

**Aus der neurologischen Klinik,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender**

**Einfluss einer Ernährungsberatung auf kurzkettige
Fettsäuren und Calprotectin im Stuhl sowie auf
erkrankungstypische Symptome bei Patienten mit
idiopathischem Parkinson Syndrom**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
(Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
Homburg 2021

vorgelegt von:

Jacqueline Weiland

geboren am 19.02.1993 in München

Tag der Promotion: 31.08.2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. M. D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Marcus Unger

Prof. Dr. med. Marcin Jan Krawczyk

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	1
1.1 Zusammenfassung	1
1.2 Abstract	2
2 Einleitung.....	5
2.1 Idiopathisches Parkinson Syndrom.....	5
2.1.1 Definition	5
2.1.2 Epidemiologie	5
2.1.3 Klassifikation.....	5
2.1.4 Ätiologie und Pathogenese	6
2.1.4.1 Mitochondriale Dysfunktion.....	6
2.1.4.2 Inflammation	7
2.1.4.3 Alpha-Synucleinopathie	8
2.1.5 Symptomatik.....	10
2.1.5.1 Motorische Symptome	10
2.1.5.2 Nicht-motorische Symptome	11
2.1.6 Diagnostik.....	12
2.1.7 Therapie	13
2.1.7.1 Medikamentöse Therapie	13
2.1.7.2 Chirurgische Therapie	14
2.1.7.3 Erweiterte Therapie	14
2.1.8 Verlauf und Prognose	15
2.2 Ernährung bei IPS	16
2.2.1 Proteinaufnahme unter Levodopa.....	16
2.2.2 Mangelernährung und beeinflussende Faktoren	16
2.2.3 Besonderheiten bestimmter Ernährungsformen/-bestandteile	18
2.3 Nikotin- und Kaffeekonsum bei IPS	19

2.4 Die „Brain-Gut-Microbiota Axis“	21
2.4.1 Darmmikrobiom und SCFA bei IPS.....	21
2.4.2 Intestinale Inflammation bei IPS	22
2.4.3 Fazit	23
2.5 Die RESISTA-PD Studie.....	23
2.6 Fragestellung.....	24
3 Probanden, Material und Methodik	25
3.1 Ethikantrag und Studienregistrierung.....	25
3.2 Probandenrekrutierung.....	25
3.3 Studiendesign und Zusammensetzung des Probandenkollektivs.....	25
3.3.1 Einschlusskriterien.....	26
3.3.2 Ausschlusskriterien.....	26
3.3.3 Abbruchkriterien	26
3.4 Durchführung der Studie.....	26
3.4.1 Ablauf	26
3.4.2 Anamnese, Ernährungsberatung und Fragebögen	27
3.4.2.1 Anamnese	27
3.4.2.2 Ernährungsberatung	28
3.4.2.3 Ernährungsfragebogen	31
3.4.2.4 Analyse der mittleren Tagesmengen des Ernährungsfragebogens	31
3.4.2.5 Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)	32
3.4.2.6 Mini-Mental-Status-Test (MMST)	33
3.4.2.7 Beck Depressions Inventar II (BDI)	33
3.4.2.8 Constipation Scoring System (CSS)	34
3.4.2.9 Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ)	34
3.4.2.10 Adapted Clinical Global Impression – Improvement Scale (aCGI)	34

3.4.3 Analyse der Stuhlproben im Labor.....	35
3.5 Auswertung	35
4 Ergebnisse.....	37
4.1 Klinische Charakterisierung der Studienpopulation.....	37
4.1.1 Alter und Geschlecht	37
4.1.2 Erkrankungsdauer	38
4.1.3 Familienanamnese für neurodegenerative Erkrankungen.....	38
4.1.4 Zustand nach Appendektomie	38
4.1.5 Medikation	38
4.1.6 Ausprägung parkinsontypischer Symptome und Kognition	39
4.2 Fragebögen.....	41
4.2.1 Ernährungsanalyse.....	41
4.2.2 Klinische Fragebögen.....	41
4.2.2.1 Beck Depressions Inventar II (BDI).....	42
4.2.2.2 Constipation Scoring System (CSS)	42
4.2.2.3 Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ)	43
4.2.2.4 Adapted Clinical Global Impression – Improvement Scale (aCGI)	44
4.3 Short chain fatty acids (SCFA).....	45
4.3.1 SCFA bei Baseline	45
4.3.2 SCFA im Studienzeitraum.....	46
4.3.3 Grafische Darstellung	48
4.4 Calprotectin	51
4.4.1 Calprotectin bei Baseline	51
4.4.2 Calprotectin im Studienzeitraum	51
4.4.3 Grafische Darstellung	52
5 Diskussion	53

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	53
5.2 Diskussion der Methoden	54
5.2.1 Ernährungsberatung	54
5.2.2 Fragebögen	54
5.2.3 Stuhlprobenanalyse	55
5.2.3.1 Durchführung der Entnahme.....	55
5.2.3.2 Analyse.....	56
5.3 Ergebnisdiskussion.....	58
5.3.1 Einflussfaktor Studiendesign.....	58
5.3.2 Einflussfaktor Statistik.....	58
5.3.3 Einflussfaktor Compliance	59
5.3.4 Ernährungsberatung	59
5.3.5 Symptomatik.....	61
5.3.5.1 Symptomatik bei Baseline und nach Intervention.....	61
5.3.5.2 Einflussfaktoren auf die Symptomatik	61
5.3.5.2.1 Koloskopie	61
5.3.5.2.2 Antibiotika	61
5.3.5.2.3 Ernährungsberatung	62
5.3.6 SCFA.....	64
5.3.6.1 SCFA bei Baseline und nach Intervention.....	64
5.3.6.2 Einflussfaktoren auf die Konzentration fäkaler SCFA.....	64
5.3.6.2.1 Alter	64
5.3.6.2.2 Medikation	64
5.3.6.2.3 Obstipation	65
5.3.6.2.4 Probiotika.....	66
5.3.6.2.5 Ernährungsberatung	66

5.3.7 Calprotectin	68
5.3.7.1 Calprotectin bei Baseline und nach Intervention	68
5.3.7.2 Einflussfaktoren auf die Konzentration von Calprotectin	68
5.3.7.2.1 Koloskopie	68
5.3.7.2.2 Alter	69
5.3.7.2.3 Medikamente	69
5.3.7.2.4 Mikrobiom	71
5.3.7.2.5 Ernährungsberatung	71
5.4 Fazit und Ausblick	74
6 Literaturverzeichnis	77
7 Abkürzungsverzeichnis	92
8 Abbildungsverzeichnis	94
9 Tabellenverzeichnis	95
10 Anhang.....	96
10.1 Probandenaufklärung und -einverständnis.....	96
10.2 Anamnesebogen	101
10.3 Probandentagebuch	104
10.4 Ernährungsfragebogen.....	107
10.5 Schema zur Auswertung des Ernährungsfragebogens	146
10.6 Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)	149
10.7 Mini-Mental-Status-Test (MMST).....	159
10.8 Beck Depressions Inventar II (BDI).....	161
10.9 Constipation Scoring System (CSS)	164
10.10 Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ)	165
10.11 Adapted Clinical Global Impression – Improvement Scale (aCGI)	166

11 Publikationen.....	167
12 Dank	169
13 Lebenslauf	170

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass die sog. „Gut-Brain Axis“ eine Rolle in der Krankheitsentstehung sowie bei der gastrointestinalen Symptomatik bei Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom (IPS) spielt. Die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge sind Gegenstand aktueller Forschung. Es wird vermutet, dass das Darm-Mikrobiom und von Darmbakterien produzierte Metaboliten, wie beispielsweise kurzkettige Fettsäuren (engl. short chain fatty acids, SCFA), beeinflussende Faktoren dieser Achse darstellen. Den SCFA wird unter anderem eine modulierende Fähigkeit auf die gastrointestinale Motilität zugeschrieben. Ferner wurden eine stabilisierende Wirkung auf die intestinale Barriere und eine anti-inflammatorische Funktion der SCFA festgestellt. Studien zeigen, dass SCFA im Stuhl bei Patienten mit IPS in geringeren Konzentrationen nachweisbar sind. Zudem gibt es Hinweise dafür, dass bei Patienten mit IPS intestinale Entzündungsprozesse eine wichtige Rolle spielen. Messbar ist diese intestinale Inflammation unter anderem an einer erhöhten Calprotectin Konzentration im Stuhl von Patienten mit IPS. In Studien zu anderen Erkrankungen konnte bereits gezeigt werden, dass durch eine angepasste und ausgewogene Ernährung Calprotectin gesenkt und die Konzentrationen einzelner SCFA erhöht werden können. Sollte ein solcher Effekt bei Patienten mit IPS reproduzierbar sein, könnte hieraus unter anderem eine Verbesserung der gastrointestinalen Symptome resultieren. Die vorliegende Arbeit, als Teil der RESISTA-PD Studie, untersucht den Effekt einer Ernährungsberatung auf die SCFA-Konzentration und den Entzündungsmarker Calprotectin im Stuhl sowie auf erkrankungstypische Symptome. Bei RESISTA-PD handelt es sich um eine prospektive Studie, welche sich über einen Zeitraum von acht Wochen erstreckt. Die vorliegende Arbeit beschreibt einen Kontroll-Arm der RESISTA-PD Studie, im Rahmen derer 25 Probanden mit IPS eine Ernährungsberatung erhielten und über den Zeitraum von acht Wochen beobachtet wurden. Vor der Intervention (Baseline) wurden die Probanden klinisch untersucht, erkrankungstypische Symptome wurden unter Zuhilfenahme validierter klinischer Skalen erfasst und die Probanden wurden um Einsendung von Stuhlproben gebeten. Als Intervention erfolgte dann eine Ernährungsberatung basierend auf den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE). Die Probanden gaben zum Zeitpunkt vier Wochen und zum Zeitpunkt acht Wochen weitere Stuhlproben ab, welche auf die Konzentrationen der SCFA und Calprotectin untersucht wurden. Zusätzlich wurden zum Zeitpunkt vier Wochen und zum Zeitpunkt acht Wochen erkrankungstypische Symptome unter Zuhilfenahme standardisierter klinischer Skalen erhoben. Die Ergebnisse zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den SCFA Konzentrationen bei Baseline verglichen mit dem gesunden Kontrollkollektiv der RESISTA-PD

Studie. Analog zu Beobachtungen anderer Studien, die ebenfalls intestinale Entzündungsprozesse bei Patienten mit IPS beschreiben, zeigten sich jedoch die Calprotectin Konzentrationen der Probanden mit IPS bei Baseline signifikant erhöht ($p < 0,001$). Die durchgeführte Intervention zeigte weder eine signifikante Auswirkung auf erkrankungstypische Symptome, noch auf die Konzentrationen von SCFA oder Calprotectin im Stuhl. Eine Verbesserung der Obstipation nach der Ernährungsberatung gaben 43% der Probanden an. Die Ernährungsberatung setzten 39% der Probanden so um, dass nach acht Wochen ausgewogenere Ernährungsgewohnheiten (entsprechend den Empfehlungen der DGE) vorlagen, welche wir durch einen Score objektivieren konnten. Durch die Intervention traten keine spezifischen Nebenwirkungen auf. Um die maximal erreichbaren Effekte einer Ernährungsberatung (und einer Ernährungsumstellung in der Folge) besser beurteilen zu können, ist für zukünftige Studien vor allem eine engmaschigere und professionelle Begleitung der Probanden während der Ernährungsumstellung sowie ein längerer Beobachtungszeitraum sinnvoll. Möglicherweise scheint weiterhin der Einsatz von Präbiotika ein praktikabler Ansatz, um die erwünschten Veränderungen der SCFA, der intestinalen Inflammation messbar an Calprotectin und eine positive Wirkung auf die multiplen gastrointestinalen Symptome erzielen zu können.

1.2 Abstract

There is rising evidence that the gut-brain-axis plays a significant role in the development of Parkinson's Disease (PD) as well as in the development of typical gastrointestinal symptoms in patients with PD. The exact pathophysiological mechanisms are subject of current research. It is being assumed that the gut microbiome and its metabolites, such as short chain fatty acids (SCFA), play an important role in the gut-brain-axis. SCFA have a modulating effect on gastrointestinal motility. They are also known to have a stabilizing effect on the gastrointestinal barrier as well as to exert antiinflammatory functions. Studies analyzing fecal samples of patients with PD show a lower concentration of SCFA. Moreover, there is evidence for intestinal inflammation to play an important role in PD. A potential way to measure this intestinal inflammation is by quantifying the intestinal concentration of calprotectin in feces of patients with PD. Studies concerning other diseases have shown that it is possible to reduce the intestinal concentration of calprotectin and to increase the concentration of SCFA by establishing and maintaining a healthy diet. By reproducing this effect in patients with PD it might be possible to alleviate their typical gastrointestinal symptoms. This thesis is a part of the RESISTA-PD trial. RESISTA-PD investigates the effect of nutritional counseling given to patients with PD and its effects on the concentration of fecal SCFA and calprotectin as well as on typical non-motor symptoms in PD. The RESISTA-PD trial is a prospective trial following

subjects over the course of eight weeks. This thesis focuses on a control-arm of the RESISTA-PD trial, following 25 subjects with PD after being counseled for a healthy nutrition. Before the intervention (baseline) all patients were examined clinically, typical symptoms were measured by validated clinical scores and patients were asked to send in fecal samples. As an intervention we gave nutritional counseling based on the guidelines of the German Nutrition Society (DGE). Subjects sent in fecal samples four and eight weeks after baseline. Fecal samples were analyzed for their concentration of SCFA and calprotectin. In addition, we asked for typical symptoms and measured them by applying validated clinical scores four and eight weeks after baseline. The results did not show any statistically significant changes in the concentration of SCFA compared to healthy control subjects from the RESISTA-PD trial, whereas the calprotectin concentration was proven to be significantly elevated ($p < 0.001$) at baseline. This finding is in line with other studies concerning intestinal inflammation in patients with PD. The intervention did neither induce significant changes in typical non-motor symptoms in PD, nor in the concentration of SCFA or calprotectin. Improvement of constipation was reported in 43% of subjects after the intervention. The nutritional advice was implemented by 39% of PD patients, who showed a healthier way of eating after eight weeks, measured by a self-concipated score based on the guidelines of the DGE. Subjects did not report specific adverse effects during the intervention. To be able to analyze possible beneficial effects of nutritional counseling (and as a consequence changes in nutrition) further studies will require frequent and professional nutritional counseling during the intervention as well. Also, performing long-term studies should be taken into consideration. The application of prebiotics might be a feasible approach to induce the anticipated changes in the concentration of SCFA and calprotectin, which again could result in a positive influence on typical gastrointestinal symptoms in PD.

2 Einleitung

2.1 Idiopathisches Parkinson Syndrom

2.1.1 Definition

Die Diagnose der von James Parkinson 1817 in „An essay on the shaking palsy“ erstmals wissenschaftlich beschriebenen Krankheit kann gestellt werden, wenn eine Bradykinese in Kombination mit einem Rigor oder Ruhetremor auftritt. Dies geschieht unter Ausschluss anderer neurologischer Erkrankungen als potentielle Auslöser der Symptome (PARKINSON, 1817) (POSTUMA et al., 2015).

2.1.2 Epidemiologie

Beim idiopathischen Parkinson Syndrom (IPS) handelt es sich um eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen. Eine Übersichtsarbeit zur Epidemiologie der Erkrankung von Pringsheim et al. aus 2014 gibt Zahlen zur Prävalenz weltweit von 315/100 000 an. Diese steigt in höherem Alter an, wobei sie bei Personen über 80 Jahren bei rund zwei Prozent liegt (PRINGSHEIM et al., 2014). Des Weiteren zeigen Studien, dass Männer häufiger betroffen sind, wobei das Erkrankungsrisiko vereinzelt als bis zu zweifach erhöht beschrieben wird (GEORGIEV et al., 2017). Aussagen zu unterschiedlicher Manifestation in ethnischen Gruppen sind auf Grund oft uneinheitlicher Studiencharakteristika schwer zu treffen (ELBAZ et al., 2016). Es gibt Hinweise auf ein geringeres Vorkommen sowohl in der asiatischen (MUANGPAISAN et al., 2009) (PRINGSHEIM et al., 2014) als auch afrikanischen Population (OKUBADEJO et al., 2006). Im Gegensatz hierzu konnten andere Studien keine regionalen Unterschiede der Prävalenz feststellen (ZHANG et al., 2005) (DE RIJK et al., 1997).

Außerdem wird erwartet, dass die Erkrankung innerhalb der nächsten Jahre durch den demographischen Wandel weiterhin weltweit an Bedeutung gewinnen wird – es wird von einer Verdopplung der Betroffenen von 2015 bis 2040 ausgegangen. Bis zu 14 Millionen Menschen könnten dann erkrankt sein (DORSEY, BLOEM, 2018). Vor allem Krankensysteme in Entwicklungsländern, die zu einem Großteil keinen Zugriff zu adäquater medikamentöser Therapie haben, werden vor neue Herausforderungen gestellt werden (DORSEY et al., 2007) (DORSEY, BLOEM, 2018).

