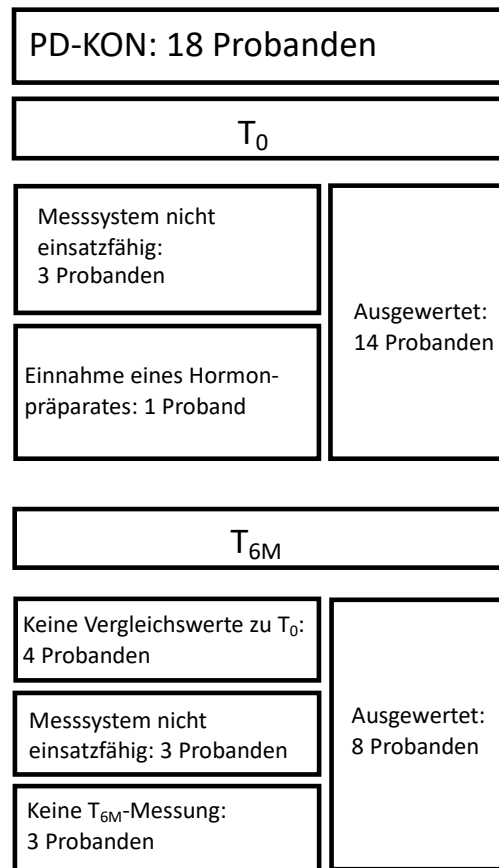
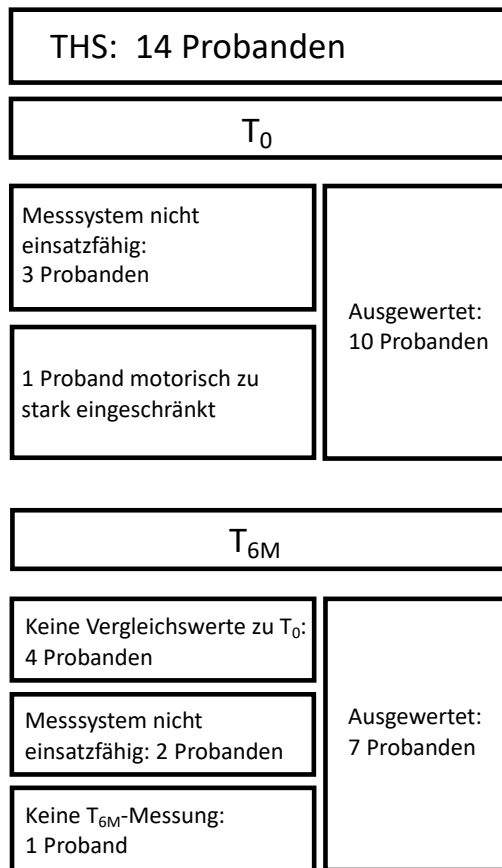


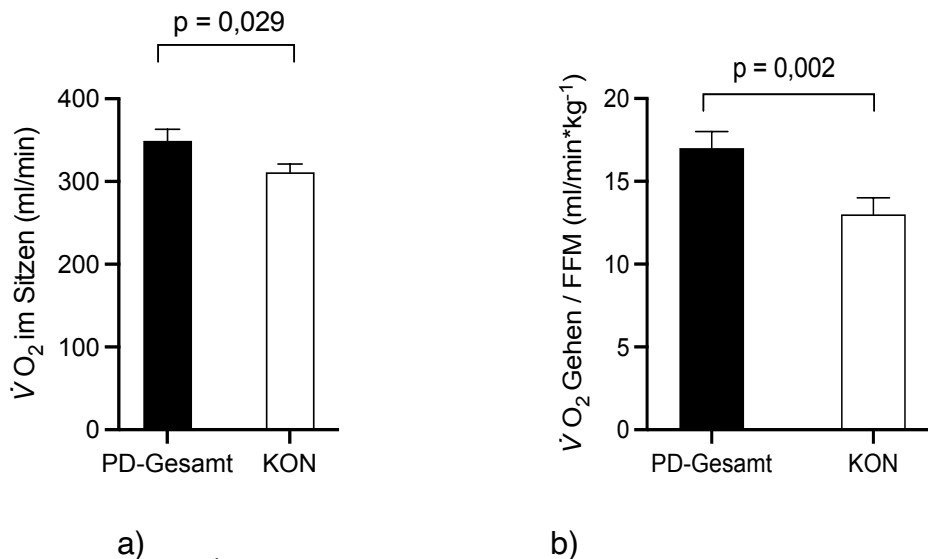
Abbildung 10: Flow-Chart zur Auswertung des aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs.

Zum Untersuchungszeitpunkt T_0 zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen bei der $\dot{V}O_2$ Gehen, der $\dot{V}O_2$ Gehen/KM, dem RQ im Sitzen und Gehen sowie der Herzfrequenz im Gehen, der maximalen Herzfrequenz im Gehen und der % HF max. Gehen (alle $p \geq 0,051$, Tabelle 6). Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich bei der $\dot{V}O_2$ Sitzen ($p = 0,029$) und bei der $\dot{V}O_2$ Gehen/FFM ($p = 0,002$) mit höheren Werten in PD-Gesamt-Gruppe als in der KON-Gruppe (Abbildung 11, Tabelle 6).

Tabelle 6: Aktivitätsbezogener Energieverbrauch zu T₀.

	PD-Gesamt	KON	p
Anzahl (w/m)	24 (8/16)	24 (12/12)	
$\dot{V}O_2$ Sitzen (ml/min) T ₀	349 ± 14	311 ± 10	0,029
$\dot{V}O_2$ Sitzen/KM (ml/min* kg ⁻¹) T ₀	4,3 ± 0,1	4,0 ± 0,1	0,107
$\dot{V}O_2$ Sitzen/FFM (ml/min* kg ⁻¹) T ₀	6,4 ± 0,2	6,2 ± 0,2	0,285
$\dot{V}O_2$ Gehen (ml/min) T ₀	1162 ± 82	973 ± 45	0,051
$\dot{V}O_2$ Gehen/KM (ml/min*kg ⁻¹) T ₀	14,1 ± 0,7	12,7 ± 0,6	0,119
$\dot{V}O_2$ Gehen/FFM (ml/min*kg ⁻¹) T ₀	17,3 ± 1,2	12,6 ± 0,6	0,002
RQ Sitzen T ₀	0,91 ± 0,02	0,90 ± 0,01	0,637
RQ Gehen T ₀	0,89 ± 0,02	0,88 ± 0,01	0,607
HF Gehen (1/min) T ₀	96,5 ± 3,1	87,2 ± 5,5	0,135
HF max. Gehen (1/min) T ₀	148,5 ± 5,4	148,9 ± 5,3	0,957
% HF max. Gehen (%) T ₀	70,0 ± 2,9	60,7 ± 4,3	0,222

Alle Werte als MW ± SEM. P-Werte mittels T-Test für unabhängige Stichproben berechnet. W, weiblich; m, männlich; $\dot{V}O_2$, Sauerstoffaufnahme; KM, Körpermasse; FFM, fettfreie Masse; RQ, Respiratorischer Quotient; HF, Herzfrequenz.



a) b)
Abbildung 11: $\dot{V}O_2$ im Sitzen und Gehen zu T_0 .

a) $\dot{V}O_2$ im Sitzen b) $\dot{V}O_2$ im Gehen im Verhältnis zur FFM

Über die Zeit zeigten sich bezüglich des aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs keine Unterschiede zwischen den Gruppen bei der $\dot{V}O_2$ Sitzen, der $\dot{V}O_2$ im Sitzen/KM, der $\dot{V}O_2$ im Sitzen/FFM, der $\dot{V}O_2$ Gehen, der $\dot{V}O_2$ im Gehen/KM, dem RQ im Sitzen und Gehen sowie der Herzfrequenz beim Gehen, der maximalen Herzfrequenz beim Gehen und der % HF max. Gehen (alle $p \geq 0,147$, Tabellen 7 und 8). Es zeigte sich ein Unterschied zwischen den Gruppen bei der $\dot{V}O_2$ im Gehen/FFM. Hierbei zeigte sich keine Veränderung über die Zeit in der THS-Gruppe, wohingegen es in den beiden Kontrollgruppen zu einer deutlichen Zunahme kam ($p = 0,001$ in der ANOVA mit Messwertwiederholung, $p = 0,012$ im T-Test für PD-KON, $p = 0,000$ im T-Test für KON, Abbildung 12, Tabellen 7 und 8).

Tabelle 7: Längsschnittanalyse des aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs - Deskriptive Statistik, Teil 1.

	THS	PD-KON	KON
Anzahl (w/m)	7 (4/3)	8 (1/7)	21 (9/12)
$\dot{V}O_2$ Sitzen (ml/min) T ₀	330,5 ± 36,3	369,9 ± 7,8	314,0 ± 10,2
$\dot{V}O_2$ Sitzen (ml/min) T _{6M}	317,6 ± 29,1	370,0 ± 32,7	322,7 ± 16,3
$\dot{V}O_2$ Sitzen/KM (ml/min* kg ⁻¹) T ₀	4,4 ± 0,3	4,5 ± 0,3	4,1 ± 0,1
$\dot{V}O_2$ Sitzen/KM (ml/min* kg ⁻¹) T _{6M}	4,1 ± 0,2	4,4 ± 0,3	4,2 ± 0,3
$\dot{V}O_2$ Sitzen/FFM (ml/min* kg ⁻¹) T ₀	6,7 ± 0,3	6,4 ± 0,3	6,1 ± 0,2
$\dot{V}O_2$ Sitzen/FFM (ml/min* kg ⁻¹) T _{6M}	6,5 ± 0,3	6,3 ± 0,6	6,2 ± 0,4
$\dot{V}O_2$ Gehen (ml/min) T ₀	1074 ± 175	1217 ± 95	986 ± 50
$\dot{V}O_2$ Gehen (ml/min) T _{6M}	1068 ± 188	1145 ± 98	1018 ± 48
$\dot{V}O_2$ Gehen/KG (ml/min*kg ⁻¹) T ₀	14,0 ± 1,5	14,8 ± 1,5	12,9 ± 0,6
$\dot{V}O_2$ Gehen/KG (ml/min*kg ⁻¹) T _{6M}	13,1 ± 1,3	13,6 ± 1,4	13,3 ± 0,7
$\dot{V}O_2$ Gehen/FFM (ml/min*kg ⁻¹) T ₀	21,3 ± 1,9	14,8 ± 1,5	12,9 ± 0,6
$\dot{V}O_2$ Gehen/FFM (ml/min*kg ⁻¹) T _{6M}	20,9 ± 1,8	19,2 ± 1,8	19,7 ± 1,0
RQ Sitzen T ₀	0,96 ± 0,02	0,89 ± 0,17	0,90 ± 0,01
RQ Sitzen T _{6M}	0,91 ± 0,05	0,95 ± 0,02	0,91 ± 0,02

Alle Werte als MW ± SEM. W, weiblich; m, männlich; $\dot{V}O_2$, Sauerstoffaufnahme; KM, Körpermasse; FFM, fettfreie Masse; RQ, Respiratorischer Quotient.

Tabelle 8: Längsschnittanalyse des aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs - Deskriptive Statistik, Teil 2.

	THS	PD-KON	KON
Anzahl (w/m)	7 (4/3)	8 (1/7)	21 (9/12)
RQ Gehen T ₀	0,90 ± 0,02	0,90 ± 0,02	0,89 ± 0,01
RQ Gehen T _{6M}	0,88 ± 0,05	0,92 ± 0,02	0,87 ± 0,02
HF Gehen (1/min) T ₀	102,0 ± 3,8	96,8 ± 4,9	85,0 ± 7,1
HF Gehen (1/min) T _{6M}	93,0 ± 11,4	100,3 ± 4,1	93,3 ± 4,4
HF max. Gehen (1/min) T ₀	162,4 ± 3,0	144,4 ± 11,4	149,5 ± 6,6
HF max. Gehen (1/min) T _{6M}	162,4 ± 3,0	154,9 ± 7,8	138,2 ± 7,4
% HF max. Gehen (%) T ₀	62,8 ± 2,1	69,3 ± 5,5	59,2 ± 5,5
% HF max. Gehen (%) T _{6M}	57,4 ± 7,1	65,8 ± 4,3	69,2 ± 3,0

Alle Werte als MW ± SEM. W, weiblich; m, männlich; $\dot{V}O_2$, Sauerstoffaufnahme; KM, Körpermasse; FFM, fettfreie Masse; RQ, Respiratorischer Quotient; HF, Herzfrequenz.

Tabelle 9: Längsschnittanalyse des aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs - Signifikanzen.

	Zeit	Zeit * Gruppe
$\dot{V}O_2$ Sitzen (ml/min)	0,920	0,784
$\dot{V}O_2$ Sitzen/KM (ml/min* kg ⁻¹)	0,570	0,477
$\dot{V}O_2$ Sitzen/FFM (ml/min* kg ⁻¹)	0,772	0,748
$\dot{V}O_2$ Gehen (ml/min)	0,692	0,464
$\dot{V}O_2$ Gehen/KM (ml/min*kg ⁻¹)	0,316	0,313
$\dot{V}O_2$ Gehen/FFM (ml/min*kg ⁻¹)	0,000	0,001
RQ Sitzen	0,795	0,147
RQ gehen	0,935	0,670
HF Gehen (1/min)	0,845	0,313
HF max. Gehen (1/min)	0,968	0,421
% HF max. Gehen (%)	0,942	0,278

Alle p-Werte mittels ANOVA mit Messwertwiederholung berechnet. $\dot{V}O_2$, Sauerstoffaufnahme; KM, Körpermasse; FFM, fettfreie Masse; RQ, Respiratorischer Quotient; HF, Herzfrequenz.

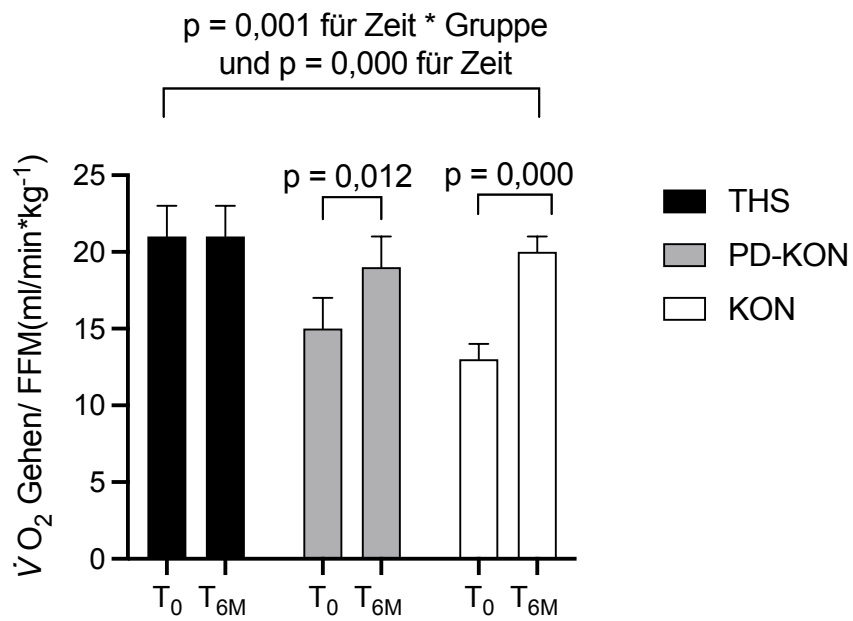


Abbildung 12: Längsschnittanalyse der $\dot{V}O_2$ im Gehen in Relation zur FFM.

Herzfrequenz und sympathovagale Aktivität

Für die Querschnittsanalyse der Herzratenvariabilität zu T_0 wurden 45 Datensätze ausgewertet. Davon waren 25 in der gepoolten Parkinsongruppe (PD-Gesamtgruppe; neun weiblich, 16 männlich) und 20 in der KON-Gruppe (zehn weiblich, zehn männlich). Für die Längsschnittanalyse der Herzratenvariabilität wurden 30 Datensätze ausgewertet. Hiervon stammten sieben Datensätze von Probanden aus der THS-Gruppe (drei weiblich, vier männlich), zehn Datensätze aus der PD-KON-Gruppe (einer weiblich, acht männlich) und 13 Datensätze aus der KON-Gruppe (sieben weiblich, sechs männlich). Das auf der folgenden Seite dargestellte Diagramm verdeutlicht, wie sich die ausgeschlossenen Probanden auf die einzelnen Gruppen verteilen (Abbildung 13).

Die ausgewerteten Probandendaten zeigten sich verglichen mit den Gesamtgruppen bezüglich der Körperzusammensetzung und des MDS-UPDRS-III nicht unterschiedlich (alle $p \geq 0,197$).

Von den untersuchten Parametern zeigte sich nur bei der Herzfrequenz sowie dem mittleren Inter-beat-Intervall eine Normalverteilung. Bei den restlichen Parametern erfolgte eine Logarithmierung, um eine Normalverteilung zu erzielen.

THS: 14 Probanden

T_0

Nicht nüchtern: 2 Probanden	Ausgewertet: 11 Probanden
HRV nicht korrekt gemessen: 1 Proband	

T_{6M}

Nicht nüchtern: 1 Proband	Ausgewertet: 7 Probanden
Keine Vergleichswerte zu T_0 : 3 Probanden	
HRV nicht korrekt gemessen: 2 Proband	
Keine T_{6M} -Messung: 1 Proband	

PD-KON: 18 Probanden

T_0

Nicht nüchtern: 3 Probanden	Ausgewertet: 14 Probanden
Einnahme eines Hormon- präparates: 1 Proband	
HRV nicht korrekt gemessen: 0 Probanden	

T_{6M}

Nicht nüchtern: 1 Probanden	Ausgewertet: 10 Probanden
Keine Vergleichswerte zu T_0 : 4 Probanden	
Keine T_{6M} -Messung: 3 Probanden	

KON: 25 Probanden

T_0

Nicht nüchtern: 2 Probanden	Ausgewertet: 20 Probanden
HRV nicht korrekt gemessen: 3 Probanden	

T_{6M}

Nicht nüchtern: 4 Probanden	Ausgewertet: 13 Probanden
Keine Vergleichswerte zu T_0 : 5 Probanden	
HRV nicht korrekt gemessen: 2 Probanden	
Keine T_{6M} -Messung: 1 Proband	

HRV, Herzratenvariabilität.

Abbildung 13: Flow-Chart zur Auswertung der Herzratenvariabilität.

Querschnittsanalyse: Herzratenvariabilität zu T₀

Zu T₀ zeigte sich kein Unterschied zwischen den gepoolten Daten der am Morbus Parkinson erkrankten Probanden (PD-Gesamt-Gruppe) und der gesunden Kontrollgruppe für die Herzfrequenz, das mittlere Inter-beat-Intervall und die logarithmierten Daten des LF-Bandes ($\log_{10}LF$) (alle $p \geq 0,133$, Abbildung 14). Die logarithmische Form der SD ($\log_{10}SD$) zeigte sich in der PD-Gesamt-Gruppe geringer als in der gesunden Kontrollgruppe ($p = 0,049$). Auch die logarithmische Form der RMSSD ($\log_{10}RMSSD$) zeigte sich in der PD-Gesamt-Gruppe niedriger als in der gesunden Kontrollgruppe ($p = 0,022$). Die logarithmische Darstellung der HF ($\log_{10}HF$) zeigte sich bei den an Morbus Parkinson erkrankten Probanden mit ebenfalls signifikant geringer als in der gesunden Kontrollgruppe ($p = 0,016$). Die Logarithmierung des Verhältnisses aus LF und HF ($\log_{10}LF/HF$) zeigte sich in der PD-Gesamt-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe ($p = 0,032$, Abbildung 14).

