

Medizinische Fakultät der Universität Ulm  
Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm

Klinik für Neurologie  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Albert C. Ludolph

**Quantitative und qualitative Fettverteilung bei Patienten mit  
idiopathischem Parkinson-Syndrom:  
Bestimmung der Körperfettkompartimente durch  
Magnetresonanztomographie**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von  
Denise Bernhardt  
geb. in Weingarten

2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Kassubek

2. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Wabitsch

Tag der Promotion: 18.11.2016

Widmung  
meinen Eltern,  
sowie allen Parkinson-Patienten und ihren Angehörigen

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. Einleitung.....	1
1.1. Morbus Parkinson.....	1
1.2. Körpergewicht und IPS .....	2
1.3. Mögliche Faktoren für einen Gewichtsverlust.....	3
1.4. Fettgewebearten und deren Verteilung .....	8
1.5 Fragestellung und Zielsetzung.....	10
2. Untersuchte Patienten und Methodik.....	11
2.1. Patienten.....	11
2.2. Probanden.....	11
2.3. Klinische Untersuchung.....	11
2.4. Bioimpedanzanalyse.....	12
2.5. MRT Protokoll.....	14
2.6. MRT Auswertung.....	14
2.7. Laboranalyse der Blutwerte.....	18
2.8. Levodopa Äquivalenzdosis.....	19
2.9. Statistische Auswertung.....	19
3. Ergebnisse.....	20
3.1. Konsistenzanalyse.....	20
3.2. Quantitative Fettvolumenanalyse von IPS-Patienten und Probanden.....	22
3.3. Klinische Parameter und Fettvolumina: Korrelationsanalyse.....	23
3.4. Erkrankungszeit und Fettvolumina.....	26
3.5. Geschlechterunterschiede.....	26
3.6. Hormone und Fettvolumina.....	29
3.7. Bioimpedanzanalyse.....	32
3.8. Follow-Up.....	33
4. Diskussion.....	44
4.1. Demographische Daten und Beschreibung des Kollektivs.....	44
4.2. Methodendiskussion.....	44

4.3. Fettverteilung und Metabolismus bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom.....	46
4.4. Fettdistribution und Symptomatik.....	49
4.5. Dopaminergika und Fettverteilung.....	49
4.6. Depression und Fettverteilung.....	50
4.7. Der Einfluss von Adiponektin, Leptin und Ghrelin auf die Fettdistribution bei Patienten mit Morbus Parkinson .....	50
4.8. Nutritional Assessment.....	52
4.9. Geschlechtsspezifische Veränderungen in der Fettverteilung.....	54
4.7. Interpretation der Follow-up Daten .....	55
4.8 Ausblick.....	57
5. Zusammenfassung.....	58
6. Literaturverzeichnis.....	60
Anhang.....	73
Danksagung.....	73
Lebenslauf.....	74

## Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzung Erklärung

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ARTIS	Adapted Rendering for Tissue Intensity Segmentation
ATLAS	Automatic Tissue Labeling Software
BCM	Körperzellmasse (body cell mass)
BDI	Beck`s Depression Inventory
BHB	β-hydroxy butyrate
BIA	Bioimpedanzanalyse
BIA	Bioimpedanzanalyse
BMI	Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )
CON	Kontrollen (gesunde Probandengruppe)
COX1	Cyclooxygenase-1
CT	Computertomographie
DBS	Tiefe Hirnstimulation (=Deep brain stimulation)
DLB	Lewy-Body-Demenz
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DXA	Dual-Röntgen Absorptiometrie
ECM	Extrazellulärmasse
ECW	Extrazelluläres Wasser (extracellular water)
ENS	Enterisches Nervensystem
Et al.	Et alii (= und andere)
FFAs	Freie Fettsäuren (=free fatty acids)
GH	Growth hormone
GnRH	Gonadoliberin
GRH	Growth hormone releasing hormone
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
KF	Körperfett
KG	Körpergewicht
L-Dopa	Levodopa
LED	Levodopa Äquivalenz Dosis
LTM	Lean tissue mass
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MR-	Magnetresonanz-

MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
n	Menge, bzw. Anzahl der Merkmalsausprägungen
NPY	Neuropeptid Y
p	Signifikanzwert
PD	Parkinson-Erkrankung (=Parkinson`s disease)
PGC-1alpha	proliferator-activated receptor $\gamma$ coactivator 1 $\alpha$
POMC	Proopiomelanocortin
PSP	Progressive supranuclear palsy
r	Spearman's Rangkorrelationskoeffizient
ROI	Region of interest
s	Sekunde
SFT	Subkutanes Fettgewebe
SNCA	Alpha-synuclein
S <sub>norm</sub>	Subkutanes Fettvolumen, normalisiert
STN DBS	Subthalamic nucleus deep brain stimulation
TBW	Total body water (Körperwasser)
TFV	Gesamtfettvolumen
TLED	Totale Levodopa Äquivalenz Dosis
T <sub>norm</sub>	Gesamtes Fettvolumen normalisiert, ermittelt durch MRT-Messungen
TRH	Thyreotropin releasing hormone
TV	Total volume (Gesamtfettvolumen)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VFT	Viszerales Fettgewebe
V <sub>norm</sub>	Viszerales Fettvolumen normalisiert, ermittelt durch MRT-Messungen
WG	Gewichts stabile-Gruppe (weight gain)
WL	Gewichtsverlust-Gruppe (weight loss)
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1. Einleitung

## 1.1. *Morbus Parkinson*

Das Parkinson-Syndrom, benannt nach dem britischen Arzt James Parkinson (1755-1824), der dieses 1817 erstmals in ‚An Essay on the Shaking Palsy‘<sup>[109]</sup> als eigenständige Erkrankung definierte, ist eine neurodegenerative Erkrankung mit Auswirkung auf das nigrostriatale, dopaminerge System und progredientem Verlust dieser Neurone. Die Mehrzahl der Fälle tritt idiopathisch auf als Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) oder Morbus Parkinson<sup>[20]</sup>. Entsprechend der Stadieneinteilung nach Braak beginnt die alpha-Synukleopathie im Hirnstamm und im Bulbus olfactorius und breitet sich progredient nach rostral in die Substantia nigra aus. In Stadium 1-2 beschränkt sich die Lewy-Body Pathologie auf die Medulla oblongata und die anterioren olfaktorischen Strukturen. In Stadium 3 und 4 zeigen sich Veränderungen in der Substantia nigra, Basalkernen und Teile des Mesokortex unterlaufen deutliche Veränderungen. In dieser Phase treten auch erste klinische Manifestationen in Erscheinung, im Sinne von motorischen Symptomen. In den Stadien 5 und 6 finden sich auch Pathologien im Neokortex<sup>[20]</sup>. Ein Auftreten der Erkrankung ist typisch für das höhere Lebensalter zwischen 50 – 65 Jahren, wobei die Inzidenz mit dem höheren Lebensalter zunimmt, von den über 80-Jährigen erkranken etwa 1,5 - 2,0% an einem Parkinson-Syndrom<sup>[145]</sup>. Das IPS gehört zu den häufigen neurologischen Erkrankungen, zurzeit gibt es 350.000 Patienten in Deutschland; in der Altersgruppe 40 - 44 Jahre ist etwa 1/10.000 Menschen betroffen. Gipfel des Erkrankungsbeginns ist das 55. - 62. Lebensjahr<sup>[23]</sup>. Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung ist in Zukunft mit einer steigenden Zahl von Erkrankungen zu rechnen. Die Erkrankung zeigt sich symptomatisch durch die klassischen motorischen Symptome mit Rigor, Tremor und Akinese, sowie posturale Instabilität, aber in den letzten Jahren sind die nicht-motorischen Symptome der Erkrankung wie autonome Störungen, Demenz, Hyposmie, Depression zunehmend in den Fokus gerückt und das IPS wird zunehmend als Systemerkrankung verstanden<sup>[115,80]</sup>. In Zusammenhang mit den nicht-motorischen Symptomen ist auch häufig ein starker Gewichtsverlust zu beobachten, wobei die Gründe für dieses Phänomen bisher nicht ausreichend geklärt sind<sup>[11,87]</sup>.

## ***1.2. Körpergewicht und IPS***

Mehrere Studien zeigten, dass Patienten die an IPS erkrankt sind, ein geringeres Körpergewicht aufweisen als altersentsprechende Kontrollpersonen. Dieses geringere Körpergewicht kann unter Umständen die Lebensqualität, die Mobilität und Selbständigkeit verschlechtern. Das IPS als Erkrankung des Bewegungsapparats schränkt Patienten durch Abnahme der Mobilität zunehmend ein, mit konsekutiven Schwierigkeiten in der eigenständigen Lebensführung und Versorgung. In Bezug auf ein höheres Risiko für Stürze, reduziertes Körpergewicht und eine verringerte Knochendichte, sind IPS-Patienten besonders frakturanfällig, vor allem für Hüftgelenksfrakturen und darauf folgend anfällig für Folgeerkrankungen wie Pneumonien. Konsequenterweise ist es von entscheidender Bedeutung, die pathophysiologischen Ursachen für diese Veränderungen zu verstehen. In einer longitudinalen Studie mit 468 Parkinson-Patienten konnten Chen et al.<sup>[25]</sup> einen mittleren Gewichtsverlust von 2,5 kg innerhalb der ersten zehn Jahre vor Diagnosestellung feststellen, also zu einem Zeitpunkt ohne wesentliche motorische Symptomatik oder Dysphagie. Zwei bis vier Jahre vor der Diagnosestellung hatten die Patienten ein weitgehend konstantes Gewicht und einen mittleren Gewichtsverlust von 3,8 kg in den acht Jahren nach Diagnosestellung <sup>[25]</sup>. Dies bestätigen auch eine frühere Studie, die eine Korrelation zwischen Gewicht und Krankheitsstadium zeigte <sup>[17]</sup>.

Häufig tritt dieser Gewichtsverlust vor allem bei älteren Patienten mit IPS auf <sup>[25]</sup>. Es ist zu beobachten, dass eine Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Gewichtsverlust einhergeht, im Gegensatz zu Patienten ohne Gewichtsverlust. Darüber hinaus zeigte sich die Parkinson Symptomatik verstärkt bei Patienten mit Gewichtsverlust, d. h. auch hier besteht ein Zusammenhang zwischen Krankheitsprogredienz und Gewichtsverlust. Grundsätzlich wird eine metabolische Dysfunktion vermutet <sup>[83,26]</sup>. Der neurodegenerative Prozess könnte einen möglichen Faktor für den Gewichtsverlust darstellen, wobei nicht ausgeschlossen werden konnte, dass L-Dopa per se eine Rolle auf den Stoffwechsel haben könnte. Eine Korrelation zwischen der Menge der L-Dopa Einnahme und Gewichtsverlust konnte nicht bestätigt werden <sup>[108]</sup>. Darüber hinaus ergeben sich auch Veränderungen in Nahrungsgewohnheiten, Energie- und Nährstoffaufnahme<sup>[5]</sup>. Übelkeit, Depression, Dysphagie und olfaktorische Einschränkungen haben einen wesentlichen Einfluss auf den Gewichtsverlust im fortgeschrittenen Stadium, erklären aber nicht allein einen Gewichtsverlust im Frühstadium der Erkrankung<sup>[14]</sup>.

Dass das IPS mit einer tiefgreifenden Veränderung im Energiehaushalt einhergeht, konnte 2007 weiter bestätigt werden <sup>[12]</sup>. Es wurde beobachtet, dass Patienten nach einer tiefen Hirnstimulation stark an Gewicht zunahmten. Drei Monate nach dem Eingriff zeigten sich 82% der Studienteilnehmer übergewichtig oder adipös. Die Gewichtszunahme korrelierte dabei mit einer Verbesserung in der Parkinson Symptomatik. Dies zeigt, wie wichtig es ist, die Mechanismen der metabolischen Veränderung zu verstehen, hinsichtlich Maßnahmen zur Vermeidung von Mangelernährung und des Gesamtkonzeptes der Therapie.

### ***1.3. Mögliche Faktoren für einen Gewichtsverlust***

#### ***1.3.1. Erhöhte Energieaufnahme und -verbrauch***

Beyer et al. stellten fest, dass der Gewichtsverlust vor allem durch einen Verlust an Fettgewebe und weniger durch einen Verlust an Muskelmasse verursacht wird. Außerdem wurde ein Missverhältnis zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch festgestellt, was eine mögliche Ursache für den Gewichtsverlust darstellt<sup>[17]</sup>. Davies et al. beobachteten einen Gewichtsverlust trotz erhöhter Kalorienaufnahme<sup>[31]</sup>. Chen et al. beobachteten in einer longitudinalen Kohortenstudie basierend auf einem Fragebogen zu Nahrungsgewohnheiten und der Nahrungsmenge, dass Parkinson-Patienten eine erhöhte Energieaufnahme aufweisen<sup>[25]</sup>. Eine andere Studie verwendete zudem indirekte Kalorimetrie und beobachtete ebenfalls einen signifikant höheren Ruheverbrauch als altersgleiche Kontrollprobanden, als auch Patienten mit chronischen Motoneuronenerkrankungen. Allerdings muss bei dieser Studie beachtet werden, dass der Ruheverbrauch nur etwa 60 – 80% des Tagesenergieverbrauchs betrifft und somit nur eingeschränkt Aussagen getroffen werden konnten <sup>[78]</sup>. So untersuchten Levi et al. sowie Markus et al. den Energieverbrauch nur zu definierten täglichen Intervallen <sup>[78,92]</sup>. Toth et al. schätzten den kontinuierlichen Energieverbrauch über zehn Tage. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen gezeigt werden <sup>[141]</sup>. Die selbe Studie zeigte sogar einen geringeren täglichen Energieverbrauch als Kontrollpersonen auf Grund der verminderten körperlichen Aktivität von IPS-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen. Eine andere Studie unterteilte die Parkinson-Patienten in eine Gewichtsstabile- und eine Gewichtsverlust-Gruppe<sup>[33]</sup>. Bezüglich des Ruheverbrauchs konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dies zeigt, dass der Gewichtsverlust nicht allein durch einen erhöhten Energieverbrauch zu erklären ist.

### ***1.3.2. Motorische Symptome beim IPS***

Ebenso wie die Frage des Energieverbrauchs, kann durch die aktuelle Literatur auch die Frage des Einflusses von Dyskinesien auf den Gewichtsverlust nicht eindeutig beantwortet werden. So vermuteten Arabia et al. einen Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust, Levodopa-Dosis und Dyskinesien. So sollen leichtere Parkinson-Patienten, vor allem Frauen, eine kumulativ höhere Levodopa-Dosis pro Kilogramm Körpergewicht erhalten, was sie anfälliger für Dyskinesien macht, was wiederum selbst zu erhöhtem Energieverbrauch und Gewichtsverlust führen könnte <sup>[8]</sup>. Studien nach einer Pallidotomie widersprechen allerdings der Vermutung, dass Dyskinesien im Wesentlichen verantwortlich sind für den Gewichtsverlust. Man konnte zeigen, dass zwar von 17 Patienten mit Dyskinesien, 12 Patienten sechs Monate nach einer unilateralen Pallidotomie frei von Dyskinesien waren, allerdings konnte keine Korrelation zwischen Dyskinesien und Gewichtszunahme gezeigt werden <sup>[147]</sup>. Ebenso konnten Ondo et al. zwar eine Gewichtszunahme ein Jahr nach einer unilateralen Pallidotomie feststellen, aber keine Korrelation von Gewichtszunahme und Verbesserung der Dyskinesien. Die Studie zeigte allerdings eine Korrelation der motorischen Symptomatik während „off“ Perioden und Gewichtszunahme<sup>[105]</sup>. Auch Moro et al. konnten keine Korrelation zwischen Gewichtszunahme nach einer STN DBS und einer Verbesserung der Dyskinesien zeigen<sup>[100]</sup>.

### ***1.3.3. Non-invasive und chirurgische Therapie***

Mehrere Studien vermuteten bisher, dass Levodopa per se einen Einfluss auf das Gewicht von Parkinson-Patienten haben könnte. So zeigten Bachmann et al 2009 einen Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und Levodopa Dosis. In der Summe zeigten Patienten in fortgeschrittenem Krankheitsstadium einen geringeren BMI als die Kontrollgruppe. Diese Patienten mit geringerem BMI erhielten eine kumulativ höhere Dosis an Levodopa, welches wiederum per se für einen Gewichtsverlust verantwortlich sein könnte<sup>[10]</sup>. Zudem zeigte sich, dass Levodopa in Kombination mit Benseraziden zwar eine Veränderung im Fettgewebe, als auch im Skelettmuskel hervorruft durch einen Wechsel von Fett- zu Kohlenhydratstoffwechsel, aber es fand sich keine erhöhte Lipolyse im Fettgewebe. Somit ist ein massiver Verlust an Fettgewebe durch Levodopa nicht zu

erklären<sup>[4]</sup>. Palhagen et al. konnten ebenfalls keine Korrelation zwischen L-Dopa Dosis und Gewichtsverlust feststellen<sup>[108]</sup>.

Einheitlich konnte in verschiedenen Studien<sup>[15,103,97,121,125,50]</sup> eine Gewichtszunahme von bis zu 30% bei Patienten nach einer DBS-STN beobachtet werden. Manche Patienten zeigten sogar eine Gewichtszunahme von bis zu 20 kg innerhalb der ersten zwölf postoperativen Monate. Die zugrundeliegenden Mechanismen der Gewichtszunahme bleiben dabei ungeklärt. Der tägliche Energieverbrauch sank signifikant sowohl bei Männern als auch bei Frauen, allerdings zeigte sich keine Korrelation zwischen Energieverbrauch und Gewichtsveränderungen<sup>[98]</sup>.

#### ***1.3.4. Hyposmie und Dysphagie***

Ein Gewichtsverlust bei Patienten mit IPS könnte auch mit allgemeinem Appetitverlust, Hyposmie und Dysphagie zusammenhängen, die prominente nicht-motorische Symptome der Erkrankung darstellen. Nozaki et al. zeigten, dass der BMI bei Patienten mit Dysphagie signifikant niedriger ist als bei Patienten ohne Dysphagie<sup>[104]</sup>. Außerdem wiesen diese Patienten eine signifikant geringere Kohlenhydrataufnahme auf als die Non-Dysphagie Gruppe. Dies erklärt aber nicht eine frühe Gewichtsabnahme, sondern lediglich einen Einfluss auf das Gewicht in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Eine retrospektive Studie von Müller et al. zeigte, dass Dysphagie beim IPS erst später auftritt im Vergleich zu atypischen Parkinson-Syndromen wie Progressive Blickparese, Multisystematrophie und Lewy-Körper Demenz. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium kann es außerdem Probleme bereiten, feste Nahrung auf Grund einer oropharyngealen Dysfunktion zu sich zu nehmen. Allerdings erklärt auch diese Hypothese nicht einen Gewichtsverlust zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung<sup>[102]</sup>.

Hyposmie mag ebenfalls einen Einfluss auf die Nahrungsgewohnheiten von Patienten haben und damit indirekt auch das Gewicht beeinflussen. Allerdings zeigten Ondo et al., dass Patienten nach einer Pallidotomie keine Verbesserung des Geruchssinnes erfuhren und vermuteten deshalb, dass Hyposmie keinen wesentlichen Einfluss auf Gewichtsveränderungen haben kann<sup>[105]</sup>.

#### ***1.3.5. Neurale Veränderungen des Gastrointestinaltrakts***

Gastrointestinale Funktionsstörungen sind eine der frühesten nicht-motorischen Symptome der Parkinson-Erkrankung und können den motorischen Symptomen um Jahre vorausgehen und damit frühzeitig Nahrungsaufnahme und Verdauung stören. Es bleibt dabei nahezu kein Abschnitt des gastrointestinalen Systems unbeeinflusst. So ist beispielsweise der dorsale Vagus Kern, der wiederum einen Großteil des Gastrointestinaltrakts parasympathisch innerviert, eines der am frühesten veränderten Anteile des zentralen Nervensystems <sup>[142]</sup>

Es ist mittlerweile etabliert, dass die Parkinson-Erkrankung keine reine Erkrankung des ZNS darstellt, sondern sich schon früh im enterischen Nervensystem (ENS) manifestiert. So wurden Lewy-bodies bereits 1984 im ENS festgestellt <sup>[119]</sup> und 2006 zeigten Braak et al., dass alpha-Synuklein Ablagerungen im ENS des Magens möglicherweise eine der frühesten Anzeichen der Parkinson Pathologie sind <sup>[21]</sup> und damit möglicherweise sogar den „Gateway“ der Erkrankung darstellt. So wird weiter vermutet, dass möglicherweise über die Schleimhaut des Magens und axonalem Transport schließlich der dorsale Vagus Kern involviert wird und dadurch erst eine alpha-synuklein-Pathologie ins ZNS gelangt. So weitreichend die pathologischen Veränderungen im Gastrointestinaltrakt sind, so vielseitig sind auch die damit einhergehenden Symptome. So leiden viele IPS-Patienten an Übelkeit, wenn auch häufig auf Grund der Medikation; allerdings zeigen Studien, dass auch 16% der unbehandelte Patienten an Übelkeit leiden <sup>[38]</sup>. Des weiteren ist eine verzögerte Magenentleerung ein häufiges Symptom, was wiederum zu häufiger Übelkeit, Völlegefühl und frühzeitiger Sättigung führt <sup>[49]</sup>. Obstipation ist eines der häufigsten Symptome mit einer Prävalenz von 70 – 80% <sup>[63,126]</sup>. Studien zeigten, dass die Schwere der Obstipation mit dem Fortschritt der Erkrankung korreliert <sup>[38,64]</sup> und dass bereits unbehandelte Parkinson-Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung eine verlängerte Durchgangszeit im Kolon aufweisen. Insgesamt ist die reduzierte Kolonmotilität als Folge einer verminderten extrinsischen und intrinsischen Aktivität aufgrund der Neurodegeneration anzusehen <sup>[150]</sup>.

### ***1.3.6. Neuroendokrinologische Regulationsveränderungen***

Ein erhöhter Grundumsatz, auch bei Patienten mit geringen motorischen Symptomen und das Unvermögen eine Korrelation zwischen motorischen Symptomen und Energiehaushalt aufzuzeigen, lässt vermuten, dass eine grundlegende metabolische Dysregulation ein Faktor ist der zu Gewichtsverlust führen kann.

Zahlreiche Faktoren sind am komplexen System des Essverhaltens beteiligt. Der Nucleus paraventricularis und der Nucleus arcuatus im Hypothalamus sind Teil eines Regelkreislaufes, der hormonell die Körperzusammensetzung durch Veränderungen des Energiehaushaltes reguliert. Sind die Fettspeicher des Körpers gefüllt, schütten die Fettzellen das Hormon Leptin aus. Dieses hemmt im Nucleus arcuatus die Freisetzung von Neuropeptid Y (NPY). NPY wirkt hemmend auf den Nucleus paraventricularis und fördert das Hungergefühl. Leptin inhibiert also die hemmende Wirkung des NPY. <sup>[66]</sup>. Außerdem sind zahlreiche andere neurale und hormonelle Impulse wie Insulin, TRH und GRH an der Stoffwechselregulation durch den Hypothalamus beteiligt.

Mark et al. konnten 2001 zeigen, dass die Wiederaufnahme der Dopaminproduktion im Putamen von Dopamin-defizienten Mäusen ein normales Fütterungs- und Nestbauverhalten wiederherstellt <sup>[138]</sup>. Sie vermuteten, dass IPS-Patienten durch den Untergang von dopaminergen Neuronen im Putamen weniger Motivation zur Nahrungsaufnahme aufweisen könnten. Völlig gegensätzlich zu Dopamin-defizienten Mäusen entwickelten Leptin-defiziente Mäuse Übergewicht. Mäuse die sowohl Leptin- als auch Dopamin-defizient sind und mit Levodopa behandelt werden übergewichtig und hungern, wenn L-Dopa entzogen wird <sup>[139,138]</sup>. Das von Fettzellen produzierte Leptin, welches ebenfalls eine entscheidende Rolle in der Regulation des Hungergefühls hat, ist allerdings bei Parkinson-Patienten nicht eindeutig signifikant erhöht. Evidente et al. untersuchten dazu 18 Parkinson-Patienten mit Gewichtsabnahme und 18 Patienten ohne Gewichtsveränderungen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Leptinkonzentration, lediglich eine Tendenz, dass Parkinson-Patienten mit Gewichtsverlust niedrigere Serumlevel aufwiesen <sup>[40]</sup>. Fiszer et al. als auch Lörefell et al. fanden jedoch signifikant niedrigere Plasmakonzentrationen für Leptin bei Patienten mit Gewichtsverlust<sup>[84,44]</sup>. Signalkaskaden vom lateralen Hypothalamus zum ventralen Tegmentum enthalten Afferenzen, die die Neuropeptide Orexin A und B ausschütten. Diese stimulieren sowohl die Nahrungsaufnahme als auch den Energieverbrauch durch eine höhere motorische Aktivität <sup>[153]</sup>. Außerdem ergaben sich geringere Orexin A Level bei Parkinson-Patienten als bei Kontrollpersonen <sup>[35]</sup>. Levodopa selbst hat ebenfalls Einfluss auf den Stoffwechsel; so induziert eine Levodopagabe einen GH Anstieg, vor allem durch Ausschüttung von hypothalamischen GnRH <sup>[51]</sup>.