2.1.3 Klassifikation

Je nach zugrundeliegendem Entstehungsmechanismus werden die Parkinson Syndrome in vier Kategorien unterteilt. Mit 75% am häufigsten vertreten ist das *IPS*, bei welchem bislang lediglich Hypothesen zur Krankheitsentstehung existieren. Das IPS wird nach vorherrschender

Symptomatik in den akinetisch-rigiden, den Äquivalenz- oder Tremordominanz-Typ unterteilt (AWMF, 2016). In fünf bis zehn Prozent liegt der Erkrankung eine monogenetische Ätiologie zu Grunde. Es werden ständig neue Gene identifiziert, welche das Potenzial besitzen, das Krankheitsbild auszulösen oder die Entstehung bei der „idiopathischen“ Genese zu begünstigen (MIELKE, KRÜGER, 2014) (DENG et al., 2018). Auch kann ein Parkinson Syndrom im Rahmen verschiedener anderer neurodegenerativer Erkrankungen auftreten und wird dann als *atypisches* Parkinson-Syndrom bezeichnet. Zu einem *sekundären (symptomatischen) Parkinson Syndrom* kann es beispielsweise durch Einnahme bestimmter Medikamente, Tumoren in bestimmten Hirnregionen, nach Traumata oder entzündlichen Prozessen kommen (AWMF, 2016). Die folgenden Kapitel der vorliegenden Arbeit fokussieren sich auf das IPS.

2.1.4 Ätiologie und Pathogenese

In der Entstehung des IPS kommt es zum Zelltod dopaminerger Neurone (DAUER, PRZEDBORSKI, 2003). Zu den zugrundeliegenden Mechanismen existieren verschiedene Hypothesen. In der Literatur werden unter anderem die mitochondrialen Dysfunktion (FRANCO-IBORRA et al., 2016), die Inflammation (CAGGIU et al., 2019) und die Aggregation des Proteins alpha-Synuclein als Hauptbestandteil der pathognomischen Lewy Einschlusskörperchen (engl. Lewy bodies, LB) beschrieben (RECASENS, DEHAY, 2014). Zudem scheinen allgemeine Alterungsprozesse, wie die Zahlen zur Prävalenz des IPS verdeutlichen, eine wesentliche Rolle in der Pathogenese zu spielen. Vermutet wird, dass zunehmend fehlerhafte Zellfunktionen zu einer erhöhten Verletzlichkeit und somit Anfälligkeit der Neurone gegenüber der erwähnten Prozesse führen (REEVE et al., 2014). Die einzelnen Hypothesen werden im Folgenden vorgestellt.

2.1.4.1 Mitochondriale Dysfunktion

Aus Fallberichten der 1980er Jahre ist bekannt, dass es nach intravenöser Injektion eines Inhibitors des Komplex I der Atmungskette in Mitochondrien, dem 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,4-Tetrahydropyridin (MPTP), bei vier drogenabhängigen Konsumenten zu einem irreversiblen Parkinsonsyndrom kam, das der Symptomatik des IPS stark ähnelte (LANGSTON et al., 1983). Studien zur Relevanz einer dysfunktionalen Atmungskette in der Entstehung des IPS folgten hierauf mit der Erkenntnis, dass vor allem Komplex I der Atmungskette ursächlich beteiligt sein könnte (KEENEY et al., 2006) (PERIER et al., 2010). Eine reduzierte Aktivität dessen konnte in Patienten mit IPS nachgewiesen werden (HATTORI et al., 1991). Weiterhin wurde gezeigt, dass ein solches Versagen der Mitochondrien zur Produktion von reaktiven

Sauerstoffspezies und in der Folge zu oxidativen Schäden an Strukturen in Gehirnen von Patienten mit IPS führt (PERIER, VILA, 2012) (FRANCO-IBORRA et al., 2016). Jedoch scheint die mitochondriale Pathologie nicht alleinig begrenzt auf das ZNS zu sein. In Zellen des peripheren Nervensystem (PNS) und auch in nicht-neuronalen Zellen bei IPS wurden die erwähnten Veränderungen ebenfalls beschrieben (PARKER JR et al., 1989) (SCHAPIRA et al., 1990). Ob es sich bei der mitochondrialen Dysfunktion um ein primäres oder sekundäres Phänomen in der Entstehung des IPS handelt, bleibt aktuell weiterhin zu klären (FRANCO-IBORRA et al., 2016).

2.1.4.2 Inflammation

Neuroinflammation spielt eine Rolle bei IPS (HIRSCH et al., 2012) (WANG et al., 2015). So konnten erhöhte Spiegel reaktiver Mikroglia in postmortem Studien von Patienten mit IPS nachgewiesen werden (MCGEER et al., 1988). In Tierstudien wurde gezeigt, dass beispielsweise Neuromelanin eine Rolle im Zelltod dopaminergener Neurone spielen könnte. Es wird ein Kreislauf beschrieben, in welchem Neuromelanin zur Aktivierung inflammatorischer Prozesse der Mikroglia führt, welche dann wiederum zum Absterben der Nervenzellen führen können (WILMS et al., 2003) (ZECCA et al., 2008). Auch mittels Positronen-Emissions-Tomographie lässt sich eine vermehrte Aktivität der Mikroglia darstellen (GERHARD et al., 2006) (BARTELS et al., 2010). Zu beachten ist hierbei, dass neuroinflammatorische Prozesse als pathophysiologische Komponente multipler neurodegenerativer Erkrankungen beobachtet wurden (MCGEER, MCGEER, 2004). Es stellt sich somit die Frage, ob es sich bei den Beobachtungen weniger um eine ätiologisch spezifische Komponente, sondern vielmehr um eine pathophysiologische Begleiterscheinung bei IPS handeln könnte (HIRSCH et al., 2012).

Anhand von Kolonbiopsien wurden zudem inflammatorische Prozesse im Magen-Darm-Trakt der Patienten mit IPS festgestellt (DEVOS et al., 2013). Ebenfalls nachweisbar durch erhöhte Konzentration an Calprotectin im Stuhl der Patienten mit IPS, wird den chronischen intestinalen Inflammationsprozessen eine pathophysiologische Relevanz zugeschrieben (SCHWIERTZ et al., 2018). Es wird angenommen, dass neurodegenerative Prozesse durch eine Schwächung der epithelialen Barrierefunktion begünstigt werden (FORSYTH et al., 2011) (CLAIREMBAULT et al., 2015). Ursächlich könnte eine bakterielle Fehlbesiedlung der Darmflora sein (SCHWIERTZ et al., 2018) (UNGER et al., 2016). Für weitere Ausführungen hierzu siehe 2.4.

2.1.4.3 Alpha-Synucleinopathie

Alpha-Synuclein stellt die Hauptkomponente der IPS-typischen zytoplasmatischen Einschlusskörperchen, den LB und Lewy Neuriten (LN), dar (SPILLANTINI et al., 1997). Sie wurden erstmals 1912 von Friedrich Lewy entdeckt (LEWY, 1912).

Der Zelltod nigrostriataler dopaminergener Neurone und das Auftreten der LB galten lange Zeit als das pathologische Hauptkennzeichen des IPS (DAUER, PRZEDBORSKI, 2003). Inzwischen ist bekannt, dass sich der neurodegenerative Prozess auch auf andere Regionen des Nervensystems, beispielsweise das PNS, das enterische Nervensystem (ENS) und andere Transmittersysteme erstreckt (DEL TREDICI, BRAAK, 2016).

Braak et al. zeigten 2003, dass LB und LN in prädisponierten Arealen des ZNS und in charakteristisch aufsteigender Reihenfolge über Jahre entstehen. Unterschieden wird der Krankheitsprozess in sechs neuropathologische Phasen, wie in Abbildung 2.1 ersichtlich ist.

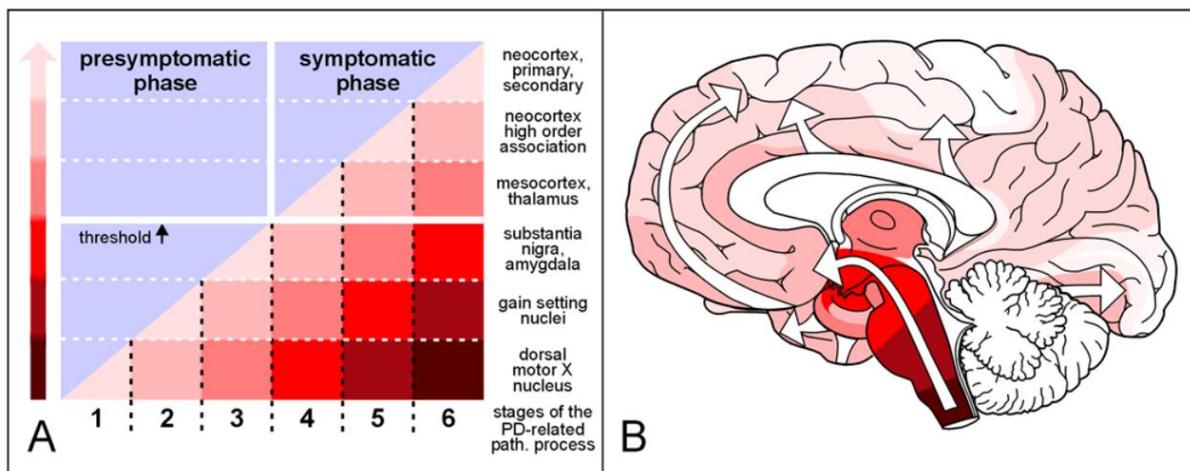


Abb. 2.1 Fortschreiten der Pathologie im ZNS nach Braak (BRAAK et al., 2004)

Legende: A Rechts sind die betroffenen Hirnregionen aufgelistet; je ausgeprägter die pathologischen Veränderungen in den Stadien 1 – 6 desto höher die Farbintensität B Die weißen Pfeile zeigen den aufsteigenden Krankheitsprozess

Beginn der Veränderungen in Phase 1 ist hierbei u.a. der dorsale motorische Vagus Kern, der eine Verbindung zwischen ENS und ZNS darstellt (BRAAK et al., 2003b). Gastrointestinale Beschwerden, besonders die Obstipation, entstehen oft Jahre bevor erste motorische Symptome auftreten (ADAMS-CARR et al., 2016).

In Phase 2 breitet sich die Pathologie im dorsalen motorischen Vagus Kern aus und der Prozess schreitet über den Locus coeruleus der Formatio reticularis fort.

Das Entstehen von LB in der Substantia nigra erklärt das Auftreten erster IPS-typischer motorischer Symptome der dritten Phase. Auch Teile des limbischen Systems sind zu diesem Zeitpunkt bereits betroffen. In Stadium 4 hat der Prozess die Hirnrinde, das Ammonshorn und

den anteromedialen temporalen Mesokortex erreicht. Dieser gibt Informationen von Neokortex (neocortical high-ordersensory association areas) an das limbische System weiter, welche von dort aus an den präfrontalen Kortex weitergeleitet werden. Eine eingeschränkte Funktionalität dieser Struktur kann in Verlust persönlicher Initiative und Hypofrontalität resultieren.

Im Stadien 5 und 6 kommt es zum Voranschreiten der Veränderungen im Neokortex, was zu eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten im Endstadium des IPS führen kann. Das Vollbild des IPS ist erreicht (BRAAK et al., 2003b) (BRAAK et al., 2004).

Die Beobachtung, dass LB und LN in Individuen früher Stadien sowohl im dorsalen motorischen Vagus Kern als auch in Meissner und Auerbach Plexus des ENS auftreten, führte zur Hypothese, dass die Entstehung der Krankheit durch eine periphere Pathologie erklärbar wäre. Beispielsweise könnte ein bislang unentdecktes Pathogen beteiligt sein, welches die Fähigkeit besitzt, durch die Schleimhaut des Magen-Darm-Trakts aufgenommen, via enterischer Neurone retrograd entlang des Vagusnervs ins ZNS einzutreten und somit den pathophysiologischen Prozess vom Magen-Darm-Trakt aus zu initiieren (BRAAK et al., 2003a) (BRAAK et al., 2006) (LIONNET et al., 2018). Diese Hypothese stützende Tierversuche, in denen Mäusen Rotenon, ein Pestizid, das Komplex I der Atmungskette in Mitochondrien inhibiert, intragastral niedrigdosiert und somit vermutlich ausschließlich auf das ENS wirkend verabreicht wurde, resultierten im Auftreten typischer pathophysiologischer Merkmale und Symptome des IPS (PAN-MONTOJO et al., 2010) (PAN-MONTOJO et al., 2012). Abbildung 2.2 zeigt den neuronalen Weg, über welchen der enterische Zugang zum ZNS nach Braak et al. denkbar wäre.

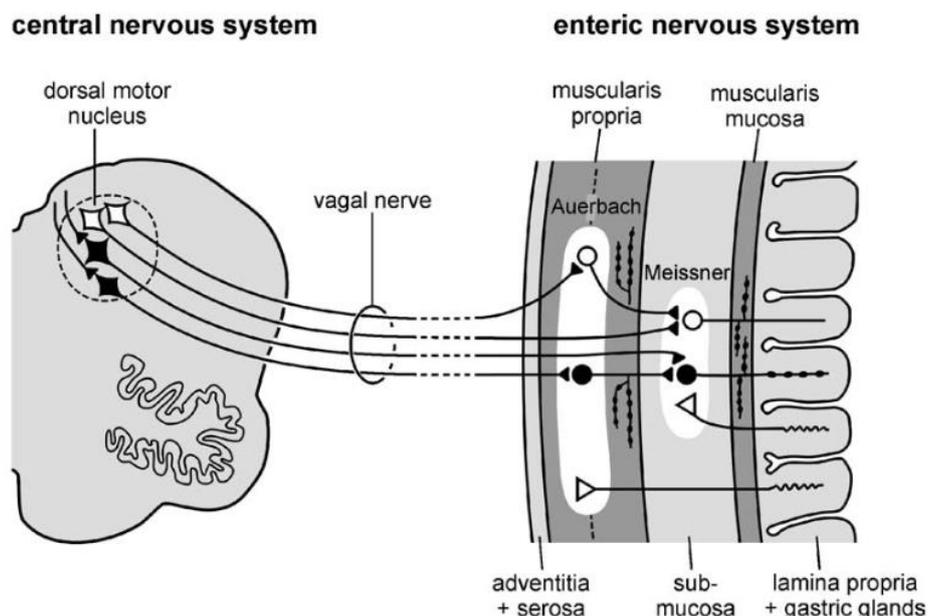


Abb 2.2 Neuronale Verschaltung von ENS und ZNS (BRAAK et al., 2006)

Erklärung: Das Pathogen könnte, nach Passieren der epithelialen Barriere, über terminale Axone postganglionärer Neurone in den Meissner Plexus der Submukosa, (schwarzes, rundes Soma) weiterhin über retrograd axonalen und transneuronalen Transport in den Auerbach Plexus des Muscularis Propia (schwarzes, rundes Soma) und schließlich entlang des Vagusnervs zu den präganglionären cholinergen Neuronen (schwarze, rautenförmige Somata) des dorsalen motorischen Vagusnervs gelangen. Außerdem dargestellt sind primäre viszerosensorische Neurone (weiße, rautenförmige Somata) und cholinerge, exzitatorische und viszeromotorische Neurone (weiße, runde Somata)

2.1.5 Symptomatik

Die Breite an motorischen und nicht-motorischen Symptomen bedeutet für die Patienten mit IPS eine relevante Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Gerade Begleitsymptome wie Apathie, ausgeprägte Müdigkeit, Gewichtsveränderungen oder Schmerzen unklarer Ätiologie schränken die Lebensqualität des Einzelnen deutlich ein (MARTINEZ-MARTIN et al., 2011).

2.1.5.1 Motorische Symptome

Die meist unilateral beginnende *Bradykinese*, also eine herabgesetzte Bewegungsgeschwindigkeit, äußert sich in einem erschwerten Beginn von Willkürbewegungen und einer Verlangsamung. Bei repetitiven Bewegungen kommt es zu einer Abnahme der Bewegungsamplitude, beispielsweise erkennbar im sogenannten Fingertapping-Test. Die Tonuserhöhung der Muskulatur, der *Rigor*, tritt über den gesamten Bewegungsumfang auf. Zum „Zahnradphänomen“ kommt es, wenn Muskelsteifheit und *Parkinsontremor* kombiniert auftreten. Letzterer hat eine typische Frequenz von vier bis sechs Hz (höhere Frequenzen können sich in früheren Stadien zeigen) und ist ein durch Emotionen aktivierbarer Ruhetremor, dessen Amplitude sich bei Bewegungsbeginn verringert. *Posturale* Reflexe gehen meist im mittleren Erkrankungsstadium verloren, was zu *Instabilität* der Körperhaltung und damit zu Stürzen führen kann. (AWMF, 2016)

Weiter kann eine Beeinträchtigung der orofazialen und laryngealen Muskulatur in Hypophonie, Dysarthrie und Sialorrhoe resultieren (PEREZ-LLORET et al., 2012). Die Bradykinesie kann sich auch in einer Verkleinerung des Schriftbildes, der Mikrographie, oder einer expressionsarmen Mimik äußern (JANKOVIC, 2008). Als beeinträchtigend wird auch das sogenannte Freezing angegeben, ein Spätsymptom, welches sich in einer plötzlichen Blockade meist der Beine während Bewegungen äußert. Ein Viertel bis 60% der Patienten mit IPS scheinen betroffen zu sein. Außerdem ist das Freezing ein häufiger Grund für Stürze (VIRMANI et al., 2015) (SVEINBJORNSDOTTIR, 2016). Abbildung 2.3 zeigt wie charakteristisch motorische Symptome das Erscheinungsbild der Patienten mit IPS über Jahre verändern können.