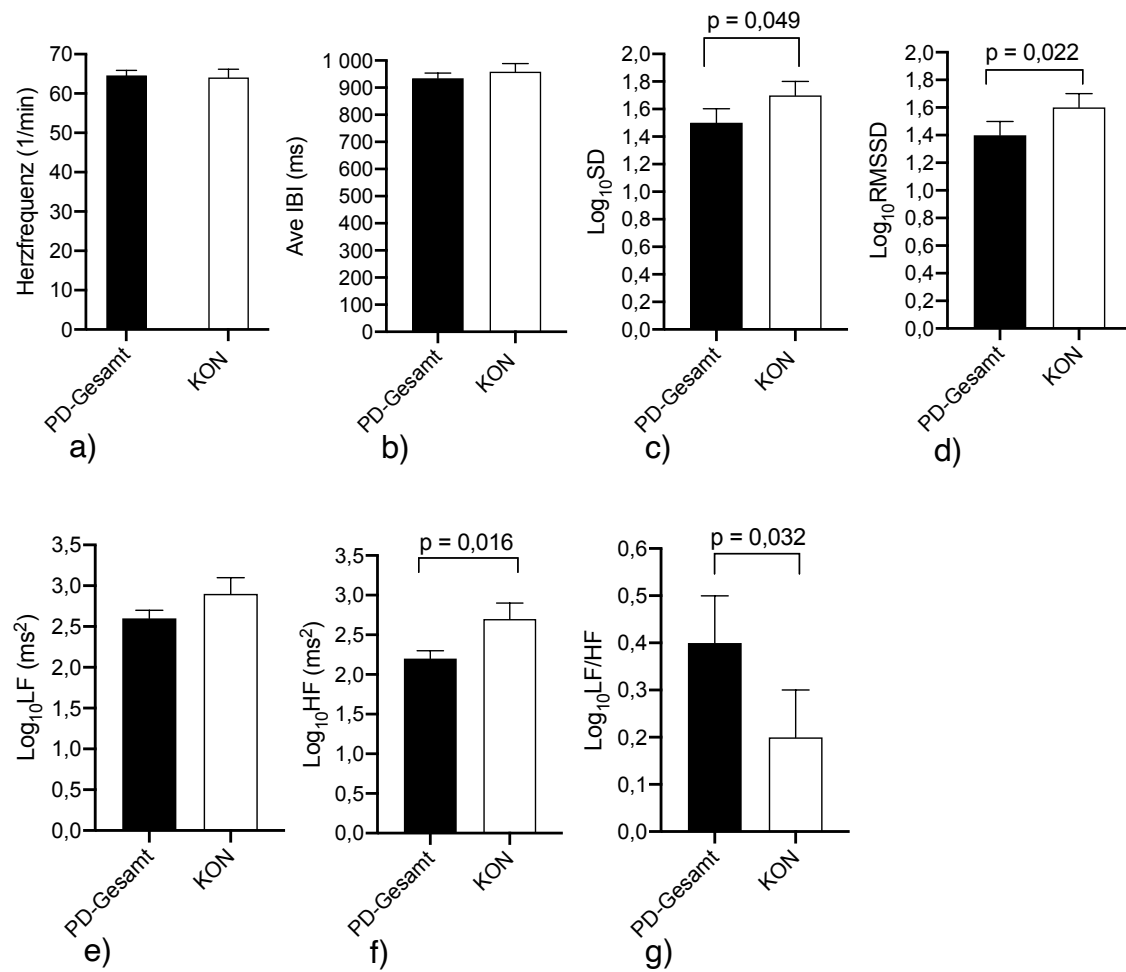


Abbildung 14: Herzratenvariabilität zu T_0 .

a) Herzfrequenz b) Ave IBI c) Log_{10}SD d) $\text{Log}_{10}\text{RMSSD}$ e) Log_{10}LF f) Log_{10}HF
g) $\text{Log}_{10}\text{LF/HF}$

Längsschnittanalyse: Herzratenvariabilität zu T₀ und T_{6M}

Bei der Herzfrequenz, dem Ave IBI und der Log₁₀LF/HF zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen über die Zeit (Abbildungen 15 und 16). Für Log₁₀SD zeigte sich ein Unterschied zwischen den Gruppen über die Zeit ($p = 0,006$, Abbildung 16), im Sinne einer leichten Abnahme in der gesunden Kontrollgruppe ($p = 0,008$), innerhalb der THS-Gruppe und der PD-KON-Gruppe zeigten sich hingegen keine Änderungen über die Zeit (beide $p \geq 0,158$). Bei Log₁₀RMSSD kam es ebenfalls zu Veränderungen über die Zeit ($p = 0,001$, Abbildung 16). In der THS-Gruppe kam es zu einer Zunahme ($p = 0,016$), in der gesunden Kontrollgruppe hingegen zu einer Abnahme ($p = 0,011$). In der PD-KON-Gruppe kam es zu keinerlei Veränderung über die Zeit ($p = 0,295$). Für die Log₁₀LF zeigte sich zwar ein Unterschied zwischen den Gruppen über die Zeit ($p = 0,049$), die post-hoc T-Tests blieben jedoch ohne signifikante Ergebnisse (alle $p \geq 0,054$, Abbildung 16). Für Log₁₀HF zeigte sich eine Veränderung über die Zeit ($p = 0,042$) sowie über die Zeit zwischen den Gruppen ($p = 0,002$, Abbildung 16). Hierbei zeigte sich eine Zunahme in der THS-Gruppe ($p = 0,027$) und eine Abnahme in der KON-Gruppe ($p = 0,015$). In der PD-KON-Gruppe kam es zu keinen Änderungen ($p = 0,120$).

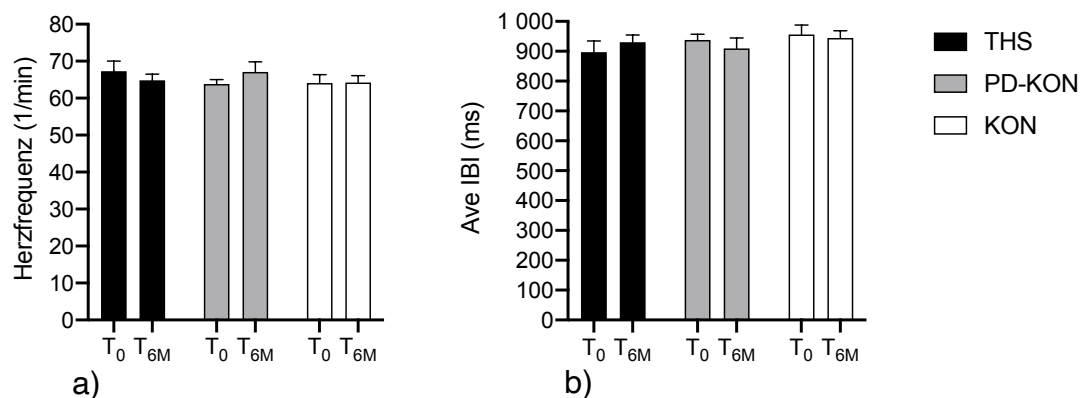


Abbildung 15: Längsschnittanalyse der Herzratenvariabilität - Teil 1.

a) Herzfrequenz b) Ave IBI

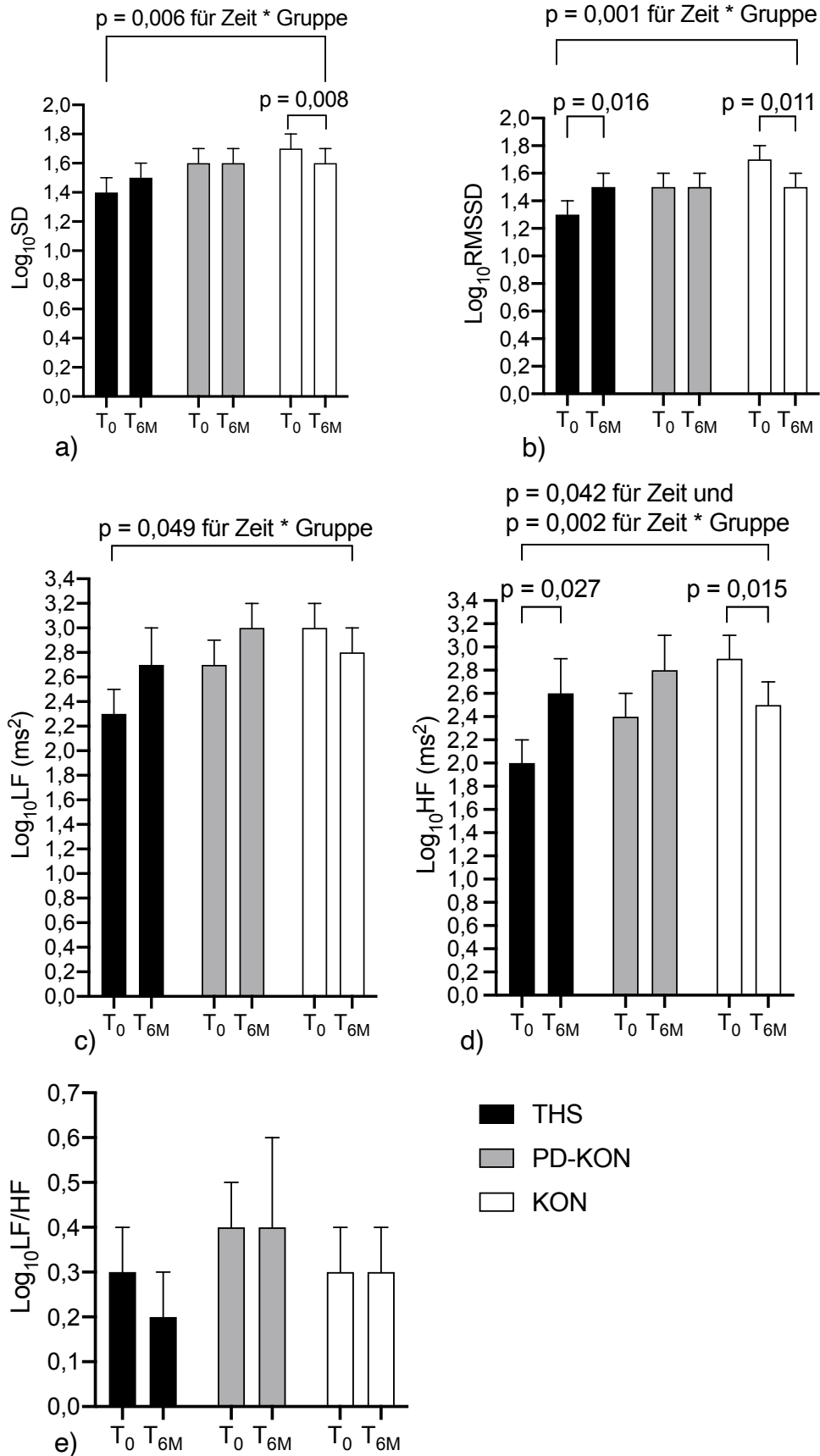


Abbildung 16: Längsschnittanalyse der Herzratenvariabilität - Teil 2.

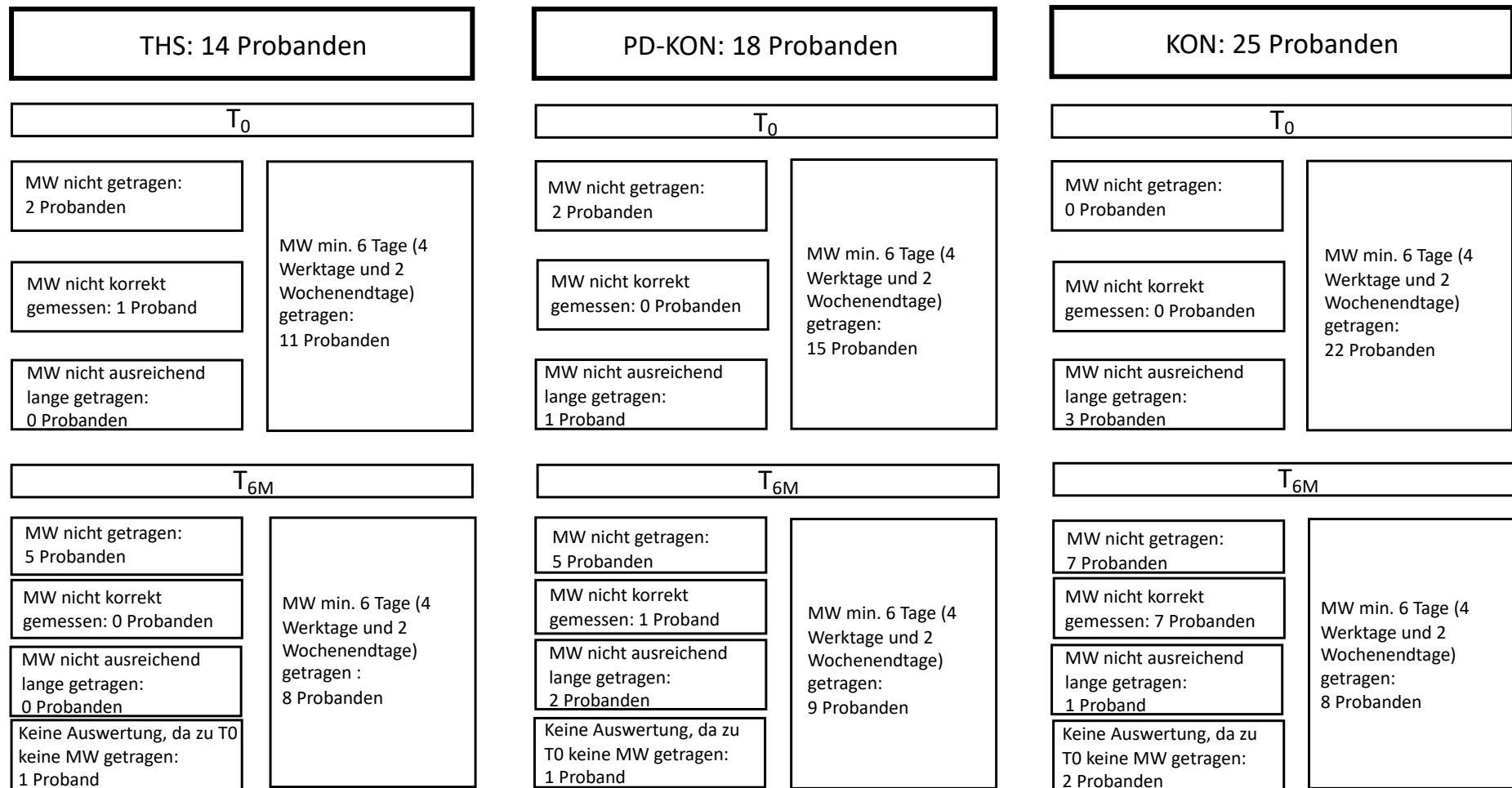
a) Log_{10}SD b) $\text{Log}_{10}\text{RMSSD}$ c) Log_{10}LF d) Log_{10}HF e) $\text{Log}_{10}\text{LF}/\text{HF}$

Körperliche Aktivität und Schlaf unter Alltagsbedingungen

Für die Querschnittsanalyse zu T₀ wurden 48 Aktigraphie-Datensätze ausgewertet. Davon waren 26 in der gepoolten Parkinsongruppe (PD-Gesamt; sieben weiblich, 19 männlich) und 22 in der KON-Gruppe (elf weiblich, elf männlich).

Für die Längsschnittanalyse wurden 25 Aktigraphie-Datensätze ausgewertet. Acht dieser Datensätze gehörten zu Probanden der THS-Gruppe (drei weiblich, fünf männlich), neun Aktigraphie-Datensätze gehörten zu Probanden aus der PD-KON-Gruppe (ein weiblich, acht männlich). Die restlichen acht untersuchten Datensätze stammten von Probanden aus der KON-Gruppe (drei weiblich, fünf männlich). Das auf der folgenden Seite dargestellte Flow-Chart verdeutlicht die Auswahl der untersuchten Datensätze (Abbildung 17).

Die ausgewerteten Probandendaten zeigten sich verglichen mit den Gesamtgruppen bezüglich der Körperzusammensetzung und des MDS-UPDRS-III nicht unterschiedlich (alle $p \geq 0,648$).



Abkürzungen: MW, Motionwatch.

Abbildung 17: Flow-Chart zur Auswertung der Aktigraphie-Daten.

Querschnittsanalyse: Activity Counts zu T₀

Zu T₀ fand sich kein Unterschied zwischen der PD-Gesamt-Gruppe und der KON-Gruppe für den AC-6T sowie für den AC-WE und den AC-WT (alle $p \geq 0,279$, Abbildung 18). Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Tremor am nicht-dominanten Arm und den Activity Counts (alle $p \geq 0,303$; $r < 0,00$).

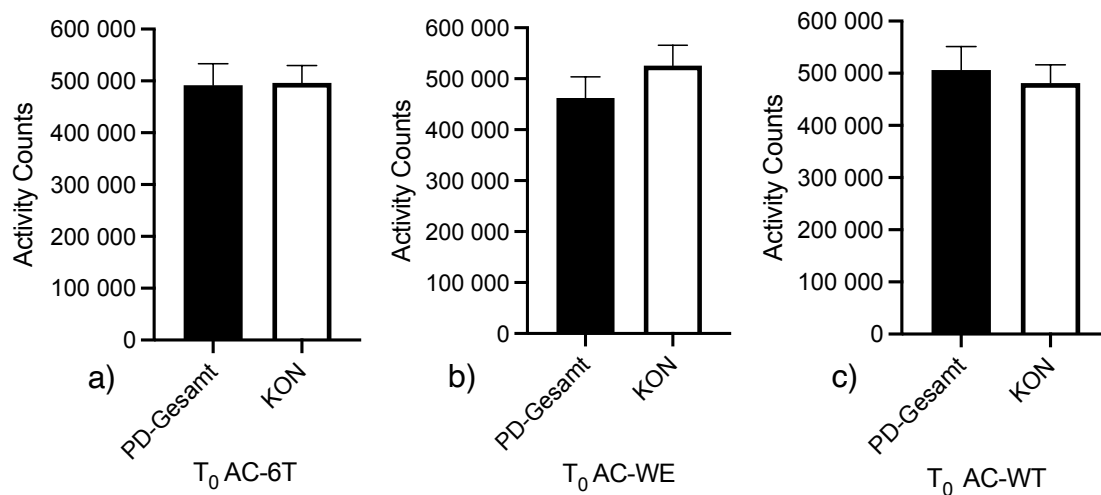


Abbildung 18: Activity Counts zu T₀.

a) AC-6T zu T₀ b) AC-WE zu T₀ c) AC-WT zu T₀

Längsschnittanalyse: Activity Counts zu T₀ und T_{6M}

In der Längsschnittanalyse zeigte sich in der THS-Gruppe eine deutliche Abnahme des AC-6T, wohingegen es in den beiden Kontrollgruppen keine Unterschiede zwischen T₀ und T_{6M} gab ($p = 0,002$ für die Zeit * Gruppe ANOVA mit Messwertwiederholung, $p = 0,019$ für T-Test, Abbildung 19). In der Analyse der Wochenenddaten zeigte kein Unterschied zwischen den drei Gruppen über die Zeit von 6 Monaten (Abbildung 19), während in der Woche die THS-Gruppe weniger aktiv war als die beiden Kontrollgruppen ($p = 0,001$ für Zeit * Gruppe ANOVA mit Messwertwiederholung, $p = 0,014$ für T-Test, Abbildung 19). In den anderen beiden Gruppen zeigte sich keine Änderung der Activity Counts über die Zeit (beide $p \geq 0,183$).

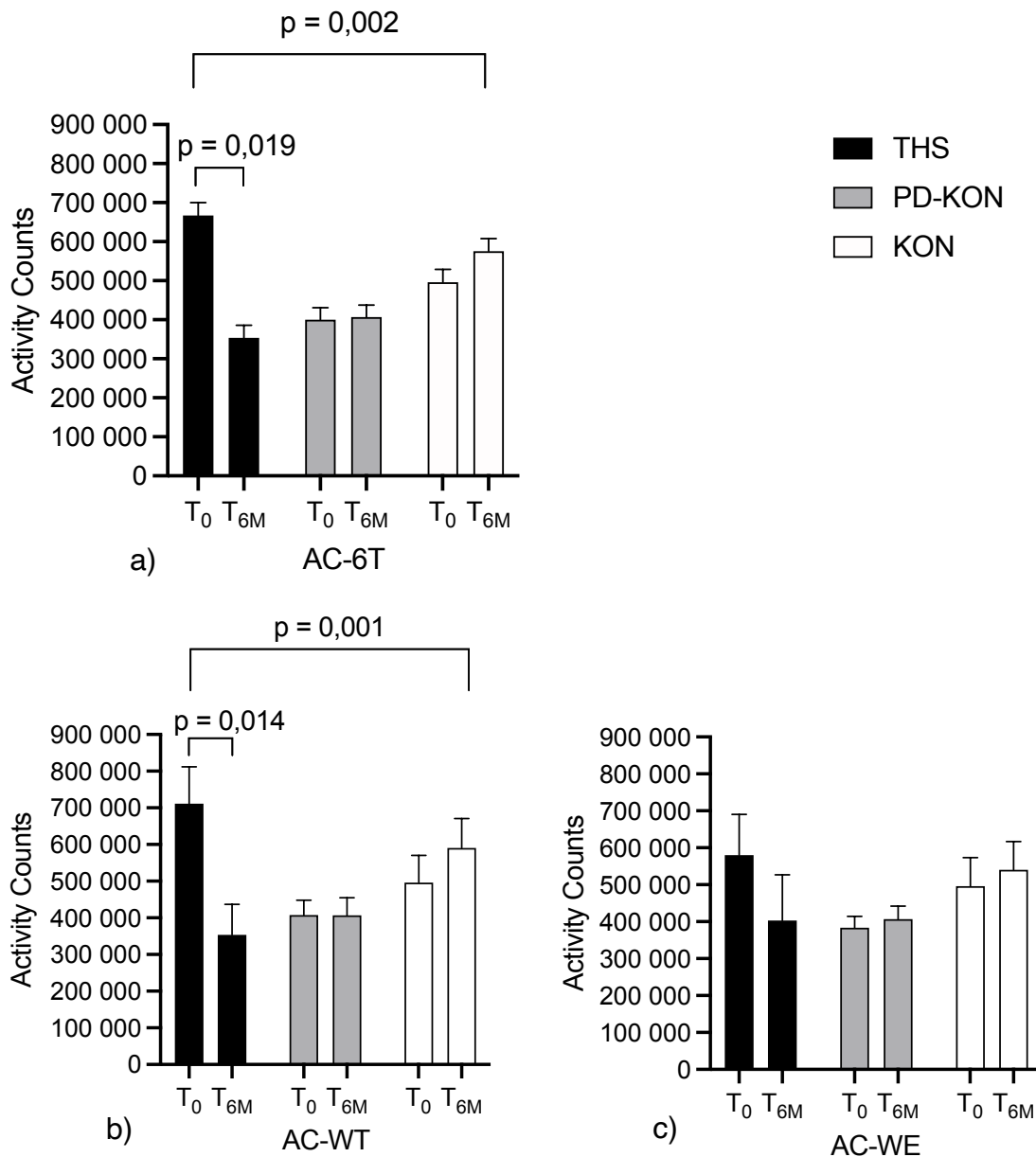


Abbildung 19: Längsschnittanalyse der Activity Counts.

a) AC-6T b) AC-WT c) AC-WE

Eine Analyse der Korrelation zwischen dem AC-6T und der Körpermasse zeigte sowohl zu T₀ als auch zu T_{6M} eine Korrelation zwischen hohen Activity Counts und einer niedrigeren Körpermasse (T₀: $r = -0,520$; zu T_{6M}: $r = -0,414$; beide $p \leq 0,035$). Ebenso verhielt es sich mit dem BMI (T₀: $r = -0,373$; T_{6M}: $r = -0,433$; beide $p \leq 0,027$). Für die Körperzusammensetzung zeigte sich zu T₀ eine Korrelation zwischen dem AC-6T und der FFM in Kilogramm ($r = -0,444$; $p = 0,002$), im Sinne einer Abnahme der FFM bei zunehmenden Activity Counts. Für die prozentuale FM zeigte sich zu T₀ keine Korrelation zu den Activity Counts ($p = 0,704$). Ebenso wenig zeigten sich

zu T_{6M} korrelative Zusammenhänge zwischen den Activity Counts und der Körperzusammensetzung (alle $p \geq 0,179$).