#### ***1.4. Fettgewebearten und deren Verteilung***

Durch die Entdeckung neuer biochemischer Mechanismen im Fettgewebe und die Erforschung neuer Rezeptoren zeigte sich, dass Fettgewebe mehr ist als ein reiner Energiespeicher. Vielmehr wird das Fettgewebe heute als das größte endokrine Organ des humanen Organismus verstanden. Multiple Einflussfaktoren wirken dabei auf das Fettgewebe, wie Glucocorticoide<sup>[65]</sup>, Sexualhormone<sup>[96,111]</sup>, Mineralokortikoide<sup>[110]</sup>, inflammatorische Zytokine<sup>[117]</sup> und Adiponektine<sup>[149,59]</sup>.

Fettgewebe lässt sich prinzipiell in drei Hauptkompartimente unterteilen: Subkutanes Fettgewebe (SFT), viszerales Fettgewebe (VFT) und braunes Fettgewebe<sup>[59]</sup>, wobei in dieser Studie letzteres hinsichtlich seiner metabolischen Eigenschaften nicht untersucht wurde. Der Hauptanteil des subkutanen Fettgewebes findet sich gluteal, sowie in der Bauchwand. Ca. 80% des Gesamt-Körperfettvolumens findet sich im subkutanen Fettgewebe<sup>[148]</sup>. Ca. 10 - 20% bei Männern und 5 - 8% bei Frauen nimmt das viszerale Fett vom Gesamt-Körperfettvolumen ein und steigt sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit dem Alter an<sup>[148]</sup>. Auf Grund seiner anatomischen Lage wird viszerales Fett zu einem großen Teil direkt portalvenös in die Leber drainiert, wohingegen subkutanes Fett durch systemische Venen drainiert wird. Dadurch ist ein direkter hepatischer Zugang zu freien Fettsäuren (FFAs) und Adipokine ermöglicht. Adipokine aktivieren direkt hepatische Immunprozesse und fördern dabei die Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren<sup>[89]</sup>. Zudem ist viszerales Fett im Gegensatz zu subkutanem Fett deutlich hypervaskularisiert.

Das Fettgewebe besteht im erwachsenen Organismus hauptsächlich aus Adipozyten, die vor allem als Energiespeicher dienen. Neue und kleinere Adipozyten dienen als Puffer und absorbieren freie Fettsäuren und Triglyzeride in postprandialen Episoden. Werden Adipozyten älter und größer, verlieren sie häufig einen Teil ihrer Funktion und werden insulinresistenter und hyperlipolytisch. Viszerales Fett enthält im Gegensatz zu subkutanem Fett mehr dieser großen, adulten, Adipozyten<sup>[89,95]</sup>. Vermehrte Ansammlung von viszeralem Fettgewebe ist assoziiert mit Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, Hypertriglyceridämie, einer gestörten Glukosetoleranz und erhöht die Gesamtmortalität<sup>[45,122]</sup>. Hingegen wird subkutanem Fett sogar eine protektive Funktion zugeschrieben. Die Fettgewebssdistribution ist somit wichtiger für das Risiko und die Entwicklung metabolischer Krankheiten als das Gesamtfettvolumen<sup>[116]</sup>. Für die Erfassung des Fettgewebes wurden bereits verschiedenste Verfahren wie Anthropometrische Messungen

(Hüftumfang und Hautfalten-Dicke), BMI Berechnungen, Bioimpedanzanalyse und Dual-Röntgen-Absorptiometrie etabliert. Allerdings können diese Verfahren nicht zwischen subkutanem und viszeralem Fettgewebe differenzieren <sup>[116]</sup>. Die direkte Quantifizierung der Fettverteilung kann durch bildgebende Methoden wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen <sup>[85]</sup>. Die Magnetresonanztomografie ist dabei eine strahlenunschädliche Variante und ggf. einer CT-Untersuchung vorzuziehen<sup>[85,131,101,129,135,71]</sup>.

## ***1.5 Fragestellung und Zielsetzung***

Ziel dieser Arbeit ist es, vergleichende quantitative und qualitative volumetrische Messungen des Körperfetts und dessen Verteilungsmuster bei IPS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden vorzunehmen. Die Fettdistribution (Body Composition) ist besonders im Hinblick auf Gewichtsverlust und grundlegende metabolische Veränderungen bei Patienten mit IPS von Bedeutung. Mit den aus den MRT Bilddaten gewonnenen Fettvolumina soll ein Vergleich zwischen IPS-Patienten und gesunde Probanden erfolgen. Das Körperfettvolumen wird entsprechend der regionenbezogenen Klassifizierung dabei unterteilt in:

1. subkutanes Fettvolumen ( $S_{\text{norm}}$ )
2. viszerales Fettvolumen ( $V_{\text{norm}}$ )
3. Gesamt-Körperfettvolumen ( $T_{\text{norm}}$ )

Die Studie soll das pathophysiologische Verständnis des Gewichtsverlustes bei Patienten mit IPS verbessern. Zudem soll gezeigt werden, ob die jeweiligen Fettvolumina mit klinischen Daten, wie der UPDRS, dem BDI-II oder der Medikation korrelieren. Ergänzend wird eine Bioimpedanzanalyse zur Analyse der Körperzusammensetzung durchgeführt. Weiterhin sollen Unterschiede in der Adipozytokin-Sekretion und deren Korrelation mit den separaten Fettvolumina aufgezeigt werden, unter der Annahme, dass es beim IPS zu tiefgreifenden metabolischen Veränderungen kommt.

## **2. Untersuchte Patienten und Methodik**

### ***2.1. Patienten***

Die Untersuchungen zu dieser Studie wurden an 61 Patienten mit gesichertem IPS vorgenommen, an der Neurologischen Hochschulambulanz des Universitätsklinikums Ulm vorstellten. Weitere Patienten wurden aus stationären Aufenthalten in der Neurologischen Klinik der Universität Ulm rekrutiert. Davon konnten 25 Patienten für einen zweiten Messzyklus nach ca. 12 Monaten gewonnen werden.

Aus technischen Gründen konnte die kernspintomographische Untersuchungen bei 3 Patienten nicht stattfinden, da Patienten mit Herzschrittmachern oder anderen ferromagnetischen Implantaten aus der MRT-Untersuchung ausgeschlossen wurden. Darüber hinaus wurde bei 5 Patienten die MRT-Untersuchung frühzeitig abgebrochen, da drei Patienten unter Platzangst litten und es zwei Patienten auf Grund einer starken motorischen Symptomatik nicht möglich war die Untersuchungszeit über ruhig zu liegen. Insgesamt konnten somit 53 Patienten für eine MRT Untersuchung gewonnen werden.

### ***2.2. Probanden***

Als Kontrollgruppe für diese Studie konnten wir 74 freiwillige Probanden im Alter von 22 bis 81 Jahren gewinnen. Die Rekrutierung erfolgte mittels Werbemaßnahmen bei Hochschulveranstaltungen für Senioren und aus dem Angehörigenkreis der Patienten.

### ***2.3. Klinische Untersuchung***

Alle Probanden und Patienten wurden vorab über das Studienvorhaben informiert und erklärten sich schriftlich einverstanden an der Studie teilzunehmen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm genehmigt (Ethiknummer: 138/09).

Am Tag der MRT-Untersuchung erfolgte eine ausführliche neurologische Untersuchung. Die Einschätzung des Schweregrades des IPS erfolgte mittels der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)<sup>[93]</sup>.

#### ***2.3.1. Unified Parkinson's Disease Rating Scale***

Die UPDRS ist eine gängige klinische Skala um die klinische Ausprägung und den

Schweregrade von Parkinson-Patienten zu messen <sup>[48]</sup>. Die Skala besteht aus 4 Teilen: mit Teil I werden Gedächtnisfunktionen und Stimmung überprüft, im II. Teil werden Aktivitäten im Alltag (ADL) erfasst, Teil III entspricht der spezifisch neurologischen Untersuchung der motorischen IPS-Symptome. In Teil IV werden Komplikationen der Medikation abgefragt. Studien zeigen, dass durch die UPDRS eine zufriedenstellende Validität und Reliabilität erreicht werden kann <sup>[12]</sup>.

### ***2.3.2. Becks-Depressions-Inventar II***

Zum Zeitpunkt der MRT Untersuchung erfolgte außerdem eine Befragung mittels Becks-Depressions-Inventar. Das BDI-II ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik. Der hier verwendeten deutschen Version liegt die Ausgabe von Hautzinger et al. des BDI-II zugrunde<sup>[53]</sup>.

Es umfasst 21 Punkte, die jeweils vier Aussagen enthalten. Die Punkteverteilung entspricht der Aussage (0-3). Für Werte zwischen 0 und 8 Punkten wird keine, zwischen 9 und 13 eine minimale Depression, zwischen 14 und 19 wird eine milde, zwischen 20 und 28 wird eine mittlere und zwischen 29 und 63 eine starke Depression diagnostiziert<sup>[53]</sup>. Depression ist eine häufige Komorbidität beim IPS<sup>[151,46]</sup> und kann zu Veränderungen bei der Nahrungsaufnahme und der Aktivität der Patienten führen<sup>[137,113]</sup>.

## ***2.4. Bioimpedanzanalyse***

Die Bioimpedanzanalyse (BIA) ist eine nicht-invasive, einfache und kostengünstige Methode zur Messung der Körperzusammensetzung<sup>[73]</sup>. Für die Messung wurde ein BioScan® 916 VS3 Body-Composition- Analyzer der Firma MALTRON International Ltd (Mode No MSR-916, Serial No 0601253) benutzt sowie die MALTRON Data Import SOFTWARE 2002.

Es wurden vier Elektroden auf zwei Extremitäten der zu untersuchten Person geklebt, davon je zwei auf ein Handgelenk und zwei auf ein Fußgelenk. Die zwei Elektroden wurden dazu ober- und unterhalb des jeweiligen Gelenkes geklebt. Um ein möglichst genaues Ergebnis zu erzielen, wurde die Messung viermal im Wechsel durchgeführt; entsprechend linke Hand, linker Fuß; linke Hand rechter Fuß und umgekehrt. Durch diese Vier-Elektroden-Messtechnik wird der Hautwiderstand als möglich Störgröße ausgeschaltet. Beim verwendeten Gerät, mussten vom Untersucher einige Angaben erfasst

werden und die Parameter auf das Gerät übertragen werden, wie Körpergröße, Gewicht, Geschlecht. Die Körpergröße wurde zuvor gemessen, ebenso das Körpergewicht. Gewogen wurde mittels Detecto® Körperwaage, Modell CN20 (Firma Cardinal Scale Manufacturing Co., Webb City USA). Beim Wiegevorgang waren alle Patienten ohne Schuhwerk, allerdings bekleidet mit Hose und leichter Oberbekleidung. Aus Praktikabilität den Patienten gegenüber wurde auf eine komplette Entkleidung verzichtet.

Die Messung erfolgt durch schwachen Wechselstrom, der durch den Körper geleitet wird. Dabei werden der Wechselstromwiderstand, die Impedanz, und die Phasenverschiebung, ausgedrückt im Phasenwinkel  $\alpha$ , gemessen. Die Impedanz besteht aus zwei Komponenten, die sich unterteilen in den Widerstand der elektrolythaltigen Körperflüssigkeiten, also extra- und intrazellulärer Flüssigkeit, Resistance, und den Widerstand der Körperzelle (Reactance), aufgebaut durch die Zellmembranen. Die Resistance ist dadurch umgekehrt proportional zum Gesamtkörperwasser. Da der menschliche Körper zum größten Teil aus Wasser und Elektrolyten besteht ist die Magermasse ein guter Leiter, während Fettgewebe einen relativ hohen Widerstand aufweist. Die Resistance steigt mit der Länge, also mit der Körpergröße und sinkt mit dem Durchschnitt der Fläche, wobei der menschliche Körper kein gleichmäßiger Zylinder ist und keine konstanten Leitereigenschaften besitzt. Der menschliche Körper besteht dabei modellhaft aus einer Serie von aneinander geschalteten Zylindern deren Länge bekannt ist und deren Durchmesser ungefähr konstant ist. Dadurch entspricht der Widerstand dem Flüssigkeitsvolumen des Körpers. Zur Berechnung der Körperzusammensetzung mittels BIA ist es notwendig, das TBW möglichst genau zu bestimmen, da dieses für die Berechnung aller weiteren Messwerte benötigt wird. Das TBW wird mittels validierter gerätespezifischer Formeln aus den Messwerten Resistance und Reactance berechnet. Durch die Bestimmung des Phasenwinkel ist es möglich, die Lean Tissue Mass (LTM) in die Bestandteile Extrazellulärmasse (ECM) und Körperzellmasse (BCM) zu unterteilen [73,74]. Um die Einzelwerte zu erhalten müssen die Daten nach der Messung auf einen Computer mit der entsprechenden Software des Herstellers übertragen werden, hier mittels MALTRON Data Import SOFTWARE 2002.

Außerdem wurde der Body-mass-index (BMI) berechnet. Beim BMI handelt es sich um einfachen Index aus Körpergewicht (in kg) und Körperlänge ( $m^2$ ) zur Schätzung des Gesamtkörperfettes bezogen auf Körpergröße und Gewicht. Dabei werden individuelle

Unterschiede in Körperbau und Zusammensetzung nicht berücksichtigt, was eine zu einer sehr beschränkten Aussagekraft des BMI führt <sup>[16,42,130,73,62]</sup>.

Die meisten Studien zeigten eine sehr gute Vergleichbarkeit der BIA mit etablierten Verfahren, wie Dual-Röntgen-Absorptiometrie und anderen densometrische Verfahren, welche zum Vergleich herangezogen wurden <sup>[118,72,133]</sup>. Eine gute Validität und Reliabilität der bioelektrischen Impedanzanalyse zeigte sich in verschiedenen Studien, sowohl für erkrankte Personengruppen als auch gesunde Probanden <sup>[7,75]</sup>.

## **2.5. MRT Protokoll**

Die MRT-Datensätze wurden mittels eines 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen (Firma Siemens Modell *Magnetom Symphony*) erworben <sup>[101,81,43,34]</sup>. Das Gradientensystem umfasst eine Feldstärke bis 30 mT/m (52 mT/m effektiv) mit einer Anstiegsgeschwindigkeit bis 125 T/m/s (216 T/m/s effektiv). Das Ganzkörper-MRT wurde durch die Aufnahme von sechs bis acht T1-gewichteten Volumina (Standard T1-gewichtete turbo Spin-echo Sequenz), jeweils bestehend aus 36 zweidimensionalen Schichten (Schichtdicke 5 mm, 1 mm Abstand) verzeichnet. Der Flipwinkel betrug 20°, Repetitionszeit 476 ms, Echozeit 12 ms. Die axiale Auflösung betrug 1,8 mm x 1,3 mm (206 x 384 Voxel). Die Aufnahmezeit für ein Volumen betrug 4,5 min, was eine Gesamtzeit von 27-36 Minuten ergab, abhängig von der Anzahl der aufgenommenen Volumina. Um sicherzustellen, dass in den fortlaufenden Volumina keine Lücke entsteht, wurde eine Überlappungszone von 6-8 mm zwischen den einzelnen Volumina gewählt. Es konnte eine Gesamtlänge von mindestens 120 cm gescannt werden.

## **2.6. MRT Auswertung**

Die MRT-Datensätze wurden durch die hauseigene Software ATLAS (Automatic Tissue Labeling Software) vor verarbeitet und ausgewertet. Im ersten Schritt fügt ATLAS die einzelnen Volumina zu einem zusammenhängenden Körpervolumen zusammen. Jeder der einzeln aufgenommenen dreidimensionalen Volumina deckt eine Körperregion von ca. 22 cm ab. Je nach Körpergröße wurde sechs bis acht dieser Volumina aufgezeichnet. Zwischen zwei aufeinanderfolgenden Volumina wurde eine Überlappungszone von 6 – 8 mm aufgenommen was die Anwendung einer räumlichen Anpassung mit drei Freiheitsgraden (translatationaler Shift) ermöglichte. Dadurch konnte ein kontinuierliches

Volumen ermöglicht werden.

### **2.6.2. Auswahl der Region-of-Interest**

Ein Software-basierter automatisierter Algorithmus detektiert die subkutanen bzw. intraabdominell lokalisierten Anteile des Fettgewebes anhand von a priori-Annahmen, so dass subkutanes Fettgewebe anhand seiner anatomischen „oberflächlichen“ Lokalisation bzw. anhand der gewebespezifischen Signalintensitäten zu detektieren ist. Für die Bestimmung des subkutanen Fettgewebsanteils wurde eine Region zwischen der linken Diaphragma Obergrenze und dem Kniegelenkspalt gewählt. Für das viszerale Fett wurde ein Bereich zwischen linker Diaphragma Obergrenze und der Oberkante des Caput femoris gewählt. Damit sollten vor allem geschlechtsspezifische Unterschiede genau erfasst werden, unter der Annahme, dass Frauen vor allem eine Fettverteilung mit punctum maximum in der subkutanen Gesäß- und Femoralregion aufweisen, wohingegen Männer eher größere Fettmengen im Abdomenbereich speichern.

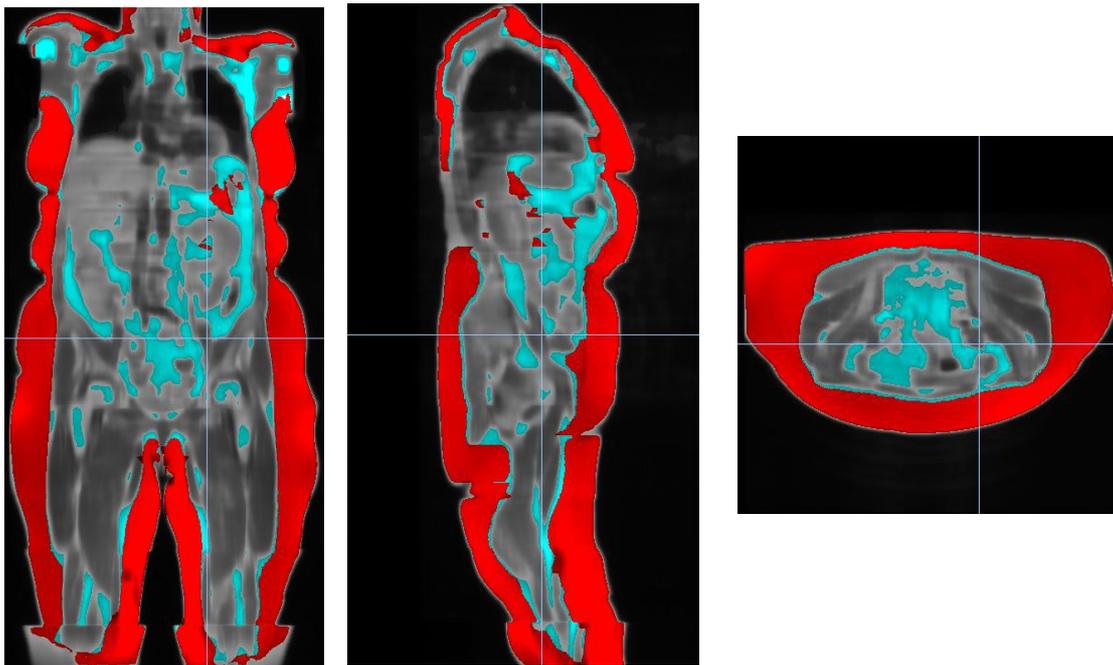
### **2.6.2. Bildvorverarbeitung**

Die Arme wurden nicht mit erfasst und zuvor vom Untersucher mit Hilfe der ATLAS Software manuell deselektiert. Im Falle von Unregelmäßigkeiten durch das Magnetfeld oder Gradienten-Inhomogenität konnte eine Intensitäts-Homogenisierungs-Funktion mit Hilfe eines Diffusionsfilters angewendet werden um die Datensätze für weitere Verarbeitungsschritte vorzubereiten. Ein weiterer Homogenisierungsschritt erfolgte mittels des „equalize slices“ Algorithmus, welcher die Intensität des kompletten Datensatzes schichtweise angleicht. Im Anschluss erfolgte in einem letzten Schritt die manuelle ‚repair‘ Funktion, wobei durch den Untersucher direkt kleine Artefakte und „Lücken“ geschlossen werden konnten in dem lokal die Intensität erhöht werden konnte.

### **2.6.2. Bestimmung des subkutanen Fettgewebes (SFT)**

Subkutanes Fettgewebe konnte mithilfe eines Schwellenwert-basierten Algorithmus ARTIS<sup>[101]</sup> (Adapted Rendering for Tissue Intensity Segmentation) bestimmt werden, der es ermöglicht, Voxel zu identifizieren, die zum SFT gehören. Der Algorithmus detektiert automatisch mögliche Voxel innerhalb eines zuvor festgelegten Gebietes. Um schließlich als subkutanes Fettgewebe definiert zu werden muss der einzelne Voxel zunächst an die

Körperoberfläche angrenzen. In einem weiteren interaktiven Schritt werden weitere Voxel als SFT definiert, die sich innerhalb des Intensitätsbereiches befinden und sich in der direkten Umgebung von zuvor als SFT definierten Voxeln befinden. Im zuvor definierten Abschnitt von Zwerchfell zum Kniegelenkspalt wurde im Anschluss an den Algorithmus manuell nachkorrigiert und ein sogenanntes „closing“ angewendet, wobei ein Voxel als SFT definiert wird, sofern mehr als 90% der umgebenden Voxel ebenfalls als SFT definiert sind.

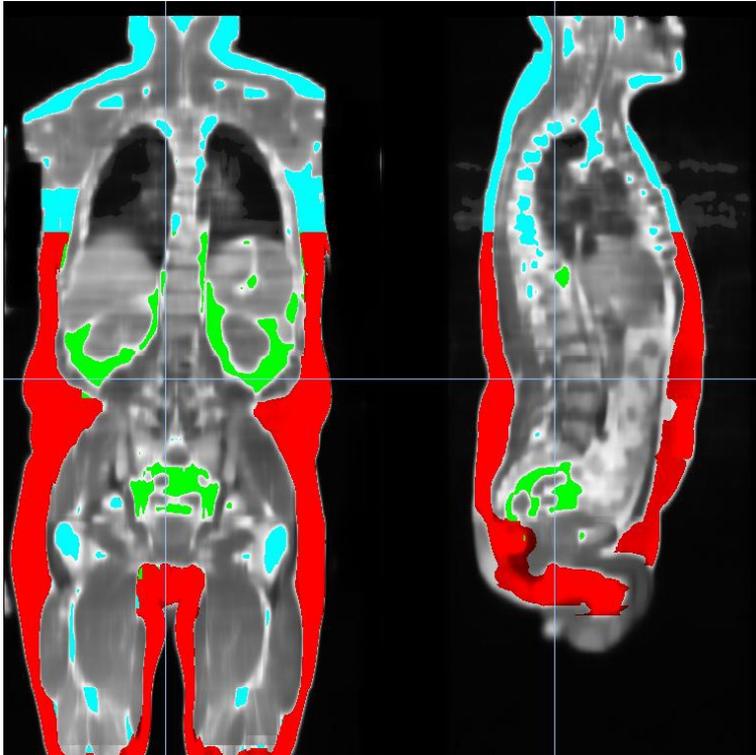


*Abbildung 1: Bestimmung des subkutanen Fettgewebes (rot) bei einer Patientin mit idiopathischem Parkinson-Syndrom, vor dem „closing“-Verfahren (Quelle: Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm 2011).*

### **2.6.3. Bestimmung des viszeralen Fettgewebes (VFT)**

Das viszerale oder abdominelle Fett wurde in einem zuvor festgelegten Bereich vom Zwerchfell bis zum Femurkopf bestimmt. Voxel, die zuvor als SFT definiert wurden, wurden automatisch von diesem Prozess ausgeschlossen. Für die Bestimmung des viszeralen Fettgewebes wurde ein primärer Intensitätsbereich ermittelt. Hierbei wurde vom Ende des zweiten Plateaus ausgegangen. Im Anschluss erfolgte auch hier eine manuelle Korrektur; die Intensität mit der VFT detektiert werden konnte war benutzerabhängig. Als Leitstruktur dienten die Nieren in einer coronaren Ansicht. Da die Nieren anatomisch in einer Fettgewebekapsel liegen, konnte die Intensität so gewählt werden, dass möglichst nur Fettgewebe markiert wird. Dabei sollte möglichst wenig Nierenparenchym oder

Leberparenchym eingeschlossen werden. Knochenmark, das fälschlicherweise als viszerales Fett vorselektiert wurde, wurde im letzten Schritt manuell deselektiert.



**Abbildung 2:** Bestimmung des viszeralen Fettgewebes (grün) bei einem Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom. Rot markierte Areale stellen das subkutane Fettgewebe dar (Quelle: Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm 2011).

#### **2.6.4. Gesamt-Volumen**

Zur Bestimmung des Gesamtvolumens wurde ein niedriger Schwellenwert gewählt, wodurch es zur Markierung des gesamten Bildabschnitts kommt. Es wurde dabei, wie bei der Bestimmung des SFT, der Bereich zwischen Zwerchfell und Kniegelenkspalt als ROI definiert. Auch bei diesem Schritt wurde in den meisten Fällen manuell nachkorrigiert und vom Algorithmus unerkannte Stellen korrigiert.

#### **2.6.5. Zusätzliche Nachbearbeitung**

Ebenfalls im ATLAS Programm enthalten sind die Bildverarbeitungsprozesse „opening“ und „closing“. Beim Closing-Vorgang wird ein Voxel als subkutanes oder viszerales Fett definiert, sofern in der Umgebung schon mehr als 90% der Voxel zuvor als Fett erkannt wurden. Der Opening Vorgang arbeitet nach dem selben Prinzip und definiert Voxel als „nicht-Fett“, wenn mehr als 60% der umgebenden Voxel zuvor als „nicht-Fett“ definiert wurden. Diese Funktionen wurden einen Schritt nach dem ARTIS Algorithmus

angewendet.