Abb 2.3 Typisches Auftreten eines Betroffenen mit flektierter Körperhaltung, kleinschrittigem Gangbild, Hypomimie (LEES et al., 2009)

2.1.5.2 Nicht-motorische Symptome

Das Spektrum an nicht-motorischen Symptomen bei IPS ist breit (CHAUDHURI et al., 2011). In klinischen Studien können diese durch den Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQ) erfasst werden, welcher die 30 häufigsten nicht-motorischen Symptome des IPS abdeckt. Die Prävalenz liegt bei zehn bis zwölf dieser Krankheitserscheinungen beim Einzelnen (CHAUDHURI et al., 2006b).

Ein Großteil der Patienten mit IPS berichtet über gastrointestinale Symptome, welche in allen Abschnitten des Magen-Darm-Trakts auftreten können. Obstipation ist eines der häufigsten klinischen Zeichen der gastrointestinalen Dysmotilität – das Vorkommen bei IPS wird mit bis zu 90% in der Literatur angegeben (FASANO et al., 2015). Zudem zeigt sich die Magenmotilität häufig beeinträchtigt, was in Übelkeit, Erbrechen oder Völlegefühl resultiert (HEETUN, QUIGLEY, 2012). Auch oropharyngeale und ösophageale Dysphagien treten häufig auf (FASANO et al., 2015). Die Aspekte der gastrointestinalen Dysmotilität wirken sich zudem negativ auf die Aufnahme von Levodopa aus (DOI et al., 2012). Abbildung 2.4 zeigt eine Übersicht des klinischen Ausmaßes (PFEIFFER, 2003).

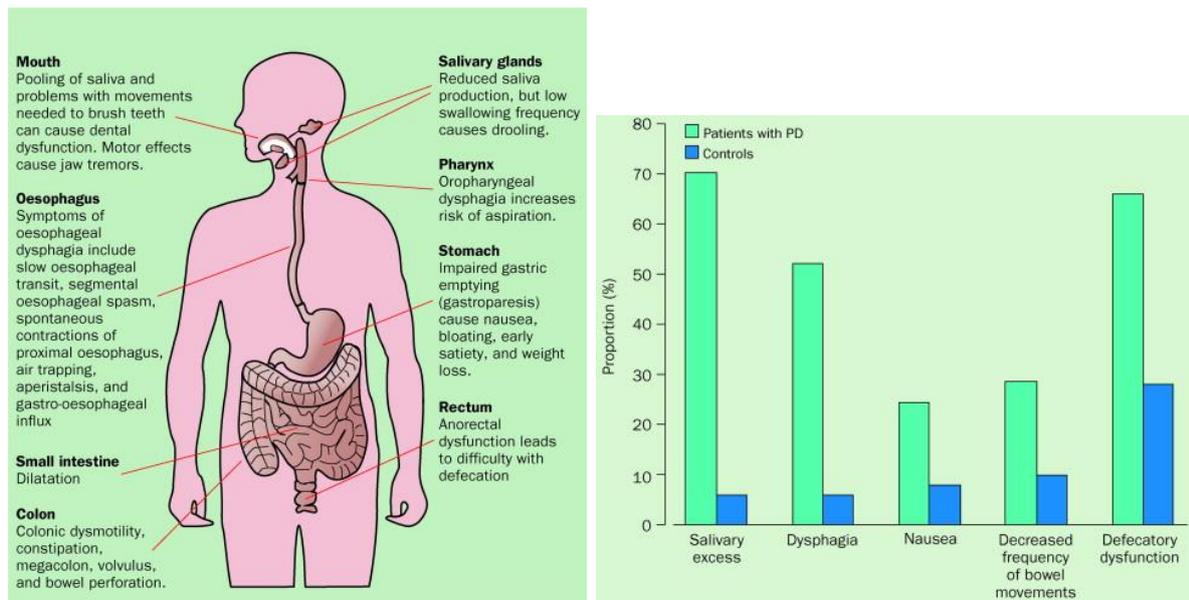


Abb 2.4 Vielfalt gastrointestinaler Symptome bei Patienten mit IPS (PFEIFFER, 2003)

Erklärung: die Abbildung links zeigt das Auftreten der über den Gastrointestinaltrakt verteilten Symptome; rechts sind auf der x-Achse die Symptome, auf der y-Achse die Prozentzahlen der Betroffenen Patienten mit IPS oder Kontrollen aufgelistet.

Zu den nicht-motorischen Symptomen zählen auch neuropsychiatrische Symptome, die sich in Form von Angststörungen oder Depression (LEENTJENS et al., 2011) (YAMANISHI et al., 2013), milden kognitiven Beeinträchtigungen (LITVAN et al., 2011) und Demenz (AARSLAND et al., 2003) oder auch Psychosen zeigen können (FREI, TRUONG, 2017). Schlafstörungen sind unter anderem gekennzeichnet durch Schwierigkeiten beim Ein- oder Durchschlafen und häufigem Aufwachen beispielsweise durch lagerungsbedingte Schmerzen in den Extremitäten und muskulären Krämpfen (ALBERS et al., 2017). Dies führt zu einer erhöhten Tagesmüdigkeit bei vielen Betroffenen, welche das Risiko von Stürzen erhöhen kann (SPINDLER et al., 2013). Weitere Probleme sind sensorische Beeinträchtigungen wie Schmerzen (BUHMANN et al., 2017) oder Einschränkungen des Sehvermögens (ARMSTRONG, 2017) und die autonome Dysfunktion. Diese zeigen sich beispielsweise durch orthostatische Hypotension oder urogenitalen Funktionseinschränkungen wie Blasenfunktionsstörungen und erektiler Dysfunktion (LIEPELT-SCARFONE et al., 2015) (SAKAKIBARA et al., 2011). Gerade die nicht-motorischen Krankheitserscheinungen zeichnen sich durch ihre Vielfalt, Intensität sowie die teilweise begrenzte Therapiebarkeit aus (CHAUDHURI et al., 2006a) (CHAUDHURI et al., 2011).

2.1.6 Diagnostik

Da bislang kein spezifischer apparativer Test zur Diagnostik des IPS existiert, erfolgt die Diagnosestellung in erster Linie auf Basis der Anamnese und klinischen Untersuchung.

Diagnostiziert wird nach den Kriterien der Movement Disorder Society (POSTUMA et al., 2015). Dies geschieht in zwei Schritten. Zunächst wird durch ein kombiniertes Auftreten der Bradykinese und eines Ruhetremors oder Rigors ein Parkinson Syndrom diagnostiziert. Im zweiten Schritt wird evaluiert, ob das IPS die zugrundeliegende Ursache des Parkinsonismus darstellt. Dies ist wahrscheinlich beim Auftreten typischer Nebensymptome, Ruhetremor einer Extremität, deutlichem Ansprechen auf eine Therapie mit Levodopa oder wenn die Levodopa Therapie Dyskinesien auslöst.

Wenn das Ansprechen auf Levodopa gering ist, der typische Ruhetremor fehlt, die Klinik aggressiv voranschreitet mit Gehschwierigkeiten, posturaler Instabilität, Kleinhirnsymptomatik, frontotemporaler Demenz oder andere untypische Erscheinungen auftreten, müssen mögliche Differenzialdiagnosen abgeklärt werden (POSTUMA et al., 2015). Hierzu zählen u.a. die progressive supranukleäre Blickparese, die Multisystematrophie und die kortikobasale Degeneration (LEVIN et al., 2016).

2.1.7 Therapie

Zur Behandlung motorischer Symptome stehen Therapieformen medikamentöser, chirurgischer und supportiver Art zur Wahl, allesamt symptomatisch agierend und bislang unfähig die Krankheitsprogression zu verhindern (OERTEL, SCHULZ, 2016). Ein Therapiebeginn wird deswegen bei Diagnosestellung bei funktionellen motorischen oder sozialen Einschränkungen auf Grund der Symptomatik empfohlen (LANG, MARRAS, 2014).

2.1.7.1 Medikamentöse Therapie

Bei milden motorischen Symptomen kann zunächst versucht werden, diese mit einem *MAO-B-Inhibitor* (Selegilin, Rasagilin) zu kontrollieren (RIEDERER, MÜLLER, 2018). Zeigt sich eine solche Medikamentengabe als nicht ausreichend, kann mit *Levodopa* therapiert werden (SALAT, TOLOSA, 2013). Dieses gilt als Lebensqualität verbessernd (GRAY et al., 2014; GROUP, 2014), verspricht eine effektive Linderung der Klinik und wird derzeit in allen Stadien der Erkrankung empfohlen (CONNOLLY, LANG, 2014) (OERTEL, SCHULZ, 2016). Begonnen wird meist monotherapeutisch und immer in Kombination mit einem peripheren *Decarboxylase Inhibitor* wie Benserazid oder Carbidopa (MÜLLER-REBSTEIN et al., 2017). In den ersten drei Jahren der Therapie sind klinische Ergebnisse häufig konstant gut, weswegen der Therapiebeginn auch als sog. Honeymoon bezeichnet wird (OERTEL, SCHULZ, 2016). Darauf folgend kommt es bei vielen Patienten vermehrt zu Nebenwirkungen der Levodopa Therapie wie Dyskinesien und Wirkungsfluktuationen (AHLSSKOG, MUENTER, 2001).

Letzteres beschreibt den mehrmals täglichen Wechsel von On-Phasen, in denen der Betroffene gut beweglich ist, zu von starker Symptomatik geprägten Off-Phasen (WARREN OLANOW et al., 2013). Um den schwankenden Spiegel von Levodopa im Blut zu ebnet, kann zu diesem Zeitpunkt eine dauerhafte intrajejunale Infusion von Levodopa als Monotherapie in Betracht gezogen werden (OLANOW et al., 2014). Methoden, um motorische Komplikationen zu minimieren, sind weiterhin die Kombination mit einem langwirkenden Präparat oder Ergänzung der Therapie durch *Amantadin* oder dem *MAO-B-Hemmer* Rasagilin sowie *COMT-Inhibitoren* (Tolcapon, Entacapon, Opicapon), welche den enzymatischen Abbau des Dopamins hemmen. Auch eine Hinzunahme von Dopaminagonisten steht zur Option (AWMF, 2016). Diese *Dopaminagonisten* vom Nicht-Ergot-Typ (Pramipexol, Ropinirol, Apomorphin, Piribedil, Rotigotin) können auch als initiale Monotherapie (GRAY et al., 2014) oder in Kombination mit Levodopa in fortgeschritteneren Stadien eingesetzt werden (AWMF, 2016). Eine Übersichtsarbeit von Stowe et al. zeigt, dass es weniger zu Dyskinesien und Wirkungsfluktuationen, jedoch häufiger als bei Levodopa zu weiteren unerwünschten Wirkungen wie Übelkeit, peripheren Ödemen, exzessiver Tagesschläfrigkeit, Schwindel oder Halluzinationen kommen kann (STOWE et al., 2008).

2.1.7.2 Chirurgische Therapie

Die Tiefenhirnstimulation hat sich als nützlich erwiesen, um medikamentös schwer einstellbaren Tremor, aber auch motorische Therapiekomplicationen zu vermindern (OKUN, 2012). Ziele dieser chirurgischen Therapieform sind der Nucleus ventralis intermedius des Thalamus, der Globus pallidus pars internus oder der Nucleus subthalamicus (OERTEL, SCHULZ, 2016). Es konnte gezeigt werden, dass die Tiefenhirnstimulation eine Erhöhung der Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem IPS möglich macht (DEUSCHL et al., 2006). Eine Dosisreduktion der Medikation und Eingrenzung der Nebenwirkungen kann hierdurch erfolgen (SIMONIN et al., 2009) (ODEKERKEN et al., 2013).

2.1.7.3 Erweiterte Therapie

Es gibt Studien, die zeigen, dass rund die Hälfte an nicht-motorischen Begleitsymptome dem klinischen Personal gegenüber unerwähnt bleiben, aus fehlendem Bewusstsein, dass sie mit IPS in Zusammenhang gebracht werden können oder aus Scham (CHAUDHURI et al., 2010). Gerade die adäquate Behandlung dieser Beschwerden sollte eine zentrale Rolle im Therapieplan einnehmen (CHAUDHURI et al., 2011), da sie die Lebensqualität bei Patienten mit IPS maßgeblich beeinflussen können (MARTINEZ-MARTIN et al., 2011).

Auf Grund des progressiven Charakters des IPS werden Patienten mit IPS selbst bei optimaler Therapie im Laufe der Zeit von motorischen Symptomen zunehmend eingeschränkt werden (HELY et al., 2005) (HELY et al., 2008) (COELHO, FERREIRA, 2012). Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer supportiven Behandlung in Form von Ergo- und Physiotherapie (STURKENBOOM et al., 2014) (TOMLINSON et al., 2013).

2.1.8 Verlauf und Prognose

Die klinische Symptomatik bei Patienten mit einem IPS vom Tremordominanztyp verschlechtert sich oft vergleichsweise weniger schnell und geht somit mit geringeren Einschränkungen einher (RAJPUT et al., 2009). Initial gut medikamentös einstellbar (CONNOLLY, LANG, 2014), schreitet die Verschlechterung motorischer Fähigkeiten bis zu dem Punkt voran, an dem Dyskinesien und Fluktuationen als Nebenwirkungen der medikamentösen Langzeithherapie präsent werden. In späten Stadien dominieren therapieresistente gravierende Symptome das Krankheitsbild. Dazu gehören Freezing und daraus resultierende Stürze, Dysarthrie und -phagie, urogenitale Dysfunktion, Obstipation und neuropsychiatrische Symptome (COELHO et al., 2010). Die Prävalenz einer Demenz wird 20 Jahre nach Diagnosestellung mit bis zu 80% angegeben (HELY et al., 2008). Der Alltag der Patienten mit IPS ist durch Vielfalt und Schwere der Symptome von Invalidität geprägt (COELHO, FERREIRA, 2012). Die Abbildung 2.3 zeigt den Grad der Beeinträchtigung durch den typischen Symptomverlauf über die Zeit.

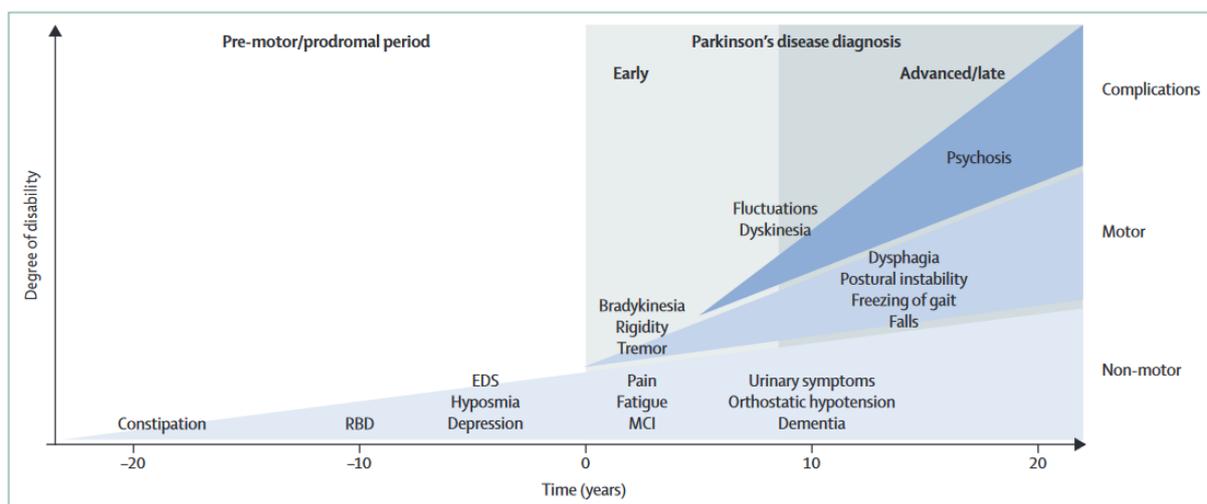


Abb 2.5 Progression der Symptome über die Jahre (KALIA, LANG, 2015)

Erklärung: Auf der x-Achse ist die Zeit in Jahren dargestellt, die y-Achse zeigt den Grad der Einschränkung. Außerdem ist der charakteristische Symptomverlauf abgebildet. EDS=excessive daytime sleepiness, MCI=mild cognitive impairment, RBD= REM sleep behaviour disorder.