Darüber hinaus zeigte sich zu T₀ keine Korrelation zwischen Depressivität und Activity Counts ($p = 0,548$). Es zeigte sich jedoch zu T_{6M} eine inverse Korrelation zwischen Werten der Depressivität im BDI-II-Fragebogen und Activity Counts zu T_{6M} ($r = -0,415$; $p = 0,039$).

Querschnittsanalyse: Schlafverhalten zu T₀

Bei den Parametern Zeit im Bett (alle $p \geq 0,314$, Abbildung 20a) und vermutete Schlafzeit (alle $p \geq 0,112$, Abbildung 20b) fand sich in keiner der drei Subanalysen (6-Tages-MW, MW Wochenende, MW Wochentage) ein Unterschied zwischen der PD-Gesamt-Gruppe und der KON-Gruppe.

Bei der tatsächlichen Schlafzeit fand sich am Wochenende sowie im 6-Tages-MW ebenfalls kein Unterschied zwischen der PD-Gesamt-Gruppe und der KON-Gruppe (beide $p \geq 0,067$). Jedoch zeigte sich eine kürzere tatsächliche Schlafzeit der PD-Gesamt-Gruppe beim MW der Wochentage ($p = 0,048$, Abbildung 20c). Die tatsächliche Wachzeit war bei der PD-Gesamt-Gruppe im 6-Tages-MW deutlich länger als in der KON-Gruppe ($p = 0,023$, Abbildung 20d). Bei der tatsächlichen Wachzeit gab es am Wochenende keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,213$), unter der Woche zeigte sich die Wachzeit in der PD-Gesamt-Gruppe deutlich länger als in der KON-Gruppe ($p = 0,014$). Die Schlafeffizienz war in der KON-Gruppe fast zehn Prozentpunkte höher als in der PD-Gesamt-Gruppe ($p = 0,000$, Abbildung 20h). Die Zahl der immobilen Minuten war in der PD-Gesamt-Gruppe geringer als in der KON-Gruppe ($p = 0,008$, Abbildung 20e). Die Zahl der mobilen Minuten waren im 6-Tages-MW in der PD-Gesamt-Gruppe fast doppelt so hoch wie in der KON-Gruppe ($p = 0,001$, Abbildung 20f). Auch der Fragmentationsindex war in der PD-Gesamt-Gruppe höher im Vergleich zur KON-Gruppe (alle $p \leq 0,003$, Abbildung 20g).

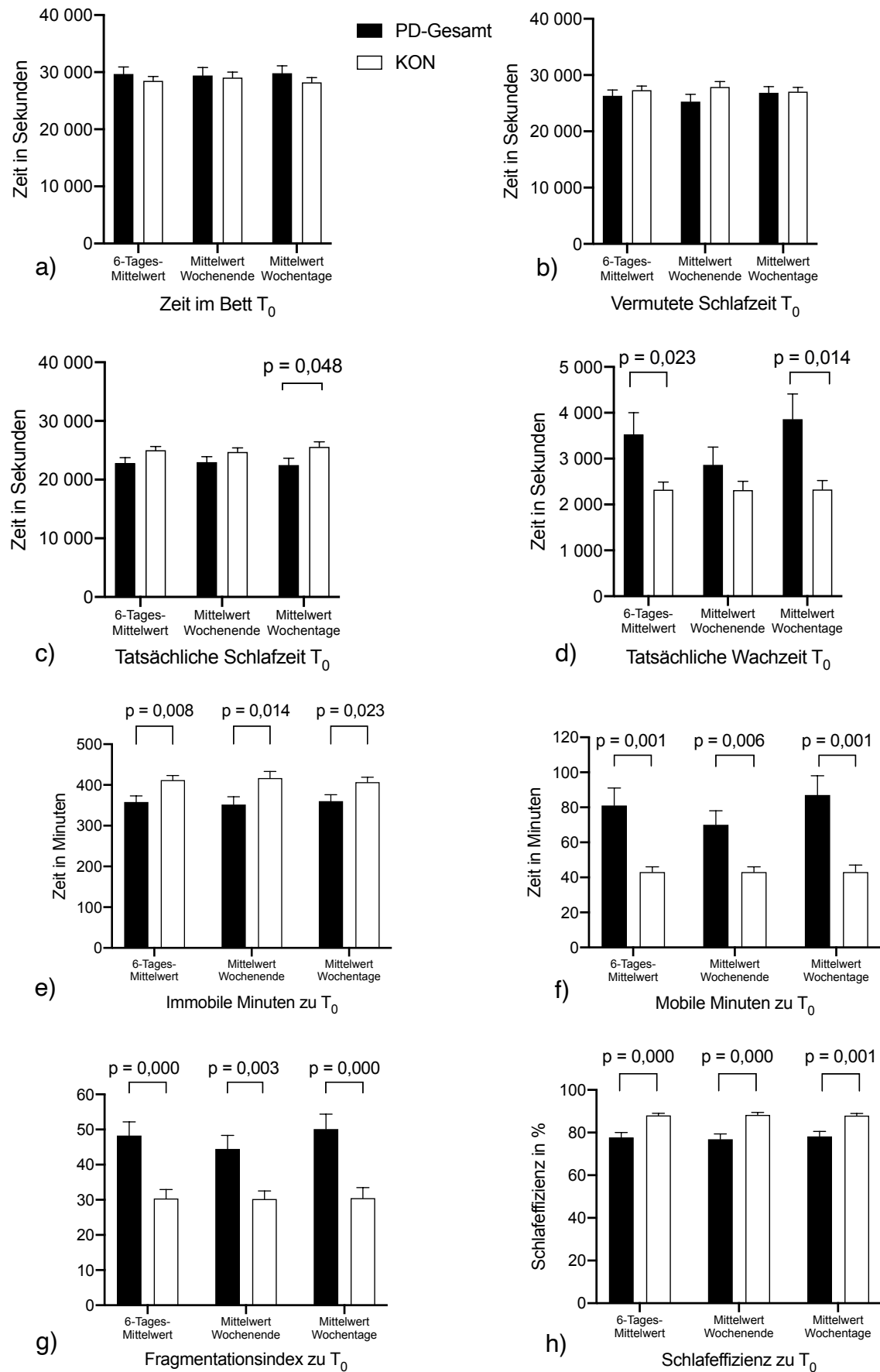


Abbildung 20: Querschnittsanalyse des Schlafverhaltens zu T_0 .

- a) *Zeit im Bett zu T_0* b) *Vermutete Schlafzeit zu T_0* c) *Tatsächliche Schlafzeit zu T_0*
d) *Tatsächliche Wachzeit zu T_0* e) *Immobilien Minuten zu T_0* f) *Mobile Minuten zu T_0*
g) *Fragmentationsindex zu T_0* h) *Schlafeffizienz zu T_0*

Längsschnittanalyse: Schlafverhalten zu T_0 und T_{6M}

In der Längsschnittanalyse zeigten sich bei den folgenden Parametern keine Unterschiede: Zeit im Bett, Tatsächliche Wachzeit, Schlafeffizienz, Mobile Minuten und Fragmentationsindex.

Für die vermutete Schlafzeit zeigte sich im MW des Wochenendes eine Zunahme der vermuteten Schlafzeit in der THS-Gruppe ($p = 0,013$ für die Zeit ANOVA mit Messwertwiederholung, $p = 0,041$ im T-Test), jedoch nicht für die beiden Kontrollgruppen (in den post-hoc Analysen beide $p \geq 0,247$, Abbildung 21).

Die ANOVA mit Messwertwiederholung zeigte sich für die tatsächliche Schlafzeit im 6-Tages-MW sowohl für Zeit als auf für Zeit * Gruppe signifikant (beide $p \leq 0,049$). Die tatsächliche Schlafzeit am Wochenende zeigte sich nur für die Zeit ($p = 0,005$), die tatsächliche Schlafzeit an den Wochentagen nur für Zeit * Gruppe ($p = 0,038$) signifikant. Die Zunahme der tatsächlichen Schlafzeit über die Zeit zeigte sich für die THS-Gruppe für alle drei Subanalysen (6-Tages-MW, MW Wochenende, MW Wochentage) im T-Test für abhängige Stichproben signifikant (alle $p \leq 0,026$). Wohingegen es keine relevanten Änderungen über die Zeit innerhalb der beiden Kontrollgruppen gab (alle $p \geq 0,076$, Abbildung 22).

Es zeigte sich eine Zunahme der immobilen Minuten am Wochenende in der THS-Gruppe ($p = 0,011$ für Zeit ANOVA mit Messwertwiederholung, $p = 0,026$ für T-Test). In den beiden Kontrollgruppen zeigte sich in den entsprechenden post-hoc-Analysen keine Änderung über die Zeit (beide $p \geq 0,260$, Abbildung 23).

Eine genaue Übersicht über die deskriptive Statistik sowie die einzelnen Signifikanzen findet sich im Appendix. Im Folgenden sind die signifikanten Ergebnisse grafisch dargestellt (Abbildungen 21 - 23).

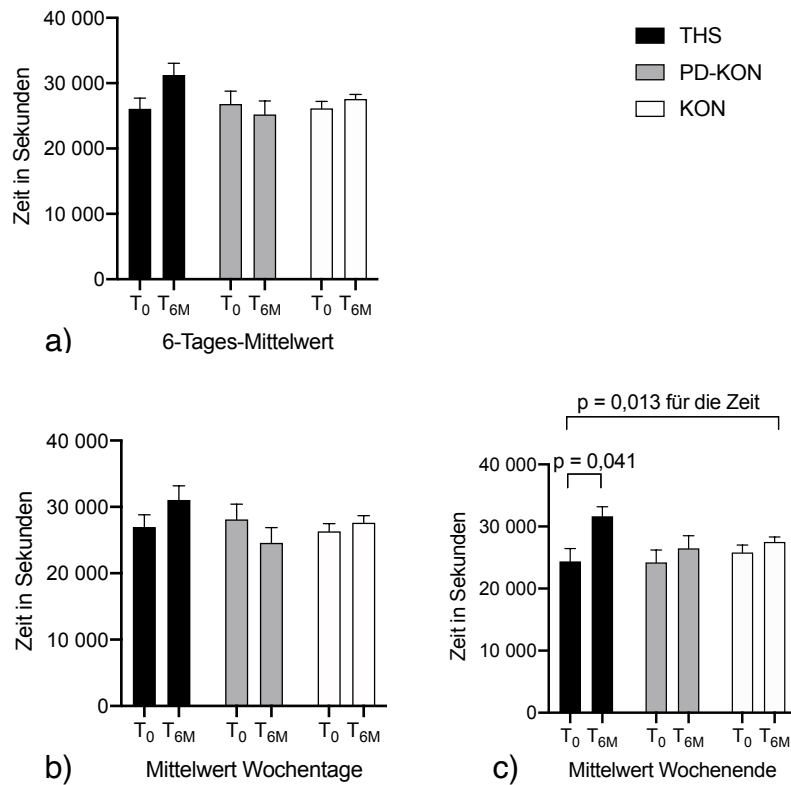


Abbildung 21: Längsschnittanalyse: Vermutete Schlafzeit.

a) 6-Tages MW b) MW Wochentage c) MW Wochenende

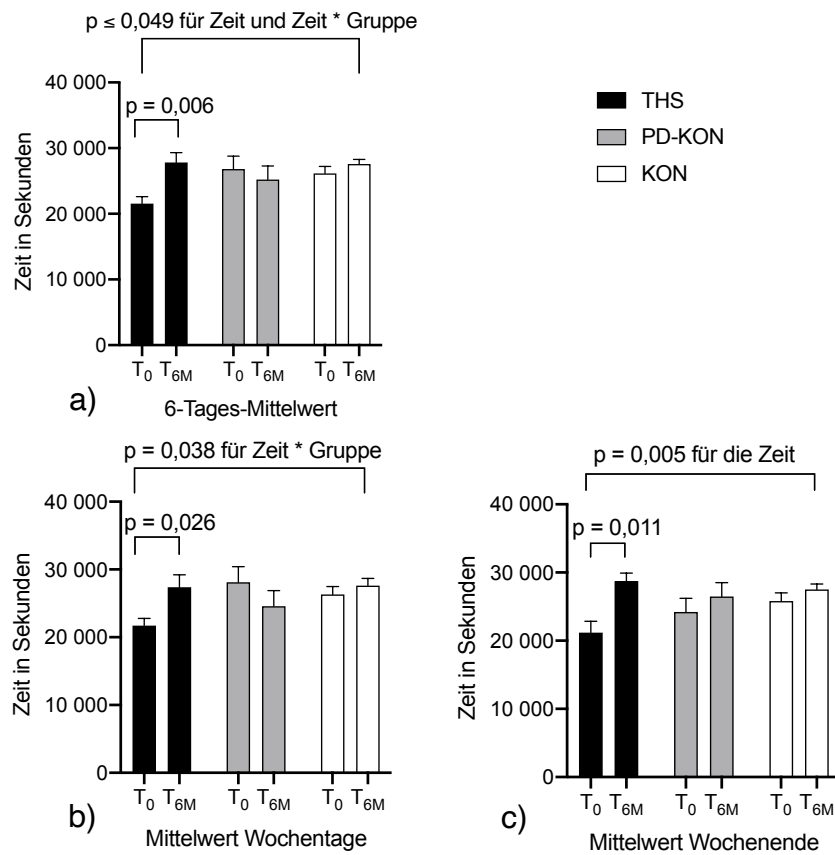


Abbildung 22: Längsschnittanalyse: Tatsächliche Schlafzeit.

a) 6-Tages MW b) MW Wochentage c) MW Wochenende

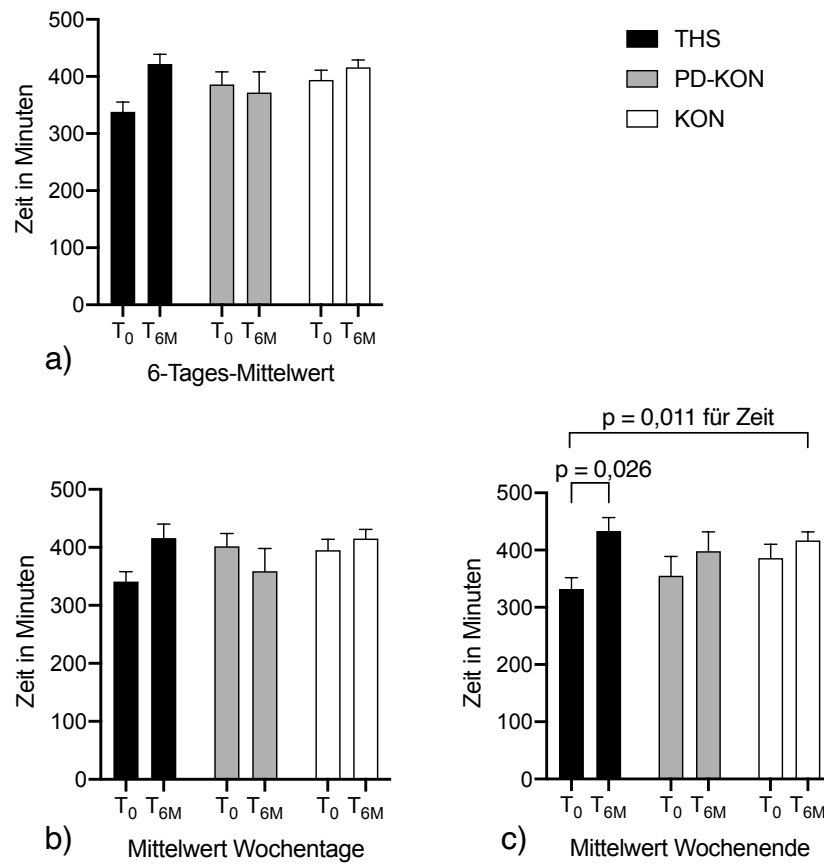


Abbildung 23: Längsschnittanalyse: Immobiler Minuten.

a) 6-Tages MW b) MW Wochentage c) MW Wochenende

VTA und Aktigraphie

Von den acht Probanden der THS-Gruppe, zu denen vollständige Aktigraphie-Daten zu beiden Messzeitpunkten vorliegen, konnte bei sieben (fünf männlich, zwei weiblich) eine Korrelation mit der VTA erfolgen. Bei einer Probandin gelang die Rekonstruktion der Elektroden und somit die Abschätzung der VTA nicht.

Eine positive Korrelation zeigte sich zwischen dem $STN_{assoziativ}$ und den Activity Counts zu T_{6M} (Abbildung 24). Keinerlei Korrelationen zeigten sich zwischen den Aktigraphiedaten und STN_{gesamt} , $STN_{motorisch}$ und $STN_{limbisch}$.

Im Einzelnen fanden sich eine positive Korrelation zwischen dem $STN_{assoziativ}$ und dem AC-6T zu T_{6M} ($r = 0,825$, $p = 0,022$), AC-WE zu T_{6M} ($r = 0,794$, $p = 0,031$) sowie dem AC-WT zu T_{6M} ($r = 0,800$, $p = 0,031$).

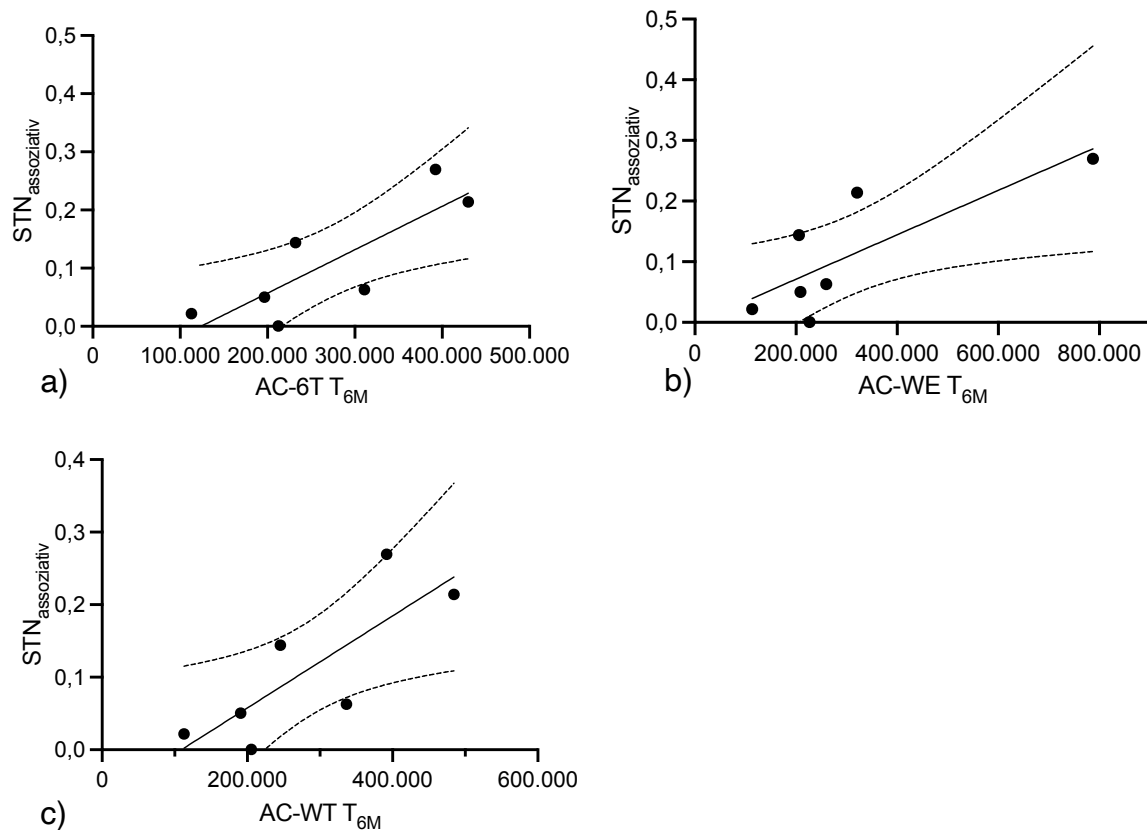


Abbildung 24: Beziehung zwischen $VTA_{normalisiert}$ des $STN_{assoziativ}$ und Aktigraphie.

a) Beziehung zwischen $VTA_{normalisiert}$ des $STN_{assoziativ}$ und AC-6T zu T_{6M}

b) Beziehung zwischen $VTA_{normalisiert}$ des $STN_{assoziativ}$ und AC-WE zu T_{6M}

c) Beziehung zwischen $VTA_{normalisiert}$ des $STN_{assoziativ}$ und AC-WT zu T_{6M}

Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Energieverbrauch von Personen mit Morbus Parkinson erforscht. Darüber hinaus sollten mögliche Prädiktoren dieses Energieverbrauchs identifiziert werden. Im Einzelnen wurde der Ruheenergieverbrauch, der aktivitätsbezogene Energieverbrauch, die Alltagsaktivität sowie das Schlafverhalten untersucht.