### **2.6.6. Ermittlung der Volumina**

Die Berechnung der eigentlichen Volumina erfolgte mittels Multiplikation von Voxelanzahl und Voxelgröße (Voxelgröße: 1,2mm×1,2mm×1,2mm). Es erfolgte eine Normierung der Voxel auf die Körpergröße bzw. auf die erfasste Höhe um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen. Dabei gilt  $TFV = SFT + VSF$ . Dabei wurde in Bezug auf die MRT Schichtdicke von 1,2 mm auf (1/m) umgerechnet. Die Reproduzierbarkeit der Fettgewebmessungen konnte bereits von Müller et al. <sup>[101]</sup> und Lindauer et al. gezeigt werden <sup>[81]</sup>.

### **2.7. Laboranalyse der Blutwerte**

Im Rahmen der klinischen Untersuchung in der Hochschulambulanz wurden bei insgesamt 20 IPS Patienten und 18 Kontroll-Probanden Blutentnahmen durchgeführt, wobei Lithium-Heparin-Röhrchen und Serum-Röhrchen verwendet wurden. Diese wurden direkt nach der Abnahme zu Blutplasma und Blutserum abzentrifugiert und vorübergehend bei – 80 °C tiefgefroren. Es erfolgte eine Untersuchung der Blutproben hinsichtlich Leptin, Ghrelin und Adiponektin. Die Konzentrationsbestimmungen wurde, gemäß den Herstellerangaben auf Sandwich-Immunassay- Platten der Firma MSD® Meso Scale Discovery ermittelt. Für den Nachweis eines Antigens, mittels eines nicht-kompetitiven Assays, werden zwei verschiedene Antikörper benutzt, die das Antigen unabhängig erkennen und binden. Bei einem Sandwich-Assay wird zunächst einer der beiden Antikörper an eine feste Phase immobilisiert, hier einer Well-Platte. Dieser wird als Primärantikörper bezeichnet und nach der Zugabe der Probenlösung bindet das darin enthaltene Antigen an den Primärantikörper. Nach Abwaschen der ersten Phase kann der zweite Antikörper hinzugegeben werden, der ebenfalls das Antigen (z.B. Adiponektin) bindet. Der zweite Antikörper ist hierbei mit der elektrochemolumineszierenden Substanz, MSD SULFO-TAG™ markiert. Nach einem weiteren Waschvorgang und Zugabe einer Pufferlösung, kann die quantitative Messung der Hormonkonzentration mit dem MSD SECTOR Instrument erfolgen. Durch Anlegen von Spannung erfolgt eine Lichtemission, wodurch die exakte Konzentration anhand einer Standardkurve abgelesen werden kann.

Die Konzentrationen wurden mittels eines nicht-kompetitiven Sandwich-Immunassays (MSD® Meso Scale Discovery) gemäß den Herstellerangaben ermittelt. In Kürze dargestellt, erfolgte der Nachweis folgendermaßen: der immobilisierte Primärantikörper

bindet das im Blut befindliche spezifische Antigen. Nach einem Waschschrift erfolgte die Quantifizierung des nachzuweisenden Antigens durch einen MSD SULFO-TAG™ markierten, sekundären Antikörpers, der ebenfalls das Antigen (z.B. Adiponektin) bindet. Dazu wurde dieser zur Probe hinzugeben gefolgt von einem Waschschrift um überflüssigen Antikörper zu entfernen. In der MSD SULFO-TAG Pufferlösung erfolgte die Bestimmung der Antigenkonzentration mit einem SECTOR Plattenlesegerät. Dabei erfolgte durch Anlegen einer Spannung eine Lichtemission, wodurch die exakte Konzentration anhand einer Standardkurve ermittelt werden konnte.

## ***2.8. Levodopa Äquivalenzdosis***

Zur Vergleichbarkeit der medikamentösen Therapie erfolgte die Erhebung einer Levodopa-Äquivalenzdosis analog der Auswertungen von Tomlison et al., wobei gängige Parkinson-Medikamente mittels eines Konversionsfaktors, entsprechend ihrer täglich verabreichten Dosis, in eine Levodopa-äquivalente Dosis umgerechnet werden können<sup>[140]</sup>.

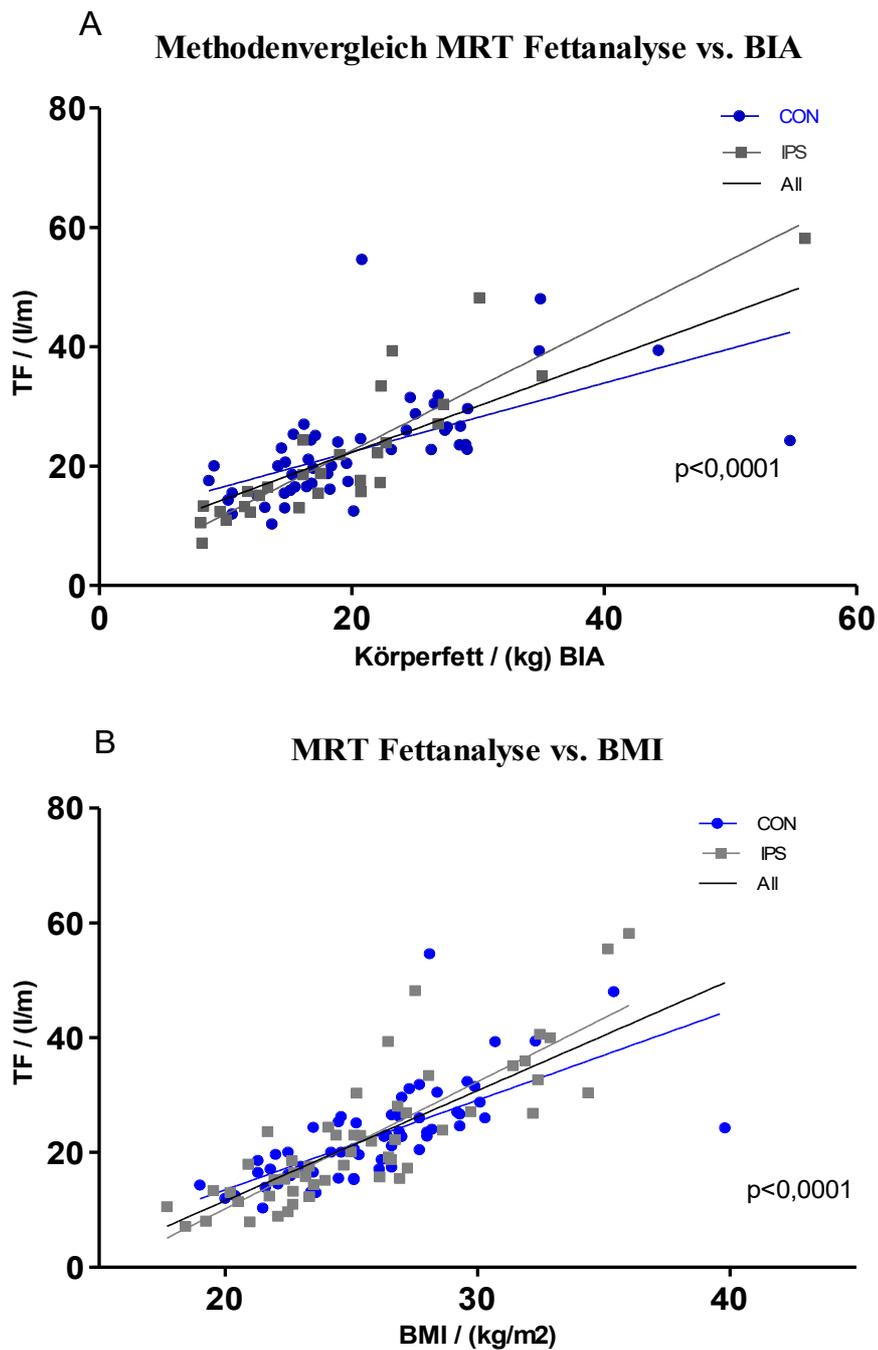
## ***2.9. Statistische Auswertung***

Die statistische Analyse und die Generierung der zugehörigen Abbildungen wurde mit Graphpad Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, USA) durchgeführt. Statistische Tests wurden entweder mit dem parametrischen zweiseitigen t-Test für unabhängige Stichproben oder dem nicht-parametrischen zweiseitigen Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Zur Korrelationsanalyse erfolgte die Berechnung des Spearman's Korrelationskoeffizient entsprechend der Rangkorrelation nach Spearman. Das Konfidenzintervall wurde mit 95% definiert. Das Signifikanzniveau betrug 5%.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Konsistenzanalyse

Beim Methodenvergleich der Fettquantifizierung von Bioimpedanzanalyse und MR-basierter ATLAS-Analyse zeigte sich eine hoch signifikante Korrelation der Fettergebnisse (IPS Patienten (n=28): Spearman  $r=0,9$ ,  $p<0,0001$ ; Kontrollen (n=52):  $r=0,72$ ,  $p<0,0001$ ) (**Abbildung 4a**). Ebenfalls zeigte sich eine hoch signifikante Korrelation zwischen BMI und  $T_{\text{norm}}$  sowohl bei IPS-Patienten (n=53, Spearman  $r=0,84$ ,  $p<0,0001$ ) als auch bei gesunden Kontrollpersonen (n=60, Spearman  $r=0,82$ ,  $p<0,0001$ ) (**Abbildung 4b**). Auch bei der geschlechtergetrennten Korrelation zeigte sich bei Gesunden (n=27: Spearman  $r=0,64$ ,  $p=0,0003$ ) und bei an IPS erkrankten Männern (n=19: Spearman  $r=0,89$ ,  $p<0,0001$ ) eine hoch signifikante Korrelation von Körperfett mittels BIA und  $T_{\text{norm}}$ . Ebenfalls signifikant korreliert BMI und  $T_{\text{norm}}$  der Kontrollgruppe (n=31: Spearman  $r=0,80$ ,  $p<0,0001$ ), sowie die Daten der männlichen Parkinson-Patienten (n=36: Spearman  $r=0,78$ ,  $p<0,0001$ ). Bei an IPS erkrankten Frauen (n=17: Spearman  $r=0,91$ ,  $p<0,0001$ ) sowie bei gesunden weiblichen Probanden (n=29: Spearman  $r=0,88$ ,  $p<0,0001$ ) zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelation von Körperfett ( $T_{\text{norm}}$ ) aus den MRT-Datensätzen sowie BMI. Des Weiteren ergab sich sowohl bei den weiblichen Patientinnen (PD) (n=9: Spearman  $r=0,93$ ,  $p<0,0007$ ) als auch bei den weiblichen Probanden (CON) (n=25: Spearman  $r=0,75$ ,  $p<0,0001$ ) signifikante Korrelationen zwischen Körperfettvolumen aus den MRT-Datensätzen und der durch die BIA ermittelten Fettmenge.



**Abbildung 4: Methodenvergleich der Fettquantifizierung.** (A) Vergleich des Gesamtfettvolumens (TF) mittels Analyse von Magnetresonanztomografie-Datensätzen und der Körperfettbestimmung mittels Bioimpedanzanalyse (BIA). (B) Vergleich des Body Mass Index (BMI) mit dem Gesamtfettvolumen (TF) mittels Analyse von Magnetresonanztomografie-Datensätzen. Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) sind in grau und die Kontrollgruppe (CON) in blau dargestellt, sowie der Gesamtgruppe (ALL) in schwarz.

### ***3.2. Quantitative Fettvolumenanalyse von IPS-Patienten und Probanden***

Im Gruppenvergleich hatten IPS-Patienten keinen signifikant niedrigeren BMI als alters- und geschlechtsgematchte Kontrollpersonen ( $p=0,36$ ). Der BMI Mittelwert ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) der IPS-Patienten betrug 25,4 ( $\text{SD}=4,4$ ) und der Kontrollgruppe 25,9 ( $\text{SD}=3,7$ ). Die Körperfettmenge ( $\text{kg}$ ) ermittelt durch die Bioimpedanzanalyse zeigt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,16$ ) zwischen IPS-Patienten (Mittelwert=18,8,  $\text{SD}=10,4$ ) und Probanden (Mittelwert=20,7,  $\text{SD}=8,7$ ). An MRT Datensätzen wurde mit der ATLAS Software  $T_{\text{norm}}$ ,  $S_{\text{norm}}$  und  $V_{\text{norm}}$  bestimmt (Abbildung 5). IPS-Patienten wiesen einen tendenziell niedrigeres  $T_{\text{norm}}$  (Median=22,3,  $\text{SD}=11,6$ ) als die Kontrollgruppe (Mittelwert=23,5,  $\text{SD}=10,5$ ) auf ( $p=0,31$ ), allerdings nicht signifikant. IPS-Patienten zeigten signifikant weniger  $S_{\text{norm}}$ , also subkutanes Fettgewebe (Mittelwert=16,1,  $\text{SD}=9,4$ ) als gesunde Kontrollpersonen (Mittelwert=18,8;  $\text{SD}=9,4$ ,  $p=0,01$ ). Statistisch signifikant waren die auch Unterschiede zwischen IPS-Patienten und der Kontrollgruppe beim viszeralen Fettvolumen ( $p<0,009$ ), so hatten IPS-Patienten mehr viszerales Fettvolumen (Mittelwert=6,2,  $\text{SD}=3,8$ ) als Kontrollpersonen (Mittelwert=4,7,  $\text{SD}=3,2$ ). Der Quotient  $V_{\text{norm}}/S_{\text{norm}}$  war bei IPS-Patienten auch signifikant größer,  $p<0,0001$  (Mittelwert=0,4,  $\text{SD}=0,2$ ) als bei Gesunden Kontrollprobanden (Mittelwert=0,2,  $\text{SD}=0,2$ ).

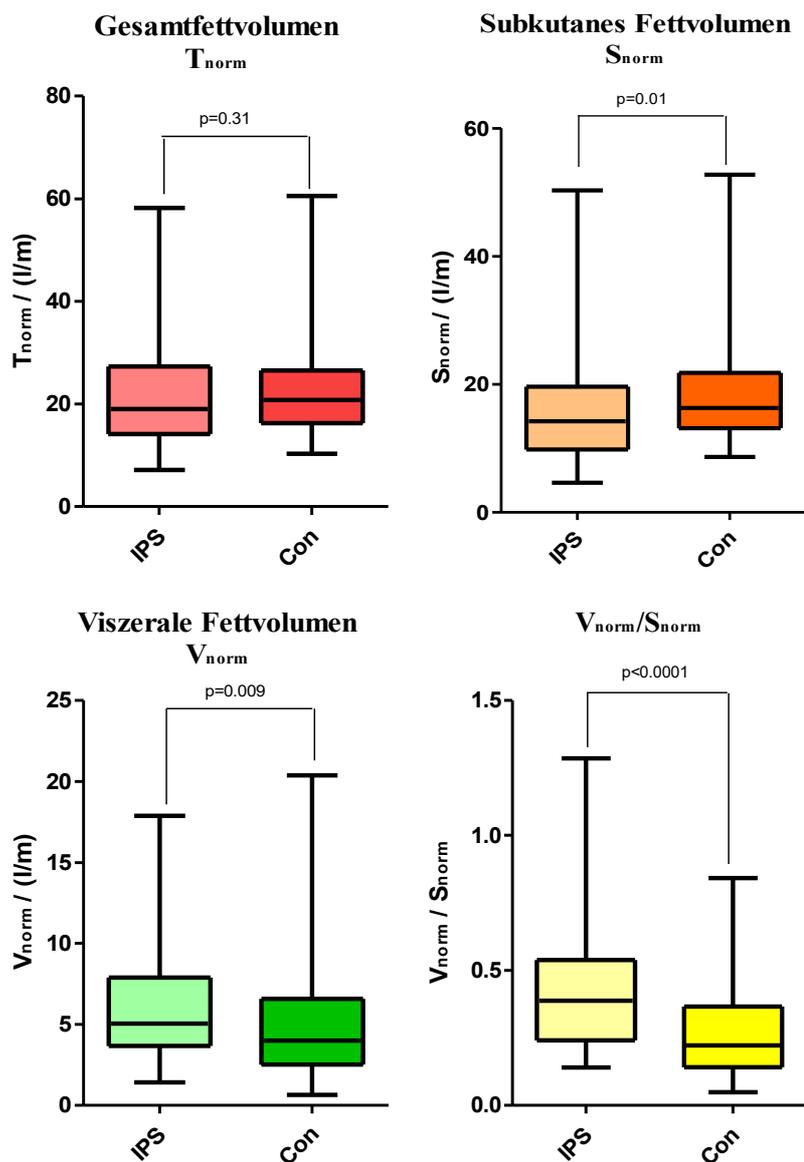


Abbildung 5: Vergleich der Fettvolumina aus der Magnetresonanztomografie-Analyse von Patienten mit idiopatischem Parkinson-Syndrom (IPS) und von der Kontrollgruppe (CON). Vergleich des  $T_{norm}$  (Gesamtfettvolumens),  $S_{norm}$  (subkutanes Fettvolumen)  $V_{norm}$  (viszerales Fettvolumen) und dem Quotienten von  $V_{norm}/S_{norm}$ .

### 3.3. Klinische Parameter und Fettvolumina: Korrelationsanalyse

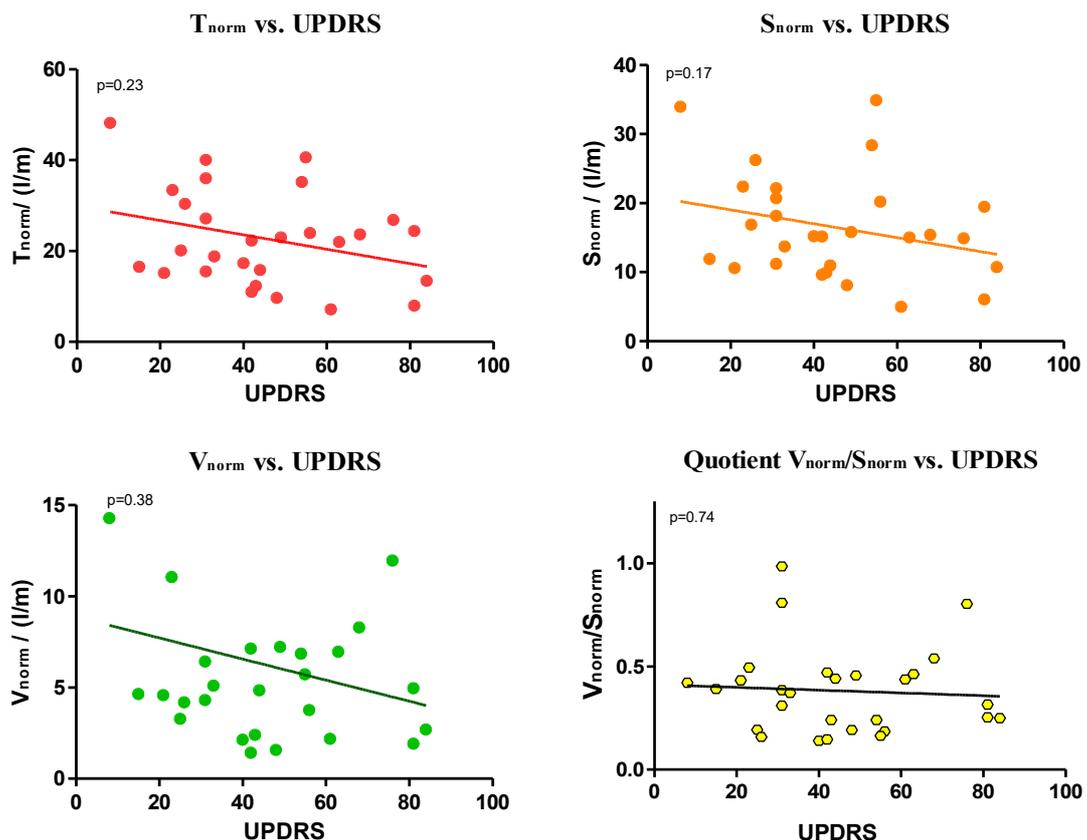
#### 3.3.1. UPDRS

Im Rahmen des neurologischen Interviews wurde zum Zeitpunkt der ersten MRT Untersuchung von 28 Patienten der UPDRS-Gesamtscore erhoben und insgesamt von 44 Patienten der Motorik Teil (UPDRS Teil III). Der Mittelwert des UPDRS-Gesamtscore

beträgt 45,07 (SD=20,71). Der Mittelwert des Motorik Teils beträgt 23,77 (SD=13,38).

Zwischen UPDRS-Gesamtscore und  $T_{norm}$  zeigte sich keine signifikante Korrelation, allerdings eine Tendenz dahingehend, dass ein höherer UPDRS-Score, und damit verbunden ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, mit niedrigerem Gewicht einhergeht ( $p=0,23$ , Spearman  $r= -0,23$ ). Ebenso zeigte sich diese Tendenz zwischen UPDRS-Score und subkutanem Fettgewebe ( $S_{norm}$ ), jedoch nicht signifikant ( $p=0,17$ , Spearman  $r= -0,26$ ). Dies gilt auch für das viszerale Fettgewebe und UPDRS-Gesamtscore ( $p=0,38$ , Spearman  $r=-0,17$ ) (Abbildung 6C).

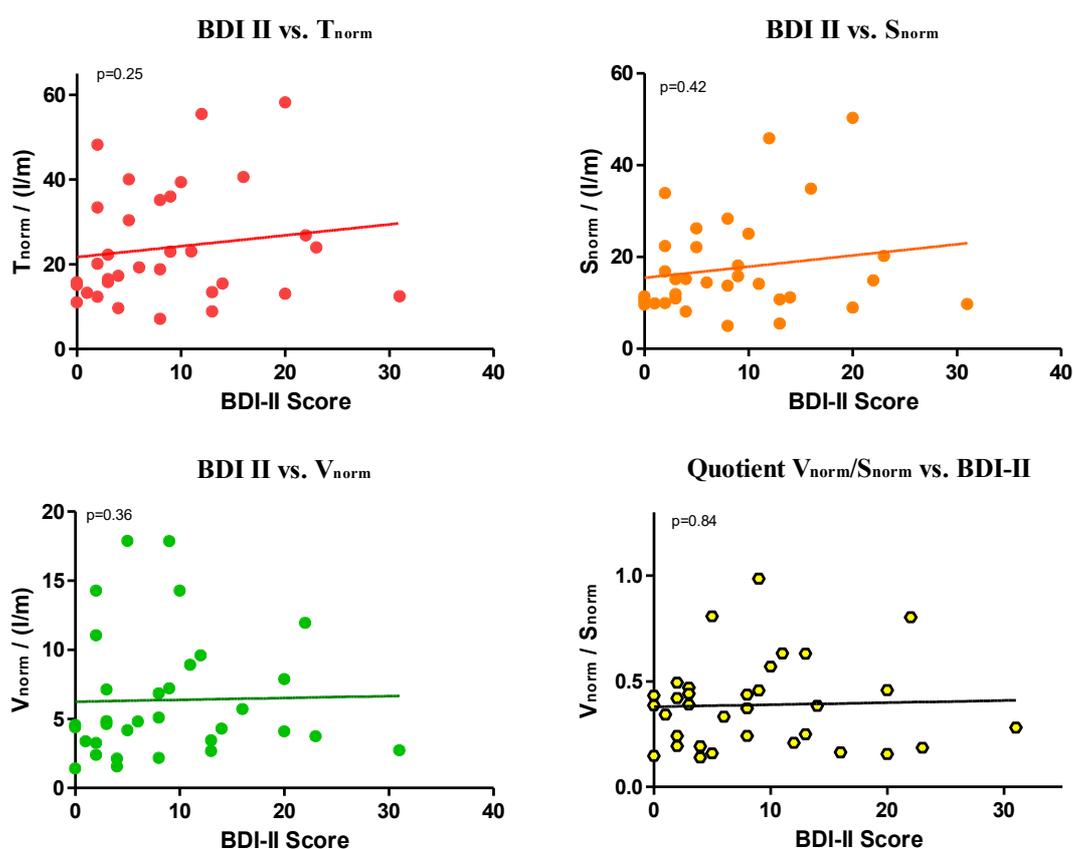
Äquivalent zum Gesamtscore des UPDRS wurden diese Korrelationen auch für den Motorik Teil des UPDRS durchgeführt. Hierbei ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen  $T_{norm}$  und UPDRS III Score ( $p=0,92$ , Spearman  $r=0,01$ ). Ebenso zeigte sich keine Korrelation zwischen UPDRS III Score und  $V_{norm}$  ( $p=0,93$ , Spearman  $r=0,01$ ) und  $S_{norm}$  ( $p=0,94$ , Spearman  $r= -0,01$ ).



**Abbildung 6:** Vergleich der Fettvolumina aus der aus der Magnetresonanztomografie-Analyse von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) mit dem UPDRS-Gesamtscore (Unified Parkinson's disease rating scale) . Vergleich des  $T_{norm}$  (Gesamtfettvolumens),  $S_{norm}$  (subkutanes Fettvolumen),  $V_{norm}$  (viszerales Fettvolumen) und dem Quotienten von  $V_{norm}/S_{norm}$  mit dem UPDRS.