2.2 Ernährung bei IPS

Die Studienlage zur Rolle der Ernährung bei IPS zeigt sich lückenhaft und teilweise kontrovers. Fest steht jedoch, dass Ernährung ein wichtiger Umweltfaktor ist, dem wir mehrmals täglich ausgesetzt sind (ERRO et al., 2018). Um eine ganzheitliche Therapie der Patienten zu gewährleisten, sollte auch das Erreichen eines zufriedenstellenden Ernährungsstatus Therapieziel sein (BARICHELLA et al., 2017).

2.2.1 Proteinaufnahme unter Levodopa

Es ist bekannt, dass durch die Proteinaufnahme mit der Ernährung die Aufnahme von Levodopa eingeschränkt sein kann, denn Aminosäuren konkurrieren mit Levodopa um den gleichen Transporter im Duodenum und an der Blut-Hirn-Schranke (NUTL, FELLMAN, 1984). Um eine suffiziente Konzentration des Medikaments im Blutkreislauf zu erreichen, sollten deswegen Levodopa Präparate im Abstand von mindestens einer Stunde zur Nahrungsaufnahme oral appliziert werden (OERTEL, SCHULZ, 2016).

Es wird vielfach diskutiert, ob eine reduzierte Proteinaufnahme eine erhöhte Bioverfügbarkeit des Medikaments zur Folge haben könnte (BARICHELLA et al., 2017) (WANG et al., 2017). Eine Studie zur Erfassung der Ernährungsgewohnheiten von 600 Patienten mit IPS in Italien von Barichella et al. aus 2017 zeigte auf, dass Patienten mit einer Restriktion in der Proteinaufnahme morgens sowie mittags bei unbegrenzter abendlicher Konsumation von Proteinen mit Ziel 0,8 Gramm Protein pro kg Körpergewicht pro Tag eine geringere Dosis von Levodopa benötigten sowie weniger OFF-Phasen erlebten. Es traten hierbei keine vermehrten Dyskinesien auf, auch zu einer Malnutrition kam es nicht, zumal der BMI höher lag verglichen zu den Patienten mit IPS, die Proteine verteilt über den Tag aufnahmen. Weitere Studien müssen folgen, um einen langfristigen Benefit dieser Ernährungsform zu zeigen und einen hierdurch induzierten Proteinmangel definitiv ausschließen zu können (BARICHELLA et al., 2017).

2.2.2 Mangelernährung und beeinflussende Faktoren

Mangelernährung und im Vergleich zum Kontrollkollektiv niedrigere BMI-Werte sind ein häufig auftretendes Phänomen bei Patienten mit IPS (JAAFAR et al., 2010a) (VAN DER MARCK et al., 2012) (KIM et al., 2016). Dies kann in einer Reduktion von Lebensqualität und emotionalen Wohlbefinden von Patienten mit IPS resultieren (GRUBER et al., 2020). Eine Reihe an nicht-motorischen Symptomen können zur Mangel- und Fehlernährung in dieser Patientengruppe beitragen (AIELLO et al., 2015).

In einer Studie von Sharma und Turton aus 2012 konnte unter anderem gezeigt werden, dass sich bei den Patienten mit IPS, bei welchen sich eine ausgeprägte Anosmie zeigte, auch niedrigere BMI-Werte objektivieren ließen. Auch war in dieser Gruppe ein Gewichtsverlust in den vorherigen Jahren verzeichnet worden (SHARMA, TURTON, 2012).

Eine generelle Voraussetzung, um eine ausreichende Aufnahme aller notwendigen Nährstoffe zu gewährleisten, sind intakte kognitive Fähigkeiten (KHATER, ABOUELEZZ, 2011) (AIELLO et al., 2015). Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit IPS eine Einschränkung der Kognition mit Gewichtsverlust oder Mangelernährung assoziiert sein könnte (LOREFÄLT et al., 2004) (SHEARD et al., 2013), jedoch zeigte sich in weiteren Studien kein signifikanter Zusammenhang (JAAFAR et al., 2010b) (KIM et al., 2016). Hierbei muss beachtet werden, dass Ausschlusskriterien in Studien häufig bereits das Vorhandensein einer Demenz oder eingeschränkter Kognition beinhalten, sodass dies die Ergebnisse beeinflussen kann (AIELLO et al., 2015).

Weiterhin könnte eine Depression als Komorbidität einen beeinflussenden Faktor darstellen (AIELLO et al., 2015). Studien zeigen, dass eine depressive Symptomatik bei Patienten mit IPS mit niedrigeren BMI Werten assoziiert sein kann (PILHATSCH et al., 2013) (WANG et al., 2010). Bei der Depression handelt es sich um ein relevantes Phänomen, welches bei bis zu jedem zweiten Patienten mit IPS auftreten kann (YAMANISHI et al., 2013). Es wird vermutet, dass die stattfindende Neurodegeneration bei Patienten mit IPS dopaminerge Belohnungssysteme eindämmt, was in der Unfähigkeit generelle Lebensfreude zu empfinden resultieren kann (DER-AVAKIAN, MARKOU, 2012). Dies wiederum könnte das Potenzial haben, Ernährungsgewohnheiten negativ zu beeinflussen (AIELLO et al., 2015).

Bereits vor Krankheitsbeginn können die Patienten unter Schluckstörungen im Rahmen der gastrointestinalen Motilitätseinschränkung leiden (FASANO et al., 2015). Von Schluckstörungen konnte gezeigt werden, dass sie mit einer verringerten Energiezufuhr einhergehen (MATSUO et al., 2017). Demnach zeigte sich in einer norwegischen Studie mit Patienten mit IPS eine höhere Prävalenz der Dysphagie bei denjenigen Patienten, welche als mangelernährt klassifiziert wurden (HELLIESEN, 2020). Auch konnte ein Zusammenhang zu Erbrechen und Obstipation zu Malnutrition gezeigt werden (WANG et al., 2010).

Eine Studie von Barichella et al. aus 2013 zeigt auf, dass das Risiko der Malnutrition vielmehr auf die Fülle der gastrointestinalen Symptome wie Dysphagie, vermehrten Speichelfluss und Obstipation, und weniger auf eine einzelne der Krankheitserscheinungen zurückzuführen ist. Dies verdeutlicht wiederum erneut die Notwendigkeit einer Berücksichtigung dieser im klinischen Alltag (BARICHELLA et al., 2013).

Die Malnutrition der Patienten mit IPS hängt schlussendlich auch mit der Krankheitsdauer und Ausprägung der motorischen Symptomatik zusammen (UC et al., 2006) (SHEARD et al., 2013) (BARICHELLA et al., 2013). Während beobachtet wurde, dass das Gewicht in der prämotorischen Phase vor Diagnosestellung oft geringer wird (CHEN et al., 2003), bei Krankheitsbeginn vermutlich auf Grund zunehmend eingeschränkter Motorik und der appetitanregenden Medikation in der Regel wieder ansteigt, besteht eine im weiteren Krankheitsverlauf sinkende Tendenz. Besonders Rigidität und aus langjähriger Levodopa Einnahme resultierende Dyskinesien führen dann zu einem erhöhten Energiebedarf der Patienten, der meist trotz einer vermehrten Nahrungsaufnahme in niedrigen BMI Werten resultiert (BARICHELLA et al., 2017).

Es wird deutlich, dass multiple Krankheitserscheinungen, hierunter die Anosmie, Dysphagie, Kognition, Depression, die Breite der gastrointestinalen Symptome und schlussendlich die Krankheitsdauer zu einem unzureichenden Ernährungsstatus bei Patienten mit IPS beitragen können. Um mögliche negativen Folgen für Patienten mit IPS zu verhindern, scheint es wichtig, adäquate Lösungsansätze für die Behebung der Problematik zu finden.

2.2.3 Besonderheiten bestimmter Ernährungsformen/-bestandteile

Ein erhöhter Konsum von Milchprodukten scheint das Risiko, an IPS zu erkranken, zu erhöhen (ELBAZ et al., 2016) (HUGHES et al., 2017). In einer 2013 publizierten Studie in der griechischen Bevölkerung zeigte sich der Zusammenhang unabhängig von Calcium (KYROZIS et al., 2013). Die bislang breiteste Studie zur Assoziation von Milchprodukten und IPS von Hughes et al. aus 2017 ermittelte die stärkste Risikoerhöhung durch Konsum fettarmer Milch. Da von ausreichenden Harnsäurespiegeln beschrieben wurde, dass sie protektiv bei IPS wirken, vermuten die Autoren eine Erklärung im antiurämischen Effekt von Milchproteinen. Weiter wird eine mögliche Kontamination mit Pestiziden als plausibler Ansatz gesehen, welcher die Beobachtungen erklären könnte (HUGHES et al., 2017). Verschiedene Studien zu Pestizidexposition zeigen ein erhöhtes Risiko, hierdurch an IPS zu erkranken (ELBAZ et al., 2016).

Die westliche Ernährung, welche sich durch hochkalorische, stark gezuckerte oder salzhaltige Speisen sowie hohe Anteile gesättigter tierischer Fettsäuren und eine geringe Aufnahme von Ballaststoffen charakterisiert (MYLES, 2014) (DEEHAN, WALTER, 2016), gilt als möglicher Risikofaktor ein IPS zu entwickeln (MATTSON, 2014) respektive den Progress eines bereits etablierten IPS zu beschleunigen (MISCHLEY et al., 2017).

Im Gegensatz hierzu wird von der mediterranen Diät – reich an Olivenöl, Fisch, Gemüse und Obst bei geringem Fleischkonsum (WIDMER et al., 2015) – vermutet, dass sie mit einem

niedrigeren Risiko der Entwicklung eines IPS verbunden sein könnte (ALCALAY et al., 2012). Eine Studie mit 1731 Probanden in der griechischen Bevölkerung zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit, ein prodromales IPS zu entwickeln, durch das Einhalten einer mediterranen Diät gesenkt werden kann (MARAKI et al., 2019). In groß angelegten Studien konnte gezeigt werden, dass durch eine Aufnahme hoher Mengen ungesättigter Fettsäuren das Risiko, an IPS zu erkranken, gesenkt werden könnte (DE LAU et al., 2005) (ABBOTT et al., 2003).

Besonders der hohen Ballaststoffzufuhr wird eine zentrale Rolle zugeschrieben. Ballaststoffe gelangen unverdaut in den Dickdarm und werden hier von bestimmten Bakterien verstoffwechselt, wobei unter anderem kurzkettige Fettsäuren (short chain fatty acids, SCFA) produziert werden (KOH et al., 2016). Die SCFA Butyrat dient beispielsweise als Energiequelle für Kolonozyten und ist an der Aufrechterhaltung der intestinalen Barriere im Kolon beteiligt, sodass bei geringer Konzentration der SCFA eine Permeabilität der Mukosa begünstigt werden könnte (KOH et al., 2016) (DESAI et al., 2016) (JACKSON et al., 2019). Bei IPS wurden sowohl eine Dysbalance des Mikrobioms als auch reduzierte Konzentrationen an SCFA nachgewiesen (SCHEPERJANS et al., 2015a) (UNGER et al., 2016). Somit könnte die vermehrte Durchlässigkeit der Mukosa eine systemischen Inflammation, Neuroinflammation und -degeneration begünstigen (JACKSON et al., 2019). Näheres hierzu ist unter Abschnitt 2.4 erläutert.

Es wird davon ausgegangen, dass eine solche Veränderung des Mikrobioms unter anderem durch die Ernährung beeinflusst werden kann (ALBENBERG, WU, 2014) (HEIMAN, GREENWAY, 2016) (PEREZ-PARDO et al., 2017b). Somit scheint möglich, dass eine Optimierung der Ernährung unter anderem mittels Erhöhung der Ballaststoffzufuhr einen günstigen Einfluss auf die Entstehung oder den Progress des IPS haben könnte (JACKSON et al., 2019). Auch könnte hierdurch die Obstipation möglicherweise positiv beeinflusst werden, da SCFA die gastrointestinale Motilität fördern (SORET et al., 2010). Unabhängig hiervon ist bekannt, dass eine adäquate Aufnahme von Ballaststoffen (>25 Gramm pro Tag) zum Absetzen erhöhter Stuhlmengen u.a. durch Binden von Wasser im Kolon führt und somit Obstipation verbessern kann (DREHER, 2018).

2.3 Nikotin- und Kaffeekonsum bei IPS

Kaffeekonsum kann das Risiko, an einem IPS zu erkranken, senken wie eine Metaanalyse der hierzu vergleichsweise breiten Studienlage aus 2014 zeigt. Der größte Effekt wurde bei einem Konsum von drei Tassen täglich gesehen. Vermutet wird, dass dies auf das enthaltene Koffein zurückgeführt werden könnte. Interessanterweise beziehen sich die eindeutigen Ergebnisse

hauptsächlich auf Männer, bei Frauen ist der Effekt abgeschwächt nachweisbar bis unklar (QI, LI, 2014).

Dass Rauchen der Gesundheit schadet gilt generell als gesichert. Dem Zigarettenkonsum wird jedoch ein protektiver Effekt für die Entwicklung eines IPS zugeschrieben. Verglichen zu Menschen, die nie Nikotin konsumiert haben, haben Raucher ein um 58% niedrigeres Risiko ein IPS zu entwickeln, wie eine Metaanalyse der Studienlage von Li et al. aus 2015 zeigt. Die exakten Hintergründe gilt es weiterhin zu klären und eine Empfehlung zum Tabakkonsum wäre angesichts der massiv schädigenden Wirkungen unangebracht, jedoch könnten Bestandteile von Tabak oder Zigarettenrauch Grundlage für neue Therapieansätze darstellen (LI et al., 2015).

Mögliche derzeitige Erklärungsansätze für die Beobachtungen liegen unter anderem im vermuteten neuroprotektiven Effekt des Nikotins (QUIK et al., 2012). Zudem könnten gemeinsame Charaktermerkmale der Patienten mit IPS die genannten Beobachtungen erklären. Das sogenannte „Sensation Seeking“ ist ein Persönlichkeitszug, der Individuen dazu veranlasst, abwechslungsreiche und riskante Erfahrungen erleben zu wollen. Dieses Charaktermerkmal ist unter anderem assoziiert mit Rauchen und dem Konsum bitterer Substanzen wie Kaffee. In Studien zeigen Patienten mit IPS eine geringe Neigung zu „Sensation Seeking“. Eine mögliche Erklärung liegt in der Aktivierung dopaminerger Systeme durch ein solches Verhalten – bei einer Degeneration könnte es zu geringerer Stimulation hierdurch und folglich Veränderungen im Verhalten der Patienten mit IPS kommen (EVANS et al., 2006) (NORBURY, HUSAIN, 2015).

Zunehmend wird eine dritte Hypothese vorgeschlagen, die sich erneut auf die Veränderung der Zusammensetzung des Darmmikrobioms durch Tabak- und Kaffeekonsum stützt (DERKINDEREN et al., 2014). Studien zeigen, dass eine solche Lebensweise die Zusammensetzung des Mikrobioms verändern kann. Der Konsum von Kaffee führt in Studien beispielsweise zu erhöhten Konzentrationen an Bifidobakterien (BIEDERMANN et al., 2013) (NAKAYAMA, OISHI, 2013) (JAQUET et al., 2009). Da eine antiinflammatorische Wirkung von Bifidobakterien bekannt ist (KHOKHLOVA et al., 2012), könnte eine erhöhte Konzentration dieser wiederum in einer Reduktion intestinaler Entzündungsprozesse (DERKINDEREN et al., 2014) und einer gestärkten Barrierefunktion der Mukosa im Kolon resultieren (SCHEPERJANS et al., 2015b). Es wird vermutet, dass es somit zu weniger alpha-Synuclein Ablagerungen in enterischen Neuronen kommt (DERKINDEREN et al., 2014). Im folgenden Abschnitt wird auf die vermuteten zugrundeliegenden Pathomechanismen eingegangen.

2.4 Die „Brain-Gut-Microbiota Axis“

Das ENS als neuronales Netzwerk, setzt sich aus einem submukosalen Meissner Plexus und dem myosalen Auerbach Plexus mit Wirkung u.a. auf die Darmkontraktilität zusammen (SCHEMANN, NEUNLIST, 2004). Diese Plexus werden wiederum in ihrer Aktivität unter anderem zentral vom N. vagus moduliert (BREIT et al., 2018). Dass in Form verschiedener intraluminaler Substanzen und Mechanismen Einfluss auf die Funktionalität dieser enterischer Nervenplexus und in der Folge über den N. vagus auch auf zentrale Nervenstrukturen genommen werden kann, zeigen Studien (LOMAX et al., 2005) (SUPLY et al., 2012) (DE VADDER et al., 2018) (SORET et al., 2010). Ein möglicher Einflussfaktor auf das ENS stellt beispielsweise das Mikrobiom dar (OBATA, PACHNIS, 2016). Die „Brain-Gut-Microbiota Axis“ beschreibt die wechselseitige Verbindung zwischen Darmbakterien, ENS und ZNS (CRYAN, O'MAHONY, 2011). Die Relevanz dieser Achse bei IPS stellt Gegenstand aktueller Forschung dar – die vermuteten Mechanismen werden im Folgenden dargestellt.