Die Hypothese, der Ruheenergieverbrauch von Personen mit Morbus Parkinson sei höher als der Ruheenergieverbrauch von nicht an Parkinson erkrankten Kontrollpersonen, während die Stimulation des STN zu einer Senkung des Ruheenergieverbrauchs führe, konnte nicht bestätigt werden. Der Ruheenergieverbrauch von Personen mit Morbus Parkinson zeigte sich zu T_0 nicht höher als der von nicht an Parkinson erkrankten Kontrollpersonen. Ebenso wenig zeigte sich eine Senkung des Ruheenergieverbrauches durch die THS.

Auch die Hypothese, Personen mit Morbus Parkinson haben einen höheren aktivitätsbezogenen Energieverbrauch als gesunde Kontrollpersonen und die Stimulation des STN führe zu einer Senkung des aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs, konnte nicht eindeutig bestätigt werden. Es zeigte sich zwar ein Unterschied zwischen der PD-Gesamt-Gruppe und der Kontroll-Gruppe bei der $\dot{V}O_2$ im Sitzen und bei der $\dot{V}O_2$ im Gehen/FFM, jedoch nicht bei den anderen Parametern, insbesondere nicht bei der $\dot{V}O_2$ im Sitzen/FFM oder bei der $\dot{V}O_2$ im Gehen. Auch konnten in der THS-Gruppe keine Veränderungen des aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs nach der THS beobachtet werden.

Deutliche Veränderungen zeigten sich hingegen bei der Alltagsaktivität. Die Hypothese, Personen mit Morbus Parkinson zeigten eine erhöhte Alltagsaktivität im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen konnte nicht bestätigt werden. Zu T_0 zeigte sich kein Unterschied in der Alltagsaktivität zwischen an Parkinson erkrankten Probanden und nicht an Parkinson erkrankten Kontrollprobanden. Die Hypothese, dass es bei Personen, die eine THS des STN erhalten, postoperativ zu einer Verminderung der Alltagsaktivität komme, konnte bestätigt werden. In der Längsschnittanalyse blieb die Alltagsaktivität bei konservativ behandelten an Morbus Parkinson erkrankten Personen und gesunden Kontrollpersonen wie

erwartet konstant. Bei den an Parkinson erkrankten Probanden, welche eine THS erhielten, zeigte sich hingegen eine deutliche Abnahme der Alltagsaktivität, welche das Potenzial hat, maßgeblich zu den postoperativen Gewichtsveränderungen beizutragen.

Die Hypothese, bei Personen mit Morbus Parkinson sei die Schlafdauer kürzer und die Schlafqualität geringer im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, wobei es bei Personen, die eine THS des STN erhalten, postoperativ zu einer längeren Schlafdauer sowie zu einer Verbesserung der Schlafqualität komme, konnte bestätigt werden.

Ruheenergieverbrauch und aktivitätsbezogener Energieverbrauch

Entgegen den ursprünglichen Hypothesen fanden sich kaum Unterschiede zwischen der THS-Gruppe und den Kontrollgruppen bezüglich des Ruhe- und aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs. Obwohl der Ruheenergieverbrauch bis zu 70% des Gesamtenergieverbrauchs ausmacht, scheinen Veränderungen des Ruheenergieverbrauchs keine oder keine wesentliche Rolle bei den postoperativen Gewichtsveränderungen zu spielen. Beim aktivitätsbezogenen Energieverbrauch zeigten sich Unterschiede zwischen den an Parkinson erkrankten Probanden und den nicht erkrankten Kontrollpersonen lediglich bei der $\dot{V}O_2$ Sitzen sowie bei der $\dot{V}O_2$ Gehen/FFM. In der Längsschnittanalyse zeigten sich ausschließlich Veränderungen bei der $\dot{V}O_2$ Gehen/FFM, diese fanden sich jedoch nicht bei der THS-Gruppe, sondern bei den beiden Kontrollgruppen. Wieso es in den Kontrollgruppen zu einer Veränderung der $\dot{V}O_2$ Gehen/FFM kam ist unklar. Insgesamt scheinen jedoch Veränderungen des aktivitätsbezogenen Energieverbrauchs ebenso wie Veränderungen des Ruheenergieverbrauchs keine bedeutende Rolle bei der postoperativen Gewichtszunahme von an Parkinson erkrankten Menschen, welche eine THS erhalten, zu spielen. Auch in anderen Studien zum Energieverbrauch bei Morbus Parkinson zeigen sich keine Unterschiede des Ruheenergieverbrauchs zwischen an Parkinson erkrankten Personen und Gesunden ([113]) beziehungsweise keine Unterschiede im Gesamtenergieverbrauch zwischen an Parkinson erkrankten Personen, welche an

Gewicht abnehmen, und an Parkinson erkrankten Personen mit einem stabilen Körpergewicht ([114]).

Herzratenvariabilität

Die Messung der Herzratenvariabilität gilt als eine Möglichkeit die Aktivität des autonomen Nervensystems zu erfassen. Da bei Parkinson Veränderungen des autonomen Nervensystems häufig vorkommen, wurde in einigen Studien versucht, diese über Messungen der Herzratenvariabilität zu quantifizieren ([115]–[122]). Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch nicht eindeutig. Zwar zeigte sich zumeist ein Unterschied zwischen an Parkinson erkrankten Probanden und gesunden Kontrollen, welche Parameter sich jedoch unterschieden, war in den Studien nicht eindeutig. Am häufigsten wurden reduzierte Werte für HF, LF und LF/HF beschrieben ([116], [120], [121]). Es liegt daher die Vermutung nahe, als würden die bei Parkinson vorhandenen Veränderungen der Herzratenvariabilität vor allem eine reduzierte parasympathische Aktivierung widerspiegeln ([118], [119], [121]).

Bei der im Rahmen dieser Arbeit vorgenommenen Analyse der Herzratenvariabilität zeigten sich bei den Probanden der THS-Gruppe vor allem Veränderungen in RMSSD und HF. Dies würde für eine postoperative Zunahme der parasympathischen Aktivität sprechen. Zu den Auswirkungen der THS auf die Herzratenvariabilität gibt es bisher nur sehr wenige, kleine Studien. In einer zeigte sich eine Zunahme der LF bei Parkinsonpatienten, welche besonders gute motorische Ergebnisse durch die THS hatten ([123]). In einer anderen Studie zeigte sich bei Personen mit einer THS ein Anstieg der LF/HF, wenn der Stimulator angeschaltet war, verglichen mit dem ausgeschalteten Zustand. Diese Veränderung zeigte sich zudem von der Elektrodenposition abhängig ([124]). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es noch viel Klärungsbedarf bezüglich der Zusammenhänge von Parkinson und Herzratenvariabilität im Allgemeinen sowie den Veränderungen der Herzratenvariabilität nach THS im Besonderen gibt.

Inwieweit die hier beobachteten Veränderungen der Herzratenvariabilität die Gewichtsveränderungen nach der THS beeinflussen, kann aktuell nicht beantwortet werden.

Aktigraphie

Es zeigte sich eine besonders ausgeprägte, bisher noch nicht beschriebene Änderung im Bewegungsverhalten der Probanden in der THS-Gruppe im Sinne einer deutlichen Reduktion der Alltagsaktivität nach der THS, welche das Potential hat, maßgeblich zu der postoperativen Gewichtszunahme beizutragen. Dies erscheint, insbesondere in Hinblick auf die deutliche Verbesserung im MDS-UPDRS III, auf den ersten Blick widersprüchlich. Die operierten Probanden können sich postoperativ deutlich besser bewegen. Dennoch trifft die naheliegende Annahme, dass sich die Probanden postoperativ mehr bewegen, wenn ihnen die Bewegung körperlich leichter fällt, nicht zu. Betrachtet man die Ausgangslevel der Activity Counts in allen drei untersuchten Gruppen, stellt man fest, dass die Probanden der THS-Gruppe präoperativ den höchsten Aktivitätslevel vorwiesen, postoperativ jedoch deutlich unter die Aktivitätslevel der beiden Kontrollgruppen fallen. Zum aktuellen Zeitpunkt ist unklar, warum es zu dieser ausgeprägten Abnahme der Alltagsaktivität kommt. Es zeigte sich jedoch eine Korrelation der reduzierten Alltagsaktivität mit erhöhter Depressivität im BDI-II.

Der Verlust an Interessen ist ein Hauptsymptom der Depression, ebenso wie eine Antriebsminderung ([125],[126]). Beides käme durchaus als Ursache des postoperativ reduzierten Aktivitätslevels infrage. Aktigraphie-Untersuchungen an depressiven Patienten zeigten eine deutlich reduzierte Alltagsaktivität bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Es konnte jedoch auch eine Steigerung der Alltagsaktivität bei erfolgreicher Behandlung der Depression festgestellt werden ([126]). Eine verstärkte depressive Symptomatik ist mehrfach als potentielle unerwünschte Wirkung einer THS beschrieben worden ([127]–[129]). Jedoch scheint sich die THS insgesamt eher positiv auf eine zuvor bestehende depressive Symptomatik auszuwirken. Es sieht so aus, als würde es zumindest kurz- und mittelfristig nach der THS zu einer Verbesserung der Stimmung kommen ([130], [131]). Es stellt sich die Frage, ob die Behandlung der depressiven Symptomatik eventuell zu der Prävention der postoperativen Gewichtszunahme beitragen könnte. Andererseits ist eine Gewichtszunahme eine häufige Nebenwirkung zahlreicher Antidepressiva ([132]). Ob eine antidepressive Therapie

die postoperative Gewichtszunahme eher fördert oder diese eher verhindert, ist somit nicht eindeutig. Dies sollte dringend in weiteren Studien untersucht werden. Eine weitere mögliche Ursache für die verringerte Alltagsaktivität liegt in einer Veränderung des Lebensstils. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob die an Parkinson erkrankten Personen mit einer THS vielleicht seltener Ärzte und andere Therapeuten (insbesondere Physiotherapeuten) aufsuchen und sich eventuell allein schon hierdurch deutlich weniger bewegen. Leider ließen sich zu diesem Thema zum aktuellen Zeitpunkt keine Studien finden. Weitere Untersuchungen in diesem Bereich, könnten diese Vermutung überprüfen. Um also die Veränderungen der Alltagsaktivität nach THS besser bewerten und beurteilen zu können, werden dringend mehr Daten benötigt. Da sich in dieser Untersuchung die größten Effekte bezüglich der Alltagsaktivität bei den Wochentagen fanden, sollten weitere Studien zu diesem Thema sich auf die Aktigraphie der Wochentage, die Messung des Gewichts bzw. des BMIs oder der Körperzusammensetzung, sowie die Miterfassung der Depressivität (z.B. mittels BDI-II) fokussieren.

Schlaf

Mithilfe der Aktigraphie-Daten wurden im Rahmen dieser Arbeit auch verschiedene Parameter untersucht, welche die Schlafqualität erfassen. Hierbei zeigte sich in der Querschnittsanalyse bei den an Parkinson erkrankten Personen eine kürzere tatsächliche Schlafzeit, weniger immobile Minuten, eine längere tatsächliche Wachzeit und ein höherer Fragmentationsindex verglichen mit den gesunden Kontrollpersonen. Diese verschiedenen Parameter ergeben zusammen das Bild einer reduzierten Schlafqualität und -quantität in der PD-Gesamt-Gruppe verglichen mit den gesunden Kontrollen. Dies passt zu dem häufigen Auftreten von Schlafstörungen bei an Parkinson erkrankten Personen, welches bereits in der Einleitung beschrieben wurde. In der Längsschnittstudie zeigte sich in der THS-Gruppe eine Veränderung im Sinne einer Zunahme der vermuteten und tatsächlichen Schlafzeit sowie einer Zunahme der immobilen Minuten. Die THS scheint also die Schlafdauer und auch eventuell auch die Schlafqualität positiv zu beeinflussen. Zahlreiche Studien haben sich mit dem Zusammenhang zwischen Schlaf und Körpermasse beschäftigt ([49]–[54]). Bei einem Großteil dieser Studien

fand sich eine Korrelation zwischen kurzer Schlafdauer und zum Teil auch schlechter Schlafqualität mit einer höheren Körpermasse beziehungsweise BMI. Da es sich bei den meisten dieser Studien um rein observierende Querschnittsstudien handelte, ist jedoch bis heute nicht abschließend geklärt, in welche Richtung eine zugrunde liegende Kausalität geht ([53], [54]). Bei den interventionellen und longitudinalen Studien zeigte sich diese Korrelation weniger eindeutig ([49], [51]). Insbesondere in Studien bei denen eine Schlafrestriktion durchgeführt wurde, konnten keine eindeutigen Gewichtsveränderungen beobachtet werden ([51]). Als mögliche Ursachen für eine erhöhte Körpermasse bei kurzer Schlafdauer werden verschiedene Mechanismen diskutiert. Durch das längere Wachsein gibt es ein längeres Zeitfenster zur Nahrungsaufnahme ([50]). Bei weniger Schlaf könnten die betroffenen Personen darüber hinaus tagsüber erschöpfter sein. Dies könnte zu reduzierter körperlicher Aktivität und somit zu einem geringeren aktivitätsbezogenen Energieverbrauch führen ([50]). Ebenfalls diskutiert werden hormonelle Veränderungen insbesondere der Leptin- und Ghrelinspiegel, welche zu verstärkten Hungersignalen führen, und Veränderungen in der Thermoregulation ([50], [55]). Bei den hier untersuchten Probanden der THS-Gruppe zeigt sich jedoch ein gegenteiliger Effekt: Sie nehmen einerseits an Körpermasse zu, andererseits verlängert sich jedoch ihre Schlafdauer. Mit Blick auf die Studienlage zum Thema Schlaf und Körpermasse scheint es also eher unwahrscheinlich, dass es in diesem Fall einen Zusammenhang zwischen dem verbesserten Schlaf der Probanden und der Zunahme der Körpermasse gibt. Es wäre jedoch denkbar, dass die postoperative Gewichtszunahme noch stärker ausgefallen wäre, wenn es nach der THS nicht auch zu einem verbesserten Schlafverhalten kommen würde. Die Ergebnisse stehen jedoch im Einklang mit früheren Untersuchungen, welche zeigten, dass sich die THS positiv auf die Schlafarchitektur von an Parkinson erkrankten Personen auswirkt und somit die postoperative Lebensqualität bessert ([133], [134]).

VTA und Aktigraphie

Die genaue Elektrodenposition im STN scheint ebenfalls einen Einfluss auf die Gewichtsveränderungen nach THS zu haben. Zur Untersuchung eines möglichen

Zusammenhangs zwischen VTA und Alltagsaktivität wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Es zeigte sich eine Beziehung zwischen dem STN_{assoziativ} und den Activity Counts zu T_{6M}. Hohe Activity Counts zu T_{6M} und damit eine höhere Alltagsaktivität gingen demzufolge mit höheren VTA im Bereich des assoziativen STN einher. Für die anderen Bereiche STN_{motorisch}, STN_{limbisch} sowie für den STN_{gesamt} zeigten sich keine Korrelationen.

Diese Ergebnisse reihen sich in die Ergebnisse von Dr. Steinhardt ein. Frau Dr. Steinhardt konnte in ihrer Arbeit bereits zeigen, dass eine weiter lateral im motorischen Bereich des STN gelegene Elektrodenposition, mit einer stärker ausgeprägten motorischen Verbesserung nach der THS einherging. Ebenso fand sich eine negative Korrelation zwischen der Körpergewichtszunahme und den VTA des assoziativen Bereichs des STN ([112]).

Insgesamt deuten die im Rahmen dieser Arbeit beobachteten Korrelationen zwischen VTA und Activity Counts auf die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen Elektrodenlokalisierung und damit aktiviertem Gewebe und der Alltagsaktivität hin. Zur genaueren Beurteilung sind jedoch weitere Studien mit einer größeren Studienpopulation notwendig.

Überlegungen zu der Bewertung der Gewichtszunahme nach THS

Bei den untersuchten Probanden der THS-Gruppe zeigte sich postoperativ eine deutliche Gewichtszunahme sechs Monate nach der Operation. Es konnte gezeigt werden, dass die postoperative Gewichtszunahme auch darüber hinaus bestehen bleibt, jedoch ein Großteil der Gewichtszunahme in den ersten Monaten nach der Operation stattfindet, sodass die Gewichtszunahme nach sechs Monaten bereits einen stabilen Zustand erreicht hat und somit der im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Beobachtungszeitraum von sechs Monaten als repräsentativ angenommen werden kann ([93]). Die Körperzusammensetzung veränderte sich dabei im Sinne einer Zunahme an FM. Dies steht im Einklang mit bisherigen Studienergebnissen, welche bei Männern eine Zunahme von FM und FFM zeigten und bei Frauen vor allem eine Zunahme der FM ([86], [89]–[91], [93], [135]). Bei der nun anstehenden Einschätzung dieser Veränderungen, ergibt sich die Frage, ob diese Zunahme an Körpermasse beziehungsweise FM eher positiv oder eher

negativ zu bewerten ist. Diesbezüglich müssen nicht nur die potenziell negativen Auswirkungen von Übergewicht und die Gefahren des metabolischen Syndroms bedacht werden, sondern andererseits auch die potenziell protektiven Effekte eines moderaten Übergewichtes im höheren Lebensalter Erwähnung finden. Bei dem so genannten Adipositas-Paradox handelt es sich um die zunächst widersprüchliche Beobachtung, dass ein höherer BMI, welcher sich den Kategorien Übergewicht oder sogar Adipositas Grad I zuordnen lässt, in höherem Lebensalter der Gesundheit zuträglich ist und sogar mit einer geringeren Mortalität einhergeht ([136]–[138]). Das genaue Ausmaß dieses Effektes, das Alter, ab welchem er auftritt, sowie seine Ursachen sind aktuell noch Gegenstand vielfältiger wissenschaftlicher Diskussionen ([136], [137], [139]). Einige Autoren gehen davon aus, dass es sich hierbei weniger um einen positiven Effekt des Übergewichts handelt, als vielmehr um einen negativen Effekt des Rauchens, einer ungewollten Gewichtsabnahme im höheren Lebensalter und Erkrankungen, welche mit einer Gewichtsabnahme einhergehen ([137], [139]). Dennoch gibt es etliche Studien, die auch unter Berücksichtigung dieser potentiellen Störfaktoren einen positiven Effekt eines erhöhten BMI im höheren Lebensalter auf das Gesamtüberleben, aber auch auf das Outcome kardiovaskulärer Erkrankungen im Besonderen zeigten ([136], [137], [140]). Die Probanden der THS-Gruppe waren im Mittel $56,6 \pm 2,3$ Jahre alt (Minimum 41 Jahre, Maximum 74 Jahre). Folglich gehören die meisten der untersuchten Probanden noch nicht zu der Altersgruppe, auf die das Adipositas-Paradox zutrifft. Demgemäß sollte die Gewichtszunahme gerade bei ihnen eher kritisch gesehen werden, da in jüngeren Altersgruppen die negativen Auswirkungen einer erhöhten Körpermasse und der erhöhten FM überwiegen. Überdies sollten bei zukünftigen Untersuchungen kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie als weitere Endpunkte miterfasst werden, sodass eine bessere Interpretation der Gewichtsveränderungen möglich ist. Die Ausübung von körperlicher Aktivität (Sport, Physiotherapie, aber auch Spazieren, Gartenarbeit und ähnliches) hat sich in vielfältigen Studien als therapeutisch wirksam erwiesen und ist eine wichtige therapeutische Säule der Parkinson-Therapie ([33], [141]–[143]). Im Zusammenhang mit Morbus Parkinson wurden insbesondere Sportarten wie aerobes Ausdauertraining, Krafttraining, Thai

Chi und Qi Gong und Tanzen, im Speziellen Tango untersucht. Bei all diesen Sportarten wurden positive Effekte gezeigt, insbesondere kam es bei den Patienten zu motorischen Verbesserungen, selteneren Stürzen und besserer Balance ([141]–[143]). Für aerobes Ausdauertraining wurde außerdem gezeigt, dass es zu einer Zunahme an Hirnvolumen (sowohl der grauen als auch der weißen Substanz) führt ([144]). Patienten mit Parkinson haben ein erhöhtes Sturzrisiko. Schätzungen zufolge stürzen 70% der Patienten mindestens einmal pro Jahr ([142]). Dies ist aus verschiedenen Gründen bedenklich. Zum einen besteht eine erhöhte Verletzungsgefahr, speziell eine erhöhte Gefahr für hüftgelenksnahe Frakturen, welche mit vielfältigen gesundheitlichen Risiken bis hin zu einer erhöhten Mortalität verbunden sind, zum anderen kommt es durch Stürze häufig zu einem Teufelskreis, bei dem die Angst vor erneuten Stürzen zu verstärkter Immobilität und damit auch zu einer Verschlechterung der motorischen Symptome und damit wiederum zu einem noch höheren Sturzrisiko führt. Darüber hinaus kann eine verstärkte Immobilität auch zu einer Verschlechterung der Kognition und zu einer verstärkten Depressivität beitragen ([142]).