### 3.3.2. Beck's Depression Inventory II

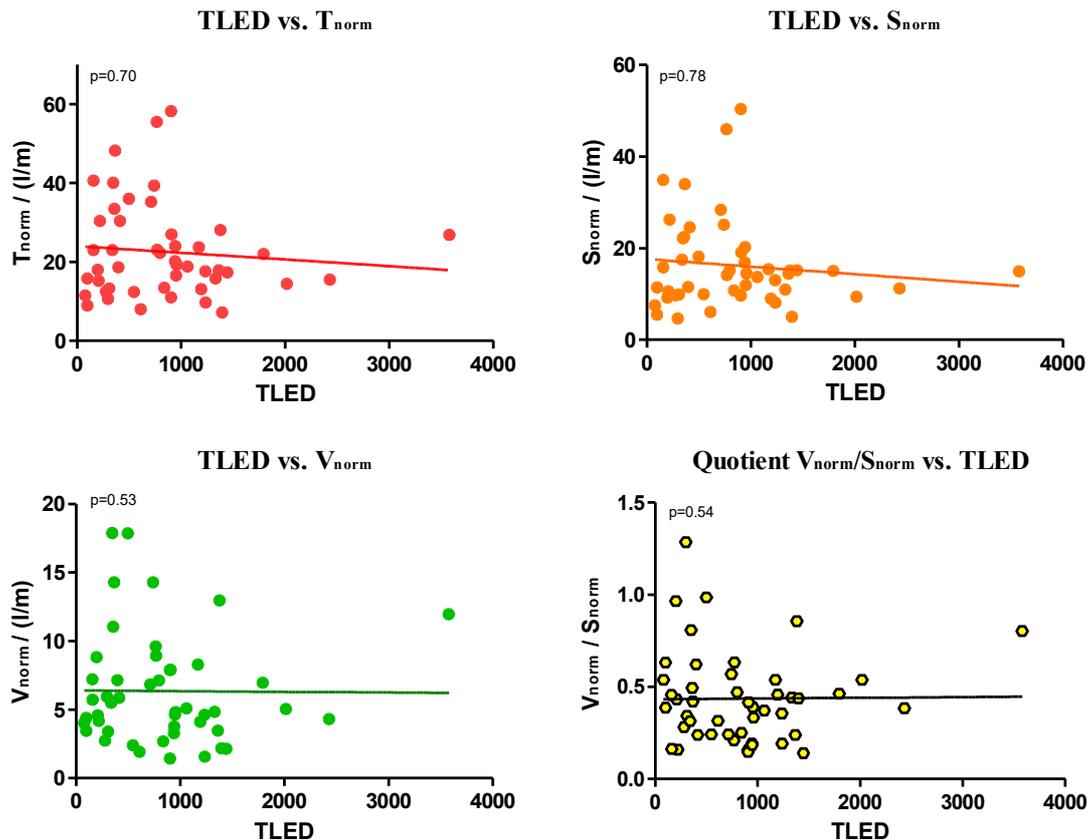
Im Rahmen des neurologischen Interviews wurde zum Zeitpunkt der ersten MRT Untersuchung von 33 Patienten der BDI II Gesamt-Score erhoben. Der Mittelwert des BDI II betrug 8,75, SD=7,73. Zwischen BDI und  $T_{norm}$  ( $p=0,25$ , Spearman  $r=0,20$ ) zeigte sich keine signifikante Korrelation. Auch für  $S_{norm}$  ( $p=0,42$ , Spearman  $r=0,14$ ) und  $V_{norm}$  ( $p=0,36$ , Spearman  $r=0,16$ ) und deren Quotienten ergaben sich keine Signifikanzen (Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Vergleich der Fettvolumina aus der aus der Magnetresonanztomografie-Analyse von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) mit dem BDI-II Score (Beck's Depression Inventory II). Vergleich des  $T_{norm}$  (Gesamtfettvolumens),  $S_{norm}$  (subkutanes Fettvolumen),  $V_{norm}$  (viszerales Fettvolumen) und dem Quotienten  $V_{norm}/S_{norm}$  mit dem BDI-II.

### 3.3.3. Totale Levodopa Äquivalenz Dosis

Der Mittelwert der TLED betrug 835,6, SD=674,7. Es ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen  $T_{norm}$  ( $p=0,70$  Spearman  $r=-0,06$ ),  $S_{norm}$  ( $p=0,78$ , Spearman  $r=-0,04$ ) und  $V_{norm}$  ( $p=0,53$ , Spearman  $r=-0,09$ ) und deren Quotient (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Vergleich der Fettvolumina aus der aus der Magnetresonanztomografie-Analyse von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) mit der totalen Levodopa Äquivalenz Dosis (TLED). Vergleich des  $T_{norm}$  (Gesamtfettvolumens),  $S_{norm}$  (subkutanes Fettvolumen),  $V_{norm}$  (viszerales Fettvolumen) und dem Quotienten von  $V_{norm}/S_{norm}$  mit der TLED.

### 3.4. Erkrankungszeit und Fettvolumina

Bei 38 Patienten konnte der Zeitpunkt der Erstdiagnose und damit die Zeitspanne seit Diagnosestellung ermittelt werden, bzw. die Erkrankungszeit. Der Mittelwert lag bei 8,28 Jahren,  $SD=5,26$ . Es ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen den Jahren seit Diagnosestellung und  $T_{norm}$  ( $p=0,68$ ),  $S_{norm}$  ( $p=0,50$ ) und  $V_{norm}$  ( $p=0,87$ ).

### 3.5. Geschlechterunterschiede

Der geschlechtergetrennte Vergleich der Fettvolumina wurde mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet. Bei einer getrennten Betrachtung von Frauen und Männern zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede der Fettvolumina zwischen IPS-Patienten und Kontrollen (**Tabelle 1**). So haben männliche IPS-Patienten signifikant weniger subkutanes

Fettgewebe ( $S_{norm}$ ) als die männlich Kontrollgruppe ( $p=0,02$ ). Beim viszeralen Fettgewebe zeigten die weibliche Kontrollgruppe signifikant weniger Fett als die weibliche IPS-Gruppe ( $p=0,0003$ ). Besonders deutlich wird der Geschlechterunterschied bei der Betrachtung des subkutanen und viszeralen Fettvolumens im Quotient  $V_{norm}/S_{norm}$ , wobei die weibliche Kontrollgruppe einen signifikant niedrigeren Quotient aufwies ( $p=0,001$ ).

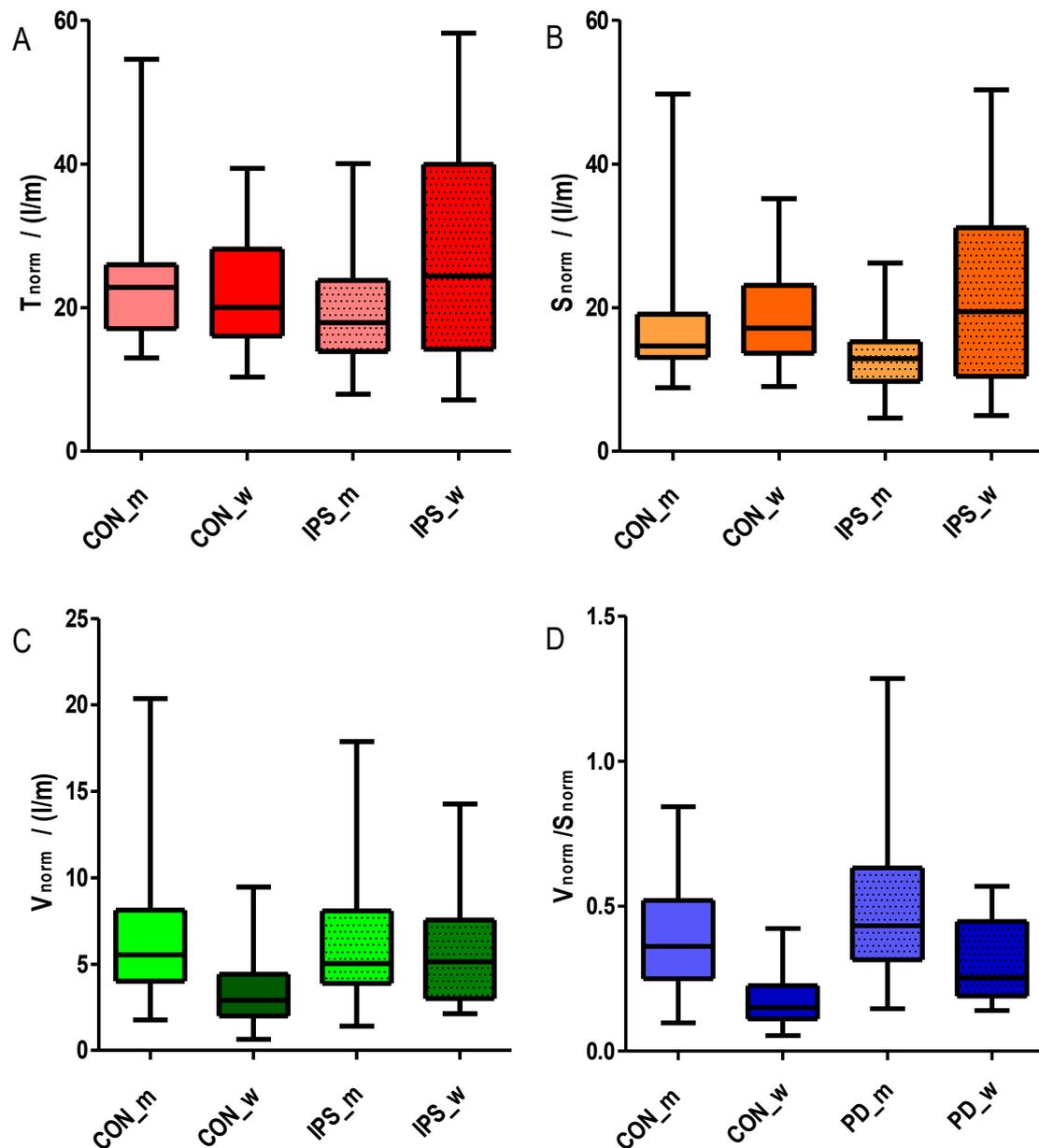
**Table 1: Vergleich der Fettvolumina: "Männer versus Frauen" bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) getrennt von der Kontrollgruppe (CON). Magnetresonanztomografie Fettvolumina:  $T_{norm}$  (Gesamtfettvolumen normalisiert),  $S_{norm}$  (subkutanes Fettvolumen normalisiert),  $V_{norm}$  (viszerales Fettvolumen normalisiert).**

<b>Mann-Whitney-U-Test</b>	<b>p-Wert</b>
$T_{norm}$ CON versus IPS, männlich	$p=0,09$
$T_{norm}$ CON versus IPS, weiblich	$p=0,30$
$S_{norm}$ CON versus IPS, männlich	<b><math>p=0,02</math></b>
$S_{norm}$ CON versus IPS, weiblich	$p=0,64$
$V_{norm}$ CON versus IPS, männlich	$p=0,79$
$V_{norm}$ CON versus IPS, weiblich	<b><math>p=0,0003</math></b>
$V_{norm}/S_{norm}$ CON versus IPS, männlich	$p=0,18$
$V_{norm}/S_{norm}$ CON versus IPS, weiblich	<b><math>p=0,0014</math></b>

**Table 2: Vergleich der Fettvolumina: "Männer versus Frauen" bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) getrennt von der Kontrollgruppe (CON). Magnetresonanztomografie Fettvolumina:  $T_{norm}$  (Gesamtfettvolumen normalisiert),  $S_{norm}$  (subkutanes Fettvolumen normalisiert),  $V_{norm}$  (viszerales Fettvolumen normalisiert).**

<b>Mann-Whitney-U-Test</b>	<b>p-Wert</b>
$T_{norm}$ IPS männlich vs. weiblich	$p=0,09$
$T_{norm}$ CON männlich vs. weiblich	$p=0,89$
$S_{norm}$ IPS männlich vs. weiblich	<b><math>p=0,01</math></b>
$S_{norm}$ CON männlich vs. weiblich	$p=0,08$
$V_{norm}$ IPS männlich vs. weiblich	$p=0,78$
$V_{norm}$ CON männlich vs. weiblich	<b><math>p=0,0002</math></b>
$V_{norm}/S_{norm}$ IPS männlich vs. weiblich	<b><math>p=0,009</math></b>
$V_{norm}/S_{norm}$ männlich vs. weiblich	<b><math>p&lt;0,0001</math></b>

Die Ergebnisse zeigen sowohl bei IPS-Patienten als auch bei gesunden Kontrollpersonen einen deutlichen Unterschied der Fettverteilung von Männern und Frauen (**Tabelle 2**, **Abbildung 9**). Frauen wiesen tendenziell ein höheres subkutanes Fettvolumen auf, wohingegen Männer mehr viszerales Fett besaßen. Besonders deutlich wurde der Geschlechterunterschied bei der gemeinsamen Betrachtung des subkutanen und viszeralen Fettvolumens im Quotient  $V_{\text{norm}}/S_{\text{norm}}$  ( $p < 0,0001$ ).



**Abbildung 9: Geschlechterunterschiede der Fettverteilung bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) und gesunden Kontrollpersonen (CON). Männer (m) weisen tendenziell mehr  $V_{norm}$  (viszerales Fettvolumen) (C) und Frauen (w)  $S_{norm}$  (subkutanes Fettvolumen) (B) auf. Dies trifft sowohl für IPS-Patienten als auch für gesunde Kontrollen zu. Es ergibt sich ein deutlicher Geschlechterunterschied des Quotienten  $V_{norm}/S_{norm}$  (D). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtfettvolumens ( $T_{norm}$ ).**

### 3.6. Hormone und Fettvolumina

Von 20 IPS-Patienten und 18 gesunden Kontrollen wurden Adiponektin-, Leptin- und

Ghrelin-Werte bestimmt (**Tabelle 3**). Drei der Ghrelin-Werte der Kontrollgruppe waren nicht messbar, sowie 2 der Ghrelin Werte der IPS-Gruppe. Im Mann-Whitney-U-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Adiponektin- ( $p=0,1$ ), Leptin- ( $p=0,4$ ) und Ghrelin-Werte ( $p=0,98$ ) zwischen IPS-Patienten und gesunden Kontrollen.

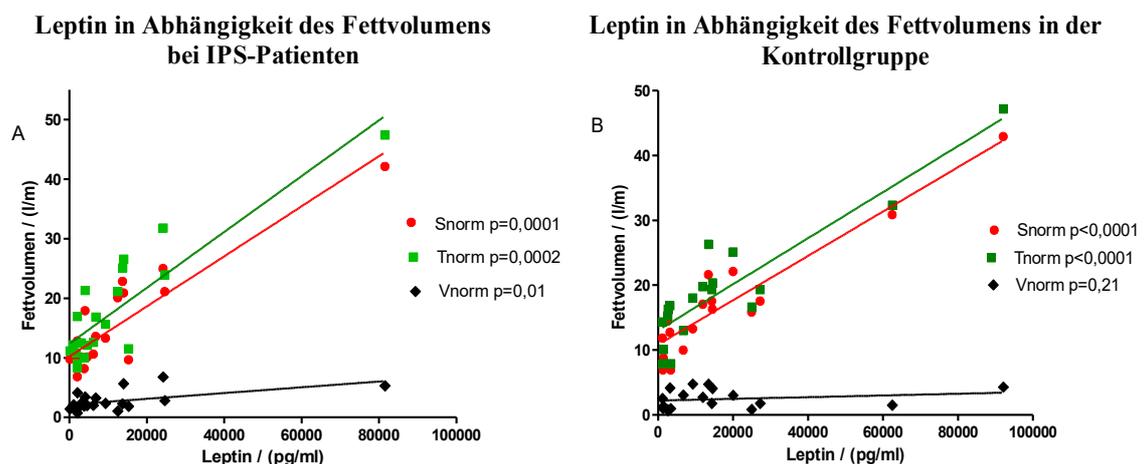
Leptin korrelierte signifikant positiv mit  $S_{norm}$ ,  $V_{norm}$  und  $T_{norm}$ . bei den IPS-Patienten sowie signifikant bei der Kontrollgruppe für  $T_{norm}$  und  $S_{norm}$  (Tabelle 5, Abbildung 10). Dies zeigt, dass Leptin aus SFT sezerniert wird und bestätigt die Untersuchungen von Wajchenberg. Je mehr SFT eine Person besitzt, desto mehr Leptin wird sezerniert<sup>[149]</sup>. Die Fettvolumina korrelieren sowohl bei den IPS-Patienten als auch bei den gesunden Kontrollen nicht signifikant mit Ghrelin. Bei der Korrelation von  $S_{norm}$ ,  $V_{norm}$  und  $T_{norm}$  mit Adiponektinen zeigte sich bei IPS-Patienten eine signifikant negative Korrelation zwischen  $T_{norm}$  und Adiponektin (Spearman  $r=0,47$  ( $p=0,03$ ), sowie zwischen  $S_{norm}$  und Adiponektin  $r=-0,50$  ( $p=0,02$ ) (Abbildung 11). Bei der Kontrollgruppe zeigte sich ebenfalls eine negative, jedoch nicht signifikante Korrelation zwischen  $T_{norm}$ ,  $S_{norm}$  und  $V_{norm}$  und Adiponektin. Niedrige Adiponektin-Werte sind mit einem höheren metabolischen Risiko assoziiert.

***Tabelle 3: Ergebnisse der Hormonbestimmungen von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) und Kontrollprobanden.***

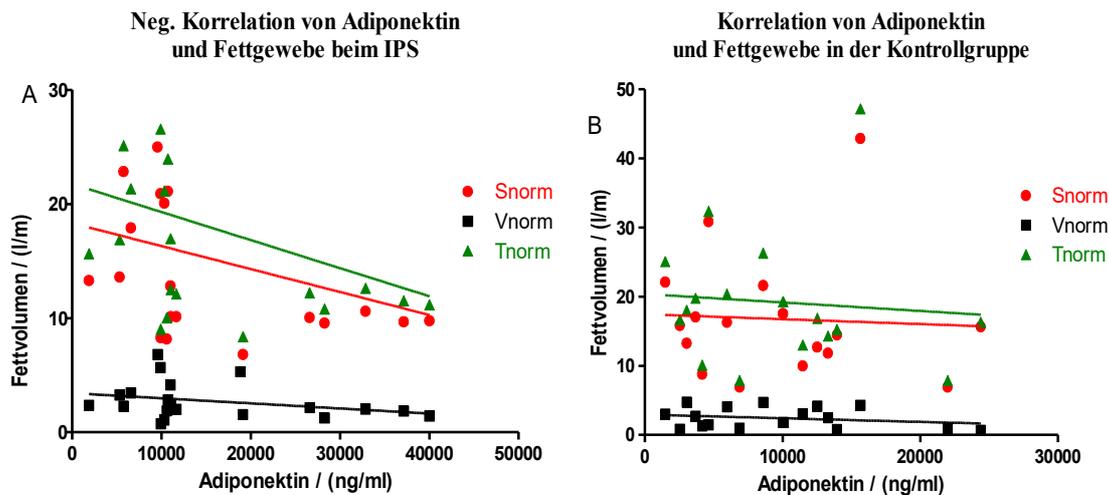
Mittelwerte	Adiponektin ng/ml	Leptin pg/ml	Ghrelin pg/ml
IPS-Patienten	15857	827,5	11662
Kontroll-Probanden	9690	17426	109

**Tabelle 4: Korrelation der Hormone mit den Fettvolumina bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) und der Kontrollgruppe (CON).  $T_{norm}$  (Gesamtfettvolumen normalisiert),  $S_{norm}$  (subkutanes Fettvolumen normalisiert),  $V_{norm}$  (viszerales Fettvolumen normalisiert).**

Spearman Korrelationskoeffizient	$T_{norm}$	$V_{norm}$	$S_{norm}$
Adiponektin IPS	<b>-0,47 (p=0,03)</b>	-0,42 (p=0,05)	<b>-0,5 (p=0,02)</b>
Leptin IPS	<b>0,4 (p=0,0002)</b>	<b>0,52 (p=0,01)</b>	<b>0,75 (p=0,0001)</b>
Ghrelin IPS	0,26 (p=0,29)	-0,01 (p=0,95)	0,24 (p=0,31)
Adiponektin CON	-0,27 (p=0,26)	-0,20 (p=0,41)	-0,21 (p=0,39)
Leptin CON	<b>0,80 (p&lt;0,0001)</b>	0,30 (p=0,21)	<b>0,83 (p&lt;0,0001)</b>
Ghrelin CON	-0,20 (p=0,46)	-0,50 (p=0,05)	-0,01 (p=0,94)



**Abbildung 10: Korrelation zwischen Fettgewebe und Leptin bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) und bei der Kontrollgruppe. (A) Subkutanes Fettgewebe ( $S_{norm}$ ), Gesamtfettvolumen ( $T_{norm}$ ) und viszerales Fettgewebe ( $V_{norm}$ ) mit signifikanter Korrelation zu Leptin bei IPS-Patienten ( $n=20$ ) sowie der Kontrolle ( $n=18$ ) (B).**



**Abbildung 11: Korrelation zwischen Fettgewebe und Adiponektin bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) und bei der Kontrollgruppe** (A) Subkutanes Fettgewebe ( $S_{norm}$ )  $r=-0,50$  ( $p=0,02$ ) und Gesamtfettvolumen ( $T_{norm}$ )  $r=-0,47$  ( $p=0,03$ ) mit signifikanter negativer Korrelation zu Adiponektin bei IPS-Patienten. (B) In der Kontrollgruppe zeigen  $T_{norm}$ ,  $S_{norm}$  und viszerales Fettgewebe ( $V_{norm}$ ) eine tendenziell negative Korrelation, jedoch nicht signifikant. Die Fettgewebismenge wurde mittels Magnetresonanztomografie-Analyse bestimmt.

### 3.7. Bioimpedanzanalyse

Bei 53 IPS-Patienten und 28 Kontrollpersonen wurde eine Bioimpedanzanalyse (BIA) durchgeführt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der BIA-Messungen sind in **Tabelle 6** aufgeführt. Es zeigten sich keine wesentlichen, signifikanten Unterschiede der Bioimpedanzergebnisse zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollprobanden. Lediglich der ECW/ICW Quotient zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,03$ ). Im Mann-Whitney-U-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede des Körperfetts ( $p=0,32$ ) und der fettfreien Masse ( $p=0,84$ ). Auch bezüglich der Muskelmasse (in kg) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen ( $p=0,68$ ).

**Tabelle 5: Ergebnisse der Bioimpedanzanalyse bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) und der Probandengruppe (CON). Kg = Kilogramm; ECW = Extrazellulärwasser; ICW= Intrazellulärwasser.**

IPS n= 53 CON n= 28	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Körperfett (kg) IPS</b>	19,16	10,05
<b>Körperfett (kg) CON</b>	20,7	8,78
<b>Körperfett (%) IPS</b>	24,46	9,46
<b>Körperfett (%) CON</b>	26,46	8,17
<b>Fettfreie Masse (kg) IPS</b>	55,66	9,9
<b>Fettfreie Masse (kg) CON</b>	55,09	10,79
<b>ECW/ICW IPS</b>	0,86	0,18
<b>ECW/ICW CON</b>	0,76	0,1
<b>Muskelmasse (kg) IPS</b>	26,38	5,95
<b>Muskelmasse (kg) CON</b>	25,72	6,14

**Tabelle 6: Vergleich der BIA-Daten zwischen Patienten (IPS) und der Kontrollgruppe (CON). Kg = Kilogramm; ECW = Extrazellulärwasser; ICW= Intrazellulärwasser.**

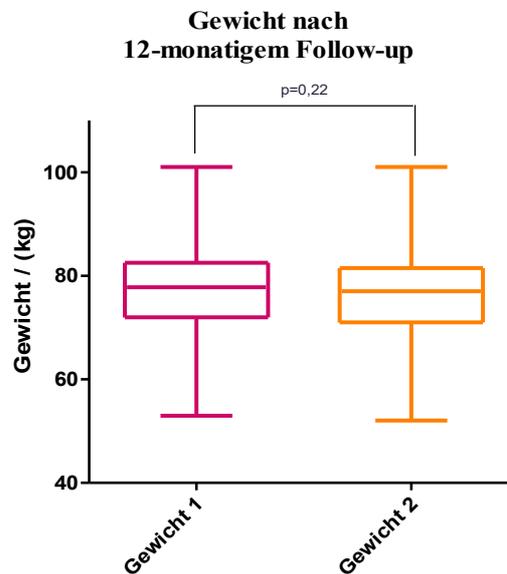
Mann-Whitney-U-Test	p-Wert
<b>Körperfett (kg) IPS vs. CON</b>	0,32
<b>Körperfett (%) IPS vs. CON</b>	0,24
<b>Fettfreie Masse (kg) IPS vs. CON</b>	0,85
<b>ECW/ICW IPS vs. CON</b>	<b>0,03</b>
<b>Muskelmasse (kg) IPS vs. CON</b>	0,68

Wie in der Konsistenzanalyse bereits belegt, zeigte sich beim Methodenvergleich der Fettquantifizierung von Bioimpedanzanalyse und MRT-basierter ATLAS-Analyse eine hoch signifikante Korrelation der Fettergebnisse (IPS-Patienten: Spearman  $r=0,90$ ,  $p<0,0001$ ; Kontrollen:  $r=0,72$ ,  $p<0,0001$ ).