2.4.1 Darmmikrobiom und SCFA bei IPS

Patienten mit IPS besitzen eine veränderte Zusammensetzung der Bakterien im Dickdarm (KESHAVARZIAN et al., 2015) (SCHEPERJANS et al., 2015a) (UNGER et al., 2016) (HOPFNER et al., 2017). Bestimmte Bakterien wie *Prevotellaceae* oder das *Faecalibacterium prausnitzii* – fähig zur Synthese von SCFA – zeigen sich in Patienten mit IPS vermindert nachweisbar (UNGER et al., 2016). Die SCFA entstehen im Dickdarm bei der bakteriellen Fermentation von Ballaststoffen. Hierbei handelt es sich hauptsächlich um Acetat, Propionat und Butyrat (FLINT et al., 2015). Neben der reduzierten Konzentration an Bakterien, die SCFA produzieren, scheinen auch die Konzentrationen der SCFA bei Patienten mit IPS reduziert zu sein (UNGER et al., 2016). Eine solche Reduktion könnte vielfältige Auswirkungen haben. Den SCFA wird, wie bereits erwähnt, unter anderem eine modulatorische Funktion auf das ENS und hierüber eine beschleunigende Wirkung auf die Darmmotilität zugesprochen. Eine erniedrigte Konzentration an SCFA könnte also unter anderem verlängerte Kolon Passagezeiten und Obstipation erklären (SORET et al., 2010) (UNGER et al., 2016). Besonders Butyrat dient den Zellen im Kolon als bevorzugte Energiequelle (DONOHOE et al., 2011) und ist beteiligt an der Aufrechterhaltung der Funktionalität der Mukosa, ihrer immunologischen Antwort sowie der Aktivität des enterischen Nervensystems (SORET et al., 2010).

Die Relevanz der „Brain-Gut-Microbiota Axis“ (MULAK, BONAZ, 2015) wird nochmals klar, wenn man sich Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien verdeutlicht. In einem Experiment wurden bei alpha-Synuclein überexprimierenden Mäusen Stuhltransplantationen

durchgeführt. Die Versuchstiere, denen Fäzes von Patienten mit IPS transplantiert wurde, litten unter ausgeprägteren Symptomen als Mäuse, die mit Stuhl gesunder Kontrollen kolonisiert wurden (SAMPSON et al., 2016). In einem weiteren Versuch wurde Ratten intrazäkal Butyrat appliziert. Dies führte zu einem Anstieg cholinergenter enterischer Neurone und zu einem prokinetischen Effekt auf das Kolon (ANNISON et al., 2003). Zudem besserten sich in einem, durch das Toxin Rotenon induzierten, Drosophila-IPS-Modell motorische Beeinträchtigungen unter dem Einfluss von Natrium-Butyrat (ST LAURENT et al., 2013). Eine kurzfristige Aktivierung des Parasympathikus könnte die Beobachtungen erklären, jedoch gibt es Hinweise darauf, dass Butyrat auch auf Dauer über Genregulation diese Effekte ausüben kann. (SORET et al., 2010).

2.4.2 Intestinale Inflammation bei IPS

Zudem konnte bei Patienten mit IPS ein Vorkommen intestinaler Entzündungsprozesse festgestellt werden (DEVOS et al., 2013). Auch hier wird vermutet, dass die veränderte Zusammensetzung der Darmbakterien pathophysiologisch mitverantwortlich ist – proinflammatorische Bakterien sind bei Patienten mit IPS gehäuft nachweisbar (SCHEPERJANS et al., 2015a) (UNGER et al., 2016). Interessanterweise schreibt ein Großteil der Studien auch den SCFA eine anti-inflammatorische Wirkung zu (MULAK, 2018).

Die Entzündung des Darms lässt sich zum einen durch erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine darstellen (DEVOS et al., 2013). Zum anderen werden in Patienten mit IPS neutrophile Granulozyten in überdurchschnittlichem Maße aktiviert, was erhöhte Calprotectin Konzentrationen bewirkt. Calprotectin ist ein sensitiver Marker, der bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (engl. inflammatory bowel diseases, IBD) bestimmt wird und das Maß der Inflammation widerspiegelt (SCHWIERTZ et al., 2018). Darüber hinaus scheint es weitere Gemeinsamkeiten zwischen IBD und IPS zu geben. In groß angelegten Studien fand man heraus, dass Patienten, die an einer IBD erkrankt sind, eine höhere Inzidenz an IPS Erkrankungen aufweisen (LIN et al., 2016) (PETER et al., 2018). Werden Patienten mit IBD immunmodulierend mit TNF-alpha Inhibitoren therapiert, weisen sie eine geringere Rate an IPS auf (PETER et al., 2018). Auch gibt es Hinweise auf einen gemeinsamen genetischen Ursprung beider Erkrankungen (BECKER et al., 2018). All dies legt nahe, dass eine chronische intestinale Entzündungsaktivität ein IPS begünstigen könnte. Man vermutet, dass durch eine Dysbalance des Darmmikrobioms oxidativer Stress generiert wird, der wiederum in einer vermehrten Durchlässigkeit der Epithelschicht des Intestinums resultiert (SALAT-FOIX et al., 2012) (HASEGAWA et al., 2015) (LOMBARDI et al., 2018). Diese Hyperpermeabilität könnte das ENS schlussendlich exponierter und anfälliger für mögliche

intraluminale Pathogene und Entzündungsprozesse machen (FORSYTH et al., 2011) (CLAIREMBAULT et al., 2015).

2.4.3 Fazit

Zusammenfassend lässt sich aus all diesen Beobachtungen ableiten, dass die veränderte bakterielle Besiedlung des Darms und bakterielle Metaboliten (wie SCFA) sowie die intestinale Inflammation bei Patienten mit IPS von pathophysiologischer Bedeutung sein könnten. Hiermit in Zusammenhang steht auch die häufig veränderte gastrointestinale Motilität. Die Ursache-Wirkungsbeziehung zwischen den genannten Faktoren ist bislang nicht abschließend geklärt.

2.5 Die RESISTA-PD Studie

Bei der RESISTA-PD Studie handelt es sich um eine monozentrische prospektive Interventionsstudie. RESISTA-PD untersucht den Effekt einer standardisierten Gabe resistenter Stärke (10 Gramm täglich) über einen Zeitraum von acht Wochen auf Symptomatik, Darmmikrobiom, SCFA und den Entzündungsmarker Calprotectin im Stuhl bei Patienten mit IPS. Neben einem Kontroll-Arm mit einem gesunden Kontrollkollektiv, das ebenfalls resistente Stärke erhielt, wurden in einem weiteren Kontroll-Arm, der Grundlage der vorliegenden Arbeit ist, die Effekte einer Ernährungsberatung bei Patienten mit IPS untersucht. Die Probanden dieses Studienarms wurden in Bezug auf eine ausgewogene, ballaststoffreiche Ernährung beraten. Hintergrund für die Intervention im Haupt-Interventions-Arm der Studie ist, dass resistente Stärke unter anderem eine fördernde Wirkung auf die gastrointestinale Motilität zugeschrieben wird (PATTEN et al., 2015). Als Ballaststoff gelangt resistente Stärke unverdaut ins Kolon und kann dort von bestimmten Bakterien fermentiert werden. Als Stoffwechselprodukt entstehen hierbei SCFA (BAXTER et al., 2019) (MCORIST et al., 2011) (SCHWIERTZ et al., 2002). Die tägliche Ballaststoffzufuhr liegt bei den meisten Menschen deutlich unter der empfohlenen Menge (NUGENT, 2005). Eine ausreichende Zufuhr von Ballaststoffen könnte den Bakterien, die resistente Stärke verwerten und SCFA produzieren, einen Überlebensvorteil bieten (SINGH et al., 2014). Würde so die Konzentration SCFA erhöht, könnte dies positive Auswirkungen auf gastrointestinale Beschwerden haben (SORET et al., 2010).

2.6 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht den Effekt einer Ernährungsberatung auf (nicht-motorische) Symptome bei IPS sowie den Effekt einer Ernährungsberatung auf die Konzentration von SCFA im Stuhl und die Konzentration des Entzündungsmarkers Calprotectin im Stuhl. Die Arbeit ist Teil der oben beschriebenen RESISTA-PD Studie. Neben der oben genannten Hauptfragestellung sollen auch folgende Aspekte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden: Lassen sich die bereits vorliegenden Daten bzgl. der Konzentrationen der SCFA (UNGER et al., 2016) und der Konzentration des Entzündungsmarker Calprotectin (SCHWIERTZ et al., 2018) bei Patienten mit IPS an diesem unabhängigen Patientenkollektiv reproduzieren? Gelingt es durch eine Ernährungsberatung zumindest kurzfristig, das Ernährungsverhalten von Patienten mit IPS zu beeinflussen?

3 Probanden, Material und Methodik

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer größeren Studie (Effects of Resistant Starch on Bowel Habits, Fecal Short Chain Fatty Acids and Gut Microbiota in Parkinson Disease – The RESISTA-PD trial). Die RESISTA-PD Studie untersucht den Effekt einer standardisierten Gabe resistenter Stärke (10 Gramm täglich) über einen Zeitraum von acht Wochen auf (motorische und nicht-motorische) Symptome, Darmmikrobiom, kurzkettige Fettsäuren (short chain fatty acids, SCFA) und den Entzündungsmarker Calprotectin im Stuhl bei Patienten mit IPS. Neben einem Kontroll-Arm mit gesunden Kontrollpersonen, die ebenfalls resistente Stärke einnahmen, wurden in einem weiteren Kontroll-Arm die Effekte einer Ernährungsberatung bei Patienten mit IPS untersucht. Dieser Arm stellt die Grundlage der vorliegenden Arbeit dar.

3.1 Ethikantrag und Studienregistrierung

Vor Durchführung der Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes vor (Reg.Nr. 111/12). Die Studie wurde mit der Identifikationsnummer NCT02784145 auf ClinicalTrials.gov registriert. Alle Probanden wurden vor Einschluss in die Studie aufgeklärt (siehe Anhang) und willigten schriftlich in eine freiwillige Teilnahme ein.

3.2 Probandenrekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte aus ambulant und stationär behandelten Patienten der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes.

3.3 Studiendesign und Zusammensetzung des Probandenkollektivs

RESISTA-PD ist eine monozentrische prospektive Studie. Der Beobachtungszeitraum umfasste acht Wochen. In den Studien-Arm der dieser Arbeit zu Grunde liegt, wurden initial 31 Probanden eingeschlossen. Bei allen Probanden lag ein entsprechend der aktuellen Leitlinien diagnostiziertes IPS vor (POSTUMA et al., 2015). Sechs Probanden brachen die Studie vorzeitig ab. Gründe hierfür waren eine depressive Episode (ein Proband), stark beeinträchtigende motorische Symptomatik und Unfähigkeit der Stuhlprobenentnahme (ein Proband), Krankheit (ein Proband), „persönliche Probleme“ die einer Fortführung der Studie entgegenstanden (ein Proband), keine Angabe von Gründen (ein Proband). Eine Probandin musste wegen fehlender Abgabe der Stuhlproben ausgeschlossen werden, sodass 25 der ursprünglich 31 rekrutierten Probanden in die Auswertung eingingen.

3.3.1 Einschlusskriterien

- Männliche und weibliche Personen im Alter zwischen 18 und 90 Jahren
- Die Fähigkeit Ablauf und Anforderungen der Studie an die Probanden zu verstehen
- Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie nach ausführlicher Aufklärung durch einen Arzt
- Diagnose eines IPS nach den Kriterien der Movement Disorder Society (POSTUMA et al., 2015)

3.3.2 Ausschlusskriterien

- Nicht einwilligungsfähige Personen
- Akute oder chronisch aktive Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (ausgenommen Vorliegen einer chronischen Obstipation)
- Z.n. schwerer gastrointestinaler Erkrankung
- Z.n. Operationen am Gastrointestinaltrakt (ausgenommen einer Appendektomie)

3.3.3 Abbruchkriterien

Die Möglichkeit des Austritts aus der Studie war den Probanden jederzeit ohne Angabe von Gründen gegeben. Außerdem bestand das Recht, die Löschung aller erhobenen personenbezogenen Daten zu verlangen.

3.4 Durchführung der Studie

3.4.1 Ablauf

An einer Teilnahme interessierte Patienten mit IPS wurden eingehend über den wissenschaftlichen Hintergrund der Studie, den Ablauf und die rechtlichen Rahmenbedingungen wie Wegeunfallversicherung, Datenschutz, Pseudonymisierung und Freiwilligkeit aufgeklärt. Im Falle einer Einwilligung seitens der Probanden wurden die schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet und Kriterien zum Ein-/ Ausschluss erneut überprüft.

Anschließend wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Daraufhin erfolgte die Ernährungsberatung, begründet auf den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung: die „10 Regeln der DGE“ (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG E.V., 2017) wurden am DGE-Ernährungskreis® (Copyright: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., Bonn) veranschaulicht und erläutert. Zur Erleichterung der Umsetzung der

Prinzipien wurden den Probanden diese Informationen sowie eine Tabelle mit Orientierungswerten mitgegeben (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG E.V., 2020). Auch ein Probandentagebuch zur Aufzeichnung der Stuhlgewohnheiten im Studienzeitraum gaben wir im vorfrankierten Couvert mit, welches nach erfolgreichem Abschluss an uns zurückgeschickt werden sollte. Jeder Proband erhielt acht sterile Stuhlprobensets zur Mitnahme mit der Anweisung, zu Beginn, nach vier und acht Wochen jeweils zwei Sets auf postalischem Weg dem Institut für Mikroökologie in Herborn zukommen zu lassen.

Im Anschluss an die Ernährungsberatung folgte das gemeinsame Ausfüllen der Fragebögen (siehe Anhang). Bestandteil der Datenerhebung waren ein Ernährungsfragebogen (HAFTENBERGER et al., 2010), die Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) (FAHN et al., 1987), der Mini-Mental Status Test (MMST) (FOLSTEIN et al., 1975), das Beck Depressions Inventar II (BDI) (KUHNER et al., 2007), das Constipation Scoring System (CSS) (AGACHAN et al., 1996) und das Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ) (CHAUDHURI et al., 2006b).

Nach vier und acht Wochen erfolgte jeweils ein Telefonat, bei welchem die Probanden an die abzugebenden Stuhlproben erinnert und auffällige Vorkommnisse aufgezeichnet wurden. BDI, CSS und NMSQ wurden auf diesem Wege erneut erhoben, zusätzlich wurde nach vier und nach acht Wochen eine Einschätzung der Stuhlgewohnheiten in Analogie zur Clinical Global Impression Improvement Scale (aCGI) (GUY, 1976) erhoben. Des Weiteren wurde der Ernährungsfragebogen beim Abschlussgespräch acht Wochen nach Einschluss in die Studie wiederholt.

3.4.2 Anamnese, Ernährungsberatung und Fragebögen

3.4.2.1 Anamnese

Bei der Anamnese wurde besonderes Augenmerk auf gastrointestinale Beschwerden, Erkrankungen und Voroperationen am Gastrointestinaltrakt gerichtet. Potentielle Faktoren, die sich auf das Mikrobiom auswirken könnten, wie Antibiotikaeinnahmen, Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI), Probiotika oder Cortison wurden dokumentiert (MODI et al., 2014) (LABENZ, 2017) (BUTEL, 2014) (WU et al., 2018). Des Weiteren wurde eine Familienanamnese in Bezug auf neurodegenerative Erkrankungen erhoben. Auch wurde die aktuelle Einnahme der IPS- und anderer Medikation dokumentiert. Bei der telefonischen Zwischenanamnese nach vier und acht Wochen fragten wir insbesondere nach neu aufgetretenen Symptomen, Beschwerden und Änderungen der Medikation.

3.4.2.2 Ernährungsberatung

„Der Ernährungskreis der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) ist ein Beispiel für eine vollwertige Ernährung. Er teilt das reichhaltige Lebensmittelangebot in sieben Gruppen ein und erleichtert so die tägliche Lebensmittelauswahl. Die Größe der Kreissegmente verdeutlicht das Mengenverhältnis der einzelnen Lebensmittelgruppen zueinander: Je größer ein Segment des Kreises ist, desto größere Mengen sollten aus der Gruppe verzehrt werden. Lebensmittel aus kleinen Segmenten sollten dagegen sparsam verwendet werden. Für eine gesundheitsfördernde, vollwertige Ernährung wird empfohlen, Lebensmittel aus allen sieben Gruppen zu verzehren, das dargestellte Mengenverhältnis zu berücksichtigen und innerhalb der Gruppen zwischen den Lebensmitteln abzuwechseln. Auf die Wochenbilanz kommt es an. Ist die Zusammenstellung an einem Tag nicht ausgewogen, kann dies an den folgenden Tagen mit einer bewussten vollwertigen Auswahl ausgeglichen werden“ (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG E.V., 2018). Der DGE-Ernährungskreis® (Copyright: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., Bonn) wurde den Probanden der Studie vorgelegt und die zehn Regeln für eine vollwertige Ernährung der DGE (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG E.V., 2017) wurden anhand der Abbildung ausführlich erklärt. In Abbildung 3.1 ist der DGE-Ernährungskreis® abgebildet.