Körperliche Aktivität trägt zu einem geringeren Sturzrisiko bei. Hierdurch verringert sich auch die Angst vor weiteren Stürzen. Es kommt zu einer Verbesserung der motorischen Symptome, der Balance, aber auch zu einer Verbesserung von Kognition und Wohlbefinden. Gerade in Bezug auf diese Studienlage sowie in dem Wissen, dass ein höheres Ausmaß an körperlicher Aktivität im höheren Lebensalter mit einer verringerten Mortalität assoziiert ist ([145]), sollte man die Ergebnisse, die im Rahmen dieser Doktorarbeit zu Tage getreten sind, entsprechend würdigen. Es besteht die Gefahr, dass die deutlich verringerte körperliche Aktivität der Probanden der THS-Gruppe mittel- und langfristig negative gesundheitliche Folgen für die Probanden haben könnte, sowohl in Bezug auf ihre Parkinsonerkrankung als auch generell ihre körperliche wie psychische Gesundheit betreffend. Diesbezüglich sind weitere Studien von Nöten.

Abschließend werden die oben diskutierten Teilaspekte zur Gewichtszunahme noch einmal grafisch dargestellt (Abbildung 25). Im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht wurden die Nahrungsaufnahme und das Essverhalten, welches ebenfalls potenzielle Gründe für eine Gewichtszunahme sind. Um zu klären welche Determinante, wieviel Prozent der Varianz der Gewichtszunahme erklärt, wäre zudem eine Regressionsanalyse notwendig.

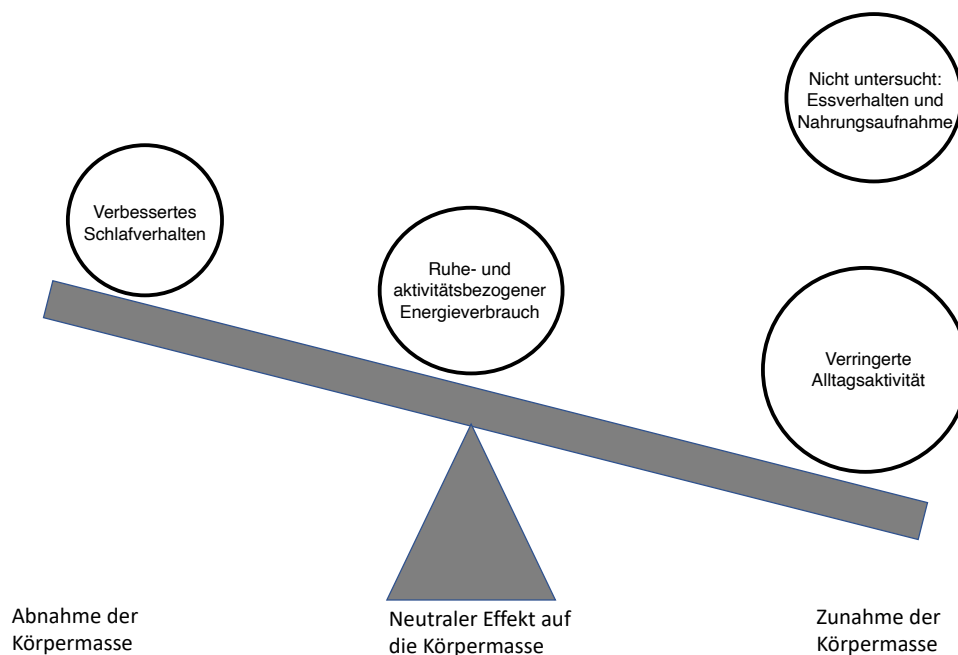


Abbildung 25: Einflussfaktoren auf die postoperative Gewichtszunahme nach THS.

Limitationen und Stärken der Studie

Im Rahmen dieser prospektiven, klinisch-experimentellen Studie wurden insgesamt 57 Personen untersucht, darunter 14 Personen, die während des Untersuchungszeitraumes eine THS erhalten haben. Die Studie profitiert von der Intervention, den beiden Kontrollgruppen, dem repräsentativen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten und dem umfassenden Untersuchungsprotokoll. Nichtsdestotrotz wäre es wünschenswert, wenn in Zukunft einzelne hier untersuchte Aspekte, insbesondere die Alltagsaktivität, noch einmal an größeren Studienkollektiven untersucht werden würden.

Die Hauptlimitation dieser Studie ist, dass vor allem aufgrund logistischer und organisatorischer Probleme, beispielsweise wenn Geräte defekt waren oder gewartet wurden, aber auch wenn Probanden nicht nüchtern zu den Messtagen

erschienen, nicht alle Messungen bei allen Probanden durchgeführt beziehungsweise ausgewertet werden konnten. Hierdurch hat sich die Stichprobe insbesondere bei den Längsschnittanalysen zum Teil deutlich verkleinert.

Eine große Stärke dieser Arbeit liegt hingegen im Studiendesign. Die Tatsache, dass neben einem Querschnittsdesign auch eine prospektive Längsschnittanalyse erfolgte, ermöglichte zahlreiche Beobachtungen, die sonst nicht aufgefallen wären. Durch den postoperativen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten konnten nicht nur unmittelbar nach der Operation auftretende Veränderungen untersucht werden, sondern auch solche, die sich nach einem längeren Zeitraum etabliert haben. Auch hier wäre eine weitere Beobachtung der Probanden, ihrer Alltagsaktivität und ihres Gewichtsverlaufes sicherlich sehr interessant, um eventuelle Langzeitveränderungen, welche sich nicht Monate, sondern Jahre nach der THS manifestieren, ebenfalls entdecken zu können.

Ausblick

In Zukunft könnte mit Präventionsprogrammen einer postoperativen Gewichtszunahme, einer Reduktion von Muskelmasse und gleichzeitigem Anstieg von Körperfettmasse und den damit einhergehenden gesundheitlichen Risiken entgegengewirkt werden. Aufgrund der in dieser Arbeit beschriebenen Veränderungen in der Alltagsaktivität, deren Reduktion mit der Depressivität korrelierte, erscheinen zum aktuellen Zeitpunkt Programme vielversprechend, die sich auf einen sportlich aktiven Lebensstil sowie auf die effektive Diagnostik und Therapie der Depressivität fokussieren. Um dies jedoch genauer beurteilen zu können und um entsprechende Programme zu entwickeln, sind weitere Studien zu dieser Thematik nötig. Ebenso sollte die Effektivität entsprechender Programme wissenschaftlich überprüft werden.

Literaturverzeichnis

- [1] E. R. Dorsey und B. R. Bloem, „The Parkinson Pandemic—A Call to Action“, *JAMA Neurol.*, Bd. 75, Nr. 1, S. 9, Jan. 2018, doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3299.
- [2] S. Heinzel u. a., „Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson’s Disease in Germany?“, *Front. Neurol.*, Bd. 9, S. 500, Juni 2018, doi: 10.3389/fneur.2018.00500.
- [3] T. Vos u. a., „Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016“, *The Lancet*, Bd. 390, Nr. 10100, S. 1211–1259, Sep. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- [4] E. R. Dorsey u. a., „Global, regional, and national burden of Parkinson’s disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016“, *Lancet Neurol.*, Bd. 17, Nr. 11, S. 939–953, Nov. 2018, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3.
- [5] J. Parkinson, „An Essay on the Shaking Palsy. 1817.“, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, Bd. 14, Nr. 2, S. 223–236, Frühling 2002, doi: 10.1176/jnp.14.2.223.
- [6] R. B. Postuma u. a., „MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria“, *Mov. Disord.*, Bd. 30, Nr. 12, S. 1591–1601, Okt. 2015, doi: 10.1002/mds.26424.
- [7] C. G. Goetz u. a., „Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results: MDS-UPDRS: Clinimetric Assessment“, *Mov. Disord.*, Bd. 23, Nr. 15, S. 2129–2170, Nov. 2008, doi: 10.1002/mds.22340.
- [8] A. A. Moustafa u. a., „Motor symptoms in Parkinson’s disease: A unified framework“, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, Bd. 68, S. 727–740, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.010.
- [9] N. Chastan u. a., „Effects of nigral stimulation on locomotion and postural

- stability in patients with Parkinson's disease“, *Brain*, Bd. 132, Nr. 1, S. 172–184, Nov. 2008, doi: 10.1093/brain/awn294.
- [10] K. R. Chaudhuri, D. G. Healy, und A. H. V. Schapira, „Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management“, *Lancet Neurol.*, Bd. 5, Nr. 3, S. 235–245, März 2006, doi: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8.
- [11] A. Videnovic, „Management of sleep disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy: Sleep In PD and MSA“, *Mov. Disord.*, Bd. 32, Nr. 5, S. 659–668, Mai 2017, doi: 10.1002/mds.26918.
- [12] P. Valkovic u. a., „Pain in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study of Its Prevalence, Types, and Relationship to Depression and Quality of Life“, *PLOS ONE*, Bd. 10, Nr. 8, S. e0136541, Aug. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0136541.
- [13] L. Volpicelli-Daley und P. Brundin, „Prion-like propagation of pathology in Parkinson disease“, in *Handbook of Clinical Neurology*, Bd. 153, Elsevier, 2018, S. 321–335. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00017-9.
- [14] H. Braak, U. Rüb, W. P. Gai, und K. Del Tredici, „Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen“, *J. Neural Transm.*, Bd. 110, Nr. 5, S. 517–536, Mai 2003, doi: 10.1007/s00702-002-0808-2.
- [15] L. Ibanez u. a., „Parkinson disease polygenic risk score is associated with Parkinson disease status and age at onset but not with alpha-synuclein cerebrospinal fluid levels“, *BMC Neurol.*, Bd. 17, Nr. 1, S. 198, Dez. 2017, doi: 10.1186/s12883-017-0978-z.
- [16] Y. I. Li, G. Wong, J. Humphrey, und T. Raj, „Prioritizing Parkinson's disease genes using population-scale transcriptomic data“, *Nat. Commun.*, Bd. 10, Nr. 1, S. 994, Dez. 2019, doi: 10.1038/s41467-019-08912-9.
- [17] T. Gasser, „Genetic basis of Parkinson's disease: inheritance, penetrance, and expression“, *Appl. Clin. Genet.*, S. 67, Juni 2011, doi: 10.2147/TACG.S11639.
- [18] J. Neumann u. a., „Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease“, *Brain*, Bd. 132, Nr. 7, S. 1783–1794, Juli 2009, doi: 10.1093/brain/awp044.

- [19] T. Moors *u. a.*, „Lysosomal Dysfunction and α -Synuclein Aggregation in Parkinson’s Disease: Diagnostic Links: Lysosomal Enzymes in PD“, *Mov. Disord.*, Bd. 31, Nr. 6, S. 791–801, Juni 2016, doi: 10.1002/mds.26562.
- [20] G. M. Riboldi und A. B. Di Fonzo, „GBA, Gaucher Disease, and Parkinson’s Disease: From Genetic to Clinic to New Therapeutic Approaches“, *Cells*, Bd. 8, Nr. 4, S. 364, Apr. 2019, doi: 10.3390/cells8040364.
- [21] A. Reeve, E. Simcox, und D. Turnbull, „Ageing and Parkinson’s disease: Why is advancing age the biggest risk factor?“, *Ageing Res. Rev.*, Bd. 14, S. 19–30, März 2014, doi: 10.1016/j.arr.2014.01.004.
- [22] C. B. Breckenridge, C. Berry, E. T. Chang, R. L. Sielken, und J. S. Mandel, „Association between Parkinson’s Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis“, *PLOS ONE*, Bd. 11, Nr. 4, S. e0151841, Apr. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0151841.
- [23] A. J. Noyce *u. a.*, „Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease“, *Ann. Neurol.*, Bd. 72, Nr. 6, S. 893–901, Dez. 2012, doi: 10.1002/ana.23687.
- [24] R. Kim, D. Yoo, Y. J. Jung, K. Han, und J.-Y. Lee, „Smoking Cessation, Weight Change, and Risk of Parkinson’s Disease: Analysis of National Cohort Data“, *J. Clin. Neurol.*, Bd. 16, Nr. 3, S. 455, 2020, doi: 10.3988/jcn.2020.16.3.455.
- [25] C. Leranth, R. H. Roth, J. D. Elsworth, F. Naftolin, T. L. Horvath, und D. E. Redmond, „Estrogen Is Essential for Maintaining Nigrostriatal Dopamine Neurons in Primates: Implications for Parkinson’s Disease and Memory“, *J. Neurosci.*, Bd. 20, Nr. 23, S. 8604–8609, Dez. 2000, doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-23-08604.2000.
- [26] B. Liu, F. Fang, W. Ye, und K. Wirdefeldt, „Appendectomy, Tonsillectomy and Parkinson’s Disease Risk: A Swedish Register-Based Study“, *Front. Neurol.*, Bd. 11, S. 510, Juni 2020, doi: 10.3389/fneur.2020.00510.
- [27] S. Jeong, K. Han, D. Kim, S. Y. Rhee, W. Jang, und D. W. Shin, „Body Mass Index, Diabetes, and the Risk of Parkinson’s Disease“, *Mov. Disord.*, Bd. 35, Nr. 2, S. 236–244, Feb. 2020, doi: 10.1002/mds.27922.

- [28] T. Foltynie und D. Athauda, „Diabetes, BMI, and Parkinson’s“, *Mov. Disord.*, Bd. 35, Nr. 2, S. 201–203, Feb. 2020, doi: 10.1002/mds.27941.
- [29] E. Blázquez, E. Velázquez, V. Hurtado-Carneiro, und J. M. Ruiz-Albusac, „Insulin in the Brain: Its Pathophysiological Implications for States Related with Central Insulin Resistance, Type 2 Diabetes and Alzheimer’s Disease“, *Front. Endocrinol.*, Bd. 5, Okt. 2014, doi: 10.3389/fendo.2014.00161.
- [30] A. Urayama und W. A. Banks, „Starvation and Triglycerides Reverse the Obesity-Induced Impairment of Insulin Transport at the Blood-Brain Barrier“, *Endocrinology*, Bd. 149, Nr. 7, S. 3592–3597, Juli 2008, doi: 10.1210/en.2008-0008.
- [31] M. S. Byun u. a., „Differential effects of blood insulin and HbA1c on cerebral amyloid burden and neurodegeneration in nondiabetic cognitively normal older adults“, *Neurobiol. Aging*, Bd. 59, S. 15–21, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.07.004.
- [32] I. Horvath und P. Wittung-Stafshede, „Cross-talk between amyloidogenic proteins in type-2 diabetes and Parkinson’s disease“, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Bd. 113, Nr. 44, S. 12473–12477, Nov. 2016, doi: 10.1073/pnas.1610371113.
- [33] „Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Entwicklungsstufe: S3. Kurzversion.“, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und die am Konsensusprozess beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbände und Organisationen, Apr. 2016.
- [34] T. Müller, „Drug therapy in patients with Parkinson’s disease“, *Transl. Neurodegener.*, Bd. 1, Nr. 1, S. 10, 2012, doi: 10.1186/2047-9158-1-10.
- [35] S. Fahn, D. Oakes, I. Shoulson, und K. Kieburtz, „Levodopa and the Progression of Parkinson’s Disease“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 351, Nr. 24, S. 2498-2508., Dez. 2004, doi: 10.1056/NEJMoa033447.
- [36] J. Gardner, „A history of deep brain stimulation: Technological innovation and the role of clinical assessment tools“, *Soc. Stud. Sci.*, Bd. 43, Nr. 5, S. 707–728, Okt. 2013, doi: 10.1177/0306312713483678.
- [37] C. L. Tomlinson u. a., „Physiotherapy intervention in Parkinson’s disease:

- systematic review and meta-analysis“, *BMJ*, Bd. 345, Nr. aug06 1, S. e5004–e5004, Aug. 2012, doi: 10.1136/bmj.e5004.
- [38] E. R. Foster, M. Bedekar, und L. Tickle-Degnen, „Systematic Review of the Effectiveness of Occupational Therapy-Related Interventions for People With Parkinson’s Disease“, *Am. J. Occup. Ther.*, Bd. 68, Nr. 1, S. 39–49, Jan. 2014, doi: 10.5014/ajot.2014.008706.
- [39] G. M. Schulz und M. K. Grant, „Effects of speech therapy and pharmacologic and surgical treatments on voice and speech in parkinson’s disease“, *J. Commun. Disord.*, Bd. 33, Nr. 1, S. 59–88, Jan. 2000, doi: 10.1016/S0021-9924(99)00025-8.
- [40] H. von Helmholtz, „Über die Erhaltung der Kraft, eine physikalische Abhandlung“. Reimer, Berlin, 1847. Zugegriffen: Aug. 15, 2020. [Online]. Verfügbar unter: <http://mdz-nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bvb:12-bsb10927397-4>
- [41] „IUPAC - internal energy (I03103)“. <http://goldbook.iupac.org/terms/view/I03103> (zugegriffen Aug. 22, 2020).
- [42] E. D. Rosen und B. M. Spiegelman, „Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis“, *Nature*, Bd. 444, Nr. 7121, S. 847–853, Dez. 2006, doi: 10.1038/nature05483.
- [43] K. Fiedler u. a., „Übergewicht und Adipositas: Thesen und Empfehlungen zur Eindämmung der Epidemie.“, Leopoldina Nationale Akademie der Wissenschaften., Okt. 2019.
- [44] H. Hauner u. a., „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“: der Deutschen Adipositas-Gesellschaft e.V.; der Deutschen Diabetes Gesellschaft; der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V.; der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. Version 2.0 (April 2014); AWMF-Register Nr. 050-001“, *Adipositas - Ursachen Folgeerkrankungen Ther.*, Bd. 08, Nr. 04, S. 179–221, 2014, doi: 10.1055/s-0037-1618857.
- [45] „Obesity and overweight“. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (zugegriffen Aug. 20, 2020).
- [46] K.-G. Kreymann, „3.Energiehaushalt“, in *Ernährungsmedizin. Nach dem*

Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer., 5.Auflage., Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2018, S. 76–89.

- [47] D. S. Day, W. S. Gozansky, R. E. Van Pelt, R. S. Schwartz, und W. M. Kohrt, „Sex Hormone Suppression Reduces Resting Energy Expenditure and β -Adrenergic Support of Resting Energy Expenditure“, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Bd. 90, Nr. 6, S. 3312–3317, Juni 2005, doi: 10.1210/jc.2004-1344.
- [48] O. L. Svendsen, C. Hassager, und C. Christiansen, „Impact of regional and total body composition and hormones on resting energy expenditure in overweight postmenopausal women“, *Metabolism*, Bd. 42, Nr. 12, S. 1588–1591, Dez. 1993, doi: 10.1016/0026-0495(93)90155-H.
- [49] P. L. Capers, A. D. Fobian, K. A. Kaiser, R. Borah, und D. B. Allison, „A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the impact of sleep duration on adiposity and components of energy balance: Sleep and energy balance meta-analysis“, *Obes. Rev.*, Bd. 16, Nr. 9, S. 771–782, Sep. 2015, doi: 10.1111/obr.12296.
- [50] M.-P. St-Onge, „Sleep-obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment: Sleep-obesity association or causation“, *Obes. Rev.*, Bd. 18, S. 34–39, Feb. 2017, doi: 10.1111/obr.12499.
- [51] H. Yu, „Experimental sleep restriction effect on adult body weight: a meta-analysis“, *Sleep Breath*, S. 10, 2019.
- [52] S. Taheri, „The link between short sleep duration and obesity: we should recommend more sleep to prevent obesity“, *Arch. Dis. Child.*, Bd. 91, Nr. 11, S. 881–884, Okt. 2006, doi: doi.org/10.1136/adc.2005.093013.
- [53] V. Adámková u. a., „Association between Duration of the Sleep and Body Weight“, *Physiol. Res.*, Bd. 58, Nr. 1, S. 27–31, Juli 2009, doi: 10.33549/physiolres.931853.
- [54] T. Hargens, Kaleth, Edwards, und Butner, „Association between sleep disorders, obesity, and exercise: a review“, *Nat. Sci. Sleep*, S. 27, März 2013, doi: 10.2147/NSS.S34838.
- [55] S. Sharma und M. Kavuru, „Sleep and Metabolism: An Overview“, *Int. J. Endocrinol.*, Bd. 2010, S. 1–12, 2010, doi: 10.1155/2010/270832.
- [56] R. Wolk und V. K. Somers, „Sleep and the metabolic syndrome“, *Exp*

Physiol, Bd. 92, Nr. 1, S. 67–78, Jan. 2007.