### **3.8. Follow-Up**

Bei insgesamt 21 Patienten wurde im 12-monatigen Verlauf eine erneute Gewichtsmessung durchgeführt. Dabei zeigte sich bei 11 Patienten eine Abnahme des Gewichts, bei 5 Patienten zeigte sich ein gleichbleibendes Gewicht und bei insgesamt 5 Patienten zeigte

sich eine Zunahme des Gewichts. Damit verzeichneten 52% der beobachteten Patienten nach 12 Monaten einen Gewichtsverlust zwischen 0,5 und 10 kg. Im gepaarten t-Test zeigt sich dabei keine signifikante Gewichtsabnahme ( $p=0,22$ ) (Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Vergleich der ersten mit der zweiten Gewichtskontrolle in Kilogramm (kg) nach ca. 12 Monaten bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS). Im Gruppenvergleich haben IPS-Patienten keine signifikante Gewichtsveränderung ( $p=0,22$ ) nach 12 Monaten.

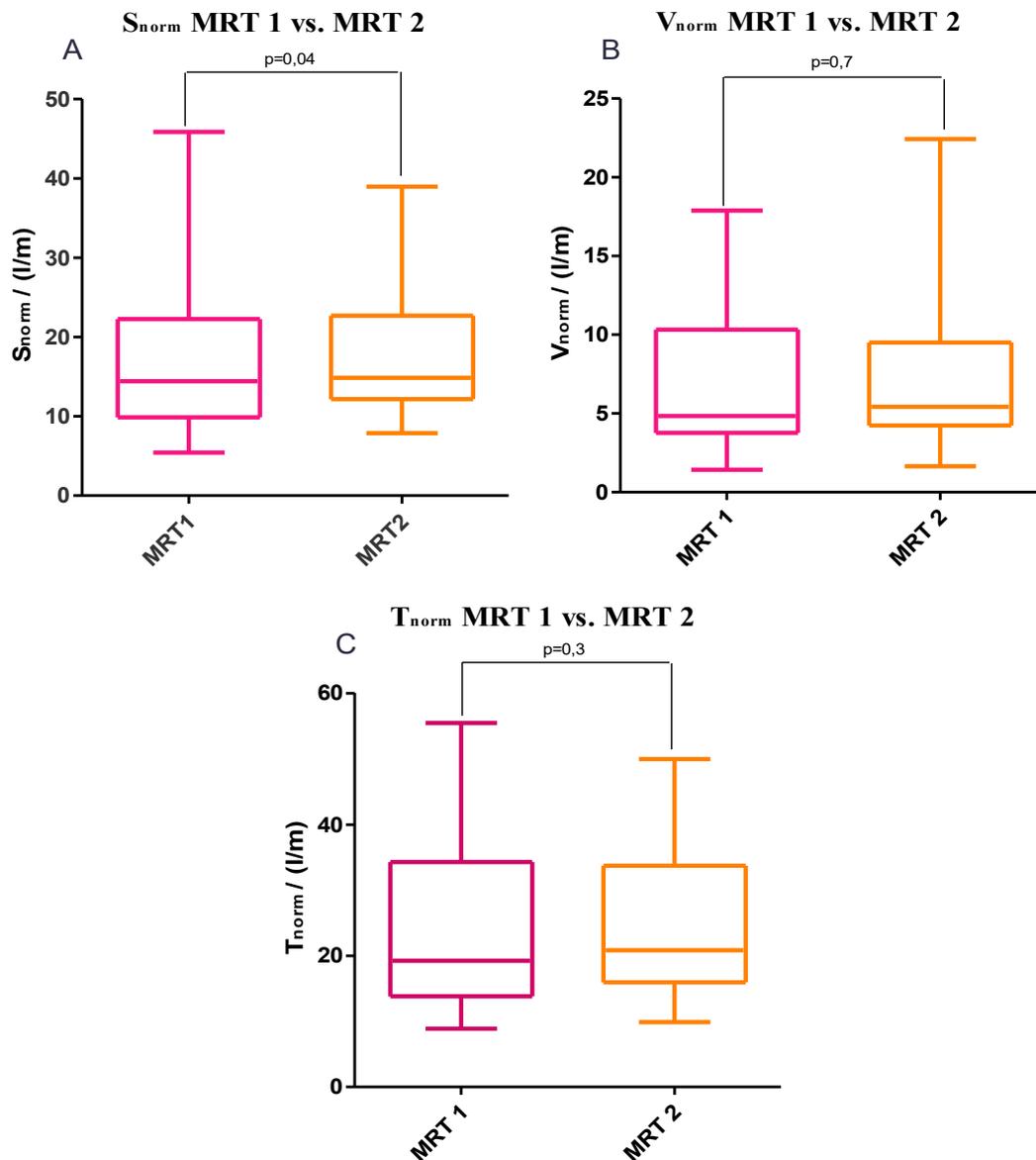
Bei insgesamt 25 Patienten mit IPS konnte im Verlauf eine weitere MRT Untersuchung durchgeführt werden. Die mediane Zeit bis zum Follow-up MRT betrug 12 Monate, mit einem Minimum von 3 Monaten und einem Maximum von 19 Monaten Zeitdifferenz. Die Patienten waren zum Zeitpunkt des ersten MRTs seit Diagnosestellung im Mittel 7,3 Jahre erkrankt.

**Tabelle 7: Ergebnisse der Follow-up Untersuchungen.**  $T_{norm}$  (Gesamtfettvolumen normalisiert),  $S_{norm}$  (subkutanes Fettvolumen normalisiert),  $V_{norm}$  (viszerales Fettvolumen normalisiert).

n=25	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall	p-Wert
$S_{norm}$	-1,16	-2,2 to -0,03	<b>0,04</b>
$V_{norm}$	0,2	-0,89 to 1,3	0,7
$T_{norm}$	-0,96	-2,22 to 0,30	0,3
$V_{norm}/S_{norm}$	-0,04	-0,12 to 0,03	0,26

Insgesamt hatten 6 Patienten eine Abnahme des  $S_{norm}$ , des subkutanen Fettgewebes. 13

Patienten zeigten eine Abnahme des viszeralen Fettgewebes  $V_{\text{norm}}$  und 9 Patienten zeigten eine Abnahme des Gesamtfettvolumens  $T_{\text{norm}}$ . Nach ca. 12 Monaten Follow-up zeigte sich im gepaarten t-Test eine signifikante Erniedrigung bezüglich des subkutanen Fettgewebes,  $S_{\text{norm}}$  ( $p=0,04$ ). Ebenfalls zeigte sich eine nicht-signifikante Abnahme des Gesamtfettvolumens,  $T_{\text{norm}}$ . Bezüglich des viszeralen Fettgewebes,  $V_{\text{norm}}$ , und dem Quotienten  $V_{\text{norm}}/S_{\text{norm}}$  zeigte sich nach ca. 12 Monaten keine signifikante Änderung (Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Vergleich des ersten (MRT 1) mit dem zweiten Magnetresonanztomografie (MRT 2) nach ca. 12 Monaten bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS). IPS-Patienten haben signifikant niedrigeres  $S_{norm}$  ( $p=0,04$ ) (Subkutanes Fettvolumen normalisiert) (A) nach 12 Monaten, aber kein signifikant erhöhtes oder erniedrigtes  $V_{norm}$  (Viszerales Fettvolumen normalisiert) ( $p=0,7$ ) (B) und  $T_{norm}$  (Gesamtfettvolumen normalisiert) ( $p=0,3$ ) (C).

### 3.8.2. Korrelation von Levodopa-Äquivalenz-Dosis und Fettveränderung

Im Vergleich der TLED mit der Änderung der Fettvolumina nach ca. 12 Monaten zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen TLED und  $\Delta T_{norm}$  ( $p=0,1$ ). Auch zwischen

TLED und dem subkutanem Fettgewebe  $\Delta S_{norm}$  sowie dem viszeralen Fettgewebe  $\Delta V_{norm}$  konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

**Tabelle 8: Korrelation der totalen Levodopa Äquivalenzdosis (TLED) mit der Änderung der Fettvolumina nach ca. 12 Monaten.**  $S_{norm}$  (Subkutanes Fettvolumen normalisiert),  $V_{norm}$  (Viszerales Fettvolumen normalisiert) und  $T_{norm}$  (Gesamtfettvolumen normalisiert).

n=25	Spearman r	95% Konfidenzintervall	p-Wert
$\Delta S_{norm}$	-0,22	-0,57 to 0,20	0,29
$\Delta V_{norm}$	-0,16	-0,53 to 0,26	0,45
$\Delta T_{norm}$	-0,34	-0,65 to 0,07	0,1

### 3.8.3. Korrelation des Ausgangs-UPDRS mit der Fettveränderung

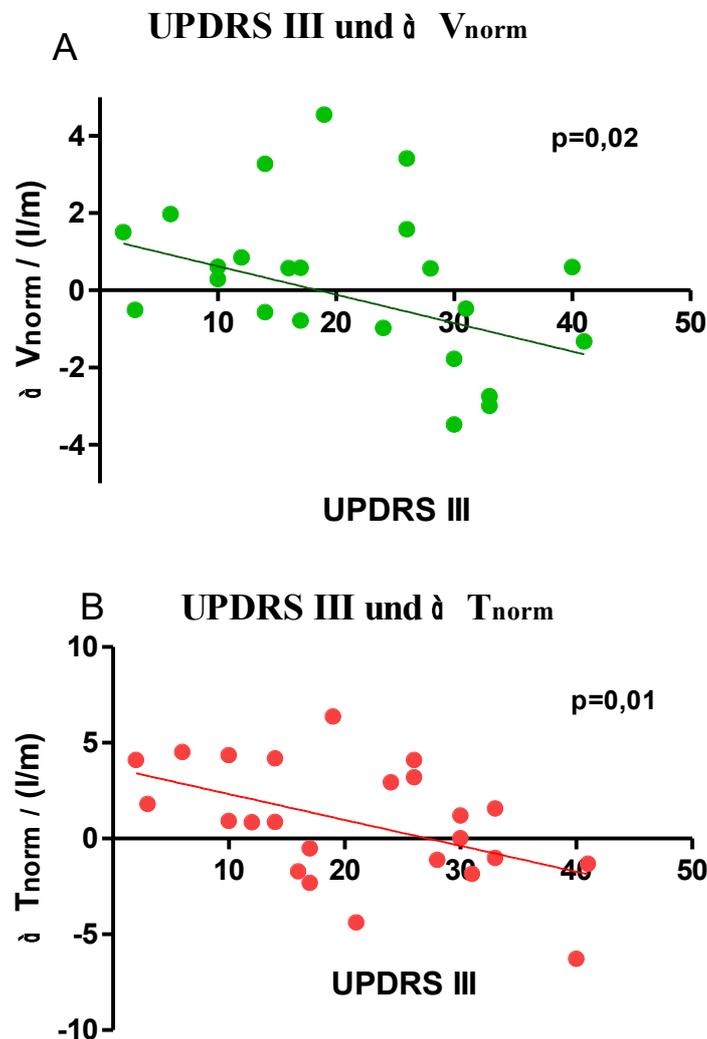
Es zeigte sich keine Korrelation zwischen UPDRS-Gesamtscore und den Veränderungen der Fettvolumina  $\Delta S_{norm}$ ,  $\Delta T_{norm}$  und  $\Delta V_{norm}$  nach ca. 12 Monaten Follow-up. Allerdings zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen dem motorischen UPDRS-Score und der Änderung des viszeralen Fettgewebes ( $p=0,02$ ) bzw. des Gesamtfettvolumens ( $p=0,01$ ).

**Tabelle 9: Korrelation des Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) Teil III mit der Änderung der Fettvolumina nach ca. 12 Monaten.**  $S_{norm}$  (Subkutanes Fettvolumen normalisiert),  $V_{norm}$  (Viszerales Fettvolumen normalisiert) und  $T_{norm}$  (Gesamtfettvolumen normalisiert).

n=24	Spearman r	95% Konfidenzintervall	p-Wert
$\Delta S_{norm}$	-0,13	-0,52 to 0,29	0,51
$\Delta V_{norm}$	-0,44	-0,72 to -0,03	<b>0,02</b>
$\Delta T_{norm}$	-0,47	-0,74 to -0,7	<b>0,01</b>

**Tabelle 10: Korrelation des Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) Gesamtscore mit der Änderung der Fettvolumina nach ca. 12 Monaten.**  $S_{norm}$  (Subkutanes Fettvolumen normalisiert),  $V_{norm}$  (Viszerales Fettvolumen normalisiert) und  $T_{norm}$  (Gesamtfettvolumen normalisiert).

n=16	Spearman r	95% Konfidenzintervall	p-Wert
$\Delta S_{norm}$	-0,15	-0,61 to 0,38	0,57
$\Delta V_{norm}$	-0,19	-0,63 to 0,34	0,46
$\Delta T_{norm}$	-0,18	-0,63 to 0,35	0,48



**Abbildung 14:** Korrelation des Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) Teil III mit der Änderung ( $\Delta$ ) der viszeralen Fettgewebsmenge (A) und des Gesamtfettvolumens (B) nach ca. 12 Monaten.  $S_{norm}$  (Subkutanes Fettvolumen normalisiert),  $V_{norm}$  (Viszerales Fettvolumen normalisiert) und  $T_{norm}$  (Gesamtfettvolumen normalisiert).

#### 3.8.4. Korrelationsanalyse zwischen BDI und der Änderung der Fettvolumina

Hierbei zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem BDI-Score und der Veränderung der Fettvolumina  $\Delta T_{norm}$  ( $p=0,14$ ),  $\Delta V_{norm}$  ( $p=0,46$ ), und  $\Delta S_{norm}$  ( $p=0,84$ ) nach ca. 12 Monaten.

**Tabelle 11: Korrelation des Beck's Depression Inventory (BDI) mit der Änderung ( $\Delta$ ) der Fettvolumina nach ca. 12 Monaten.**  $S_{norm}$  (Subkutanes Fettvolumen normalisiert),  $V_{norm}$  (Viszerales Fettvolumen normalisiert) und  $T_{norm}$  (Gesamtfettvolumen normalisiert).

<b>n=24</b>	<b>Spearman r</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
$\Delta S_{norm}$	-0,04	-0,44 to 0,37	0,84
$\Delta V_{norm}$	-0,15	-0,53 to 0,27	0,46
$\Delta T_{norm}$	-0,30	-0,63 to 0,12	0,14

### 3.8.5. Alter und Fettvolumina

Der Einfluss des Alters auf die Veränderungen der Fettvolumina wurde ebenfalls untersucht. Hierbei zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Alter und  $\Delta S_{norm}$ ,  $\Delta T_{norm}$ , und  $\Delta V_{norm}$  (Tabelle 12).

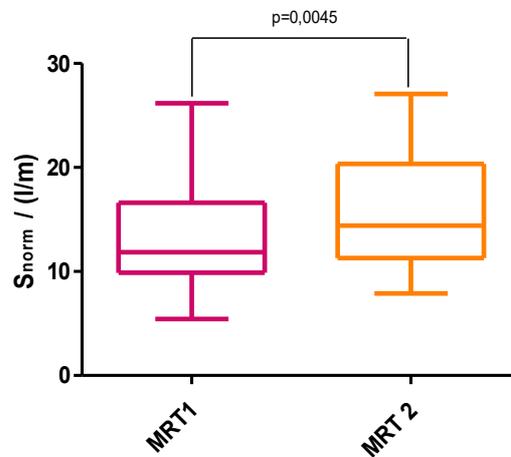
**Tabelle 12: Korrelation des Alters mit der Änderung ( $\Delta$ ) der Fettvolumina nach ca. 12 Monaten.**  $S_{norm}$  (Subkutanes Fettvolumen normalisiert),  $V_{norm}$  (Viszerales Fettvolumen normalisiert) und  $T_{norm}$  (Gesamtfettvolumen normalisiert).

<b>n=25</b>	<b>Spearman r</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
$\Delta S_{norm}$	0,04	-0,36 to 0,44	0,83
$\Delta V_{norm}$	0,01	-0,39 to 0,41	0,95
$\Delta T_{norm}$	0,02	-0,38 to 0,42	0,92

### 3.8.6. Geschlechtsspezifische Betrachtung

Beim getrenntgeschlechtlichen Vergleich der Fettvolumina nach ca. 12 Monaten kam der gepaarte t-Test zur Anwendung. Beim Vergleich der Fettveränderung von weiblichen und männlichen IPS-Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich  $\Delta S_{norm}$ ,  $\Delta V_{norm}$  und  $\Delta T_{norm}$  (Tabelle 13). Beim der getrennten Betrachtung von männlichen und weiblichen IPS-Patienten zeigte sich ein signifikanter Anstieg von  $S_{norm}$  bei männlichen IPS-Patienten ( $p=0,0045$ ) nach ca. 12 Monaten (Tabelle 14 und 15). Es zeigten sich allerdings keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Fettverteilung bezüglich  $T_{norm}$  und  $V_{norm}$ . Ebenso fanden sich keine signifikanten Änderungen bei der weiblichen IPS-Gruppe.

**S<sub>norm</sub> MRT 1 vs. MRT 2  
Männer**



**Abbildung 15:** Vergleich des ersten (MRT 1) mit der zweiten Magnetresonanztomografie (MRT 2) nach ca. 12 Monaten bei männlichen Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS). Männliche IPS-Patienten haben ein signifikant erhöhtes subkutanes Fettgewebe ( $S_{norm}$ ) ( $p=0,0045$ ) nach 12 Monaten.

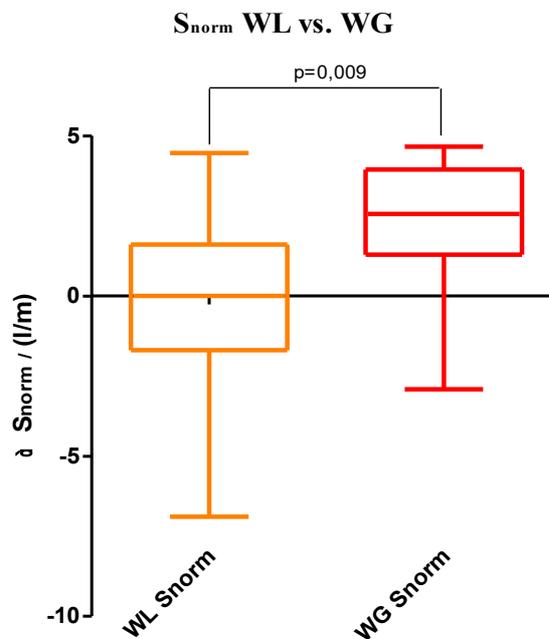
**Tabelle 13:** Ergebnisse der Follow-up Untersuchung: Vergleich zur Ausgangsmagnetresonanztomografie (MRT) bei männlichen (m) und weiblichen (w) Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS).  $T_{norm}$  (Gesamtfettvolumen normalisiert),  $S_{norm}$  (subkutanes Fettvolumen normalisiert),  $V_{norm}$  (viszerales Fettvolumen normalisiert), die jeweiligen MRT Fettvolumina haben die Einheit (l/m)

<b>n=17</b>	<b>Mittlere Differenz</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
$S_{norm\_m}$	1,6	0,57 to 2,66	<b>0,0045</b>
$V_{norm\_m}$	-0,08	-1,72 to 1,55	0,9
$T_{norm\_m}$	3,1	-1,09 to 7,33	0,13
<b>n=8</b>	<b>Mittlere Differenz</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
$S_{norm\_w}$	0,18	-2,99 to 3,36	0,89
$V_{norm\_w}$	-0,45	-1,4 to 0,48	0,28
$T_{norm\_w}$	-0,27	-3,01 to 2,47	0,82

<b>Mann-Whitney-U-Test</b>	<b>p-Wert</b>
$\Delta S_{norm} m vs. w$	0,46
$\Delta V_{norm} m vs. w$	0,56
$\Delta T_{norm} m vs. w$	0,18

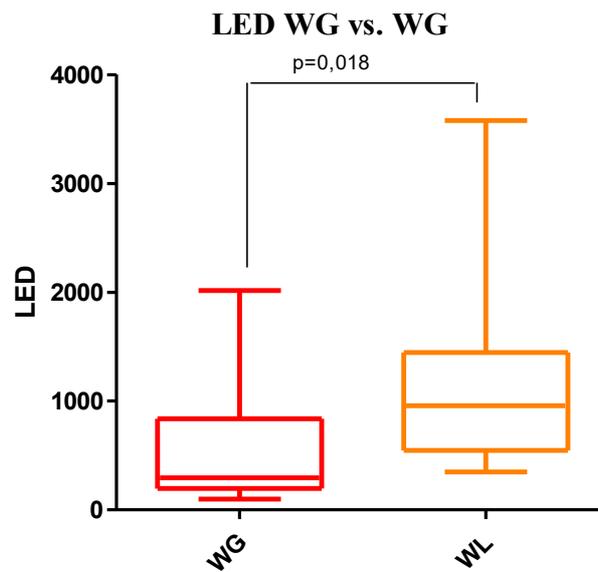
### 3.8.7. Getrennte Betrachtung von Patienten mit und ohne Gewichtsverlust

Klinisch zeigt sich, dass nicht alle Patienten von einem Gewichtsverlust betroffen sind, einzelne dafür stärker. Diesbezüglich erfolgte eine getrennte Betrachtung von Patienten mit und ohne Gewichtsverlust. Patienten mit stabilem Gewicht wurden der Gruppe ohne Gewichtsverlust zugeordnet. Vergleicht man die Fettvolumina der Gewichtsverlust Gruppe (WL) mit Patienten ohne Gewichtsverlust (WG), zeigen sich zum Zeitpunkt des 1. MRTs keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich  $S_{norm}$  ( $p=0,36$ ),  $V_{norm}$  ( $p=0,72$ ) und  $T_{norm}$  ( $p=0,6$ ). Beim getrennten Vergleich von Patienten mit und ohne Gewichtsabnahme nach 12 Monaten Follow-up zeigten Patienten mit Gewichtsverlust eine signifikante Abnahme des  $S_{norm}$  ( $p=0,009$ ). Die Änderungen des  $V_{norm}$  ( $p=0,14$ ) und  $T_{norm}$  ( $p=0,36$ ) zeigten keinen signifikanten Unterschied.



**Abbildung 16:** Vergleich der Veränderung ( $\Delta$ ) des subkutanen Fettgewebes ( $S_{norm}$ ) bei Patienten mit (WL) und ohne (WG) Gewichtsverlust nach ca. 12 Monaten. Patienten die nach 12 Monaten einen Gewichtsverlust zeigten haben eine signifikante Abnahme des  $S_{norm}$  im Vergleich zu Patienten ohne Gewichtsabnahme.

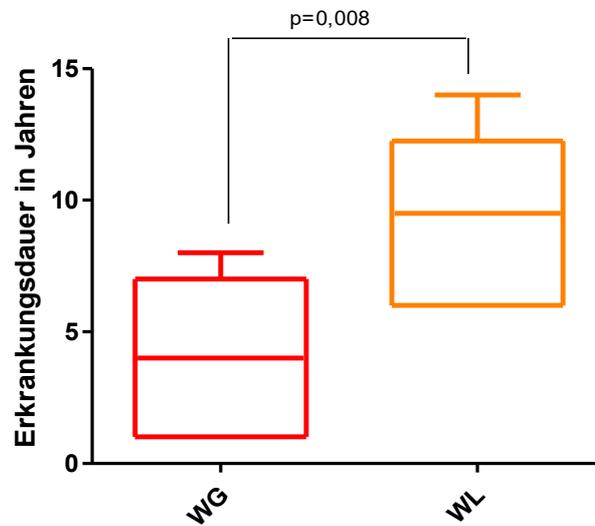
Vergleicht man die LED von Patienten mit (WL) und ohne Gewichtsabnahme (WG) zeigte sich eine signifikant höhere LED bei Patienten mit Gewichtsabnahme ( $p=0,018$ ). Bezüglich des Ausgangs-UPDRS-Scores zeigte sich kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen ( $p=0,29$ ), ebenso zeigte sich kein Unterschied beim UPDRS Teil III ( $p=0,11$ ).



**Abbildung 17: Vergleich der Levodopa-Dosis (LED) bei Patienten mit (WL) und ohne (WG) Gewichtsverlust nach ca. 12 Monaten.** Patienten die nach 12 Monaten einen Gewichtsverlust zeigten, haben eine signifikant höhere LED ( $p=0,018$ ) im Vergleich zu Patienten ohne Gewichtsabnahme.

Betrachtet man die Erkrankungsdauer der unterschiedlichen Gruppen, d.h. die Zeit seit Diagnosestellung, zeigte sich in der Gewichtsverlust-Gruppe ein signifikant weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium ( $p=0,008$ ). Im Mittel sind Patienten der WL-Gruppe 9 Jahre erkrankt, wohingegen Patienten der WG-Gruppe 4 Jahre erkrankt sind.

### Erkrankungsdauer WL vs. WG



**Abbildung 18: Vergleich Patienten mit (WL) und ohne (WG) Gewichtsverlust nach ca. 12 Monaten.** Patienten die nach 12 Monaten einen Gewichtsverlust zeigten, haben eine signifikant längere Erkrankungsdauer ( $p=0,008$ ) im Vergleich zu Patienten ohne Gewichtsabnahme.

## **4. Diskussion**

### ***4.1. Demographische Daten und Beschreibung des Kollektivs***

Die in der vorliegenden Studie untersuchten IPS-Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 67,5 Jahren, zwischen min. 39 und max. 87 Jahren. Die Patienten lagen damit in dem, in der Literatur beschriebenen Hauptmanifestationsalters des IPS. Insgesamt konnten 37 männliche und 17 weiblichen Patienten rekrutiert werden. Zum Vergleich rekrutierten wir freiwillige Kontroll-Probanden, nach Möglichkeit die Ehepartner. Diese hatten häufig ein ähnliches Alter, außerdem konnte von einer ähnlichen Lebensweise und Ernährung ausgegangen werden. Einige Probanden wurden als freiwillige Teilnehmer aus der Bevölkerung rekrutiert. Hierbei erwies es sich als besonders schwierig ältere Probanden zu gewinnen. Aus diesem Grund ist das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe mit 62 Jahren (41-81 Jahre) auch etwas unter dem des Patienten-Kollektivs. Das Geschlechterverhältnis war mit 31 männlichen Probanden und 29 weiblichen Probanden ausgeglichen.