Abb 3.1 DGE-Ernährungskreis®, Copyright: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., Bonn.

Die zehn Regeln der DGE beinhalten (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG E.V., 2017):

1. **Lebensmittelvielfalt genießen:** Nutzen Sie die Lebensmittelvielfalt und essen Sie abwechslungsreich. Wählen Sie überwiegend pflanzliche Lebensmittel
2. **Gemüse und Obst – nimm „5 am Tag“:** Genießen Sie mindestens 3 Portionen Gemüse und 2 Portionen Obst am Tag. Zur bunten Auswahl gehören auch Hülsenfrüchte wie Linsen, Kichererbsen und Bohnen sowie (ungesalzene) Nüsse.
3. **Vollkorn wählen:** Bei Getreideprodukten wie Brot, Nudeln, Reis und Mehl ist die Vollkornvariante die beste Wahl für Ihre Gesundheit.
4. **Mit tierischen Lebensmitteln die Auswahl ergänzen:** Essen Sie Milch und Milchprodukte wie Joghurt und Käse täglich, Fisch ein- bis zweimal pro Woche. Wenn Sie Fleisch essen, dann nicht mehr als 300 bis 600 g pro Woche.
5. **Gesundheitsfördernde Fette nutzen:** Bevorzugen Sie pflanzliche Öle wie beispielsweise Rapsöl und daraus hergestellte Streichfette. Vermeiden Sie versteckte Fette. Fett steckt oft „unsichtbar“ in verarbeiteten Lebensmitteln wie Wurst, Gebäck, Süßwaren, Fast-Food und Fertigprodukten.
6. **Zucker und Salz einsparen:** Mit Zucker gesüßte Lebensmittel und Getränke sind nicht empfehlenswert. Vermeiden Sie diese möglichst und setzen Sie Zucker sparsam ein. Sparen Sie Salz und reduzieren Sie den Anteil salzreicher Lebensmittel. Würzen Sie kreativ mit Kräutern und Gewürzen.
7. **Am besten Wasser trinken:** Trinken Sie rund 1,5 Liter jeden Tag. Am besten Wasser oder andere kalorienfreie Getränke wie ungesüßten Tee. Zuckergesüßte und alkoholische Getränke sind nicht empfehlenswert.
8. **Schonend zubereiten:** Garen Sie Lebensmittel so lange wie nötig und so kurz wie möglich, mit wenig Wasser und wenig Fett. Vermeiden Sie beim Braten, Grillen, Backen und Frittieren das Verbrennen von Lebensmitteln.
9. **Achtsam essen und genießen:** Gönnen Sie sich eine Pause für Ihre Mahlzeiten und lassen Sie sich Zeit beim Essen.
10. **Auf das Gewicht achten und in Bewegung bleiben:** vollwertige Ernährung und körperliche Aktivität gehören zusammen. Dabei ist nicht nur regelmäßiger Sport hilfreich, sondern auch ein aktiver Alltag, indem Sie z. B. öfter zu Fuß gehen oder Fahrrad fahren.

„Basierend auf der Darstellung des DGE-Ernährungskreises können **beispielhafte Mengen** für die einzelnen Lebensmittelgruppen abgeleitet werden. Diese Orientierungswerte beruhen auf Musterspeiseplänen, mit denen die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr erreicht werden. Sie sind nicht dazu da, auf das Gramm genau erreicht zu werden. Es bleibt Spielraum für

individuelle Anpassungen“ (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG E.V., 2018). Tabelle 3.2 zeigt die Übersicht mit Orientierungswerten, welche den Probanden gemeinsam mit den „10 Regeln der DGE“ ausgedruckt mitgegeben wurde, um ihnen die Vorstellung von den nötigen aufzunehmenden Mengen zu erleichtern (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG E.V., 2020).

Lebensmittel	Orientierungswerte für Erwachsene
Gruppe 1: Getreide, Getreideprodukte, Kartoffeln	täglich <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4–6 Scheiben (200–300 g) Brot oder 3–5 Scheiben (150–250 g) Brot und 50–60 g Getreideflocken und ▪ 1 Portion (200–250 g) Kartoffeln (gegart) oder 1 Portion (200–250 g) Nudeln (gegart) oder 1 Portion (150–180 g) Reis (gegart) Wählen Sie Vollkornprodukte.
Gruppe 2: Gemüse und Salat	täglich <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 3 Portionen (400 g) Gemüse 300 g gegartes Gemüse und 100 g Rohkost/Salat oder 200 g gegartes Gemüse und 200 g Rohkost/Salat Essen Sie sowohl gegartes, als auch rohes Gemüse und Salat. Hülsenfrüchte sind eine gute Eiweißquelle.
Gruppe 3: Obst	täglich <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 2 Portionen (250 g) Obst Essen Sie Obst, wenn möglich, mit Schale und frisch. 25 g Nüsse können eine Portion Obst ersetzen.
Gruppe 4: Milch und Milchprodukte	täglich <ul style="list-style-type: none"> ▪ 200–250 g Milch und Milchprodukte und ▪ 2 Scheiben (50–60 g) Käse Wenn Sie auf Ihre Kalorienzufuhr achten wollen, wählen Sie die fettarmen Varianten.
Gruppe 5: Fleisch, Wurst, Fisch und Eier	wöchentlich <ul style="list-style-type: none"> ▪ bis zu 300–600 g fettarmes Fleisch und fettarme Wurst und ▪ 1 Portion (80–150 g) Seefisch (wie Kabeljau oder Rotbarsch) und ▪ 1 Portion (70 g) fettreichen Seefisch (wie Lachs, Makrele oder Hering) und ▪ bis zu 3 Eier
Gruppe 6: Öle und Fette	täglich <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10–15 g Öl (z. B. Raps-, Walnuss- oder Sojaöl) und

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 15–30 g Margarine oder Butter Bevorzugen Sie pflanzliche Öle und Fette.
Gruppe 7:	täglich
Getränke	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rund 1,5 Liter Wasser oder ungesüßten Tee Bevorzugen Sie energiefreie/-arme Getränke.

Tab. 3.1 Orientierungswerte der DGE (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG E.V., 2020)

3.4.2.3 Ernährungsfragebogen

Dieser Food Frequency Questionnaire (FFQ) wurde für die nationale Längsschnittstudie zum Ernährungsverhalten in Deutschland „NEMONIT“ als Teil der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland – DEGS“ des Robert Koch Instituts entwickelt. In ihm werden Angaben zu Häufigkeit und Menge des Konsums von 53 Lebensmittelgruppen gemacht. Mögliche Häufigkeitsangaben waren hierbei: ein Mal im Monat, zwei bis drei Mal im Monat, ein bis zwei Mal pro Woche, drei bis vier Mal pro Woche, fünf bis sechs Mal pro Woche, ein Mal am Tag, zwei Mal am Tag, drei Mal am Tag, vier bis fünf Mal am Tag, Öfter als fünf Mal am Tag. Mengenangaben konnten in vorgegebenen Kategorien mit im Alltag üblichen Behältnissen wie Gläsern, Schalen, Löffelgrößen etc. angegeben werden. Zur Veranschaulichung und Vereinheitlichung der geschätzten Mengen wurden bei 33 Lebensmittelgruppen zusätzlich Bilder abgedruckt. Des Weiteren wurden Kochgewohnheiten thematisiert (HAFTENBERGER et al., 2010). Aus den Angaben ermittelten wir die durchschnittlich konsumierten mittleren Tagesmengen der erfragten Lebensmittel. Dies geschah durch Anwenden der Formel $\text{Portionsmenge} * \text{Verzehrshäufigkeit} / 28$ (siehe Anhang).

3.4.2.4 Analyse der mittleren Tagesmengen des Ernährungsfragebogens

In Anlehnung an die Prinzipien der DGE (siehe 3.4.2.2) entwickelten wir ein Konzept zur Analyse der ausgerechneten mittleren Tagesmengen der Probanden, mit dem Hintergrund die bei Baseline und nach acht Wochen ausgefüllten Ernährungsfragebögen vergleichend betrachten zu können, um so eine Aussage über die Ernährungsgewohnheiten bei Einschluss in die Studie und über den Erfolg der Ernährungsberatung zu treffen. Die Höchstpunktzahl beträgt 17 Punkte und entspricht einer in Anlehnung an die genannten Empfehlungen optimalen Ernährung, geringere Werten sprechen für eine zunehmende Abweichung von den empfohlenen Prinzipien. Durch Gegenüberstellen der ermittelten Punktzahlen der einzelnen

Probanden bei Baseline und nach acht Wochen wurde festgelegt, ob die Ernährung als gleichwertig oder bei Erreichen höherer Punktzahlen als ausgewogener und besser an die Empfehlungen angepasst bzw. bei Erreichen einer geringeren Punktzahl als weniger ausgewogenen und den Empfehlungen entsprechend eingeteilt werden konnte. Abbildung 3.4 stellt das Konzept dar.

Analyse der mittleren Tagesmengen

1. Min. *1,5 Liter* energiearme Getränke pro Tag (Getränke kalorienreduziert, Wasser, Kaffee, Tee)
2. Kein Konsum gezuckerter Getränke (Fruchtsaft, zuckerhaltige Getränke, Bier alkoholfrei)
3. Alkoholkonsum <10g Frauen, <20g Männer (Bier, Wein/Sekt/Obstwein, Cocktails, Schnaps)
4. Brot *200 - 300 g* (Vollkornbrot, Mischbrot, Weißbrot) **oder** *150 - 250 g* **und** *50 - 60 g* Getreideflocken (Müsli) täglich
5. Brot etwa zur Hälfte Vollkorn
6. Kartoffeln *200 - 250 g* **oder** Nudeln *200 - 250 g* **oder** Reis *150 - 180 g* täglich
7. Gemüse min. *400 g* täglich (Gemüse roh, Hülsenfrüchte, Gemüse gegart)
8. Obst min. *250 g* täglich (Obst, Obst gegart)
9. Milchprodukte min. *250 g* täglich (Milch, Frischkäse, Käse, Quark/Joghurt/Dickmilch)
10. Milchprodukte etwa zur Hälfte fettarm
11. Fisch *1 – 2 Mal (120 – 240g)* wöchentlich (Fisch kalt, Fisch warm)
12. Fleisch und Wurst nicht mehr als *300 - 600 g* wöchentlich (Geflügel, Fleisch in Hamburger/Döner, Bratwurst/Currywurst, Fleisch, Wurst, Schinken)
13. Fleisch etwa zur Hälfte fettarm
14. Bis zu 3 Eier (*180g*) wöchentlich
15. Ausschließlich pflanzliche Fette zur Zubereitung
16. Fast Food weniger als *200 g* wöchentlich (Pommes, Pizza, Kartoffelchips)
17. Zucker pur (Zucker im Tee, Zucker im Kaffee) und stark gezuckerte Produkte (Cornflakes gezuckert, Honig/Marmelade, Nuss-Nougatcreme, Süße Backwaren, Kekse, Schokolade, Süßigkeiten, Eis) unter *50 g*

Berechnung der Punktzahl: pro erfüllte Vorgabe (1 – 17) wird ein Punkt gezählt. Die Punktzahl wird aus der Addition der einzelnen Punkte ermittelt, somit liegt die erreichbare Minimalpunktzahl bei 0 und die mögliche Maximalpunktzahl bei 17 Punkten.

Abb. 3.2 Analyse der mittleren Tagesmengen

3.4.2.5 Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

Die UPDRS Skala (FAHN et al., 1987) erfasst verschiedene Aspekte des IPS und setzt sich aus folgenden vier Bestandteilen zusammen:

- I. Kognitive Funktion, Verhalten und Stimmung (max. 16 Punkte)
- II. Aktivitäten des täglichen Lebens (max. 52 Punkte)
- III. Motorische Untersuchung (max. 108 Punkte)

IV. Komplikationen der Behandlung (max. 23 Punkte)

Ein Maximum von 199 bedeutet größtmögliche Beeinträchtigung, ein Score von null ist mit keinerlei Einschränkung durch ein IPS gleichzusetzen. Verschiedene Langzeitstudien konnten zeigen, dass die Punktzahl mit dem zeitlichen Verlauf der Erkrankung ansteigt und auf die symptomatische Therapie anspricht. Der UPDRS ist ein in Kliniken und in der wissenschaftlichen Forschung häufig angewandter Fragebogen (GOETZ et al., 2003).

3.4.2.6 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der MMST erfasst die kognitive Leistungsfähigkeit. Um Kooperativität zu fördern, wurde der MMST ohne Zeitlimit konzipiert. Im ersten der zwei Bereiche des Fragebogens werden anhand von verbalen Antworten kognitive Fähigkeiten in den Kategorien Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechenfertigkeit und Erinnerungsfähigkeit überprüft. Jede erfolgreich bewältigte Aufgabe ergibt einen Punkt, wobei eine Punktzahl von 21 erreicht werden kann. Sprache ist Kernaspekt des zweiten Teils, hier soll der Patient Objekte benennen, einen Satz nachsprechen, Kommandos befolgen, einen vollständigen Satz schreiben und schließlich zwei sich überlappende Fünfecke nachzeichnen. Bei korrekter Ausführung können neun weitere Punkte erreicht werden, was sich zu einer Höchstpunktzahl von 30 im MMST addieren lässt (FOLSTEIN et al., 1975). Als eingeschränkt kognitiv leistungsfähig gilt ein Proband bei Unterschreiten des Grenzwertes, der in der Regel bei 24 festgelegt wird. Dieser stellt jedoch Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen dar (CREAVIN et al., 2016).

3.4.2.7 Beck Depressions Inventar II (BDI)

Der BDI erfasst das Vorliegen und die Ausprägung von Symptomen einer Depression (BECK et al., 1961). Der BDI II, welcher in der RESISTA-PD Studie Anwendung fand, wurde 1996 aus dem ursprünglich von Aaron Beck eingeführten Fragebogen weiterentwickelt. Er besteht aus 21 nach aufsteigendem Schweregrad geordneten vierstufigen Items. Der Proband wählt aus diesen Aussagen diejenige Aussage, die für ihn für die letzten zwei Wochen am zutreffendsten erscheint. Die Antwort null ist der Abwesenheit eines Symptomes gleichzusetzen, Antwort drei beschreibt dieses in seiner maximalen Ausprägung. Die Angaben werden zu einer Gesamtpunktzahl addiert. Eingeteilt wird in eine nicht existente bis minimale (0 – 13 Punkte), milde (14 – 19 Punkte), moderate (20 – 28 Punkte) oder schwere (29-63 Punkte) Ausprägung der depressiven Symptomatik (KUHNER et al., 2007).

3.4.2.8 Constipation Scoring System (CSS)

Der CSS erfasst die Ausprägung einer möglichen Obstipation. Sieben Variablen werden auf einer Likert-Skala von null bis vier sowie eine weitere Variable von null bis zwei gewertet. Thematisiert werden Häufigkeit und benötigte Zeit der Stuhlgänge, schmerzvolle Defäkation, ein Gefühl der inkompletten Entleerung, Bauchschmerzen, Hilfestellung in Form von Laxantien oder Einläufen, erfolglose Toilettengänge und die Dauer der Obstipation. Mit einem Maximum von 30 Punkten ist die schwere Obstipation klassifiziert, das Minimum von null Punkten beschreibt Symptomfreiheit diesbezüglich (AGACHAN et al., 1996).

3.4.2.9 Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ)

Der NMSQ erfasst nicht-motorische Symptome, die bei Patienten mit IPS häufig anzutreffen sind. Der NMSQ ist ein Screening Test, der von Patienten eigenständig ausgefüllt werden kann. Er besteht aus 30 zu bejahenden oder verneinenden Items, welche inhaltlich die häufigsten nicht-motorischen Symptome bei Patienten mit IPS abdecken. Die Punktzahl erstreckt sich von null bis 30. Eine niedrige Zahl beschreibt somit ein geringes Vorliegen nicht-motorischer Symptome, wohingegen eine hohe Zahl angibt, dass eine Vielzahl dieser vorliegen (CHAUDHURI et al., 2006b).

3.4.2.10 Adapted Clinical Global Impression – Improvement Scale (aCGI)

In Analogie zum CGI erfasst der aCGI bezogen auf Stuhlgewohnheiten/Obstipation einen möglichen subjektiven Effekt der Intervention auf diese Parameter. Die Probanden wählen bei dem ursprünglich für psychiatrische Erkrankungen entwickelten CGI-I (GUY, 1976) aus sieben möglichen Abstufungen die Aussage, die am zutreffendsten eine etwaige Veränderung seit dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses über die Zeit angibt (ALLEN et al., 2013). Abbildung 3.5 stellt den verwendeten aCGI dar.