- [57] A. V. Nedeltcheva, „Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes“, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, Bd. 21, Nr. 4, S. 293–298, Aug. 2014, doi: 10.1097/MED. 0000000000000082.
- [58] M. Trepel, „Kapitel 9: Großhirn (Telencephalon) und funktionelle Bahnsysteme.) 9.2. Basalganglien und assoziierte Strukturen, zentrale Regulation der Motorik.“, in *Neuroanatomie. Struktur und Funktion.*, 7.Auflage., München: Elsevier, 2017, S. 200–208.
- [59] J. Wu, H. Xiao, H. Sun, L. Zou, und L.-Q. Zhu, „Role of Dopamine Receptors in ADHD: A Systematic Meta-analysis“, *Mol. Neurobiol.*, Bd. 45, Nr. 3, S. 605–620, Juni 2012, doi: 10.1007/s12035-012-8278-5.
- [60] R. J. Beninger, „The role of dopamine in locomotor activity and learning“, *Brain Res. Rev.*, Bd. 6, Nr. 2, S. 173–196, Okt. 1983, doi: 10.1016/0165-0173(83)90038-3.
- [61] M. A. Kelly u. a., „Locomotor Activity in D2 Dopamine Receptor-Deficient Mice Is Determined by Gene Dosage, Genetic Background, and Developmental Adaptations“, *J. Neurosci.*, Bd. 18, Nr. 9, S. 3470–3479, Mai 1998, doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-09-03470.1998.
- [62] A. H. Tran, R. Tamura, T. Uwano, T. Kobayashi, M. Katsuki, und T. Ono, „Dopamine D1 receptors involved in locomotor activity and accumbens neural responses to prediction of reward associated with place“, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Bd. 102, Nr. 6, S. 2117–2122, Feb. 2005, doi: 10.1073/pnas.0409726102.
- [63] P.-A. Löschmann, L. A. Smith, K. W. Lange, P. Jaehnig, P. Jenner, und C. David Marsden, „Motor activity following the administration of selective D-1 and D-2 dopaminergic drugs to normal common marmosets“, *Psychopharmacology (Berl.)*, Bd. 105, Nr. 3, S. 303–309, Nov. 1991, doi: 10.1007/BF02244422.
- [64] F. Scheperjans u. a., „Gut microbiota are related to Parkinson’s disease and clinical phenotype“, *Mov. Disord.*, Bd. 30, Nr. 3, S. 350–358, März 2015, doi: 10.1002/mds.26069.
- [65] T. R. Sampson u. a., „Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and

- Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease“, *Cell*, Bd. 167, Nr. 6, S. 1469-1480.e12, Dez. 2016, doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018.
- [66] G. Sharon, T. R. Sampson, D. H. Geschwind, und S. K. Mazmanian, „The Central Nervous System and the Gut Microbiome“, *Cell*, Bd. 167, Nr. 4, S. 915–932, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.cell.2016.10.027.
- [67] M. Barichella, E. Cereda, und G. Pezzoli, „Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease: Nutritional Management of Parkinson's Disease“, *Mov. Disord.*, Bd. 24, Nr. 13, S. 1881–1892, Okt. 2009, doi: 10.1002/mds.22705.
- [68] „Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Duodopa®, 20 mg/ml + 5 mg/ml Gel zur intestinalen Anwendung. Abbvie.“ Zugegriffen: Aug. 22, 2020. [Online]. Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/76877.pdf
- [69] „Fachinformation. Madopar®. Roche.“ Zugegriffen: Aug. 22, 2020. [Online]. Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/70748.pdf
- [70] „Resorption des Arzneimittels - Klinische Pharmakologie“, *MSD Manual Profi-Ausgabe*. <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/klinische-pharmakologie/pharmakokinetik/resorption-des-arzneimittels> (zugegriffen Aug. 22, 2020).
- [71] L. P. Kozak, R. A. Koza, und R. Anunciado-Koza, „Brown fat thermogenesis and body weight regulation in mice: relevance to humans“, *Int. J. Obes.*, Bd. 34, Nr. S1, S. S23–S27, Okt. 2010, doi: 10.1038/ijo.2010.179.
- [72] R. Kohlie *u. a.*, „Dopamine directly increases mitochondrial mass and thermogenesis in brown adipocytes“, *J. Mol. Endocrinol.*, Bd. 58, Nr. 2, S. 57–66, Feb. 2017, doi: 10.1530/JME-16-0159.
- [73] X. Meng *u. a.*, „An activated sympathetic nervous system affects white adipocyte differentiation and lipolysis in a rat model of Parkinson's disease: Role of Sympathetic Nervous System in PD“, *J. Neurosci. Res.*, Bd. 93, Nr. 2, S. 350–360, Feb. 2015, doi: 10.1002/jnr.23488.
- [74] W. Wang *u. a.*, „Brown adipose tissue activation in a rat model of

- Parkinson's disease", *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.*, Bd. 313, Nr. 6, S. E731–E736, Dez. 2017, doi: 10.1152/ajpendo.00049.2017.
- [75] C. G. Bachmann und C. Trenkwalder, „Body weight in patients with Parkinson's disease: Body Weight“, *Mov. Disord.*, Bd. 21, Nr. 11, S. 1824–1830, Nov. 2006, doi: 10.1002/mds.21068.
- [76] H. Chen, S. M. Zhang, M. A. Hernán, W. C. Willett, und A. Ascherio, „Weight loss in Parkinson's disease: Weight Loss in PD“, *Ann. Neurol.*, Bd. 53, Nr. 5, S. 676–679, Mai 2003, doi: 10.1002/ana.10577.
- [77] E. Y. Uc, L. K. Struck, R. L. Rodnitzky, B. Zimmerman, J. Dobson, und W. J. Evans, „Predictors of weight loss in Parkinson's disease: Predictors of Weight Loss“, *Mov. Disord.*, Bd. 21, Nr. 7, S. 930–936, Juli 2006, doi: 10.1002/mds.20837.
- [78] K. Ma u. a., „Weight Loss and Malnutrition in Patients with Parkinson's Disease: Current Knowledge and Future Prospects“, *Front. Aging Neurosci.*, Bd. 10, S. 1, Jan. 2018, doi: 10.3389/fnagi.2018.00001.
- [79] B. Lorefält, G. Toss, und A.-K. Granérus, „Weight loss, body fat mass, and leptin in Parkinson's disease“, *Mov. Disord.*, Bd. 24, Nr. 6, S. 885–890, Apr. 2009, doi: 10.1002/mds.22466.
- [80] on behalf of the NINDS NET-PD Investigators, A.-M. Wills, R. Li, A. Pérez, X. Ren, und J. Boyd, „Predictors of weight loss in early treated Parkinson's disease from the NET-PD LS-1 cohort“, *J. Neurol.*, Bd. 264, Nr. 8, S. 1746–1753, Aug. 2017, doi: 10.1007/s00415-017-8562-4.
- [81] C. D. Gibson, W. Karmally, D. J. McMahon, S. L. Wardlaw, und J. Korner, „Randomized pilot study of cabergoline, a dopamine receptor agonist: effects on body weight and glucose tolerance in obese adults“, *Diabetes Obes. Metab.*, Bd. 14, Nr. 4, S. 335–340, Apr. 2012, doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01534.x.
- [82] C. M. dos Santos Silva u. a., „BMI and Metabolic Profile in Patients With Prolactinoma Before and After Treatment With Dopamine Agonists“, *Obesity*, Bd. 19, Nr. 4, S. 800–805, Apr. 2011, doi: 10.1038/oby.2010.150.
- [83] C. Folgueira u. a., „Hypothalamic dopamine signalling regulates brown fat thermogenesis“, *Nat. Metab.*, Bd. 1, Nr. 8, S. 811–829, Aug. 2019, doi:

10.1038/s42255-019-0099-7.

- [84] V. A. Izzo, M. A. Donati, S. Ramat, und C. Primi, „Impulse control disorders in Parkinson’s disease: A systematic review on the psychometric properties of the existing measures“, *PLOS ONE*, Bd. 14, Nr. 6, S. e0217700, Juni 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0217700.
- [85] M. J. Nirenberg und C. Waters, „Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use: Compulsive Eating and Dopamine Agonist Use“, *Mov. Disord.*, Bd. 21, Nr. 4, S. 524–529, Apr. 2006, doi: 10.1002/mds.20757.
- [86] S. Bannier u. a., „Overweight after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease: long term follow-up“, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Bd. 80, Nr. 5, S. 484–488, Apr. 2009, doi: 10.1136/jnnp.2008.158576.
- [87] M. Barichella, A. M. Marczewska, C. Mariani, A. Landi, A. Vairo, und G. Pezzoli, „Body weight gain rate in patients with Parkinson’s disease and deep brain stimulation“, *Mov. Disord.*, Bd. 18, Nr. 11, S. 1337–1340, Nov. 2003, doi: 10.1002/mds.10543.
- [88] M. C. Locke u. a., „Weight Changes in Subthalamic Nucleus vs Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation: Results From the COMPARE Parkinson Disease Deep Brain Stimulation Cohort“, *Neurosurgery*, Bd. 68, Nr. 5, S. 1233–1238, Mai 2011, doi: 10.1227/NEU.0b013e31820b52c5.
- [89] F. Macia u. a., „Parkinson’s disease patients with bilateral subthalamic deep brain stimulation gain weight“, *Mov. Disord.*, Bd. 19, Nr. 2, S. 206–212, Feb. 2004, doi: 10.1002/mds.10630.
- [90] C. Montaurier u. a., „Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson’s disease after subthalamic stimulation“, *Brain*, Bd. 130, Nr. 7, S. 1808–1818, Mai 2007, doi: 10.1093/brain/awm113.
- [91] C. Perlempine u. a., „Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation and levodopa on energy production rate and substrate oxidation in Parkinson’s disease“, *Br. J. Nutr.*, Bd. 93, Nr. 2, S. 191–198, Feb. 2005, doi: 10.1079/BJN20041297.
- [92] P. Sauleau u. a., „Weight Gain following Pallidal Deep Brain Stimulation: A PET Study“, *PLOS ONE*, Bd. 11, Nr. 4, S. e0153438, Apr. 2016, doi:

- 10.1371/journal.pone.0153438.
- [93] J. Steinhardt, T. F. Münte, S. M. Schmid, B. Wilms, und N. Brüggemann, „A systematic review of body mass gain after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson’s disease“, *Obes. Rev.*, Bd. 21, Nr. 2, Feb. 2020, doi: 10.1111/obr.12955.
 - [94] S. C. Bischoff, „46. Übergewicht und Adipositas im Erwachsenenalter“, in *Ernährungsmedizin. Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer.*, 5.Auflage., Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2018, S. 619–644.
 - [95] G. Behrens, T. Gredner, C. Stock, M. F. Leitzmann, H. Brenner, und U. Mons, „Cancers Due to Excess Weight, Low Physical Activity, and Unhealthy Diet“, *Dtsch. Ärzteblatt Online*, Sep. 2018, doi: 10.3238/arztebl.2018.0578.
 - [96] M. J. Müller u. a., „World Health Organization equations have shortcomings for predicting resting energy expenditure in persons from a modern, affluent population: generation of a new reference standard from a retrospective analysis of a German database of resting energy expenditure“, *Am. J. Clin. Nutr.*, Bd. 80, Nr. 5, S. 1379–1390, Nov. 2004, doi: 10.1093/ajcn/80.5.1379.
 - [97] „Fett, essenzielle Fettsäuren“. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/fett/?L=0> (zugegriffen Juni 01, 2021).
 - [98] „Kohlenhydrate, Ballaststoffe“. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/kohlenhydrate-ballaststoffe/?L=0> (zugegriffen Juni 01, 2021).
 - [99] „Protein“. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/protein/?L=0> (zugegriffen Juni 01, 2021).
 - [100] R. C. Oldfield, „The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory“, *Neuropsychologia*, Bd. 9, Nr. 1, S. 97–113, März 1971, doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4.
 - [101] „MoCA Montreal - Cognitive Assessment“, *MoCA Montreal - Cognitive Assessment*. <https://www.mocatest.org/> (zugegriffen Aug. 22, 2020).
 - [102] Herzberg, P.Y., Goldschmidt, S., und Heinrichs, N., „Beck Depressions-

- Inventar (BDI-II). Revision“, *Rep. Psychol.*, S. 301–302, Juni 2008.
- [103] „Beck Depressions-Inventar II Fragebogen“.
- [104] M. M. Hoehn und M. D. Yahr, „Parkinsonism: onset, progression, and mortality“, *Neurology*, Bd. 17, Nr. 5, S. 427–442, Mai 1967.
- [105] C. G. Goetz u. a., „Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson’s disease“, *Mov. Disord.*, Bd. 19, Nr. 9, S. 1020–1028, Sep. 2004, doi: 10.1002/mds.20213.
- [106] S. Schade, B. Mollenhauer, und C. Trenkwalder, „Levodopa Equivalent Dose Conversion Factors: An Updated Proposal Including Opicapone and Safinamide“, *Mov. Disord. Clin. Pract.*, Bd. 7, Nr. 3, S. 343–345, Apr. 2020, doi: 10.1002/mdc3.12921.
- [107] C. L. Tomlinson, R. Stowe, S. Patel, C. Rick, R. Gray, und C. E. Clarke, „Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson’s disease: Systematic Review of LED Reporting in PD“, *Mov. Disord.*, Bd. 25, Nr. 15, S. 2649–2653, Nov. 2010, doi: 10.1002/mds.23429.
- [108] B. Konta und W. Frank, „Die Therapie der Parkinsonerkrankung mit Dopaminagonisten“, S. 139, 2008.
- [109] A.-M. D. A. GmbH, „Morbus Parkinson: Bewährte Therapien und neue Perspektiven“, *Pharmazeutische Zeitung online*. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-212006/bewaehrte-therapien-und-neue-perspektiven/> (zugegriffen Aug. 22, 2020).
- [110] W. Wittling und R. A. Wittling, „Teil B. Herzschlagvariabilität: Standardverfahren zur Messung der autonom-nervösen Regulationsfähigkeit.“, in *Herschlagvariabilität: Frühwarnsystem, Stress- und Fitnessindikator.*, Heiligenstadt: Eichsfeld Verlag, S. 116–225.
- [111] „CamNtech: The MotionWatch 8 and MotionWare User Guide. Version1.1.25b.“ Nov. 2016.
- [112] J. Steinhardt, T. F. Münte, S. M. Schmid, B. Wilms, und N. Brüggemann, „A systematic review of body mass gain after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson’s disease“, 2020.

Zugegriffen: Apr. 28, 2021. [Online]. Verfügbar unter:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/obr.12955>

- [113] M. Barichella u. a., „Resting energy expenditure in Parkinson’s disease patients under dopaminergic treatment“, *Nutr. Neurosci.*, S. 1–10, Apr. 2020, doi: 10.1080/1028415X.2020.1745427.
- [114] E. Delikanaki-Skaribas, M. Trail, W. W.-L. Wong, und E. C. Lai, „Daily energy expenditure, physical activity, and weight loss in Parkinson’s disease patients“, *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, Bd. 24, Nr. 5, S. 667–671, Apr. 2009, doi: 10.1002/mds.22372.
- [115] J.-Q. Ke, S.-M. Shao, Y.-Y. Zheng, F.-W. Fu, G.-Q. Zheng, und C.-F. Liu, „Sympathetic skin response and heart rate variability in predicting autonomic disorders in patients with Parkinson disease“, *Medicine (Baltimore)*, Bd. 96, Nr. 18, S. e6523, Mai 2017, doi: 10.1097/MD.00000000000006523.
- [116] K. Kiyono, J. Hayano, S. Kwak, E. Watanabe, und Y. Yamamoto, „Non-Gaussianity of Low Frequency Heart Rate Variability and Sympathetic Activation: Lack of Increases in Multiple System Atrophy and Parkinson Disease“, *Front. Physiol.*, Bd. 3, Feb. 2012, doi: 10.3389/fphys.2012.00034.
- [117] A. Alonso, X. Huang, T. H. Mosley, G. Heiss, und H. Chen, „Heart rate variability and the risk of Parkinson disease: The Atherosclerosis Risk in Communities study: Heart Rate Variability and PD“, *Ann. Neurol.*, Bd. 77, Nr. 5, S. 877–883, Mai 2015, doi: 10.1002/ana.24393.
- [118] P. Bugalho, M. Mendonça, T. Lampreia, R. Miguel, R. Barbosa, und M. Salavisa, „Heart rate variability in Parkinson disease and idiopathic REM sleep behavior disorder“, *Clin. Auton. Res.*, Bd. 28, Nr. 6, S. 557–564, Dez. 2018, doi: 10.1007/s10286-018-0557-4.
- [119] V. Arnao u. a., „Impaired circadian heart rate variability in Parkinson’s disease: a time-domain analysis in ambulatory setting“, *BMC Neurol.*, Bd. 20, Nr. 1, S. 152, Dez. 2020, doi: 10.1186/s12883-020-01722-3.
- [120] T. H. Haapaniemi, „Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson’s disease“, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Bd. 70, Nr. 3, S. 305–310, März 2001, doi: 10.1136/jnnp.70.3.305.

- [121] D. Harnod, S.-H. Wen, S.-Y. Chen, und T. Harnod, „The Association of Heart Rate Variability with Parkinsonian Motor Symptom Duration“, *Yonsei Med. J.*, Bd. 55, Nr. 5, S. 1297, Feb. 2014, doi: 10.3349/ymj.2014.55.5.1297.
- [122] O. Akbilgic u. a., „Electrocardiographic changes predate Parkinson’s disease onset“, *Sci. Rep.*, Bd. 10, Nr. 1, S. 11319, Dez. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-68241-6.
- [123] S.-Y. Chen, C. C. H. Yang, T. B. J. Kuo, und T. Harnod, „Association of heart rate variability with clinical outcome in Parkinsonian patients after subthalamic deep brain stimulation: A retrospective cohort study“, *J. Formos. Med. Assoc.*, Bd. 110, Nr. 9, S. 593–599, Sep. 2011, doi: 10.1016/j.jfma.2011.07.007.
- [124] K.-D. Liu, D.-E. Shan, T. B. J. Kuo, und C. C. H. Yang, „The effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on heart rate variability in patients with Parkinson’s disease“, *J. Neurol.*, Bd. 260, Nr. 7, S. 1714–1723, Juli 2013, doi: 10.1007/s00415-013-6849-7.
- [125] D. G. F. P. Nervenheilkunde (DGPPN) Psychotherapie Und und Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (ÄZQ), *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Kurzfassung, 2. Auflage*. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2017. doi: 10.6101/AZQ/000366.
- [126] C. Burton, B. McKinstry, A. Szentagotai Tătar, A. Serrano-Blanco, C. Pagliari, und M. Wolters, „Activity monitoring in patients with depression: A systematic review“, *J. Affect. Disord.*, Bd. 145, Nr. 1, S. 21–28, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.jad.2012.07.001.
- [127] M. C. Rodriguez-Oroz u. a., „Bilateral deep brain stimulation in Parkinson’s disease: a multicentre study with 4 years follow-up“, *Brain*, Bd. 128, Nr. 10, S. 2240–2249, Okt. 2005, doi: 10.1093/brain/awh571.
- [128] L. Marsh, „Depression and Parkinson’s Disease: Current Knowledge“, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, Bd. 13, Nr. 12, S. 409, Dez. 2013, doi:

10.1007/s11910-013-0409-5.

- [129] A. Lieberman, „Depression in Parkinson’s disease - a review“, *Acta Neurol. Scand.*, Bd. 113, Nr. 1, S. 1–8, Jan. 2006, doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00536.x.
- [130] H. L. Combs u. a., „Cognition and Depression Following Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Pars Internus in Parkinson’s Disease: A Meta-Analysis“, *Neuropsychol. Rev.*, Bd. 25, Nr. 4, S. 439–454, Dez. 2015, doi: 10.1007/s11065-015-9302-0.
- [131] M. I. Couto, A. Monteiro, A. Oliveira, N. Lunet, und J. Massano, „Depression and Anxiety Following Deep Brain Stimulation in Parkinson’s Disease: Systematic Review and Meta-Analysis“, *Acta Médica Port.*, Bd. 27, Nr. 3, S. 372, Juni 2014, doi: 10.20344/amp.4928.
- [132] A. Serretti, L. Mandelli, L. M, und elli, „Antidepressants and Body Weight: A Comprehensive Review and Meta-Analysis“, *J. Clin. Psychiatry*, Bd. 71, Nr. 10, S. 1259–72, Okt. 2010, doi: 10.4088/JCP.09r05346blu.
- [133] A. W. Amara, D. G. Standaert, S. Guthrie, G. Cutter, R. L. Watts, und H. C. Walker, „Unilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation improves sleep quality in Parkinson’s disease“, *Parkinsonism Relat. Disord.*, Bd. 18, Nr. 1, S. 63–68, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.09.001.
- [134] A. W. Amara, R. L. Watts, und H. C. Walker, „The effects of deep brain stimulation on sleep in Parkinson’s disease“, *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, Bd. 4, Nr. 1, S. 15–24, Jan. 2011, doi: 10.1177/1756285610392446.
- [135] E. Markaki u. a., „The Role of Ghrelin, Neuropeptide Y and Leptin Peptides in Weight Gain after Deep Brain Stimulation for Parkinson’s Disease“, *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, Bd. 90, Nr. 2, S. 104–112, März 2012, doi: 10.1159/000335045.
- [136] M. M. Corrada, C. H. Kawas, F. Mozaffar, und A. Paganini-Hill, „Association of Body Mass Index and Weight Change with All-Cause Mortality in the Elderly“, *Am. J. Epidemiol.*, Bd. 163, Nr. 10, S. 938–949, Mai 2006, doi: 10.1093/aje/kwj114.
- [137] J. E. DeCaria, C. Sharp, und R. J. Petrella, „Scoping review report: obesity in older adults“, *Int. J. Obes.*, Bd. 36, Nr. 9, S. 1141–1150, Sep. 2012, doi:

10.1038/ijo.2012.29.

- [138] D. C. Cetin und G. Nasr, „Obesity in the elderly: More complicated than you think“, *Cleve. Clin. J. Med.*, Bd. 81, Nr. 1, S. 51–61, Jan. 2014, doi: 10.3949/ccjm.81a.12165.
- [139] S. Iliodromiti u. a., „The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: a cohort study of 296 535 adults of white European descent“, *Eur. Heart J.*, Bd. 39, Nr. 17, S. 1514–1520, Mai 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehy057.
- [140] E. W. Holroyd u. a., „The Relationship of Body Mass Index to Percutaneous Coronary Intervention Outcomes“, *JACC Cardiovasc. Interv.*, Bd. 10, Nr. 13, S. 1283–1292, Juli 2017, doi: 10.1016/j.jcin.2017.03.013.
- [141] K. S. Bhalsing, M. M. Abbas, und L. C. S. Tan, „Role of Physical Activity in Parkinson’s Disease“, S. 12, Okt. 2018.
- [142] P. Borriore, „Effects of physical activity in Parkinson’s disease: A new tool for rehabilitation“, *World J. Methodol.*, Bd. 4, Nr. 3, S. 133, Sep. 2014, doi: 10.5662/wjm.v4.i3.133.
- [143] M. Lauzé, J.-F. Daneault, und C. Duval, „The Effects of Physical Activity in Parkinson’s Disease: A Review“, *J. Park. Dis.*, Bd. 6, Nr. 4, S. 685–698, Okt. 2016, doi: 10.3233/JPD-160790.
- [144] S. J. Colcombe u. a., „Aerobic Exercise Training Increases Brain Volume in Aging Humans“, *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, Bd. 61, Nr. 11, S. 1166–1170, Nov. 2006, doi: 10.1093/gerona/61.11.1166.
- [145] A. S. Buchman, „Total Daily Physical Activity and Longevity in Old Age“, *Arch. Intern. Med.*, Bd. 172, Nr. 5, S. 444, März 2012, doi: 10.1001/archinternmed.2011.1477.