Insgesamt konnte bei 25 Patienten nach einem Follow-up von median ca. 12 Monaten ein zweites MRT durchgeführt werden. Dieses Kollektiv setzte sich klinisch aus Patienten in einem früheren Stadium der Erkrankung zusammen. Patienten im weit fortgeschrittenen Stadium konnten teilweise im Verlauf kein zweites MRT mehr durchführen. Gründe dafür waren unter anderem eine starke Zunahme der motorischen Symptomatik, wodurch ein ruhiges Liegen nicht möglich war, als auch begleitende Komorbiditäten und eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

### ***4.2. Methodendiskussion***

#### ***4.2.1. Patientenkollektiv und Methodik***

Die Gruppe der IPS-Patienten setzte sich aus Patienten in unterschiedlichen Krankheitsstadien zusammen, wodurch sich Unterschiede in der Medikation und Co-Medikation ergaben. Ebenso lagen unterschiedliche Komorbiditäten vor, die gegebenenfalls Einfluss auf die Resultate haben. Auch spielt der individuelle Lebensstil, die Ernährung und körperliche Aktivität eine große Rolle bezüglich des Gewichts und der Fettverteilung. Die technischen Gegebenheiten der MRT Untersuchung erfordern, dass

Patienten bis zu 30 min ruhig liegen müssen. Patienten im fortgeschrittenerem Stadium mit ausgeprägten motorischen Symptomen konnten deshalb nicht immer untersucht werden. Als Studiendesign wurde primär eine prospektive Beobachtungsstudie gewählt und damit einhergehend die üblichen Nachteile dieses Studienmodells, wodurch sich auch keine ursächlichen Zusammenhänge zeigen lassen. Besondere Stärke dieser Studie liegt in der longitudinale MRT Messung. Für diese konnten insgesamt allerdings weniger Patienten gewonnen werden und auch hier galt, dass vor allem Patienten in einem frühen Krankheitsstadium eingeschlossen werden konnten. Zudem wurden keine Kontrollen longitudinal untersucht. Weitere longitudinale MRT-Studien sollten eruieren, wie eine möglicher genauer Gewichtsverlauf bei IPS verläuft. BIA-Messungen und Blutentnahmen waren aus terminlichen und logistischen Gründen nicht bei allen Patienten möglich. Leider konnte auch aus logistischen Gründen keine Follow-up Blutentnahmen stattfinden. Die Veränderungen der Adipozytokine sollten diesbezüglich ebenfalls in einer longitudinalen Studie untersucht werden.

#### **4.2.2. UPDRS**

Zur Beurteilung der klinischen Ausprägung des IPS wurde die UPDRS benutzt. Diese ist ein bewährtes Instrument, sowohl im klinischen Alltag, als auch in Studien, zur Einschätzung der Symptomatik und wurde mehrfach in Reliabilität und Validität in Studien überprüft<sup>[149]</sup>. Dennoch ergibt sich eine verbleibende Untersucherabhängigkeit. Die für diese Studie durchgeführten Test wurden alle von geschultem ärztlichen Personal der Neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm durchgeführt oder von der Verfasserin dieser Arbeit. Unabhängig vom Untersucher zeigten sich kurzfristige starke Änderungen bezüglich der UPDRS. Besonders der motorische Teil III konnte durch eine kurzfristige Änderung in der Medikation zu starken Schwankungen führen.

#### **4.2.3. MRT Auswertung**

Die Auswertung der Bilddatensätze erfolgte mittels des ATLAS Programms. Dieses wurde bereits von Müller et. al in einer Studie validiert<sup>[101]</sup>. Geringe Mengen viszeralen Fettgewebes waren manuell und optisch durch den Untersucher weniger gut und in einer geringeren Genauigkeit zu erfassen als größere Mengen. Müller et al. zeigten aber, dass die Fettvolumina mit hoher Stabilität erfasst wurden und sich reproduzierbare Ergebnisse bezüglich der Analyse gleicher Scans gewähren ließen.

Es gibt verschiedene Methoden, den Ernährungsstatus und die Fettdistribution zu ermitteln. Die hier gewählte MRT-Untersuchung bietet im Gegensatz zu BMI, Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA), oder Haut-Falten-Messung eine zwar vergleichsweise teure und aufwändige, aber differentielle Darstellung von Fettgewebe. Außerdem wird im Gegensatz zur CT- oder DXA-Untersuchung keine Strahlung verwendet und ist damit weniger belastend für den Patienten.

#### **4.2.4. Bioimpedanzanalyse**

Weiterhin wurde für die vorliegende Untersuchung ergänzend zum MRT die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) verwendet, die seit Jahrzehnten klinische Anwendung findet und mehrfach in Bezug auf Validität und Reliabilität geprüft wurde <sup>[81]</sup>. Die Methode bietet sich wegen der einfachen Durchführung und der geringen Kosten zur Anwendung im Rahmen klinischer Untersuchungen an, liefert aber keine Angaben über Unterschiede in der Fettverteilung. Besonders durch eine Wiederholung der Messungen kommt es zu einem sehr geringen Fehler bzw. Abweichungen <sup>[143][8][34][18]</sup>. Ebenfalls ist eine genaue Angabe des Gewichts und der Größe entscheidend, weshalb alle Patienten unmittelbar vor der BIA gewogen wurden.

### **4.3. Fettverteilung und Metabolismus bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom**

Mehrere Studien zeigten, dass Patienten die an IPS erkrankt sind, ein geringeres Körpergewicht aufweisen als altersentsprechende Kontrollpersonen <sup>[8,11,84]</sup>. Allerdings finden sich unterschiedliche Ergebnisse in der Literatur, wobei mehrere Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen feststellten. Auch in dieser Studie zeigte sich kein Unterschied bezüglich des BMI und der Körperfettmenge die mittels BIA ermittelt wurde zwischen IPS-Patienten und Kontrollpersonen. Ein Grund dafür könnte sein, dass eine Gewichtsabnahme im direkten Vergleich bei einer einmaligen Messung nicht zum Ausdruck kommt. Klinisch zeigte sich bei vielen Parkinson-Patienten ein Gewichtsverlust von mehr als 10 kg in 3 - 4 Jahren und dennoch waren diese Patienten zum Untersuchungszeitpunkt immer noch adipös. Bei Vergleich mit normalgewichtigen Probanden kommt dieser massive, ungewollte Gewichtsverlust nicht zum Ausdruck. Hierdurch zeigt sich, dass alleinige Gewichtserhebung unvollständige Informationen bezüglich der Fettverteilung liefert und dass beispielsweise eine gegenläufige Entwicklung

von Fett- und Muskelmasse nicht widerspiegelt wird.

Ähnlich wie Lindauer et al. bei ALS-Patienten konnte, mittels MRT-basierter Fettanalyse, eine veränderte Fettverteilung festgestellt werden<sup>[81]</sup>. Es zeigte sich, unabhängig vom Krankheitsstadium ein tendenziell geringeres Gesamtfettvolumen ( $T_{\text{norm}}$ ) bei Parkinson-Patienten gegenüber Kontrollen. Es zeigte sich auch eine signifikante Erniedrigung des subkutanen Fettgewebes ( $S_{\text{norm}}$ ) und eine signifikante Erhöhung des viszeralen Fettgewebes ( $V_{\text{norm}}$ ). Entsprechend ist der Quotient von subkutanem und viszeralem Fettgewebe bei IPS-Patienten signifikant erhöht. Nach ca. 12 Monaten Follow-up zeigte sich eine weitere signifikante Erniedrigung bezüglich des subkutanen Fettgewebes,  $S_{\text{norm}}$ . Ebenfalls zeigte sich eine tendenzielle Abnahme des Gesamtfettvolumen  $T_{\text{norm}}$ . Eine signifikante Veränderung des viszeralen Fettgewebes konnte im Verlauf von nur 12 Monaten nicht festgestellt werden.

Insgesamt wird eine multifaktorielle Genese für die Entwicklung eines Gewichtsverlusts bei Patienten mit IPS angenommen. Die Erhöhung des viszeralen Fettvolumens sowie die Verringerung<sup>[128,82]</sup> des subkutanen Fettvolumen ähnelt dabei dem Krankheitsbild des metabolischen Syndroms<sup>[148]</sup>. Tatsächlich wird häufig eine gestörte Glucose-Toleranz bei Parkinson-Patienten beobachtet und Studien konnten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil bei Parkinson-Patienten nachweisen<sup>[128]</sup>. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Haut-Falten-Dicke und Morbus Parkinson wurde im Honolulu Heart Program<sup>[2]</sup> nachgewiesen, und sowohl Übergewicht als auch Typ 2 Diabetes selbst waren assoziiert mit einem erhöhten Risiko an IPS zu erkranken. Allerdings zeigten mehrere Studien keinen Zusammenhang zwischen vorausgehender Adipositas und einem erhöhten Risiko an Morbus Parkinson zu erkranken<sup>[55,58,57]</sup>. Prospektive, epidemiologische Studien zeigten, dass Diabetes mellitus ein eigener Risikofaktor in der Pathogenese des IPS<sup>[9]</sup> und weiteren neurodegenerativen Erkrankungen des zentralen Nervensystems darstellt wie z. B. Morbus Alzheimer<sup>[144,56]</sup>. Es zeigte sich auch eine vermehrte, gestörte Glucosetoleranz in Patienten mit Morbus Parkinson. Vorausgegangene Untersuchungen belegten eine gestörte Glucosetoleranz in 50–80% der Parkinson-Patienten<sup>[77,106,112]</sup>. Sowohl *in vivo* als auch *in vitro* Studien zeigten einen Einfluss von Insulin auf die dopaminerge Aktivität des zentralen Nervensystems<sup>[128,82]</sup>. Im Ratten-Modell, führte eine Erhöhung der Glucosekonzentration zu einer verminderten Aktivität von dopaminergen Zellen der Substantia nigra<sup>[19,29]</sup>. Außerdem ergab sich unter Erhöhung der Glucose Konzentration ein

signifikante Verminderung des dopaminergen Turnover im Striatum und olfaktorischen System<sup>[127]</sup>.

Wichtige Signalkaskaden wurden entdeckt, die die Verbindung zwischen der Pathogenese der Parkinson-Erkrankung und dem Mechanismus einer Insulin-Resistenz beleuchten<sup>[107]</sup>. Dies zeigte sich als besonders erwähnenswert, seit unterschiedliche Anti-Diabetika einen neuroprotektiven Effekt im Maus-Modell der Parkinson-Erkrankung aufwiesen. Es ist mittlerweile bekannt, dass Mutationen der mitochondrialen DNA zu einer großen Anzahl an unterschiedlichen Ausprägungen von sowohl Neurodegeneration als auch Diabetes führen kann<sup>[99]</sup>. Insulin resistente Patienten wiesen beispielsweise eine verminderte Expression von PGC1, einem Protein das Gene reguliert, die am Energiemetabolismus der Zelle teilnehmen<sup>[52,41]</sup>, und dem mitochondrialen Gen COX1<sup>[79]</sup>. Tatsächlich korrelieren Polymorphismen in PGC1 mit einem erhöhten Risiko an Typ 2 Diabetes zu erkranken<sup>[54]</sup>. PGC1 scheint ebenfalls eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des Morbus Parkinson zu haben<sup>[39,52,18]</sup>. Zudem wurde gezeigt, dass eine Überexpression von PGC1 eine protektive Funktion gegenüber dopaminergem Zelltod ausübt<sup>[154]</sup>.

Auch andere neurodegenerative Erkrankungen wiesen einen Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom bzw. einem Diabetes mellitus Typ 2 auf. Patienten mit Morbus Huntington erkranken ca. siebenmal häufiger an Diabetes mellitus als gleichaltrige Kontrollen<sup>[154]</sup>, und im Mausmodell zeigte sich, dass das mutierte Huntingtin Protein einen direkten Effekt auf die mitochondriale Funktion aufweist und die Expression von PGC1 inhibiert<sup>[114,6]</sup>.

Pioglitazone, ein gängiges Medikament in der Behandlung des Diabetes Typ 2, moduliert Gene die eine Rolle in der Insulin Sensitivität spielen. Es zeigte sich eine neuroprotektive Wirkung von Pioglitazon in einem MPTP Maus-Modell für Morbus Parkinson<sup>[30,94][22,32]</sup>.

Dupuis et al. zeigten zudem eine veränderte Fettgewebssdistribution unter Pioglitazol Therapie bei Patienten mit ALS: Das subkutane, viszerale und Gesamtfettvolumen wurde dabei ebenfalls mit MRT-basierten Methoden ermittelt. Placebo-behandelte ALS-Patienten wiesen ein erhöhtes VFT und einen erhöhten VFT/SFT Quotienten auf, im Gegensatz zu Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden<sup>[36]</sup>. Ein Einfluss auf das Überleben konnte nicht gezeigt werden.

Auch weitere Signalkaskaden ergaben einen Zusammenhang zwischen Morbus Parkinson und Stoffwechseleränderungen. Kürzlich zeigte sich, dass Parkin, ein Protein, das im

Zusammenhang mit der Parkinson-Krankheit steht, reguliert, wie Zellen im Körper Nahrungsfette aufnehmen und verarbeiten. Der Befund legt nahe, dass das defekte Parkin zu einer Veränderung im Fettstoffwechsel führt. Es zeigte sich, dass, während Labormäuse mit defektem Parkin zwar keine offensichtlichen Anzeichen der Krankheit, aber eine verminderte Gewichtszunahme zeigten im Vergleich zu gleichaltrigen Mäusen. Als den Parkin-defizienten Mäusen eine fettreiche, hohe Cholesterin-Diät gefüttert wurde, nahmen die Mäuse nicht zu und reduzierten nicht ihre Aktivität wie es bei Wildtyp- Mäusen beobachtet wurde. Die Parkin-defizienten zeigten zudem Veränderungen bei Signalkaskaden des Fetttransportes und der Resorptionsfähigkeit von Fetten<sup>[69]</sup>. Diese Veränderungen auf genetischer Ebene und die Veränderungen in der Fettdistribution, wie in dieser Studie ermittelt, erhärten weiter den Verdacht, dass es sich bei der Parkinson Erkrankung nicht nur um eine Störung des ZNS handelt, sondern vielmehr um eine systemische, metabolische Erkrankung.

#### ***4.4. Fettdistribution und Symptomatik***

In dieser Studie konnte kein direkter Zusammenhang zwischen Symptomatik und Fettverlust gezeigt werden. Der UPDRS und damit die Ausprägung der Erkrankung korrelierten nicht mit der Fettverteilung. Diese Ergebnisse bestätigen vorausgegangene Studien, die keinen direkten Zusammenhang zwischen Fettmasse oder Gewicht und der motorischen Symptomatik nachweisen konnten<sup>[33][108]</sup>. Es zeigten sich jedoch signifikante Korrelationen zwischen dem motorischen UPDRS-Score und damit der Ausprägung der motorischen Symptomatik, und der Änderung des viszeralen Fettgewebes ( $p=0,02$ ) und des Gesamtfettvolumens ( $p=0,01$ ). Dies weist auf eine multifaktorielle Genese der Gewichtsveränderung hin, wobei eine starke motorische Symptomatik ggf. beiträgt. Dies könnte auch darauf hindeuten, dass generell ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium und damit einhergehend ein vermehrter Untergang dopaminergener Neurone ursächlich ist für eine Veränderung der Fettdistribution. Vorhergehende Studien konnten bisher keinen eindeutig erhöhten Energieverbrauch bei Patienten mit IPS feststellen<sup>[31,141,25]</sup>.

#### ***4.5. Dopaminergika und Fettverteilung***

Levodopa in Kombination mit Benserazid führt zu Veränderungen im Fettgewebe, aber

nicht zu einer erhöhten Lipolyse. Somit ist ein massiver Verlust an Fettgewebe durch Levodopa nicht zu erklären<sup>[91,141,8]</sup>. Palhagen et al. konnten ebenfalls keine Korrelation zwischen L-Dopa Dosis und Gewichtsverlust feststellen<sup>[108]</sup>.

Sowohl beim direkten Vergleich zwischen Fettvolumina und Gewicht als auch im Vergleich der LED mit der Änderung der Fettvolumina nach ca. 12 Monaten zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen totalem Fettgewebe, subkutanem Fettgewebe, sowie dem viszeralen Fettgewebe. Die getrennte Betrachtung von Patienten mit und ohne Gewichtsabnahme legt jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gewichtsabnahme und der Levodopa Dosis nahe. So hatten Patienten mit Gewichtsverlust eine signifikante Abnahme des subkutanen Fettgewebes und hatten dabei eine signifikant höhere LED. In vorausgehenden Studien konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und erhöhter Levodopa Dosis gezeigt werden<sup>[108,4]</sup>. Konsekutiv waren die Patienten mit Gewichtsabnahme und einhergehender höherer LED, in einem signifikant fortgeschrittenerem Krankheitsstadium, bezogen auf die Erkrankungsdauer.

#### ***4.6. Depression und Fettverteilung***

Innerhalb der Gruppe der nicht-motorischen Symptome, nehmen vor allem depressive Symptome und damit auch Veränderungen in der Nahrungsaufnahme und des Appetits einen großen Stellenwert ein. In der Literatur finden sich Angaben zur Prävalenz depressiver Symptome beim IPS, mit ca. 40 % in Querschnittsstudien<sup>[151,136]</sup>. Einzelne Autoren vermuteten einen engen Zusammenhang zwischen Depression und Gewichtsverlust<sup>[137]</sup>. Bereits veröffentlichte Studien zeigten allerdings keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Depression und Gewichtsverlust<sup>[11,68,113]</sup>. Konsistent zu diesen Ergebnissen ergab sich auch in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausprägung einer möglichen Depression mittels BDI und einer Veränderung des Gewichts oder der Fettverteilung.

#### ***4.7. Der Einfluss von Adiponektin, Leptin und Ghrelin auf die Fettdistribution bei Patienten mit Morbus Parkinson***

Fettgewebe wird zunehmend als eigenständiges endokrines Organ, welches Substanzen, wie Adiponektine, und Hormone sezerniert und speichert wahrgenommen<sup>[59]</sup>. Adiponektine

besitzen unterschiedliche Effekte wie einen anti-diabetischen und anti-inflammatorischen Effekt. Zudem konnte von Wajchenberg et al. gezeigt werden, dass Adiponektin negativ mit viszeraler Adipositas korreliert<sup>[149]</sup>. In der vorliegenden Studie zeigte sich bei der Korrelation von  $S_{\text{norm}}$ ,  $V_{\text{norm}}$  und  $T_{\text{norm}}$  mit Adiponektinen bei IPS-Patienten eine signifikant negative Korrelation zwischen  $T_{\text{norm}}$  und Adiponektin, sowie zwischen  $S_{\text{norm}}$  und Adiponektin.  $V_{\text{norm}}$  korrelierte ebenfalls negativ mit Adiponektin, jedoch nicht signifikant. Vermutlich zeigte die Mehrzahl der beobachteten Patienten im kurzfristigen Verlauf einen so hohen Gewichtsverlust vor dem Hintergrund, dass signifikant negativ korrelierende Adiponektin-Werte festgestellt wurden.

Studien zeigten, dass ein milder Gewichtsverlust auch signifikante Auswirkung auf Leptin hat. Leptin, welches hauptsächlich von SFT sezerniert wird, stimuliert im Hypothalamus Proopiomelanocortin-produzierende Neurone und führt zu verminderter Nahrungsaufnahme<sup>[70]</sup>. Knock-out des Leptin Rezeptors in Mäusen führt zu einer massiven Gewichtszunahme. Evidente et al. zeigten bereits verminderte Leptin Konzentrationen bei Parkinson-Patienten, jedoch nicht signifikant<sup>[40]</sup>. In dieser Studie zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede der Adiponektin-, Leptin- und Ghrelin-Werte zwischen IPS-Patienten und gesunden Probanden.

Lorefält et al. zeigten erniedrigte Serum Leptin Level in Korrelation zum Körpergewicht sowohl in Patienten mit IPS als auch in der Kontrollgruppe<sup>[84]</sup>. Eine Studie von Markaki et al.<sup>[90]</sup> untersuchte den Effekt der STN DBS auf eine hypothalamische Regulation von Leptin und anderen Peptiden. Zunächst wurde eine deutliche Zunahme des Gewichts bei allen Patienten festgestellt. Zusätzlich zeigte sich, dass die Gewichtszunahme mit einer Erhöhung der Sekretion von Ghrelin und Leptin führte.

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass verminderte Leptin Konzentrationen sekundär zu einem Verlust an Körperfett auftreten. Entsprechend ist ein Gewichtsverlust bei IPS-Patienten nicht ursächlich durch verminderte Leptinkonzentrationen bedingt, sondern vielmehr, dass ein Verlust an Körperfett zu niedrigeren Leptin Konzentrationen führt, da Leptin im Wesentlichen von subkutanem Fettgewebe sezerniert wird. Leptin korreliert auch in der vorliegenden Studie signifikant positiv mit  $S_{\text{norm}}$  und  $T_{\text{norm}}$ , bei den IPS-Patienten, sowie signifikant bei der Kontrollgruppe für  $T_{\text{norm}}$  und  $S_{\text{norm}}$ . Dies bestätigt somit die Untersuchungen von Wajchenberg<sup>[149]</sup>, dass Leptin aus SFT sezerniert wird.

Ebenfalls wurde in der vorliegenden Studie Ghrelin untersucht, welches hauptsächlich im

Magen und im Hypothalamus sezerniert wird und unter anderem die Freisetzung von GH, Wachstumshormon reguliert. Tschöp et al.<sup>[143]</sup> zeigten, dass Ratten unter Nahrungsentzug erhöhte Ghrelin Werte haben und durch Zugabe von Ghrelin eine dosisabhängige Nahrungs- und Gewichtszunahme erfolgt. Ghrelin ist somit ebenfalls ein Peptid, das durch den hypothalamischen Regelkreis das Essverhalten beeinflussen kann. In dieser Studie zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen  $S_{norm}$ ,  $V_{norm}$  und  $T_{norm}$  und Ghrelin, weder in der IPS-Gruppe, noch in der Kontrollgruppe.

#### ***4.8. Nutritional Assessment***

Progressiver Gewichtsverlust, bis hin zu einer Unter- und Mangelernährung ist eine Herausforderung in der Pflege und Behandlung von Patienten mit IPS<sup>[14]</sup>. Gewichtsverlust, und vor allem der Verlust an Fettmasse ist ein Prozess, der häufig schon Jahre vor der Diagnosestellung auftritt<sup>[1,92,134]</sup> und häufig eine Verschlechterung im Verlauf der Erkrankung erfährt, zusammen mit einer Zunahme der motorischen Symptomatik und einem vermindertem Ansprechen auf die Medikation. Zudem zeigt sich eine große Varianz bezüglich der Prävalenz von Mangelernährung. Die Prävalenz der Mangelernährung wurde zwischen 0% - 24% in IPS-Patienten mit vergleichsweise 4 – 5% in den Kontrollgruppen<sup>[25]</sup> angegeben.

Die Beobachtung eines Gewichtsverlusts trotz einer erhöhten Energiezufuhr erhärtet die Hypothese einer generellen Zunahme des Energieumsatzes<sup>[91,141]</sup>. Eine generelle Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit bis hin zur Demenz mag ebenfalls eine große Rolle spielen, da dies beispielsweise das Interesse an der Nahrungsaufnahme vermindert oder diese sogar vergessen wird, falls keine adäquate Pflege vorhanden ist. Die Erfolge in der operative Therapie wie DBS verdeutlichten aber auch die Problematik einer Kontrolle des Übergewichts bei Patienten mit IPS. Einheitlich konnte in verschiedenen Studien<sup>[15,98,97]</sup> eine Gewichtszunahme von bis zu 30% bei Patienten nach einer DBS-STN beobachtet werden. Die zugrundeliegenden Mechanismen der Gewichtszunahme bleiben dabei bisher weitgehend ungeklärt.

Der Effekt dieser Gewichtsveränderungen auf die Prognose des einzelnen Patienten ist bisher nicht geklärt. Allerdings kann angenommen werden, dass Malnutrition mit hoher Wahrscheinlichkeit einen negativen Effekt hat auf die Prognose und Entwicklung des Patienten<sup>[15,97,121]</sup>. Es zeigte sich, dass besonders ältere, mangelernährte Patienten einen

höhere Mortalität aufwiesen<sup>[24]</sup>. Auch für andere neurologische Erkrankungen ergaben ähnliche Ergebnisse wie für Alzheimer Patienten<sup>[132]</sup> und ALS-Patienten<sup>[88]</sup>. Vermindertes Körpergewicht bei Parkinson-Patienten ist assoziiert mit einer Verminderung der Knochendichte und damit konsekutiv mit vermehrten Frakturen und einer höheren Hospitalisierungsrate<sup>[60,3]</sup>.