Adapted Clinical Global Impression - Improvement scale (CGI-I)
(bezogen auf die Stuhlgewohnheiten / Obstipation)

nach 4 Wochen	nach 8 Wochen
Datum:	Datum:
very much improved	very much improved
much improved	much improved
minimally improved	minimally improved
no change	no change
minimally worse	minimally worse
much worse	much worse
very much worse	very much worse

Abb. 3.3 aCGI bezogen auf Stuhlgewohnheiten/Obstipation

3.4.3 Analyse der Stuhlproben im Labor

In wissenschaftlicher Kooperation mit Herrn Prof. Dr. rer. nat. Andreas Schwiertz (Universität Giessen und Institut für Mikroökologie, Herborn) erfolgte die quantitative Analyse der SCFA und des Calprotectins aus den eingesandten Stuhlproben der Probanden. Den Probanden wurden die korrekte Entnahme der Stuhlproben anhand eines Sets und die Vorgehensweise beim Versand an das mikroökologische Institut in Herborn erklärt und die Exemplare mit nach Hause gegeben. Eine Quantifizierung der SCFA erfolgte durch Gaschromatographie (BADER et al., 2002).

Die Quantifizierung des Calprotectins erfolgte mittels des PhiCal ELISA der Immundiagnostik AG (Bensheim, Deutschland, Version K6927). Der Grenzwert für Erwachsene ist vom Hersteller mit 50 µg/g definiert (Herstellerangabe auf immundiagnostik.com aufgerufen am 23.12.2019).

3.5 Auswertung

Für den Zeitpunkt Baseline lagen Werte von 25 Probanden vor, die mit den Werten eines gesunden Kontrollkollektivs (weiterer Kontroll-Arm der RESISTA-PD Studie) verglichen wurden. Auf Grund von fehlendem Eingang einzelner Stuhlproben bei zwei Probanden nach Baseline gingen in die Auswertung des Effekts der Ernährungsberatung (Vorher-Nachher-Vergleich) lediglich die Werte von 23 Probanden ein.

Da die Probanden aufgefordert worden waren, zu jedem Zeitpunkt (Baseline, vier Wochen, acht Wochen) jeweils zwei Proben von aufeinanderfolgenden Toilettengängen einzusenden, lagen im Idealfall sechs Proben (zwei bei Baseline, zwei nach vier Wochen, zwei nach acht Wochen) vor. Für jeden Zeitpunkt wurde der Mittelwert aus den beiden erhaltenen Proben ermittelt. Ging nur eine Probe im Labor ein (bei zwei Probanden bei Baseline), wurde dieser Einzelwert statt des Mittelwerts verwendet. Gingen im Labor keine Proben für den Zeitpunkt acht Wochen ein, kam ein LOCF (last observation carried forward) Verfahren zum Einsatz, d.h. der Vorher-Nachher-Vergleich erfolgte mit dem ermittelten Wert zum Zeitpunkt nach vier Wochen (zwei Probanden). Die Nachweisgrenze für Calprotectin im Stuhl lag bei 20 µg pro Gramm Stuhl. Bei Probanden, bei denen Calprotectin unter dieser Nachweisgrenze lag, wurde ein Wert von 19 µg pro Gramm Stuhl für die statistische Analyse verwendet.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in wissenschaftlicher Kooperation mit dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (Leitung: Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil) in Zusammenarbeit mit Dipl.-Statistikerin Gudrun Wagenpfeil. Die benutzte Software für die deskriptive und explorative Statistik stellte die IBM SPSS Statistics

Version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) dar. Hierbei wurden zunächst Mittelwerte aus den zwei Werten der SCFA und des Calprotectins von Baseline und nach acht Wochen errechnet. Anschließend wurden deren Differenzen und die des BDI, CSS, NMSQ auf Normalverteilung mit dem *Shapiro-Wilk Test* überprüft. Bei Ergebnissen von $>0,2$ war von Normalverteilung, bei $<0,2$ von Nicht-Normalverteilung auszugehen. Bei allen Parametern handelte es sich um quantitative Merkmale. Zur Analyse der SCFA und des Calprotectins der Probanden und gesunden Kontrollen bei Baseline verwendeten wir den *Mann-Whitney-U Test bei unabhängigen Stichproben*, um statistische Verzerrungen durch Ausreißer zu vermeiden. Zur Ermittlung der Ergebnisse der Probanden über den Studienzeitraum wurde bei normalverteilten Parametern der *t-Test für verbundene Stichproben* angewandt. Bei Nicht-Normalverteilung verwendeten wir den *Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben*. Signifikanz wurde definiert durch einen p-Wert von $<0,05$.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt gingen Daten von 25 Patienten mit IPS als Probanden in unsere Studie ein. Für den Vergleich mit einem gesunden Kontrollkollektiv zum Zeitpunkt Baseline wurden die Daten 30 gesunder Kontrollen des zweiten Kontroll-Arms der RESISTA-PD Studie herangezogen. Im Folgenden werden einige klinische Charakteristika der 25 Probanden dargestellt.

4.1.1 Alter und Geschlecht

13 der Probanden waren männlichen, zwölf weiblichen Geschlechts. Das mediane Alter der Probanden lag bei 66 Jahren, der jüngste Proband war 47, der älteste 80 Jahre alt. Der Boxplot in Abbildung 4.1 zeigt die Altersverteilung grafisch.

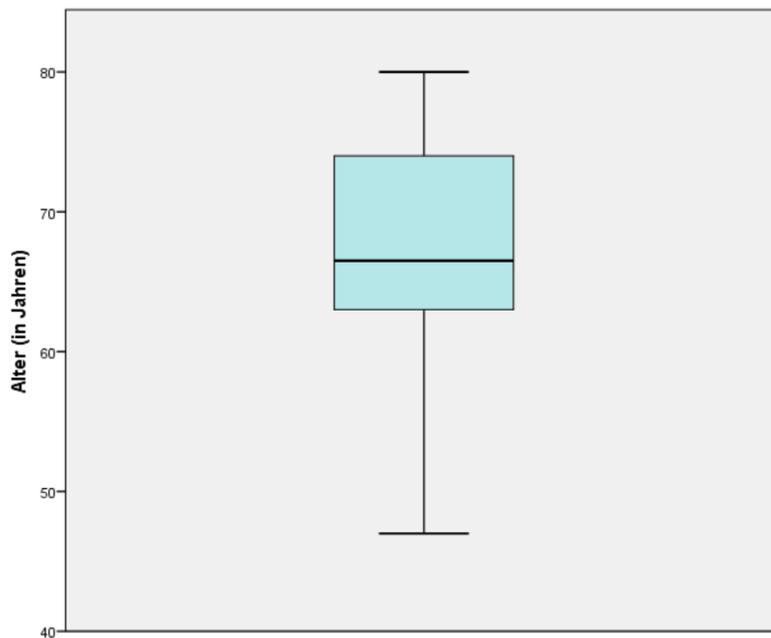


Abb. 4.1 Altersverteilung

Legende: Boxplotdiagramm mit Interquartilsabstand, Median, Minimum und Maximum. Die y-Achse beschreibt das Probandenalter in Jahren.

4.1.2 Erkrankungsdauer

Die mediane Erkrankungsdauer bei Studieneinschluss lag bei 76 Monaten (Spannweite 3 – 241 Monate) seit Diagnosestellung und bei 111 Monaten (Spannweite 22 – 265 Monate) seit Beginn erster motorischer Symptome.

4.1.3 Familienanamnese für neurodegenerative Erkrankungen

Acht der 25 Probanden berichteten über eine positive Familienanamnese (Verwandte ersten Grades) bezüglich neurodegenerativer Erkrankungen, in sieben Fällen handelte es sich hierbei ebenfalls um ein IPS, bei einer Probandin um eine nicht näher zugeordnete Demenz.

4.1.4 Zustand nach Appendektomie

Bei 13 der 25 Probanden lag ein Zustand nach Appendektomie vor.

4.1.5 Medikation

Die mediane tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis (LED) betrug 490 mg. 32% der Probanden wurden mit COMT-Inhibitoren therapiert. Zwei Probanden nahmen Domperidon als Prokinetikum zu sich. Zwei Probanden nahmen NSAID ein (Ibuprofen n=1, COX-2 Inhibitor n=1). 48% der Probanden nahmen Protonenpumpeninhibitoren (PPI) zu sich. Die Medikation ausgewählter Wirkstoffe der Probanden und Kontrollen wird aus Tabelle 4.1 ersichtlich.

	Kontrollen n = 30	Probanden n = 25
Anzahl (Personen)	n = 30	n = 25
Tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis in mg (Median, [Spannbreite])	nicht anwendbar	490 [0 - 2010]
COMT-Inhibitor	nicht anwendbar	8 von 25 Entacapon: 4 Opicapon: 3 Tolcapon: 1
Prokinetika	0 von 30	2 von 25
NSAID	1 von 30	2 von 25
PPI	2 von 30	12 von 25
Laxantien (bei Bedarf)	0 von 30	0 von 25

Tab. 4.1 Medikation Kontrollen und Probanden

Legende: in den Zeilen links sind relevante Medikamente aufgelistet, die Spalten sind aufgeteilt nach Kontrollen und Probanden.

4.1.6 Ausprägung parkinsontypischer Symptome und Kognition

Außerdem wurden die Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) und der Mini-Mental-Status-Test (MMST) bei Einschluss in die Studie erhoben. Keiner der Probanden zeigte im MMST Hinweise auf eingeschränkte kognitive Leistungen. Tabelle 4.2 zeigt einen Überblick über die Ergebnisse der Fragebögen.

	Anzahl (Probanden)	Median [Spannweite]
UPDRS Teil 1 (0 – 16 Punkte)	n = 25	1 [0 – 6]
UPDRS Teil 2 (0 – 52 Punkte)	n = 25	12 [1 – 30]
UPDRS Teil 3 (0 – 108 Punkte)	n = 25	18 [2 – 46]
UPDRS gesamt (0 – 176 Punkte)	n = 25	30 [3 – 69]
MMST (0 – 30 Punkte)	n = 25	29 [25 – 30]

Tab. 4.2 Ergebnisse UPDRS Teil 1-3 und MMST bei Baseline

Legende: in den Zeilen links sind die klinischen Tests mit kleinst- und größtmöglichem Ergebnis in Klammern aufgelistet, in den Spalten sind Anzahl, Median mit Spannweite dargestellt.

Abbildung 4.2 veranschaulicht die Ergebnisse der Teile des UPDRS der Probanden grafisch.

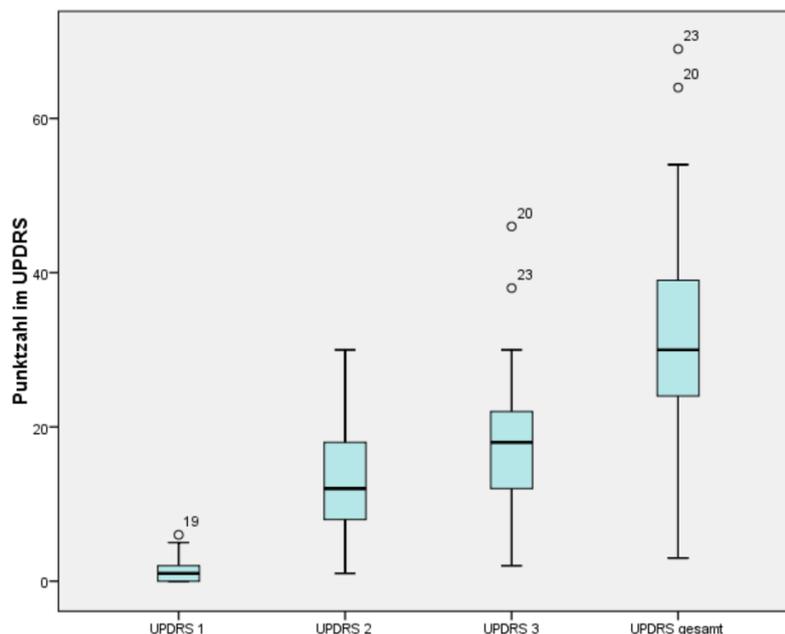


Abb. 4.2 Ergebnisse UPDRS 1-3 und gesamt bei Baseline

Legende: Boxplotdiagramm mit Interquartilsabstand, Median, Bereich ohne Ausreißer (I-I) sowie Ausreißerwerten (○). Die y-Achse zeigt die erreichte Punktzahl im UPDRS.

Die Werte des MMST sind in Abbildung 4.3 in Form eines Boxplots aufgeführt.

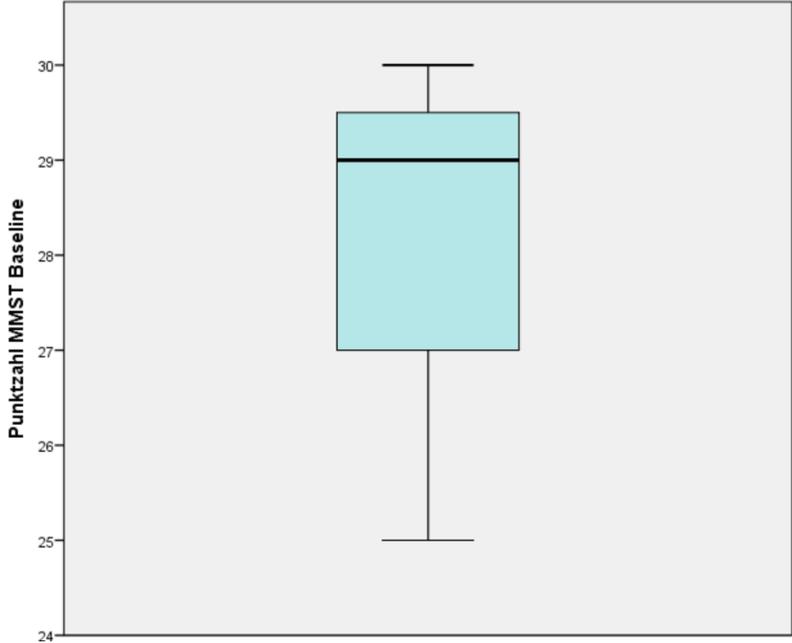


Abb. 4.3 Ergebnisse MMST bei Baseline

Legende: Boxplotdiagramm mit Interquartilsabstand, Median, Minimum, Maximum. Die y-Achse zeigt die erreichte Punktzahl im MMST.

4.2 Fragebögen

4.2.1 Ernährungsanalyse

In die Ernährungsanalyse gingen Werte von 23 Probanden ein (siehe 3.5). Insgesamt gab es neun Probanden (39%), die das Ernährungskonzept so umsetzten, dass nach acht Wochen in der Auswertung der Fragebögen veränderte Ernährungsgewohnheiten hin zu einer ballaststoffreicheren und ausgewogeneren Ernährung festgestellt werden konnten. Dies geschah durch Vergleichen der ermittelten Punktzahlen der Analyse der mittleren Tagesmengen (siehe 3.4.2.4). Bei vier Probanden (17 %) waren keine Veränderungen nachweisbar. Zehn Probanden (43%) wiesen eine Tendenz zu einer weiter von den vorgeschlagenen Empfehlungen abweichenden Ernährung nach Beendigung der Studie auf.

4.2.2 Klinische Fragebögen

Es gingen Daten von 23 Probanden ein (siehe 3.5). Beschreibend lässt sich sagen, dass sich die Werte des Beck Depressions Inventar II (BDI), des Constipation Scoring System (CSS) und des Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ) durch die Intervention über die acht Wochen nur wenig veränderten. Um Normalverteilung zu ermitteln, wurde der Shapiro-Wilk Test durchgeführt. Bei den Ergebnissen des BDI handelte es sich um normalverteilte Werte, bei NMSQ und CSS lag Nicht-Normalverteilung vor. Die p-Werte aller drei Fragebögen wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben ermittelt. Bei den Beobachtungen handelt es sich ausschließlich um statistisch nicht-signifikante Veränderungen. Tabelle 4.3 stellt die Ergebnisse der Fragebögen zum Zeitpunkt der Baseline und nach Abschluss der Studie gegenüber.

	Probanden Baseline	Probanden 8 Wochen
BDI: Mittelwert ± SD	7.6 ± 4.8	6.6 ± 3.9
Median [Spannweite]	7 [1-18]	6 [0-13]
p 0.106		
NMSQ: Mittelwert ± SD	10.5 ± 4.3	9.9 ± 4.1
Median [Spannweite]	10 [4-19]	10 [5-19]
p 0.152		
CSS: Mittelwert ± SD	2.8 ± 2.8	2.6 ± 2.9
Median [Spannweite]	2 [0-10]	2 [0-12]
p 0.674		

Tab. 4.3 Ergebnisse einiger Fragebögen bei Baseline und nach Beendigung der Studie

Legende: In den Zeilen ist der jeweilige klinische Fragebogen aufgelistet, aus den Spalten ergeben sich Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median sowie Spannweite.

4.2.2.1 Beck Depressions Inventar II (BDI)

Mittels des BDI wurden die Probanden auf das Vorliegen einer depressiven Symptomatik untersucht. Es zeigte sich eine minimale Veränderung der Werte hin zu einer geringer ausgeprägten Symptomatik, wie auch Abbildung 4.4 verdeutlicht. Bei Studieneinschluss gab es zwei Ausreißer mit jeweils 18 Punkten, was einer milden Depression entspricht. Das Minimum verringerte sich von einen auf null Punkte, das Maximum fiel auf 13 Punkte, was mit einer leicht ausgeprägten depressiven Symptomatik vereinbar ist.