Appendix

Stellungnahme der Ethik-Kommission



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
PD Dr. med. Brüggemann
Klinik für Neurologie
im Hause

nachrichtlich:
Herrn Prof. Dr. Münte,
Direktor der Klinik für Neurologie

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Geschäftsstelle:
Dr. phil. A. Hüppe
Tel.: +49 451 50051217
Fax: +49 451 3101 1024

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 17-198

Datum: 03. November 2017

Sitzung der Ethik-Kommission am 06. Juli 2017, Nachreichung vom 30.10.2017

Antragsteller: Herr PD Dr. Brüggemann

Titel: Mechanismen der Gewichtszunahme bei Morbus Parkinson nach Tiefer Hirnstimulation

Sehr geehrter Herr Dr. Brüggemann,

in Ihrem Schreiben vom 30. Oktober 2017 gehen Sie auf die Kommentare der Kommission vom 13. Oktober 2017 ein und legen überarbeitete Unterlagen vor (Probandeninformation für gesunde Kontrollpersonen und für Patienten, undatiert).

Die Ethik-Kommission hat **keine Bedenken** mehr gegen die Durchführung des Studienvorhabens.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen. Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter www.drks.de). Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

Einverständniserklärung zur Abbildung

Einverständniserklärung zur Abbildung meiner Person

Ich bin visuell für Veröffentlichungen in der Dissertation mit dem Titel „Energieverbrauch, Alltagsaktivität und Schlaf bei Morbus Parkinson – eine Quer- und Längsschnittanalyse“ von Laura Lokowandt abgebildet worden.

Thema und Art der Abbildung meiner Person:

Abbildung 4: Tragweise des mobilen Spiroergometers. Zwei Fotografien.

Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, dass die Abbildung meiner Person, unter Beachtung meiner Rechte am eigenen Bild im Rahmen der Dissertation „Energieverbrauch, Alltagsaktivität und Schlaf bei Morbus Parkinson – eine Quer- und Längsschnittanalyse“ von Laura Lokowandt veröffentlicht wird.

Abgebildete Person:

Vor- und Nachname

Dr. Britta Wilms

Ort und Datum:

Ratzeburg, 19.09.2021

Unterschrift:

Wilms

Fragebögen



Fragebogen

Name	Alter	Geschlecht m / w	Datum
------	-------	---------------------	-------

Anleitung: Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe **eine Aussage** heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich **in den letzten zwei Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben**. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben (0, 1, 2 oder 3). Falls in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen, das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderungen der Schlafgewohnheiten) oder Gruppe 18 (Veränderungen des Appetits).

1.) Traurigkeit

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin oft traurig.
- 2 Ich bin ständig traurig.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalte.

2.) Pessimismus

- 0 Ich sehe nicht mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutloser in die Zukunft als sonst.
- 2 Ich bin mutlos und erwarte nicht, dass meine Situation besser wird.
- 3 Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird.

3.) Versagensgefühle

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe häufiger Versagensgefühle.
- 2 Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

4.) Verlust von Freude

- 0 Ich kann die Dinge genauso gut genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen.
- 3 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen.

5.) Schuldgefühle

- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle.
- 1 Ich habe oft Schuldgefühle wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen.
- 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle.
- 3 Ich habe ständig Schuldgefühle.

6.) Bestrafungsgefühle

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

7.) Selbstablehnung

- 0 Ich halte von mir genauso viel wie immer.
- 1 Ich habe Vertrauen in mich verloren.
- 2 Ich bin von mir enttäuscht.
- 3 Ich lehne mich völlig ab.

8.) Selbstvorwürfe

- 0 Ich kritisiere oder tadle mich nicht mehr als sonst.
- 1 Ich bin mir gegenüber kritischer als sonst.
- 2 Ich kritisiere mich für all meine Mängel.
- 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.

9.) Selbstmordgedanken

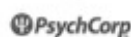
- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte.

10.) Weinen

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine beim geringsten Anlass.
- 3 Ich möchte gern weinen, aber ich kann nicht.

PEARSON

© 2010 Pearson Assessment & Information GmbH, Frankfurt/M.



Summe Seite 1:

Bitte wenden

11.) Unruhe

- 0 Ich bin nicht unruhiger als sonst.
- 1 Ich bin unruhiger als sonst.
- 2 Ich bin so unruhig, dass es mir schwerfällt, still zu sitzen.
- 3 Ich bin so unruhig, dass ich mich ständig bewegen oder etwas tun muss.

12.) Interessenverlust

- 0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren.
- 1 Ich habe weniger Interesse an anderen Menschen oder an Dingen als sonst.
- 2 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder Dingen zum größten Teil verloren.
- 3 Es fällt mir schwer, mich überhaupt für irgend etwas zu interessieren.

13.) Entschlussunfähigkeit

- 0 Ich bin so entschlussfreudig wie immer.
- 1 Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.
- 2 Es fällt mir sehr viel schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.

14.) Wertlosigkeit

- 0 Ich fühle mich nicht wertlos.
- 1 Ich halte mich für weniger wertvoll und nützlich als sonst.
- 2 Verglichen mit anderen Menschen fühle ich mich viel weniger wert.
- 3 Ich fühle mich völlig wertlos.

15.) Energieverlust

- 0 Ich habe so viel Energie wie immer.
- 1 Ich habe weniger Energie als sonst.
- 2 Ich habe so wenig Energie, dass ich kaum noch etwas schaffe.
- 3 Ich habe keine Energie mehr, um überhaupt noch etwas zu tun.

16.) Veränderungen der Schlafgewohnheiten

- 0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht verändert.
- 1a Ich schlafe etwas mehr als sonst
- 1b Ich schlafe etwas weniger als sonst.
- 2a Ich schlafe viel mehr als sonst.
- 2b Ich schlafe viel weniger als sonst.
- 3a Ich schlafe fast den ganzen Tag.
- 3b Ich wache 1-2 Stunden früher auf als gewöhnlich und kann dann nicht mehr einschlafen.

17.) Reizbarkeit

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin reizbarer als sonst.
- 2 Ich bin viel reizbarer als sonst.
- 3 Ich fühle mich dauernd gereizt.

18.) Veränderungen des Appetits

- 0 Mein Appetit hat sich nicht verändert.
- 1a Mein Appetit ist etwas schlechter als sonst.
- 1b Mein Appetit ist etwas größer als sonst.
- 2a Mein Appetit ist viel schlechter als sonst.
- 2b Mein Appetit ist viel größer als sonst.
- 3a Ich habe überhaupt keinen Appetit.
- 3b Ich habe ständig Heißhunger.

19.) Konzentrationsschwierigkeiten

- 0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.
- 1 Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie sonst.
- 2 Es fällt mir schwer, mich längere Zeit auf irgend etwas zu konzentrieren.
- 3 Ich kann mich überhaupt nicht mehr konzentrieren.

20.) Ermüdung oder Erschöpfung

- 0 Ich fühle mich nicht müder oder erschöpfter als sonst.
- 1 Ich werde schneller müde oder erschöpft als sonst.
- 2 Für viele Dinge, die ich üblicherweise tue, bin ich zu müde oder erschöpft.
- 3 Ich bin so müde oder erschöpft, dass ich fast nichts mehr tun kann.

21.) Verlust an sexuellem Interesse

- 0 Mein Interesse an Sexualität hat sich in letzter Zeit nicht verändert.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sexualität als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sexualität.
- 3 Ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren.

Summe Seite 2:

Übertrag Seite 1:

Gesamt Seite 1+2:

Geburtsdatum :
DATUM :

VISUOSPATIAL / EXEKUTIV						PUNKTE			
Ende Beginn Würfel nach- zeichnen [] []				Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte) [] [] [] ___/5					
BENENNEN									
 				[] [] ___/3					
GEDÄCHTNIS									
Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)				GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Keine Punkte
1. Versuch									
2. Versuch									
AUFMERKSAMKEIT									
Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.)				In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [] 2 1 8 5 4			Rückwärts wiederholen [] 7 4 2		___/2
Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.). Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern				[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAAJAMOF AAB			___/1		
Fortlaufendes Abziehen von 7, mit 100 anfangen [] 93				[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3	
				4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P., 2 oder 3 korrekt: 2 P., 1 korrekt: 1 P., 0 korrekt: 0 P.					
SPRACHE									
Wiederholen: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.“ []				___/2					
„Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“ []				___/1					
Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen [] _____ (N ≥ 11 Wörter)				___/1					
ABSTRAKTION									
Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht [] Eisenbahn - Fahrrad [] Uhr - Lineal				___/2					
ERINNERUNG									
Worte erinnern OHNE HINWEIS	GESICHT []	SAMT []	KIRCHE []	TULPE []	ROT []	Punkte nur bei richtigem Nennen OHNE Hinweis	___/5		
Optional	Hinweis zu Kategorie								
	Mehrfachauswahl								
ORIENTIERUNG									
[] Datum [] Monat [] Jahr [] Wochentag [] Ort [] Stadt				___/6					
© Z Nasreddine MD Version 7. Nov. 2004 deutsche Übersetzung: SM Bartusch, SG Zipper									
www.mocatest.org Untersucher: _____				TOTAL _____/30 + 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung					

Längsschnittanalyse des Schlafverhaltens

Tabelle Appendix 1: Deskriptive Statistik

	THS-Gruppe	PD-Kon-Gruppe	Kon-Gruppe
Anzahl (weiblich/männlich)	8 (3/5)	9 (1/8)	8 (3/5)
Zeit im Bett (s) Mittelwert 6 Tage T ₀	30208 ± 2036	29516 ± 2701	27130 ± 1062
Zeit im Bett (s) Mittelwert 6 Tage T _{6M}	33861 ± 2248	27223 ± 1938	29261 ± 715
Zeit im Bett (s) Mittelwert Wochenende T ₀	29558 ± 2195	27900 ± 2711	26981 ± 1234
Zeit im Bett (s) Mittelwert Wochenende T _{6M}	34834 ± 2174	28697 ± 1874	28815 ± 720
Zeit im Bett (s) Mittelwert Wochentage T ₀	30533 ± 2213	30323 ± 2896	27204 ± 1256
Zeit im Bett (s) Mittelwert Wochentage T _{6M}	33375 ± 2349	26487 ± 2183	29484 ± 1042
Vermutete Schlafzeit (s) Mittelwert 6 Tage T ₀	26087 ± 1623	26818 ± 1980	26148 ± 1063
Vermutete Schlafzeit (s) Mittelwert 6 Tage T _{6M}	31261 ± 1802	25211 ± 2084	27581 ± 710
Vermutete Schlafzeit (s) Mittelwert Wochenende T ₀	24371 ± 2078	24230 ± 1992	25830 ± 1194
Vermutete Schlafzeit (s) Mittelwert Wochenende T _{6M}	31659 ± 1537	26470 ± 2039	27516 ± 808
Vermutete Schlafzeit (s) Mittelwert Wochentage T ₀	26945 ± 1879	28112 ± 2311	26306 ± 1173
Vermutete Schlafzeit (s) Mittelwert Wochentage T _{6M}	31062 ± 2123	24582 ± 2301	27613 ± 1054
Tatsächliche Schlafzeit (s) Mittelwert 6 Tage T ₀	21534 ± 1082	24204 ± 1418	23914,38 ± 1005
Tatsächliche Schlafzeit (s) Mittelwert 6 Tage T _{6M}	27819 ± 1506	23277 ± 2167	25109 ± 748
Tatsächliche Schlafzeit (s) Mittelwert Wochenende T ₀	21196,88 ± 1667	22122 ± 2014	23848 ± 1103
Tatsächliche Schlafzeit (s) Mittelwert Wochenende T _{6M}	28706 ± 1197	24800 ± 2076	25067 ± 883
Tatsächliche Schlafzeit (s) Mittelwert Wochentage T ₀	21703 ± 1069	25245 ± 1509	23948 ± 1146
Tatsächliche Schlafzeit (s) Mittelwert Wochentage T _{6M}	27376 ± 1831	22516 ± 2400	25130 ± 955

Tatsächliche Wachzeit (s)	4617 ± 911	2614 ± 900	2233 ± 326
Mittelwert 6 Tage T ₀			
Tatsächliche Wachzeit (s)	3525 ± 997	1934 ± 390	2472 ± 401
Mittelwert 6 Tage T _{6M}			
Tatsächliche Wachzeit (s)	3368 ± 668	2108 ± 738	1982 ± 297
Mittelwert Wochenende T ₀			
Tatsächliche Wachzeit (s)	3236 ± 883	1670 ± 272	2449 ± 422
Mittelwert Wochenende T _{6M}			
Tatsächliche Wachzeit (s)	5242 ± 1119	2867 ± 991	2359 ± 372
Mittelwert Wochentage T ₀			
Tatsächliche Wachzeit (s)	3669 ± 1100	2066 ± 516	2483 ± 439
Mittelwert Wochentage T _{6M}			
Schlafeffizienz (%) Mittelwert	72,70 ± 3,55	83,74 ± 3,33	88,35 ± 1,73
6 Tage T ₀			
Schlafeffizienz (%) Mittelwert	82,75 ± 3,50	85,02 ± 4,08	85,76 ± 1,73
6 Tage T _{6M}			
Schlafeffizienz (%) Mittelwert	72,35 ± 3,90	80,75 ± 4,92	88,62 ± 1,58
Wochenende T ₀			
Schlafeffizienz (%) Mittelwert	82,80 ± 3,58	85,40 ± 3,04	86,94 ± 1,87
Wochenende T _{6M}			
Schlafeffizienz (%) Mittelwert	72,88 ± 3,74	85,23 ± 2,76	88,21 ± 1,96
Wochentage T ₀			
Schlafeffizienz (%) Mittelwert	82,72 ± 3,72	84,83 ± 4,79	85,17 ± 1,71
Wochentage T _{6M}			
Immobilien Minuten	338 ± 17	386 ± 22	394 ± 17
Mittelwert 6 Tage T ₀			
Immobilien Minuten	422 ± 20	372 ± 36	416 ± 13
Mittelwert 6 Tage T _{6M}			
Immobilien Minuten	332 ± 24	355 ± 34	386 ± 24
Mittelwert Wochenende T ₀			
Immobilien Minuten	433 ± 20	398 ± 34	417 ± 15
Mittelwert Wochenende T _{6M}			
Immobilien Minuten	341 ± 17	402 ± 22	395 ± 19
Mittelwert Wochentage T ₀			
Immobilien Minuten	416 ± 24	359 ± 39	415 ± 16
Mittelwert Wochentage T _{6M}			
Mobile Minuten Mittelwert 6	98 ± 14	61 ± 20	41 ± 3
Tage T ₀			
Mobile Minuten Mittelwert 6	99 ± 17	48 ± 8	44 ± 7
Tage T _{6M}			
Mobile Minuten Mittelwert	78 ± 12	48 ± 16	37 ± 3
Wochenende T ₀			
Mobile Minuten Mittelwert	95 ± 15	43 ± 7	42 ± 7
Wochenende T _{6M}			
Mobile Minuten Mittelwert	108 ± 18	67 ± 22	44 ± 3
Wochentage T ₀			
Mobile Minuten Mittelwert	102 ± 20	51 ± 10	45 ± 8
Wochentage T _{6M}			

Fragmentationsindex Mittelwert 6 Tage T ₀	56,34 ± 4,02	36,91 ± 6,73	33,67 ± 3,39
Fragmentationsindex Mittelwert 6 Tage T _{6M}	55,74 ± 5,68	34,98 ± 5,06	28,59 ± 2, 95
Fragmentationsindex Mittelwert Wochenende T ₀	51,44 ± 3,07	32,85 ± 8, 59	30,87 ± 2,83
Fragmentationsindex Mittelwert Wochenende T _{6M}	52,99 ± 4,76	32,71 ± 4,68	26,80 ± 3,08
Fragmentationsindex Mittelwert Wochentage T ₀	58,79 ± 5,06	38,94 ± 5,96	35,08 ± 4,46
Fragmentationsindex Mittelwert Wochentage T _{6M}	57,12 ± 6,62	36,11 ± 5,72	29,49 ± 3,33

Alle Werte als MW ± SEM.

Signifikanzen

	Zeit	Zeit * Gruppe
Zeit im Bett (s) Mittelwert 6 Tage	0,416	0,211
Zeit im Bett (s) Mittelwert Wochenende	0,067	0,392
Zeit im Bett (s) Mittelwert Wochentage	0,797	0,197
Vermutete Schlafzeit (s) Mittelwert 6 Tage	0,188	0,097
Vermutete Schlafzeit (s) Mittelwert Wochenende	0,013	0,220
Vermutete Schlafzeit (s) Mittelwert Wochentage	0,676	0,123
Tatsächliche Schlafzeit (s) Mittelwert 6 Tage	0,049	0,029
Tatsächliche Schlafzeit (s) Mittelwert Wochenende	0,005	0,115
Tatsächliche Schlafzeit (s) Mittelwert Wochentage	0,284	0,038
Tatsächliche Wachzeit (s) Mittelwert 6 Tage	0,310	0,548
Tatsächliche Wachzeit (s) Mittelwert Wochenende	0,941	0,713
Tatsächliche Wachzeit (s) Mittelwert Wochentage	0,192	0,485
Schlafeffizienz (%) Mittelwert 6 Tage	0,237	0,119
Schlafeffizienz (%) Mittelwert Wochenende	0,105	0,208
Schlafeffizienz (%) Mittelwert Wochentage	0,405	0,116
Immobile Minuten Mittelwert 6 Tage	0,088	0,076
Immobile Minuten Mittelwert Wochenende	0,011	0,364
Immobile Minuten Mittelwert Wochentage	0,377	0,065
Mobile Minuten Mittelwert 6 Tage	0,777	0,780
Mobile Minuten Mittelwert Wochenende	0,505	0,557
Mobile Minuten Mittelwert Wochentage	0,537	0,824
Fragmentationsindex Mittelwert 6 Tage	0,446	0,853
Fragmentationsindex Mittelwert Wochenende	0,808	0,814
Fragmentationsindex Mittelwert Wochentage	0,353	0,902

P-Werte mittels ANOVA mit Messwertwiederholung berechnet.

Danksagung

Die Forschung an dieser Arbeit sowie deren Anfertigung waren eine schöne und lehrreiche Zeit, in der ich mich in vielfacher Hinsicht weitergebildet und entwickelt habe. Daher möchte ich mich nun bei all den Menschen bedanken, ohne die diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Zuerst möchte ich mich bei meinen beiden Betreuern Prof. Dr. Brüggemann, meinem Doktorvater, und PD Dr. Britta Wilms für die herausragende Betreuung bedanken. Es war eine große Freude und ein Privileg mit Ihnen an diesem hochinteressanten Thema zusammen zu arbeiten, von Ihnen zu lernen und von Ihrer Beratung und Anleitung zu profitieren.

Des Weiteren gilt mein Dank dem GRK 1957 „Adipocyte-Brain Crosstalk“. Von dem durch das GRK angebotene wissenschaftliche Rahmenprogramm, dem engen Austausch mit anderen Wissenschaftlern und Provierenden, habe ich sehr profitiert. Darüber hinaus möchte ich mich an dieser Stelle bei dem GRK für das Stipendium bedanken, welches die Anfertigung dieser Arbeit deutlich erleichterte, indem es mir ermöglichte mich ganz auf die Forschung zu konzentrieren.

Meine ausdrückliche Dankbarkeit gilt Dr. Julia Steinhardt mit der ich die Messungen gemeinsam durchgeführt habe und die mir bei Fragen stets mit gutem Rat weiterhelfen konnte. Ebenso möchte ich allen Mitarbeitern der AG Schmid und AG Brüggemann für die freundliche Arbeitsatmosphäre, die Ratschläge und die Hilfe bei den Messungen danken.

Mein besonderer Dank gilt allen Teilnehmern der Studie, den THS-Patienten sowie den an Parkinson erkrankten Kontrollpersonen und den gesunden Kontrollpersonen. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Für ihre Geduld und Ausdauer an den langen Messtagen, sowie für ihre Zuverlässigkeit möchte ich mich besonders bedanken. Ebenso gilt mein Dank den Angehörigen, welche sich vielfach als Chauffeure betätigten und die Probanden sicher nach Lübeck brachten.

Zum Abschluss möchte ich meiner Familie danken, die mir während der Anfertigung dieser Arbeit immer mit einem aufmunternden und motivierenden Wort sowie großer Geduld zur Seite stand und immer an mich geglaubt hat.