Positive Berichte in Zusammenhang mit einer Ernährungsumstellung können vielfach in der Literatur gefunden werden. Allerdings sind die Ergebnisse oft nicht konsistent und mögliche Mechanismen dahinter sind größtenteils nicht verstanden. So zeigte Vanilline et al., dass eine Keton-Diät, also im Wesentlichen eine kohlenhydratarme Diät, mit einer Verbesserung der motorischen Symptomatik einherging<sup>[146]</sup>. Vermutet wurde dabei eine verbesserte Absorption von Levodopa. Im Tiermodell zeigten sich neuroprotektive Effekte von Ketonkörpern. Die Behandlung mit  $\beta$ -Hydroxybutansäure, war assoziiert mit vermindertem neuronalem Untergang in der Substantia nigra<sup>[146]</sup>. Dupuis et al. zeigten in einem ALS-Mausmodell eine Verlängerung der Überlebenszeit um 20% als auch eine Verbesserung der Motoneuronfunktion durch hochkalorische Nahrung<sup>[37]</sup>.

Ob die in dieser Studie gezeigten Veränderungen eine negative Auswirkung auf den Krankheitsverlauf oder sogar auf die Mortalität haben, kann aktuell nicht beantwortet werden. Allerdings sollten künftige Studien dies genauer prüfen. Ähnlich wie bei ALS und Alzheimer Patienten kann davon ausgegangen werden, dass ein vermindertes SFT zu einer schlechteren Prognose führt. Ebenfalls führt ein erhöhtes VFT zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und sollte speziell für Parkinson-Patienten genauer evaluiert werden. Möglicherweise könnte mit einer selektiven SFT-Erhöhung ein Therapieerfolg durch Gewichtszunahme und Hyperlipidämie erzielt werden und gleichzeitig eine VFT Erhöhung mit anschließenden kardiovaskulären Folgeerkrankungen vermieden werden.

Generell wird ein regelmäßiges „Nutritional assessment“ bei Patienten mit IPS empfohlen. Dazu gehört sowohl die Erfassung des Gewichts als auch die Kontrolle der Nahrungsaufnahme um mögliche Interaktionen mit Levodopa zu vermeiden<sup>[27,14]</sup>. Eine ausgeglichene mediterrane Kost sollte empfohlen werden. Eine Erhebung des Gewichtes bei Diagnosezeitpunkt und im Verlauf haben sollten regelmäßig erfolgen. BIA Messungen von Fettmasse und fettfreier Masse sowie eine systematische Ernährungs-Neueinstellung ab einem Gewichtsverlustes von 5% sind auch bei Parkinson-Patienten zu empfehlen.

Ebenso ist auf eine massive Gewichtszunahme nach z.B. DBS zu achten und ggf. diätische Maßnahmen zu treffen. Weitere Ernährungsmethoden und pharmakologische Strategien zur Behandlung der metabolischen Veränderungen bei Patienten mit Morbus Parkinson und deren Effekte müssen untersucht werden.

#### ***4.9. Geschlechtsspezifische Veränderungen in der Fettverteilung***

Frauen und Männer unterschieden sich in der Verteilung des Fettgewebes. Auch im Zusammenhang mit postoperativer Gewichtszunahme nach DBS zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede. Montaurier et al. zeigten dass postoperativ Männer vor allem an fettfreier Masse zunahmen, wohingegen Frauen nur Fettgewebe aufbauten<sup>[98]</sup>.

Frauen speichern für gewöhnlich mehr Fett in glutealen und femoralen Depots, wohingegen Männer Fett vor allem in den oberen Körperpartien und viszeral akkumulieren<sup>[67,152]</sup>. Die weibliche Fettverteilung zeigt dabei, unabhängig vom Gesamtkörpergewicht, einen protektiven Nutzen bezüglich metabolischer Erkrankungen wie Diabetes Typ 2 und Arteriosklerose<sup>[86]</sup>. Die biologische Grundlage dieser Unterschiede ist bisher nur zu einem geringen Teil verstanden. Vor allem zeigte sich ein großer Einfluss von Genen, die durch Sexualhormone wie Östrogen moduliert werden<sup>[47]</sup>. Bei gleichem BMI, zeigen Frauen ca. 10 % mehr Körperfett als Männer. Bei einer ähnlichen Menge an Gesamtkörperfett, zeigen Frauen signifikant mehr subkutanes Fett und gleichzeitig weniger viszerales Fett als männliche Kontrollen<sup>[61]</sup>. Dies konnte konsistent auch in dieser Studie gezeigt werden. Die Ergebnisse zeigen sowohl bei IPS-Patienten als auch bei gesunden Kontrollpersonen einen deutlichen Unterschied der Fettverteilung von Männern und Frauen. Frauen weisen tendenziell ein höheres subkutanes Fettvolumen, wohingegen Männer mehr viszerales Fett besitzen. Männliche IPS-Patienten haben signifikant weniger subkutanes Fettgewebe als die männliche Kontrollgruppe ( $p=0,02$ ). Beim viszeralen Fettgewebe zeigt die weibliche Kontrollgruppe signifikant weniger Fett als die weibliche IPS-Gruppe ( $p=0,0003$ ). Besonders deutlich wird der Geschlechterunterschied bei der Betrachtung des subkutanen und viszeralen Fettvolumens im Quotient  $V_{norm}/S_{norm}$ , wobei die weibliche Kontrollgruppe einen signifikant niedrigeren Quotient aufweist ( $p=0,001$ ). Die Veränderung der Fettdistribution zeigt sich damit bei beiden Geschlechtern in der IPS-Gruppe, aber besonders deutlich an der weiblichen IPS-Gruppe. Ein Grund könnte sein, dass gesunde Frauen per se weniger viszerales Fett haben und sich die Zunahme im

viszeralem Fett bei weiblichen IPS-Patientinnen sich dadurch besonders deutlich ausdrückt.

#### ***4.7. Interpretation der Follow-up Daten***

Bis zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit fanden sich keine longitudinalen Studien zum Gewichtsverlust und der Fettverteilung bei IPS-Patienten mittels MRT Daten. Lediglich MRT Daten aus dem Mausmodell existieren<sup>[123]</sup>: Kürzlich ergab eine Studie, dass Mäuse mit einer Überexpression einer A53T-synuclein Mutation resistent sind gegen Übergewicht durch hohe Kalorienzufuhr. Ebenfalls zeigte sich in longitudinalen MRT Analysen der Mäuse ein Verlust an Körperfett und eine erhöhter Grundumsatz trotz erhöhter Kalorienzufuhr. Es zeigte sich 12 Wochen nach einer hochkalorischen Diät mittels MRT Daten, dass die mutierten Mäuse einen deutlich geringeren Körperfettanteil besitzen als normale Mäuse. Nach 24 Wochen, wiesen die mutierten Mäuse deutlich gesteigertes Hungergefühl als die Wildtyp Mäuse. Des Weiteren zeigte sich eine Insulinresistenz der Wildtyp Mäuse nach hochkalorischer Diät, allerdings nicht bei den mutierten Mäusen. Dies bestätigt auch metabolische Veränderungen bei IPS-Patienten anhand des Maus-Modells.

In der vorliegenden Studie erfolgte ebenfalls die Erfassung longitudinaler Daten. Beim reinen Gewichtsvergleich der IPS-Patienten ergab sich nach 12 Monaten keine signifikante Änderung. Im Mittelwert waren bei den IPS-Patienten 7,3 Jahre nach Diagnosestellung vergangen. Damit lag die Gruppe der Follow-up Patienten bezüglich der Krankheitsdauer etwas unter der Gesamtgruppe mit 8,3 Jahren. Für Patienten in einem früheren Stadium der Erkrankung und damit einhergehender geringerer Symptomatik war es einfacher an der Studie teilzunehmen, entsprechend war die Bereitschaft höher. Besonders für eine zweite MRT Untersuchung meldeten sich damit eher Patienten in einem besseren Allgemeinzustand, mit geringerer Symptomatik. Wie Chen et al. bereits in einer longitudinalen Studie beobachteten, zeigte sich in den acht Jahren nach Diagnosestellung ein mittlerer Gewichtsverlust von ca. 3,8 kg bei Patienten mit IPS<sup>[25]</sup>. Möglicherweise zeigte sich durch die vergleichsweise kurze Follow-up Zeit von 12 Monaten kein wegweisender Effekt.

In dieser Studie konnten bei insgesamt 25 Patienten zusätzlich noch eine weitere MRT Untersuchung nach ca. 12 Monaten erfolgen. Dabei zeigte sich eine signifikante Abnahme des subkutanen Fettgewebes  $S_{\text{norm}}$  ( $p=0,04$ ). Ebenfalls zeigte sich eine nicht-signifikante

Abnahme des Gesamtfettvolumens  $T_{\text{norm}}$ . Dies bekräftigt die Hypothese, dass IPS-Patienten im Verlauf der Erkrankung an subkutanem Fett verlieren. Bezüglich der viszeralen Fettdepots ergab sich keine signifikante Änderung.

Der Einfluss des Alters auf die Veränderungen der Fettvolumina wurde ebenfalls untersucht. Hierbei zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Alter und  $\Delta S_{\text{norm}}$ ,  $\Delta T_{\text{norm}}$ , und  $\Delta V_{\text{norm}}$ . Beim Vergleich der Fettveränderung von weiblichen und männlichen IPS-Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich  $\Delta S_{\text{norm}}$ ,  $\Delta V_{\text{norm}}$  und  $\Delta T_{\text{norm}}$ . Es zeigte sich, wie in Kapitel 4.4. bereits erwähnt, eine signifikante Korrelationen zwischen dem motorischen UPDRS-Score, und damit der Ausprägung der motorischen Symptomatik, und der Änderung des viszeralen Fettgewebes ( $p=0,02$ ) und des Gesamtfettvolumens ( $p=0,01$ ).

Bei der getrennten Betrachtung von männlichen und weiblichen IPS-Patienten zeigte sich ein signifikanter Anstieg von  $S_{\text{norm}}$  bei männlichen IPS-Patienten ( $p=0,0045$ ) nach ca. 12 Monaten. Möglicherweise manifestiert sich ein Anstieg des subkutanen Fettgewebes, da sie die Patienten zu dieser Zeit in der den ersten Behandlungsjahren befinden. Wie von Barichella bereits beschrieben<sup>[14]</sup>, zeigen IPS-Patienten häufig keinen konstanten Gewichtsverlust. Besonders in den ersten Jahren nach der Diagnosestellung kommt es sogar zu einer Gewichtszunahme, durch Verbesserung der Symptomatik und Behandlung, ähnliches ist auch hier denkbar. Ebenfalls könnte sich besonders bei den männlichen IPS Patienten eine natürliche Fettverteilung bemerkbar machen. Mit zunehmendem Alter ändert sich die Fettverteilung zu Gunsten der abdominellen Depots und des Bauchumfangs<sup>[148]</sup>. Eine Zunahme des subkutanen Fettgewebes im MRT Scanbereich, damit einer natürlichen männlichen Fettverteilung gleichkommen. Nicht alle Patienten sind von einem Gewichtsverlust betroffen. Bei einer getrennten Betrachtung der von Patienten mit und ohne Gewichtsverlust, zeigen sich zum Zeitpunkt des 1. MRTs keine signifikanten Unterschiede, hinsichtlich  $S_{\text{norm}}$  ( $p=0,36$ ),  $V_{\text{norm}}$  ( $p=0,72$ ) und  $T_{\text{norm}}$  ( $p=0,6$ ). Beim getrennten Vergleich von Patienten mit und ohne Gewichtsabnahme nach 12 Monaten Follow-up, zeigen Patienten mit Gewichtsverlust eine signifikante Abnahme des  $S_{\text{norm}}$  ( $p=0,009$ ). Die Änderungen des  $V_{\text{norm}}$  ( $p=0,14$ ) und  $T_{\text{norm}}$  ( $p=0,36$ ) zeigten keinen signifikanten Unterschied, so dass die Gewichtsabnahme vor allem durch einen Verlust an subkutanen Depots zu erklären ist.

Im Mittel waren die Patienten der WL-Gruppe 9 Jahre erkrankt, wohingegen bei der WG-Gruppe lediglich 4 Jahre seit Diagnosestellung vergangen waren. Dies bestätigt Überlegungen von Barichella et al., die einen starken Gewichtsverlust ca. 10 Jahre nach Diagnosestellung vermuteten, wohingegen zu Beginn der Erkrankung sogar eine Gewichtszunahme erfolgen kann <sup>[14]</sup>.

#### ***4.8 Ausblick***

Gewichts- und Fettveränderungen sind in der Regel multifaktorieller Natur und hängen stark von Verhalten und Krankheitsstatus des individuellen Patienten ab. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es beim IPS zu tiefgreifenden metabolischen Veränderungen kommt und dass die Verteilung und potentiell die Funktion von Fettgewebe verändert ist. Ob es sich dabei um einen primären oder sekundären Effekt handelt sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

## ***5. Zusammenfassung***

In der vorliegenden Studie zur quantitativen und qualitativen Erfassung der Fettdistribution bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) wurden an 53 Patienten und 74 Kontrollpersonen T1-gewichtete Magnetresonanztomographie-Aufnahmen (Knie bis Diaphragma) durchgeführt. Die 3D-Datensätze wurden mit dem hausinternen Softwareprogramm ATLAS (Automatic Tissue Labelling Analysis Software) verarbeitet und analysiert. Beide Gruppen erhielten eine Bioimpedanzanalyse zur Messung der Körperzusammensetzungen und es wurden Adipozytokinbestimmungen durchgeführt. Des Weiteren konnte bei insgesamt 25 Patienten nach ca. 12 Monaten eine longitudinale Magnetresonanztomographie durchgeführt werden.

Patienten mit IPS zeigten in der Magnetresonanztomographie Analyse ein signifikant höheres viszerales Fettvolumen und einen höheren Quotienten von viszeralem/subkutanem Fettvolumen als die Kontrollgruppe. Die IPS-Gruppe wies zudem tendenziell weniger Gesamtfettvolumen auf als die Kontrollgruppe. IPS-Patienten zeigten ein signifikant geringeres subkutanes Fettvolumen als die gesunde Kontrollgruppe.

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen funktionellem Status, Depression, Alter und Levodopa-Dosis in Bezug auf die Fettverteilung. Adiponektin korrelierte bei IPS-Patienten signifikant invers mit dem subkutanem und Gesamtfettvolumen. Ebenso zeigte sich tendenziell eine negative Korrelation in der Kontrollgruppe. Leptin korrelierte signifikant bei Parkinson-Patienten positiv mit dem subkutanen, viszeralen und totalem Fettvolumen, sowie mit gesamt und subkutanem Fettvolumen bei den Kontrollen.

Im 12-monatigem Verlauf konnte eine weitere, signifikante Abnahme des subkutanen Fettvolumens bei IPS-Patienten, sowie eine damit verbundene tendenzielle Abnahme des Gesamtfettvolumens gezeigt werden. Außerdem ergab sich ein signifikanter, inverser Zusammenhang zwischen dem motorischen Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) Teil III und dem Gesamtfettvolumen und dem viszeralen Fettvolumen. Bei der geschlechtsgetrennten Betrachtung zeigte sich besonders eine starke Zunahme der viszeralen Fettverteilung bei weiblichen IPS-Patienten.

Bei der getrennten Betrachtung von Patienten mit und ohne Gewichtsverlust zeigte sich, dass ein Gewichtsverlust vor allem. aus einer Abnahme des subkutanen Fettvolumen

( $S_{norm}$ ) resultiert. Außerdem hatten Patienten mit Gewichtsverlust eine signifikant höhere tägliche totale Levodopa Äquivalenz Dosis (TLED) und waren in einem fortgeschritteneren Krankheitsstadium als Patienten ohne Gewichtsverlust.

Die vorliegende Studie zeigt, dass sich die Topographie der Fettkompartimente bei Patienten mit Morbus Parkinson von Kontrollen unterscheidet und dass Alter, Krankheitsdauer, Levodopa-Medikation per se und mögliche Komorbiditäten wie Depression nicht Hauptfaktoren für die Änderungen der Fettdistribution ist. Zudem trägt diese Studie zum Verständnis der Parkinsonschen Erkrankung bei, hinsichtlich einer assoziierten metabolischen Komponente. Es kann angenommen werden, dass diese metabolischen Veränderungen primär auf den Pathomechanismus zurückzuführen sind.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abbott, R. A., Cox, M., Markus, H. & Tomkins, A.: Diet, body size and micronutrient status in Parkinson's disease. *Eur J Clin Nutr* 46: 879–884 (1992).
2. Abbott, R. D., Ross, G. W., White, L. R., Nelson, J. S., Masaki, K. H., Tanner, C. M., Curb, J. D., Blanchette, P. L., Popper, J. S. & Petrovitch, H.: Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 59: 1051–7 (2002).
3. Abou-Raya, S., Helmi, M. & Abou-Raya, A.: Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease. *Age Ageing* 38: 675–80 (2009).
4. Adams, F., Boschmann, M., Lobsien, E., Kupsch, A., Lipp, A., Franke, G., Leisse, M. C., Janke, J., Gottschalk, S., Spranger, J. & Jordan, J.: Influences of levodopa on adipose tissue and skeletal muscle metabolism in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 64: 863–70 (2008).
5. Andersson, I. & Sidenvall, B.: Case studies of food shopping, cooking and eating habits in older women with Parkinson's disease. *J Adv Nurs* 35: 69–78 (2001).
6. Andreassen, O. A., Dedeoglu, A., Stanojevic, V., Hughes, D. B., Browne, S. E., Leech, C. A., Ferrante, R. J., Habener, J. F., Beal, M. F. & Thomas, M. K.: Huntington's disease of the endocrine pancreas: insulin deficiency and diabetes mellitus due to impaired insulin gene expression. *Neurobiol Dis* 11: 410–24 (2002).
7. Andreoli, A., Melchiorri, G., De Lorenzo, A., Caruso, I., Sinibaldi Salimei, P. & Guerrisi, M.: Bioelectrical impedance measures in different position and vs dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *J Sports Med Phys Fitness* 42: 186–9 (2002).
8. Arabia, G., Zappia, M., Bosco, D., Crescibene, L., Bagala, A., Bastone, L., Caracciolo, M., Scornaienghi, M. & Quattrone, A.: Body weight, levodopa pharmacokinetics and dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 23 Suppl 2: S53–4 (2002).
9. Aviles-Olmos, I., Limousin, P., Lees, A. & Foltynie, T.: Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection. *Brain* 136: 374–84 (2013).
10. Bachmann, C. G., Zapf, A., Brunner, E. & Trenkwalder, C.: Dopaminergic treatment is associated with decreased body weight in patients with Parkinson's disease and dyskinesias. *Eur J Neurol* 16: 895–901 (2009).
11. Bachmann, C. G. & Trenkwalder, C.: Body weight in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 21: 1824–30 (2006).
12. Bannier, S., Montaurier, C., Derost, P. P., Ulla, M., Lemaire, J. J., Boirie, Y., Morio, B. & Durif, F.: Overweight after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus

- in Parkinson disease: long term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 484–488 (2009).
13. Barbosa-Silva, M. C. & Barros, A. J.: Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8: 311–317 (2005).
  14. Barichella, M., Cereda, E. & Pezzoli, G.: Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease. *Mov Disord* 24: 1881–92 (2009).
  15. Barichella, M., Marczewska, A. M., Mariani, C., Landi, A., Vairo, A. & Pezzoli, G.: Body weight gain rate in patients with Parkinson's disease and deep brain stimulation. *Mov Disord* 18: 1337–40 (2003).
  16. Baumgartner, R. N., Chumlea, W. C. & Roche, A. F.: Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 48: 16–23 (1988).
  17. Beyer, P. L., Palarino, M. Y., Michalek, D., Busenbark, K. & Koller, W. C.: Weight change and body composition in patients with Parkinson's disease. *J Am Diet Assoc* 95: 979–83 (1995).
  18. Bhat, A., Koul, A., Rai, E., Sharma, S., Dhar, M. K. & Bamezai, R. N. K.: PGC-1alpha Thr394Thr and Gly482Ser variants are significantly associated with T2DM in two North Indian populations: a replicate case-control study. *Hum Genet* 121: 609–14 (2007).
  19. Blum-Degen, D., Frölich, L., Hoyer, S. & Riederer, P.: Altered regulation of brain glucose metabolism as a cause of neurodegenerative disorders? *J Neural Transm Suppl.* 46: 139–47 (1995).
  20. Braak, H. & Del Tredici, K.: *Neuroanatomy and Pathology of Sporadic Parkinson's Disease (Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology)*. Aufl. 1, Springer Berlin Heidelberg, S. 20-88 (2009).
  21. Braak, H., de Vos, R. A. I., Bohl, J. & Del Tredici, K.: Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 396: 67–72 (2006).
  22. Breidert, T., Callebert, J., Heneka, M. T., Landreth, G., Launay, J. M. & Hirsch, E. C.: Protective action of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist pioglitazone in a mouse model of Parkinson's disease. *J Neurochem* 82: 615–24 (2002).
  23. von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., Oertel, W., Siebert, U., Berger, K. & Dodel, R.: Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 15: 473–90 (2005).

24. Charlton, K., Nichols, C., Bowden, S., Milosavljevic, M., Lambert, K., Barone, L., Mason, M. & Batterham, M.: Poor nutritional status of older subacute patients predicts clinical outcomes and mortality at 18 months of follow-up. *Eur J Clin Nutr* 66: 1224–8 (2012).
25. Chen, H., Zhang, S. M., Herna, M. A., Willett, W. C. & Ascherio, A.: Weight Loss in Parkinson ' s Disease. *Ann Neurol* 676–679 (2003).
26. Cheshire, W. P. & Wszolek, Z. K.: Body mass index is reduced early in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 11: 35–8 (2005).
27. Cooper, M. K., Brock, D. G. & McDaniel, C. M.: Interaction between levodopa and enteral nutrition. *Ann Pharmacother* 42: 439–42 (2008).
28. Cox-Reijven, P. L. & Soeters, P. B.: Validation of bio-impedance spectroscopy: effects of degree of obesity and ways of calculating volumes from measured resistance values. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24: 271–80 (2000).
29. Craft, S. & Watson, G. S.: Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 3: 169–78 (2004).
30. Cui, L., Jeong, H., Borovecki, F., Parkhurst, C. N., Tanese, N. & Krainc, D.: Transcriptional repression of PGC-1alpha by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Cell* 127: 59–69 (2006).
31. Davies, K. N., King, D. & Davies, H.: A Study of the Nutritional Status of Elderly Patients with Parkinson ' s Disease. *Q J Med* 142–145 (1994).
32. Dehmer, T., Heneka, M. T., Sastre, M., Dichgans, J. & Schulz, J. B.: Protection by pioglitazone in the MPTP model of Parkinson's disease correlates with I kappa B alpha induction and block of NF kappa B and iNOS activation. *J Neurochem* 88: 494–501 (2004).
33. Delikanaki-Skaribas, E., Trail, M., Wong, W. W.-L. & Lai, E. C.: Daily energy expenditure, physical activity, and weight loss in Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 24: 667–71 (2009).
34. Diehl-Wiesenecker, E., von Armin, C. A. F., Dupuis, L., Müller, H.-P., Ludolph, A. C. & Kassubek, J.: Adipose Tissue Distribution in Patients with Alzheimer's Disease: A Whole Body MRI Case-Control Study. *J Alzheimers Dis* (2015).
35. Drouot, X., Moutereau, S., Nguyen, J. P., Lefaucheur, J. P., Créange, A., Remy, P., Goldenberg, F. & d'Ortho, M. P.: Low levels of ventricular CSF orexin/hypocretin in advanced PD. *Neurology* 61: 540–3 (2003).
36. Dupuis, L., Dengler, R., Heneka, M. T., Meyer, T., Zierz, S., Kassubek, J., Fischer, W., Steiner, F., Lindauer, E., Otto, M., Dreyhaupt, J., Grehl, T., Hermann, A.,

- Winkler, A. S., Bogdahn, U., Benecke, R., Schrank, B., Wessig, C., Grosskreutz, J. & Ludolph, A. C.: A randomized, double blind, placebo-controlled trial of pioglitazone in combination with riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 7: e37885 (2012).
37. Dupuis, L., Oudart, H., René, F., Gonzalez de Aguilar, J.-L. & Loeffler, J.-P.: Evidence for defective energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: benefit of a high-energy diet in a transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 101: 11159–64 (2004).
  38. Edwards, L. L., Pfeiffer, R. F., Quigley, E. M., Hofman, R. & Balluff, M.: Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 6: 151–6 (1991).
  39. Ek, J., Andersen, G., Urhammer, S. A., Gaede, P. H., Drivsholm, T., Borch-Johnsen, K., Hansen, T. & Pedersen, O.: Mutation analysis of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 (PGC-1) and relationships of identified amino acid polymorphisms to Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 44: 2220–6 (2001).
  40. Evidente, V. G. H., Caviness, J. N., Adler, C. H., Gwinn-hardy, K. A. & Pratley, R. E.: Serum Leptin Concentrations and Satiety in Parkinson ' s Disease Patients With and Without Weight Loss. *Mov Disord* 16: 924–927 (2001).
  41. Finsterer, J., Stöllberger, C. & Feichtinger, H.: Noncompaction and endocarditis in suspected mitochondrial disorder. *Int J Cardiol* 123: e45–7 (2008).
  42. Fischer H, L. B.: Die Anwendung der bioelektrischen Impedanzanalyse zur Beurteilung der Körperzusammensetzung und des Ernährungszustandes. *Inn Med* 18: 13–17 (1991).
  43. Fischer, K., Moewes, D., Koch, M., Muller, H.-P., Jacobs, G., Kassubek, J., Lieb, W. & Nothlings, U.: MRI-determined total volumes of visceral and subcutaneous abdominal and trunk adipose tissue are differentially and sex-dependently associated with patterns of estimated usual nutrient intake in a northern German population. *Am J Clin Nutr* 101: 794–807 (2015).
  44. Fiszer, U., Michałowska, M., Baranowska, B., Wolińska-Witort, E., Jeske, W., Jethon, M., Piaścik-Gromada, M. & Marcinowska-Suchowierska, E.: Leptin and ghrelin concentrations and weight loss in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 121: 230–6 (2010).
  45. Fox, C. S., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Pou, K. M., Maurovich-Horvat, P., Liu, C.-Y., Vasan, R. S., Murabito, J. M., Meigs, J. B., Cupples, L. A., D'Agostino, R. B. & O'Donnell, C. J.: Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 116: 39–48 (2007).

46. Gallagher, D. A. & Schrag, A.: Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 46: 581–9 (2012).
47. Gesta, S., Blüher, M., Yamamoto, Y., Norris, A. W., Berndt, J., Kralisch, S., Boucher, J., Lewis, C. & Kahn, C. R.: Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 103: 6676–81 (2006).
48. Goetz, C. C.: The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Mov Disord* 18: 738–750 (2003).
49. Goetze, O., Nikodem, a B., Wiezcorek, J., Banasch, M., Przuntek, H., Mueller, T., Schmidt, W. E. & Voitalla, D.: Predictors of gastric emptying in Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil* 18: 369–75 (2006).
50. Guimarães, J., Moura, E., Vieira-Coelho, M. A. & Garrett, C.: Weight variation before and after surgery in Parkinson's disease: a noradrenergic modulation? *Mov Disord* 27: 1078–82 (2012).
51. Hanew, K. & Utsumi, A.: The role of endogenous GHRH in arginine- , insulin- , clonidine- and L -dopa-induced GH release in normal subjects. *Eur J Endocrinol* 197–202 (2002).
52. Hara, K., Tobe, K., Okada, T., Kadowaki, H., Akanuma, Y., Ito, C., Kimura, S. & Kadowaki, T.: A genetic variation in the PGC-1 gene could confer insulin resistance and susceptibility to Type II diabetes. *Diabetologia* 45: 740–3 (2002).
53. Hautzinger, M., Keller, F. & Kühner, C.: BDI-II, Beck Depressions-Inventar Revision. Harcourt Test Serv. Frankfurt am Main (2006). [http://www.zpid.de/pub/tests/TBS-TK\\_BDI-II.pdf](http://www.zpid.de/pub/tests/TBS-TK_BDI-II.pdf) (13.05.2014)
54. Heilbronn, L. K., Gan, S. K., Turner, N., Campbell, L. V & Chisholm, D. J.: Markers of mitochondrial biogenesis and metabolism are lower in overweight and obese insulin-resistant subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1467–73 (2007).
55. Hu, G., Jousilahti, P., Nissinen, A., Antikainen, R., Kivipelto, M. & Tuomilehto, J.: Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 67: 1955–9 (2006).
56. Hu, G., Jousilahti, P., Sarti, C., Antikainen, R. & Tuomilehto, J.: The effect of diabetes and stroke at baseline and during follow-up on stroke mortality. *Diabetologia* 49: 2309–16 (2006).
57. Hu, G.: Total cholesterol and the risk of Parkinson's disease: a review for some new findings. *Parkinsons Dis* 2010: 836962 (2010).
58. Hu, G., Jousilahti, P., Bidel, S., Antikainen, R. & Tuomilehto, J.: Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care* 30: 842–7 (2007).

59. Ibrahim, M. M.: Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 11: 11–8 (2010).
60. Invernizzi, M., Carda, S., Viscontini, G. S. & Cisari, C.: Osteoporosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 15: 339–46 (2009).
61. Jackson, A. S., Stanforth, P. R., Gagnon, J., Rankinen, T., Leon, A. S., Rao, D. C., Skinner, J. S., Bouchard, C. & Wilmore, J. H.: The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26: 789–96 (2002).
62. Jaffrin, M. Y. & Morel, H.: Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. *Med Eng Phys* 30: 1257–69 (2008).
63. Jost, W. H. & Schrank, B.: Defecatory disorders in de novo Parkinsonians--colonic transit and electromyogram of the external anal sphincter. *Wien. Klin Wochenschr* 110: 535–7 (1998).
64. Jost, W. H.: Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci* 289: 69–73 (2010).
65. Joyner, J. M., Hutley, L. J. & Cameron, D. P.: Glucocorticoid receptors in human preadipocytes: regional and gender differences. *J Endocrinol* 166: 145–52 (2000).
66. Kalra, S. P., Dube, M. G., Pu, S., Xu, B., Horvath, T. L. & Kalra, P. S.: Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 20: 68–100 (1999).
67. Karastergiou, K., Smith, S. R., Greenberg, A. S. & Fried, S. K.: Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ* 3: 13 (2012).
68. Kashihara, K.: Weight loss in Parkinson's disease. *J Neurol* 253 Suppl : VII38–41 (2006).
69. Kim, K.-Y., Stevens, M. V, Akter, M. H., Rusk, S. E., Huang, R. J., Cohen, A., Noguchi, A., Springer, D., Bocharov, A. V, Eggerman, T. L., Suen, D.-F., Youle, R. J., Amar, M., Remaley, A. T. & Sack, M. N.: Parkin is a lipid-responsive regulator of fat uptake in mice and mutant human cells. *J Clin Invest* 121: 3701–12 (2011).
70. Klempel, M. C. & Varady, K. A.: Reliability of leptin, but not adiponectin, as a biomarker for diet-induced weight loss in humans. *Nutr Rev* 69: 145–54 (2011).
71. Klopfenstein, B. J., Kim, M. S., Krisky, C. M., Szumowski, J., Rooney, W. D. & Purnell, J. Q.: Comparison of 3 T MRI and CT for the measurement of visceral and subcutaneous adipose tissue in humans. *Br J Radiol* 85: e826–30 (2012).
72. Kok, P., Seidell, J. C. & Meinders, A. E.: The value and limitations of the body mass

- index (BMI) in the assessment of the health risks of overweight and obesity. *Ned Tijdschr Geneeskd* 148: 2379–82 (2004).
73. Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J. M., Heitmann, B. L., Kent-Smith, L., Melchior, J.-C., Pirlich, M., Scharfetter, H., Schols, A. M. W. J. & Pichard, C.: Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 23: 1226–43 (2004).
  74. Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Manuel Gómez, J., Lilienthal Heitmann, B., Kent-Smith, L., Melchior, J.-C., Pirlich, M., Scharfetter, H., M W J Schols, A. & Pichard, C.: Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 23: 1430–53 (2004).
  75. Leahy, S., O'Neill, C., Sohun, R. & Jakeman, P.: A comparison of dual energy X-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis to measure total and segmental body composition in healthy young adults. *Eur J Appl Physiol* 112(2): 589-595 (2011).
  76. Lee, S. Y. & Gallagher, D.: Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11: 566–72 (2008).
  77. Leibson, C. L., Rocca, W. A., Hanson, V. A., Cha, R., Kokmen, E., O'Brien, P. C. & Palumbo, P. J.: Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 145: 301–8 (1997).
  78. Levi, S., Cox, M., Lugon, M., Hodkinson, M. & Tomkins, A.: Increased energy expenditure in Parkinson ' s disease. *BMJ* 301: 1256–1257 (1990).
  79. Liang, H. & Ward, W. F.: PGC-1alpha: a key regulator of energy metabolism. *Adv Physiol Educ* 30: 145–51 (2006).
  80. Lim, S.-Y. & Lang, A. E.: The nonmotor symptoms of Parkinson's disease--an overview. *Mov Disord* 25 Suppl 1: S123–30 (2010).
  81. Lindauer, E., Dupuis, L., Müller, H.-P., Neumann, H., Ludolph, A. C. & Kassubek, J.: Adipose Tissue Distribution Predicts Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS One* 8: e67783 (2013).
  82. Lipman, I. J., Boykin, M. E. & Flora, R. E.: Glucose intolerance in Parkinson's disease. *J Chronic Dis* 27: 573–9 (1974).
  83. Lorefält, B., Ganowiak, W., Pålhagen, S., Toss, G., Unosson, M. & Granéus, A.-K.: Factors of importance for weight loss in elderly patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 110: 180–7 (2004).
  84. Lorefält, B., Toss, G. & Granéus, A.-K.: Weight loss, body fat mass, and leptin in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24: 885–90 (2009).

85. Ludescher, B., Machann, J., Eschweiler, G. W., Vanhöfen, S., Maenz, C., Thamer, C., Claussen, C. D. & Schick, F.: Correlation of fat distribution in whole body MRI with generally used anthropometric data. *Invest Radiol* 44: 712–9 (2009).
86. Manolopoulos, K. N., Karpe, F. & Frayn, K. N.: Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes* 34: 949–59 (2010).
87. van der Marck, M. a, Dicke, H. C., Uc, E. Y., Kentin, Z. H. a, Borm, G. F., Bloem, B. R., Overeem, S. & Munneke, M.: Body mass index in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 18: 263-267 (2011).
88. Marin, B., Desport, J. C., Kajeu, P., Jesus, P., Nicolaud, B., Nicol, M., Preux, P. M. & Couratier, P.: Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82: 628–34 (2011).
89. Mårin, P., Andersson, B., Ottosson, M., Olbe, L., Chowdhury, B., Kvist, H., Holm, G., Sjöström, L. & Björntorp, P.: The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism* 41: 1242–8 (1992).
90. Markaki, E., Ellul, J., Kefalopoulou, Z., Trachani, E., Theodoropoulou, A., Kyriazopoulou, V. & Constantoyannis, C.: The role of ghrelin, neuropeptide Y and leptin peptides in weight gain after deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Stereotact. Funct Neurosurg* 90: 104–12 (2012).
91. Markus, H. S., Cox, M. & Tomkins, A. M.: Raised resting energy expenditure in Parkinson's disease and its relationship to muscle rigidity. *Clin Sci* 83: 199–204 (1992).
92. Markus, H. S., Tomkins, A. M. & Stern, G. M.: Increased prevalence of undernutrition in Parkinson's disease and its relationship to clinical disease parameters. *J. Neural Transm. Park Dis Dement Sect* 5: 117–25 (1993).
93. Martínez-Martín, P., Gil-Nagel, A., Gracia, L. M., Gómez, J. B., Martínez-Sarriés, J. & Bermejo, F.: Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord* 9: 76–83 (1994).
94. McGill, J. K. & Beal, M. F.: PGC-1alpha, a new therapeutic target in Huntington's disease? *Cell* 127: 465–8 (2006).
95. Misra, A. & Vikram, N. K.: Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition* 19: 457–466 (2003).
96. Mizutani, T., Nishikawa, Y., Adachi, H., Enomoto, T., Ikegami, H., Kurachi, H., Nomura, T. & Miyake, A.: Identification of estrogen receptor in human adipose tissue and adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 950–4 (1994).

97. Moghaddasi, M. & Boshtam, M.: Weight changes in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery. *Acta Neurol Belg* 110: 311–3 (2010).
98. Montaurier, C., Morio, B., Bannier, S., Derost, P., Arnaud, P., Brandolini-Bunlon, M., Giraudet, C., Boirie, Y. & Durif, F.: Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson's disease after subthalamic stimulation. *Brain* 130: 1808–18 (2007).
99. Montefusco, O., Assini, M. C. & Missale, C.: Insulin-mediated effects of glucose on dopamine metabolism. *Acta Diabetol Lat* 20: 71–7
100. Moro, E., Scerrati, M., Romito, L. M., Roselli, R., Tonali, P. & Albanese, A.: Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 53: 85–90 (1999).
101. Müller, H.-P., Raudies, F., Unrath, A., Neumann, H., Ludolph, A. C. & Kassubek, J.: Quantification of human body fat tissue percentage by MRI. *NMR Biomed* 24: 17–24 (2011).
102. Müller, J., Wenning, G. K., Verny, M., McKee, A., Chaudhuri, K. R., Jellinger, K., Poewe, W. & Litvan, I.: Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Arch Neurol* 58: 259–64 (2001).
103. Novakova, L., Ruzicka, E., Jech, R., Serranova, T., Dusek, P. & Urgosik, D.: Increase in body weight is a non-motor side effect of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neuro Endocrinol Lett* 28: 21–5 (2007).
104. Nozaki, S., Saito, T., Matsumura, T., Miyai, I. & Kang, J.: Relationship between weight loss and dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Rinsho Shinkeigaku* 39: 1010–4 (1999).
105. Ondo, W. G., Ben-Aire, L., Jankovic, J., Lai, E., Contant, C. & Grossman, R.: Weight gain following unilateral pallidotomy in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 101: 79–84 (2000).
106. Ott, A., Stolk, R. P., van Harskamp, F., Pols, H. A., Hofman, A. & Breteler, M. M.: Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 53: 1937–42 (1999).
107. Palacios, N., Gao, X., McCullough, M. L., Jacobs, E. J., Patel, A. V, Mayo, T., Schwarzschild, M. A. & Ascherio, A.: Obesity, diabetes, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 26: 2253–9 (2011).
108. Pålhagen, S., Lorefält, B., Carlsson, M., Ganowiak, W., Toss, G., Unosson, M. & Granérus, a-K.: Does L-dopa treatment contribute to reduction in body weight in elderly patients with Parkinson's disease? *Acta Neurol Scand* 111: 12–20 (2005).

109. Parkinson, J.: *An Essay on the Shaking Palsy*. Sherwood, Neely, and Jones, London (1817). <http://de.wikipedia.org/wiki/Parkinson-Krankheit> (14.12.2012)
110. Pedersen, S. B., Fuglsig, S., Sjøgren, P. & Richelsen, B.: Identification of steroid receptors in human adipose tissue. *Eur J Clin Invest* 26: 1051–6 (1996).
111. Pedersen, S. B., Hansen, P. S., Lund, S., Andersen, P. H., Odgaard, A. & Richelsen, B.: Identification of oestrogen receptors and oestrogen receptor mRNA in human adipose tissue. *Eur J Clin Invest* 26: 262–9 (1996).
112. Peila, R., Rodriguez, B. L. & Launer, L. J.: Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 51: 1256–62 (2002).
113. Pilhatsch, M., Kroemer, N. B., Schneider, C., Ebersbach, G., Jost, W. H., Fuchs, G., Odin, P., Reifschneider, G., Bauer, M., Reichmann, H. & Storch, A.: Reduced body mass index in Parkinson's disease: contribution of comorbid depression. *J Nerv Ment Dis* 201: 76–9 (2013).
114. Podolsky, S., Leopold, N. A. & Sax, D. S.: Increased frequency of diabetes mellitus in patients with Huntington's chorea. *Lancet* 1: 1356–8 (1972).
115. Poewe, W.: The natural history of Parkinson's disease. *J Neurol* 253 Suppl : VII2–6 (2006).
116. Porter, S. A., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Vasan, R. S., O'Donnell, C. J. & Fox, C. S.: Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? *Diabetes Care* 32: 1068–75 (2009).
117. Pou, K. M., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Vasan, R. S., Maurovich-Horvat, P., Larson, M. G., Keaney, J. F., Meigs, J. B., Lipinska, I., Kathiresan, S., Murabito, J. M., O'Donnell, C. J., Benjamin, E. J. & Fox, C. S.: Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 116: 1234–41 (2007).
118. Prentice, A. M. & Jebb, S. A.: Beyond body mass index. *Obes Rev* 2: 141–7 (2001).
119. Qualman, S. J., Haupt, H. M., Yang, P. & Hamilton, S. R.: Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease. *Gastroenterology* 87: 848–56 (1984).
120. Richards, M., Marder, K., Cote, L. & Mayeux, R.: Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination. *Mov Disord* 9: 89–91 (1994).
121. Rieu, I., Derost, P., Ulla, M., Marques, A., Debilly, B., De Chazeron, I., Chéreau, I., Lemaire, J. J., Boirie, Y., Llorca, P. M. & Durif, F.: Body weight gain and deep brain

- stimulation. *J Neurol Sci* 310: 267–70 (2011).
122. Rosito, G. A., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Ruberg, F. L., Mahabadi, A. A., Vasan, R. S., O'Donnell, C. J. & Fox, C. S.: Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 117: 605–13 (2008).
  123. Rothman, S. M., Griffioen, K. J., Fishbein, K. W., Spencer, R. G., Makrogiannis, S., Cong, W.-N., Martin, B. & Mattson, M. P.: Metabolic abnormalities and hypoleptinemia in  $\alpha$ -synuclein A53T mutant mice. *Neurobiol Aging* (2013).
  124. Rutkove, S. B., Aaron, R. & Shiffman, C. A.: Localized bioimpedance analysis in the evaluation of neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 25: 390–7 (2002).
  125. Růžička, E., Nováková, L., Jech, R., Urgošík, D., Růžička, F. & Haluzík, M.: Decrease in Blood Cortisol Corresponds to Weight Gain following Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 90: 410–1 (2012).
  126. Sakakibara, R., Odaka, T., Uchiyama, T., Asahina, M., Yamaguchi, K., Yamaguchi, T., Yamanishi, T. & Hattori, T.: Colonic transit time and rectoanal videomanometry in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 268–72 (2003).
  127. Saller, C. F. & Chiodo, L. A.: Glucose suppresses basal firing and haloperidol-induced increases in the firing rate of central dopaminergic neurons. *Science* 210: 1269–71 (1980).
  128. Sandyk, R.: The relationship between diabetes mellitus and Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 69: 125–30
  129. Schlett, C. L. & Hoffmann, U.: Identification and quantification of fat compartments with CT and MRI and their importance. *Radiologe* 51: 372–8 (2011).
  130. Schoeller, D. A.: Bioelectrical impedance analysis. What does it measure? *Ann N Y Acad Sci* 904: 159–62 (2000).
  131. Schwenzer, N. F., Machann, J., Schraml, C., Springer, F., Ludescher, B., Stefan, N., Häring, H., Fritsche, A., Claussen, C. D. & Schick, F.: Quantitative analysis of adipose tissue in single transverse slices for estimation of volumes of relevant fat tissue compartments: a study in a large cohort of subjects at risk for type 2 diabetes by MRI with comparison to anthropometric data. *Invest Radiol* 45: 788–94 (2010).
  132. Shah, R.: The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 14: 398–402 (2013).
  133. Sharpe, J.-K., Byrne, N. M., Stedman, T. J. & Hills, A. P.: Bioelectric impedance is a better indicator of obesity in men with schizophrenia than body mass index.

- Psychiatry Res 159: 121–6 (2008).
134. Sheard, J. M., Ash, S., Silburn, P. a & Kerr, G. K.: Prevalence of malnutrition in Parkinson's disease: a systematic review. *Nutr Rev* 69: 520–532 (2011).
  135. Springer, F., Ehehalt, S., Sommer, J., Ballweg, V., Machann, J., Binder, G., Claussen, C. D. & Schick, F.: Predicting volumes of metabolically important whole-body adipose tissue compartments in overweight and obese adolescents by different MRI approaches and anthropometry. *Eur J Radiol* (2011).
  136. Starkstein, S., Dragovic, M., Jorge, R., Brockman, S., Merello, M., Robinson, R. G., Bruce, D. & Wilson, M.: Diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: a study of symptom patterns using latent class analysis. *Mov Disord* 26: 2239–45 (2011).
  137. Storch, A., Ebersbach, G., Fuchs, G., Jost, W. H., Odin, P., Reifschneider, G. & Bauer, M.: Depression in Parkinson's disease. Part 1: epidemiology, signs and symptoms, pathophysiology and diagnosis. *Fortschr. Neurol Psychiatr* 76: 715–24 (2008).
  138. Szczypka, M. S., Kwok, K., Brot, M. D., Marck, B. T., Matsumoto, a M., Donahue, B. a & Palmiter, R. D.: Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. *Neuron* 30: 819–28 (2001).
  139. Szczypka, M. S., Rainey, M. A. & Palmiter, R. D.: Dopamine is required for hyperphagia in *Lep(ob/ob)* mice. *Nat Genet* 25: 102–4 (2000).
  140. Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R. & Clarke, C. E.: Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25: 2649–53 (2010).
  141. Toth, M. J., Fishman, P. S. & Poehlman, E. T.: Free-living daily energy expenditure in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 48: 88–91 (1997).
  142. Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A. I., Bohl, J. R. E. & Braak, H.: Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 413–26 (2002).
  143. Tschöp, M., Smiley, D. L. & Heiman, M. L.: Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407: 908–13 (2000).
  144. Tuomilehto, J., Rastenyte, D., Jousilahti, P., Sarti, C. & Vartiainen, E.: Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 27: 210–5 (1996).
  145. Twelves, D., Perkins, K. S. M., Uk, M. & Counsell, C.: Systematic Review of Incidence Studies of Parkinson ' s Disease. *Society* 18: 19–31 (2003).

146. Vanitallie, T. B., Nonas, C., Di Rocco, A., Boyar, K., Hyams, K. & Heymsfield, S. B.: Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: a feasibility study. *Neurology* 64: 728–30 (2005).
147. Vitek, J. L., Bakay, R. A. E., Freeman, A., Evatt, M., Green, J., McDonald, W., Haber, M., Barnhart, H., Wahlay, N., Triche, S., Mewes, K., Chockkan, V., Zhang, J.-Y. & DeLong, M. R.: Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 53: 558–69 (2003).
148. Wajchenberg, B. L.: Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 21: 697–738 (2000).
149. Wajchenberg, B. L., Giannella-Neto, D., da Silva, M. E. & Santos, R. F.: Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 34: 616–21
150. Wakabayashi, K., Takahashi, H., Takeda, S., Ohama, E. & Ikuta, F.: Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol* 76: 217–221 (1988).
151. Wermuth, L. & Bech, P.: Depression in Parkinson's disease - a review. *Acta Neurol Scand* 114: 360 (2006).
152. White, U. A. & Tchoukalova, Y. D.: Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta* (2013).
153. Willie, J. T., Chemelli, R. M., Sinton, C. M. & Yanagisawa, M.: To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu Rev Neurosci* 24: 429–58 (2001).
154. Zheng, B., Liao, Z., Locascio, J. J., Lesniak, K. A., Roderick, S. S., Watt, M. L., Eklund, A. C., Zhang-James, Y., Kim, P. D., Hauser, M. A., Grünblatt, E., Moran, L. B., Mandel, S. A., Riederer, P., Miller, R. M., Federoff, H. J., Wüllner, U., Papapetropoulos, S., Youdim, M. B., Cantuti-Castelvetri, I., Young, A. B., Vance, J. M., Davis, R. L., Hedreen, J. C., Adler, C. H., Beach, T. G., Graeber, M. B., Middleton, F. A., Rochet, J.-C. & Scherzer, C. R.: PGC-1 $\alpha$ , a potential therapeutic target for early intervention in Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 2: 52ra73 (2010).

## *Anhang*

### *Danksagung*

Ich möchte mich bei Prof. Dr. med. Jan Kassubek für die Bereitstellung des Themas und die kontinuierliche Betreuung und Unterstützung bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich besonders bei PD Dr. rer. nat. Hans-Peter Müller für sein großes Engagement bei der Betreuung bedanken, der mir eine große Hilfe in der Auswertung der MRT-Daten und der statistischen Auswertungen der erhobenen Daten war und ohne dessen Entwicklung des ATLAS-Programms diese Dissertation nicht zustande gekommen wäre.

Ebenso gilt mein Dank Frau Dr. med. Eva Diehl-Wiesenecker und Frau Dr. med. Eva Lindauer, die mich in der Rekrutierung und Auswertung der Kontrollgruppe unterstützten. Des Weiteren möchte ich Sonja Fuchs für die Durchführung der MRT-Untersuchungen danken und für die unentbehrliche Hilfe in der Rekrutierung und Terminierung aller Studienteilnehmer. Mein Dank richtet sich auch an Prof. Dr. med. A. C. Ludolph, dem Ärztlichen Direktor der Klinik für Neurologie in Ulm und zahlreichen wissenschaftlichen Mitarbeitern der neurologischen Ambulanz, die mir sowohl bei der Rekrutierung als auch bei den Blutentnahmen behilflich waren.

Größter Dank gilt natürlich allen Patienten und Studienteilnehmern, die trotz Krankheit teilweise weite Wege für diese Studie in Kauf genommen haben. Ohne sie wäre diese Studie nicht zustande gekommen.

Danken möchte ich auch meinem Ehemann Mathias Bernhardt und meinen Eltern für die kontinuierliche Unterstützung und Ermutigung wissenschaftlich zu arbeiten.

## *Lebenslauf*

Nachname, Vorname	<b>Bernhardt (geb. Bader), Denise</b>
Nationalität	deutsch
Geburtsdatum, Ort	14.01.1987, Weingarten
<b>Schullaufbahn</b>	
1997 – 2006	Gymnasium Salvatorkolleg Bad Wurzach, Abitur
<b>Studium</b>	
2006 – 2011	Studium der Humanmedizin Universität Ulm
Herbst 2008	1. Ärztliche Prüfung
2011-2012	Studium der Humanmedizin Universität Freiburg
Herbst 2012	2. Ärztliche Prüfung, Approbation als Ärztin
<b>Praktisches Jahr</b>	
August – Dez. 2011	Anästhesie: Diakonissenkrankenhaus Karlsruhe
Dez. 2011 – Mrz. 2012	Chirurgie: Kantonspital Baden, Schweiz
Mrz. – Juni 2012	Innere Medizin: Diakonissenkrankenhaus Karlsruhe
<b>Klinische Laufbahn</b>	Seit 2013 Assistenzärztin, Radioonkologie & Strahlentherapie Universitätsklinikum Heidelberg