Übersicht wissenschaftlicher Präsentationen und Poster

Präsentationen:

Julia Steinhardt und **Laura Lokowandt**. Mechanismen der Gewichtszunahme bei Morbus Parkinson nach tiefer Hirnstimulation. Zwischenanalyse zu Veränderungen von Körper- und Fettmasse. „Hot topic“- Vortrag, 23. Jahrestagung der Sektion Neuroendokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 2019, 29.11.2019, Tübingen, Deutschland. (Präsentation durch Laura Lokowandt)

Poster und Abstracts:

Laura Lokowandt, Julia Steinhardt, Sebastian M. Schmid, Thomas F. Münte, Britta Wilms, Norbert Brüggemann. Resting energy expenditure in Parkinson's Disease: A cross-sectional study – Preliminary results. 2. Adipocyte- Brain Crosstalk Symposium, 14-15.03.2019, Lübeck, Deutschland. (Präsentation durch Laura Lokowandt)

Julia Steinhardt, **Laura Lokowandt**, Thomas F. Münte, Sebastian M. Schmid, Britta Wilms, Norbert Brüggemann. Einfluss von tiefer Hirnstimulation auf die Körperzusammensetzung bei Personen mit Morbus Parkinson: Eine Quer- und Längsschnittanalyse. 35. Jahrestagung der Deutschen Adipositas-Gesellschaft e.V., 19-21.09.2019, Kiel, Deutschland. (Präsentation durch Laura Lokowandt)

Julia Steinhardt, **Laura Lokowandt**, Sebastian M. Schmid, Thomas F. Münte, Britta Wilms, Norbert Brüggemann. Mechanismen der Gewichtszunahme bei Morbus Parkinson nach Tiefer Hirnstimulation: Eine Zwischenanalyse zu den Veränderungen von BMI und Fettmasse. 23. Jahrestagung der Sektion Neuroendokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 2019, 29.11.2019, Tübingen, Deutschland. (Präsentation durch Laura Lokowandt)

Julia Steinhardt, **Laura Lokowandt**, Thomas F. Münte, Sebastian M. Schmid, Britta Wilms, Norbert Brüggemann. Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation. CBBM Research Day, 15.11.2019, Lübeck, Deutschland. (Präsentation durch Laura Lokowandt)

Resting Energy Expenditure in Parkinson's Disease

A cross-sectional study – Preliminary results

Laura Lokowandt¹, Julia Steinhardt^{1,2}, Sebastian M Schmid^{2,3}, Thomas F Münte^{1,4}, Britta Wilms^{2,3*}, Norbert Brüggemann^{1,4*}

¹ Department of Neurology, University of Lübeck, Lübeck, Germany. ² Department of Internal Medicine, University of Lübeck, Lübeck, Germany.
³ German Center for Diabetes Research (DZD), Neuherberg, Germany. ⁴ Institute of Neurogenetics, University of Lübeck, Lübeck, Germany.

*contributed equally

Background: Parkinson's Disease (PD) is associated with changes in body mass. While many patients lose body mass under medical treatment, PD patients often gain body mass after deep brain stimulation (DBS) surgery. Since resting energy expenditure (REE) accounts for up to 70% of 24h-energy expenditure the quantification of REE is a crucial step in understanding mechanisms of body mass change in PD. We aim to assess REE in PD patients in comparison to healthy controls.

Methods: REE and respiratory quotient (RQ) were measured by indirect calorimetry in 21 PD patients (5 women), and 19 healthy control subjects (CON; 9 women). In addition, body composition and MDS-UPDRS III were assessed. In order to compare REE between groups the percent of predicted REE (%REE) was calculated (Müller et al, AJCN 2004).

Results:

Characteristics	PD group	CON group
Number (male/female)	21 (16/5)	19 (10/9)
Age (years)	57.0 ± 1.8	60.9 ± 1.8
Body mass (kg)	81.4 ± 3.4	77.6 ± 2.5
Height (m)	1.77 ± 0.02	1.74 ± 0.02
BMI (Kg/m ²)	26.1 ± 1.0	25.6 ± 0.8
MDS-UPDRS III (Med. ON; 0-132)	29.0 ± 1.7	1.8 ± 0.4

All values as mean ± standard error of mean (SEM).
BMI, body mass index; MDS-UPDRS 3, Movement Disorder Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scales part 3.

Body composition	PD group	CON group
Fat mass (kg)	23.8 ± 2.6	27.0 ± 1.8
Fat-free mass (kg)	57.6 ± 2.6	50.5 ± 2.4

All values as mean ± standard error of mean (SEM).

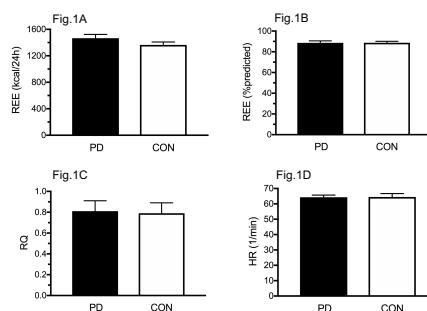


Fig.1: A: absolute REE (kcal/d) in PD and control group; B: relative REE (% of predicted REE) in PD and control group; C: Respiratory quotient (RQ) in PD group and control group; D: resting heart rate (HR, 1/min) in PD and control group.

Absolute REE (1466±57 vs. 1364±44 kcal/d) and %REE (88.6±1.9 vs. 88.7±1.4 %) were not different between groups (both $p>0.140$; Fig. 1A and 1B). In line, RQ (0.81±0.01 vs. 0.79±0.01) and heart rate (64.3±1.4 vs. 64.5±2.2 bpm) were comparable (both $p>0.333$; Fig. 1C and 1D).

Correlation analysis showed no link between REE and resting heart rate or disease severity (MDS-UPDRS III; both $p>0.833$).

Discussion and Outlook:

Our data show no evidence for alterations in REE in PD and thus, disease severity of e.g. motor symptoms was not reflected by altered REE.

Therefore, we speculate that body weight gain after DBS is driven by either decreased activity related energy expenditure or changes in energy intake. Our longitudinal study may provide data relevant for answering this research question (Fig. 2 and Fig. 3).



Fig. 2. Energy expenditure assessment during walking by mobile indirect calorimetry

Fig.3. Physical activity under free-living conditions

Acknowledgements: GRK 1957 'Adipocyte-Brain Crosstalk' (Project 4), University of Lübeck

Einfluss von Tiefer Hirnstimulation auf die Körperzusammensetzung bei Personen mit Morbus Parkinson: Eine Quer- und Längsschnittstudie

Julia Steinhardt^{1,2}, Laura Lokowandt¹, Sebastian M. Schmid^{2,3}, Thomas F. Münte^{1,4*}, Norbert Brüggemann^{1,4*}, Britta Wilms^{2,3*}

¹ Klinik für Neurologie, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; ² Klinik für Innere Medizin, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; ³ Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), Neuherberg, Deutschland; ⁴ Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland * contributed equally.

1 EINLEITUNG

Morbus Parkinson (PD) – die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung – ist durch eine fortschreitende Degeneration der nigrostriatalen dopaminergen Innervation charakterisiert. Hauptmerkmale der Erkrankung sind Tremor, Rigor und Dyskinesie.

Tiefe Hirnstimulation (THS) im Bereich des Nucleus subthalamicus (Abb. 1) ist neben der Dopamin-Substitution ein etablierter Therapieansatz, insbesondere bei schweren Bewegungsstörungen. Es besteht jedoch Evidenz für eine Gewichtszunahme nach einer THS-Operation.



Abb 1. DBS Device Medtronic Activa.

Aktuellen Daten (1) zufolge liegt die Gewichtszunahme nach THS-Operation im Mittel bei 5,71 kg (bzw. 1,83 BMI-Einheiten) (Abb. 2). Inwieweit sich die Körperzusammensetzung ändert, ist hingegen weniger klar beschrieben.

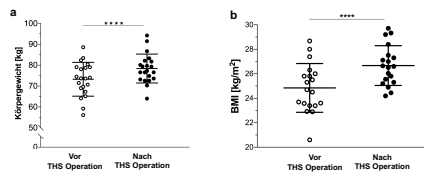


Abb. 2: Veränderungen in Körpergewicht (a) und im BMI (b) nach THS-Operation; **** p<0.0001; (1)

Ziel der Studie ist daher, das Ausmaß der Gewichtszunahme und insbesondere die Veränderungen in der Körperzusammensetzung bei Personen mit PD nach THS-Operation im Vergleich zu Kontrollen zu quantifizieren.

2 METHODE

Studiengruppen

- ✓ Personen mit PD und THS Operation (+/- pharmakologischer Therapie): **THS-Gruppe** (n=9)
- ✓ Personen mit PD und pharmakologischer Therapie (= Kontrollgruppe): **MED-Gruppe** (n=11)
- ✓ Personen ohne PD (= Kontrollgruppe): **KON-Gruppe** (n=13)

Studiendesign

Vor (**T0**) sowie 6 (**T1**) Monate nach einer THS-Operation bzw. entsprechendem Zeitabstand wurden folgende Parameter erfasst:

- ✓ Gewicht, Größe, BMI, Hals- und Taillenumfang mittels **Anthropometrie**
- ✓ Fettmasse und fettfreie Masse mittels **Air Displacement Plethysmographie**
- ✓ Motorischer Status mittels **Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS-III)**

3 ERGEBNISSE

Zu T0 bestanden keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen hinsichtlich Alter, anthropometrischen Parametern und Körperzusammensetzung (alle p>0,097), erwartungsgemäß aber im UPDRS-III (p=0,001).

Post-operativ deutliche Verbesserung im UPDRS-III in der THS-Gruppe im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen MED und KON (p<0,002; Abb. 3).

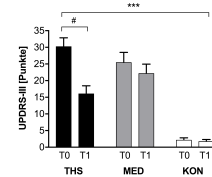


Abb. 3: UPDRS-III zu T0 und T1. *** p<0,001 ANOVA Gruppe x Zeit Interaktion; # p<0,05 für gepaarten t-Test

Post-operativ Anstieg im Körpergewicht, im BMI (Abb. 4a) und in der Fettmasse (Abb. 4b) in der THS-Gruppe im Vergleich zur MED- und KON-Gruppe (beide p<0,002). Keine Veränderung im Taillenumfang (p=0,289; Abb. 4c), jedoch moderat grösserer Halsumfang in der THS-Gruppe (p=0,034; Abb. 4d).

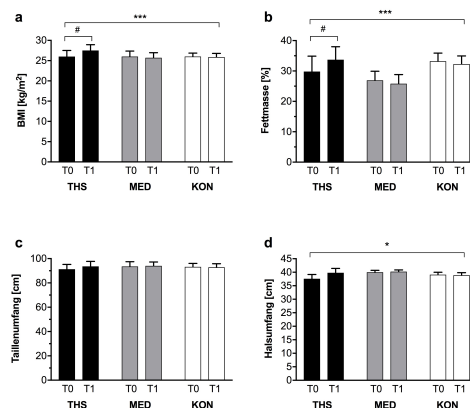


Abb. 4a-d: BMI, Fettmasse, Taillen- und Halsumfang zu T0 und T1. * p<0,05; *** p<0,001 für ANOVA Gruppe x Zeit Interaktion; # p<0,05 für gepaarten t-Test

4 DISKUSSION

Bereits 6 Monate nach THS-Operation zeigen sich eine deutliche Veränderungen in der Körperzusammensetzung sowie im Halsumfang. Der langfristige Verlauf muss untersucht werden, so dass metabolischen Komorbiditäten frühzeitig entgegengewirkt werden kann.

Referenz: (1) Steinhardt, et al., Obes. Rev in press • Korrespondenz Email: julia.steinhardt@neuro.uni-luebeck.de

Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation

Julia Steinhardt^{1,2}, Laura Lokowandt¹, Thomas F. Münte¹, Sebastian M. Schmid^{2,3,4}, Britta Wilms^{2,3,4*}, Norbert Brüggemann^{1,5*}

¹ Department of Neurology, University of Lübeck, Lübeck, Germany; ² Department of Internal Medicine, University of Lübeck, Lübeck, Germany; ³ Institute of Endocrinology and Diabetes, University of Lübeck, Lübeck, Germany; ⁴ German Center for Diabetes Research (DZD), Neuherberg, Germany; ⁵ Institute of Neurogenetics, University of Lübeck, Lübeck, Germany. * These authors contributed equally.

Introduction & Aim

Parkinson's disease (PD), a chronic and progressive movement disorder, is the second most common neurodegenerative disease. Progressive degeneration of nigrostriatal dopaminergic innervation is the primary hallmark of PD that shows a broad range of motor and non-motor symptoms. Deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) has become a well-established therapy in advanced PD for managing motor complications (Fig. 1). Remarkable weight gain has been reported after STN-DBS (Fig. 2), which may counteracts positive effects of motor improvement following STN-DBS.

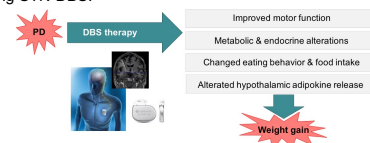


Fig. 1. DBS Device Medtronic Activa® and proposed side effects of DBS treatment.

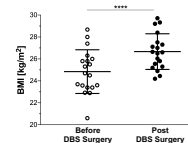


Fig. 2. Changes in BMI after THS-Surgery; **** p < 0.0001; (1)

Aim: To assess the underlying pathophysiological mechanisms of body weight gain after STN-DBS, while focusing on interactions between mechanisms.

Study groups and design

- ✓ Subjects undergoing STN-DBS:
PD-DBS (n=9, 3 women)
- ✓ Pharmacologically treated PD patients:
PD (n=11, 2 women)
- ✓ Healthy subjects (= Control group):
CON (n=19, 10 women)

Subjects will be assessed before (**Baseline, BL**) and 6 months after (**6M**) undergoing STN-DBS surgery. PD and CON subjects will be assessed to corresponding time points. Groups are being matched for gender, age, weight, BMI as best as possible.

Methods and Parameters

- ✓ **Anthropometry** → Body mass, height, BMI, neck and waist circumference
- ✓ **Air Displacement Plethysmography** → Fat mass, fat free mass
- ✓ **Movement Disorder Society's Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (MDS-UPDRS-III)** → motor symptoms

Results: Interim analysis on changes in BMI and fat mass

- Mean age at BL 58.74±8.31 years.
- At BL no differences between the groups in age (p=0.335), weight (p=0.629) and BMI (p=0.769), as well as in waist and neck circumference (both p>0.552), percentual and absolute fat mass (both p>0.263).
- Reduction in MDS-UPDRS III (Fig. 3a) at 6M.
- Increase in BMI and fat mass in PD-DBS at 6M (Fig. 3b,c).
- Increase in neck circumference in PD-DBS at 6M (Fig. 3d)

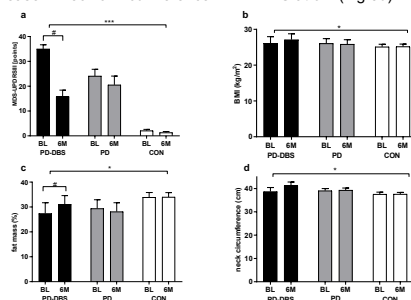


Fig.3.
a. MDS-UPDRS-III at BL and 6M.
b. BMI at BL and 6M.
c. Fat mass at BL and 6M.
d. Neck circumference at BL and 6M.
*p<0.05 ANOVA group x time interaction;
*** p<0.001 ANOVA group x time interaction;
p<0.05 paired-test.

Discussion

Six months after STN-DBS surgery we found not only a clear improvement in motor status but also changes in body composition: an increase in body mass and fat mass as well as an increase in neck circumference.

Outlook

Analysis of determinants of weight gain after STN-DBS

- ✓ Focusing on changed eating behavior and impulsivity and neural response to food stimuli → fMRI and EEG
- ✓ Analysing blood and cerebrospinal fluid → lipids, glucose homeostasis, hormones, inflammatory markers



References & Acknowledgement

(1) Steinhardt et al, Obes Rev, in press
Correspondence should be addressed to Julia Steinhardt, Email: julia.steinhardt@neuro.uni-luebeck.de
This work is supported by a grant of the German Research Foundation to the Graduiertenkolleg 1957 'Adipocyte-Brain Crosstalk', University of Lübeck.

Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation

Julia Steinhardt^{1,2}, Laura Lokowandt¹, Thomas F. Münte¹, Sebastian M. Schmid^{2,3,4}, Britta Wilms^{2,3,4*}, Norbert Brüggemann^{1,5*}

¹ Department of Neurology, University of Lübeck, Lübeck, Germany; ² Department of Internal Medicine, University of Lübeck, Lübeck, Germany; ³ Institute of Endocrinology and Diabetes, University of Lübeck, Lübeck, Germany; ⁴ German Center for Diabetes Research (DZD), Neuherberg, Germany; ⁵ Institute of Neurogenetics, University of Lübeck, Lübeck, Germany.
* These authors contributed equally.

Introduction & Aim

Parkinson's disease (PD), a chronic and progressive movement disorder, is the second most common neurodegenerative disease. Progressive degeneration of nigrostriatal dopaminergic innervation is the primary hallmark of PD that shows a broad range of motor and non-motor symptoms. Deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) has become a well-established therapy in advanced PD for managing motor complications (Fig. 1). Remarkable weight gain has been reported after STN-DBS (Fig. 2), which may counteracts positive effects of motor improvement following STN-DBS.

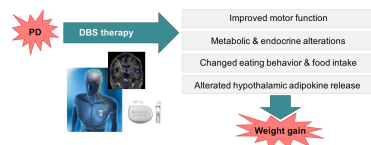


Fig. 1. DBS Device Medtronic Activa® and proposed side effects of DBS treatment.

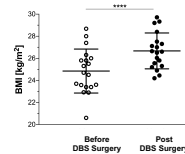


Fig. 2. Changes in BMI (b) after THS-Surgery; **** p<0.0001; (1)

Aim: To assess the underlying pathophysiological mechanisms of body weight gain after STN-DBS, while focusing on interactions between mechanisms.

Design

25 subjects undergoing STN-DBS (PD-DBS) will be assessed before (T0) and 3 (T1), 6 (T2) and 12 (T3) month post-surgery. For control, PD patients not undergoing STN-DBS (PD) and healthy subjects (CON) will be assessed to corresponding time points (T0-T3; Fig. 3). Groups are being matched for gender, age, weight, BMI as best as possible.

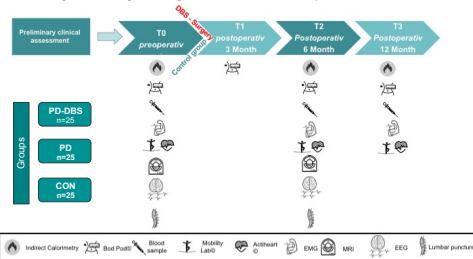


Fig. 3. Study design and study groups.

Methods and Parameters

- Accelerometry** → Sleep & physical activity under free living conditions
- Air Displacement Plethysmography** → Fat mass
- Indirect calorimetry** → Energy expenditure during rest and walking
- Movement and posture assessment** → Gait and Balance
- fMRI and EEG** → Impulsivity and neural response to food stimuli
- ECG recording** → Heart rate variability
- Blood and cerebrospinal fluid** → lipids, glucose homeostasis, hormones, inflammatory markers

Results: Interim analysis on changes in BMI and fat mass

- To analyse changes in motoric status (by UPDRS-III scale), BMI and fat mass from T0 to T2.
- Data of 9 PD-DBS, 11 PD and 13 CON subjects at T0 and T2 are included.
- Reduction in MDS-UPDRSIII (Fig. 4), increase in BMI and fatmass in PD-DBS at T2 (Fig. 5a, b).

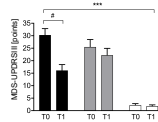


Fig. 4. UPDRS-III at T0 and T2. *** p<0.001 ANOVA group x time interaction; # p<0.05 paired-test

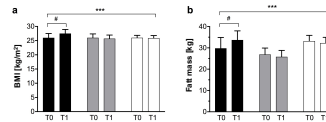


Fig. 5 a, b. BMI and fat mass at T0 and T2. *** p<0.001 ANOVA group x time interaction; # p<0.05 paired-test

Discussion

Increase in BMI and fat mass while motor status improved after DBS surgery.

- Analyse determinants of changes in metabolic status after DBS-surgery.
- Promote a better understanding of the metabolic and endocrine alterations after DBS-surgery.

References & Acknowledgement

(1) Steinhardt et al, Obes Rev, in press
Correspondence should be addressed to Julia Steinhardt, Email: julia.steinhardt@neuro.uni-luebeck.de
This work is supported by a grant of the German Research Foundation to the Graduiertenkolleg 1957 'Adipocyte-Brain Crosstalk', University of Lübeck.

Eidesstattliche Erklärung

Diese Arbeit entstand in der Klinik für Neurologie unter der Betreuung von Prof. Dr. Norbert Brüggemann aus der Klinik für Neurologie und PD Dr. Britta Wilms aus dem Institut für Endokrinologie und Diabetes.

Hiermit versichere ich, Laura Anna Kathrin Lokowandt, geboren am 11.06.1996 in Heidelberg, dass diese Arbeit mein eigenes Werk ist. Alle genutzten Quellen und Hilfsmittel wurden ordnungsgemäß angegeben. Es wurden keine Quellen oder personellen, technischen und sachlichen Hilfen oder Hilfsmittel genutzt, die nicht auch angegeben wurden.

Ferner bestätige ich hiermit, dass die Studie, die Grundlage dieser Arbeit ist, durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck am 03.11.2017 genehmigt wurde („Mechanismen der Gewichtszunahme bei Morbus Parkinson nach Tiefer Hirnstimulation“ AZ 17-198).

Darüber hinaus versichere ich, dass ich mich weder einem anderen Promotionsverfahren unterzogen habe noch andernorts einen Zulassungsantrag gestellt habe oder diese Dissertation andernorts vorgelegt habe.

Ich stimme der Verwendung einer Antiplagiatsoftware zur Überprüfung meiner Arbeit zu.

Mit der Anwesenheit von Zuhörerinnen und Zuhören bei meiner mündlichen Prüfung bin ich einverstanden.

Ort und Datum:

Heidelberg, den 19.09.2021

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'L. Lokowandt', with a long horizontal stroke above the name.