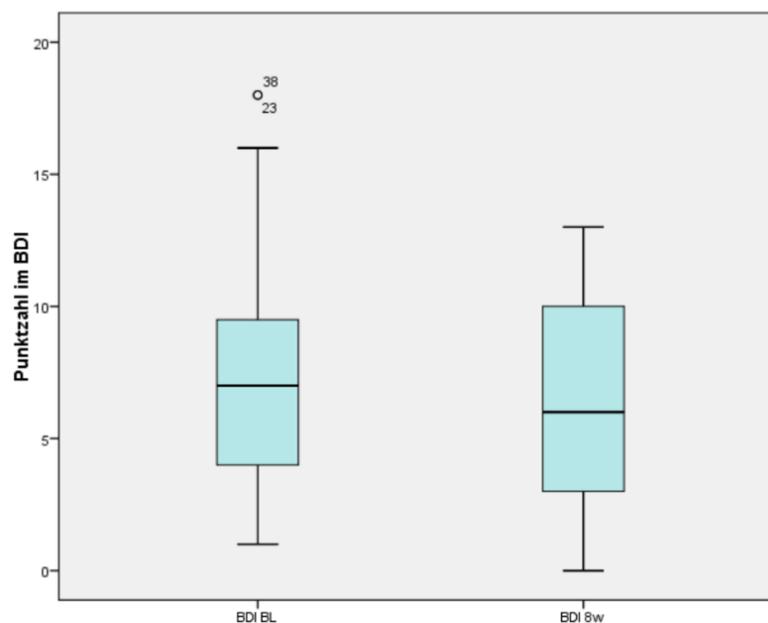


Abb. 4.4 Ergebnisse des BDI bei Baseline (BL) und nach 8 Wochen (8w)

Legende: Boxplotdiagramm mit Interquartilsabstand, Median, Bereich ohne Ausreißer (I-I) sowie Ausreißerwerten (○). Die y-Achse zeigt die Punktzahl im BDI an (0 – 63).

4.2.2.2 Constipation Scoring System (CSS)

Um die klinische Ausprägung der Obstipation zu ermitteln, wendeten wir das Constipation Scoring System (CSS) an. Die Probanden hatten bei Baseline einen niedrigen Median von zwei, der nach Abschluss der Studie auf diesem Niveau konstant blieb. Der kleinste Wert lag jeweils bei null, der Maximalwert erhöhte sich von zehn auf zwölf, wobei beide Werte als Ausreißer im Boxplot dargestellt sind. Abbildung 4.5 veranschaulicht die ermittelten Werte.

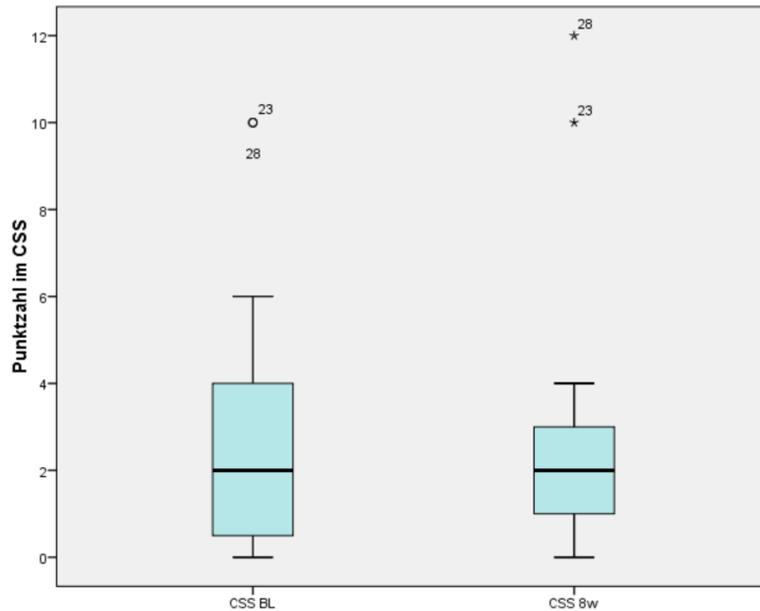


Abb. 4.5 Ergebnisse des CSS bei BL und nach 8w

Legende: Boxplotdiagramm mit Interquartilsabstand, Median, Bereich ohne Ausreißer (I-I) sowie Ausreißerwerten (o,*). Die y-Achse zeigt die Punktzahl im CSS (0 – 30) an.

4.2.2.3 Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ)

Die Probanden der Studie kamen im Median auf einen Punktwert von zehn im NMSQ, einer Skala, die verschiedene nicht-motorische Symptome erfasst. Das Minimum lag bei Baseline bei vier und nach acht Wochen bei fünf Punkten. Der Maximalwert blieb konstant bei 19 Punkten. Der Boxplot in Abbildung 4.6 verdeutlicht dies.

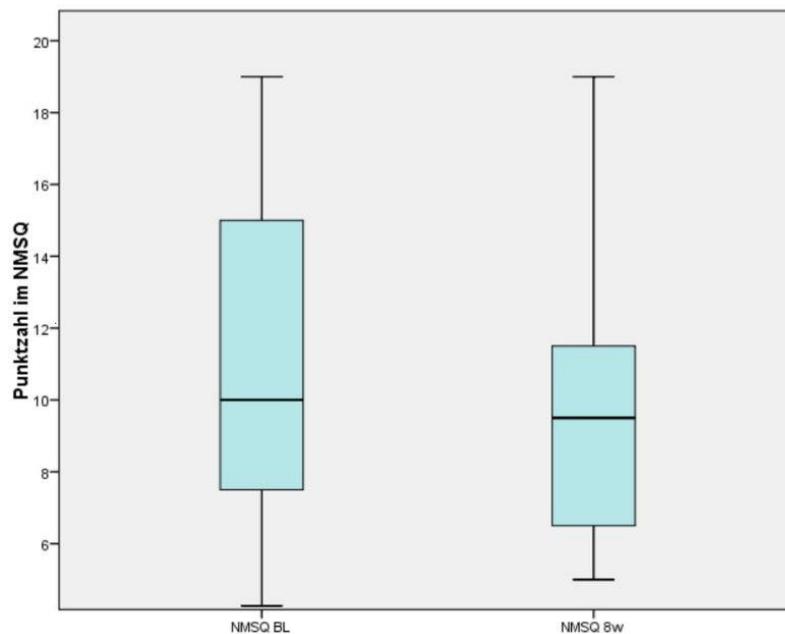


Abb. 4.6 Ergebnisse des NMSQ bei BL und nach 8w

Legende: Boxplotdiagramm mit Interquartilsabstand, Median, Minimum, Maximum. Die y-Achse zeigt die Punktzahl im NMSQ (0 – 30) an.

4.2.2.4 Adapted Clinical Global Impression – Improvement Scale (aCGI)

In Analogie zur Clinical Global Impression - Improvement Scale bezogen wir diesen auf die Obstipationssymptomatik. Die Probanden konnten in sieben Abstufungen angeben, ob und wie sehr sich die Beschwerden über den Studienzeitraum verändert hatten. Tabelle 4.4 zeigt, dass bei elf der 23 Probanden eine Veränderung hin zum Positiven stattfand. Diese fiel bei neun Probanden minimal, bei einem Probanden deutlich und bei einem weiteren Probanden sehr deutlich aus. Bei den restlichen 57% kam es zu keinerlei Veränderungen.

		Anzahl (Probanden)	Anzahl (in Prozent)
aCGI 8w	minimale Verbesserung	8	35%
	deutliche Verbesserung	1	4%
	sehr deutliche Verbesserung	1	4%
	keine Veränderung	13	57%

Tab. 4.4 Ergebnisse des aCGI nach 8w

Legende: in den Zeilen sind die angegebenen Antworten im aCGI aufgelistet, in den Spalten lassen sich Anzahl und Anzahl in Prozent ablesen.

4.3 Short chain fatty acids (SCFA)

4.3.1 SCFA bei Baseline

Die Ergebnisse der Ausgangswerte der SCFA der 25 Probanden wurden denen der gesunden 30 Kontrollen des zweiten Kontroll-Arms der RESISTA-PD Studie gegenübergestellt. Bei Nicht-Normalverteilung aller SCFA wurde für die statistische Analyse der Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben verwendet. Es zeigt sich, dass die Konzentrationsunterschiede der Ausgangswerte der SCFA der Probanden und Kontrollen bei Baseline nicht-signifikant waren. Tabelle 4.5 führt die einzelnen Werte auf.

	Kontrollen Baseline	Probanden Baseline
Butyrat (mmol/g) Mittelwert ± SD Median [Spannweite]	0.59 ± 0.52	0.44 ± 0.39
	0.46 [0.04-2.10]	0.29 [0.05-1.44]
	p 0,283	
Butyrat (%) Mittelwert ± SD Median [Spannweite]	12.8 ± 5.2	11.7 ± 3.3
	12.8 [4.5-21.1]	11.3 [3.9-18.8]
	p 0,370	
Acetat (mmol/g) Mittelwert ± SD Median [Spannweite]	2.63 ± 1.69	3.48 ± 6.90
	1.99 [0.57-6.78]	2.17 [0.24-36.0]
	p 0,554	
Propionat (mmol/g) Mittelwert ± SD Median [Spannweite]	0.58 ± 0.38	0.56 ± 0.37
	0.48 [0.08-1.50]	0.53 [0.11-1.66]
	p 0,899	
Valerat (mmol/g) Mittelwert ± SD Median [Spannweite]	0.08 ± 0.06	0.1 ± 0.07
	0.06 [0.02-0.26]	0.11 [0.01-0.35]
	p 0,173	
iButyrat (mmol/g) Mittelwert ± SD Median [Spannweite]	0.06 ± 0.04	0.07 ± 0.05
	0.05 [0.02-0.19]	0.07 [0.01-0.24]
	p 0,588	

iValerat (mmol/g)	0.07 ± 0.05	0.08 ± 0.06
Mittelwert ± SD		
Median [Spannweite]	0.06 [0.00-0.20]	0.06 [0.00-0.26]
	p 0,800	

Tab. 4.5 Ergebnisse SCFA Baseline

Legende: in den Zeilen links sind die jeweiligen SCFA aufgelistet. Die Spalten zeigen Mittelwert, Standardabweichung, Median mit Spannweite der einzelnen SCFA der Kontrollen und Probanden bei Baseline. Bei der dargestellten Konzentration handelt es sich um die Einheit mmol/g.

4.3.2 SCFA im Studienzeitraum

In den Vorher-Nachher-Vergleich der SCFA Konzentrationen über den Zeitraum von acht Wochen gingen die Konzentration der Stuhlproben von 23 Probanden ein (siehe 3.5). Die SCFA Konzentrationen waren überwiegend nicht-normalverteilt, es wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur statistischen Analyse verwendet. Bei den Veränderungen in den SCFA der Probanden über den Studienzeitraum handelt es sich ausschließlich um nicht-signifikante Veränderungen. Tabelle 4.6 zeigt einen Überblick.

	Probanden Baseline	Probanden 8 Wochen
Butyrat (mmol/g)	0.44 ± 0.39	0.53 ± 0.56
Mittelwert ± SD		
Median [Spannweite]	0.29 [0.05-1.44]	0.27 [0.06-2.38]
	p 0.426	
Butyrat (%)	11.7 ± 3.3	10.6 ± 5.1
Mittelwert ± SD		
Median [Spannweite]	11.3 [3.9-18.8]	10.3 [2.1-20.6]
	p 0.685	
Acetat (mmol/g)	3.48 ± 6.90	6.66 ± 1.90
Mittelwert ± SD		
Median [Spannweite]	2.17 [0.24-36.0]	2.04 [0.65-7.66]
	p 0.685	
Propionat (mmol/g)	0.56 ± 0.37	0.68 ± 0.56
Mittelwert ± SD		
Median [Spannweite]	0.53 [0.11-1.66]	0.48 [0.18-1.94]
	0.445	
Valerat (mmol/g)	0.1 ± 0.07	0.13 ± 0.16
Mittelwert ± SD		
Median [Spannweite]	0.11 [0.01-0.35]	0.07 [0.01-0.66]

	p 0.733	
iButyrat (mmol/g) Mittelwert ± SD Median [Spannweite]	0.07 ± 0.05	0.09 ± 0.11
	0.07 [0.01-0.24]	0.05 [0.01-0.45]
	p 0.501	
iValerat (mmol/g) Mittelwert ± SD Median [Spannweite]	0.08 ± 0.06	0.08 ± 0.09
	0.06 [0.00-0.26]	0.04 [0.01-0.39]
	p 0.537	

Tab. 4.6 Ergebnisse SCFA Studienzeitraum

Legende: in den Zeilen links sind die jeweiligen SCFA aufgelistet. Die Spalten zeigen Mittelwert, Standardabweichung, Median mit Spannweite der einzelnen SCFA der Probanden bei Baseline und nach acht Wochen. Bei der dargestellten Konzentration handelt es sich um die Einheit mmol/g.

4.3.3 Grafische Darstellung

Im Folgenden erfolgt die grafische Darstellung der Ergebnisse der 23 Probanden und 30 Kontrollen in Form von Boxplots.

Butyrat

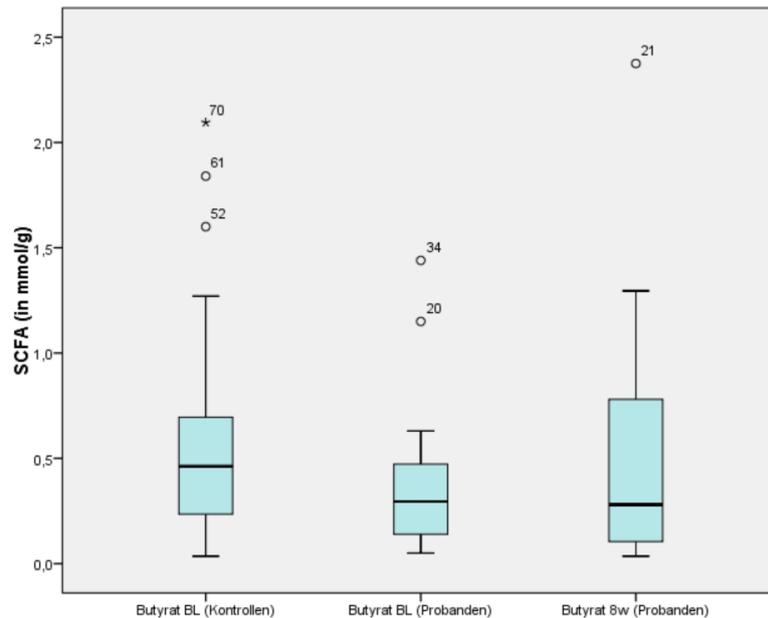


Abb. 4.7 Ergebnisse Butyrat

Legende: Boxplotdiagramm mit Interquartilsabstand, Median, Bereich ohne Ausreißer (I-I) sowie Ausreißerwerten (○). Die y-Achse zeigt die Konzentration der SCFA in mmol/g. Analysiert wurden Kontrollen und Probanden bei Baseline (BL) sowie Probanden nach acht Wochen (8w).

Acetat

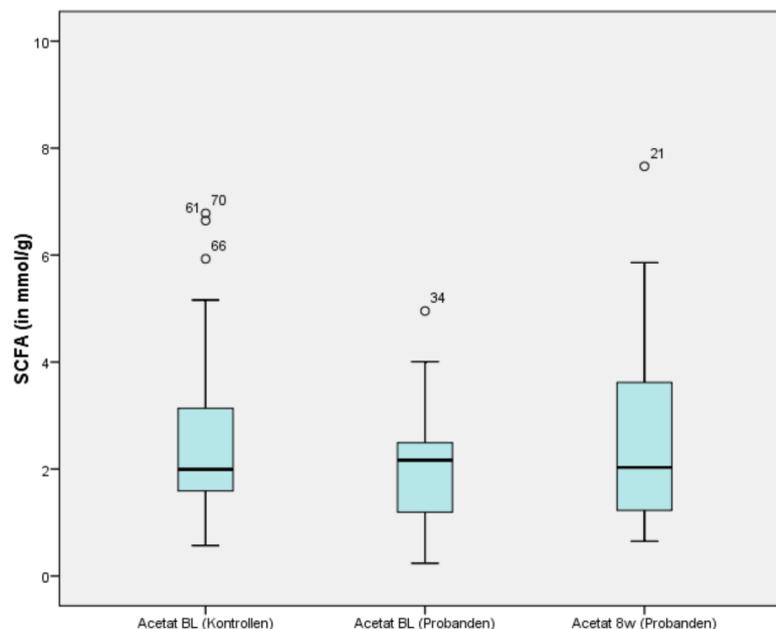


Abb. 4.8 Ergebnisse Acetat

Legende: Boxplotdiagramm mit Interquartilsabstand, Median, Bereich ohne Ausreißer (I-I) sowie Ausreißerwerten (○). Nicht dargestellt ist ein weiterer Ausreißerwert bei Acetat BL Probanden bei 36 mmol/g. Die y-Achse zeigt die Konzentration der SCFA in mmol/g. Analysiert wurden Kontrollen und Probanden bei Baseline (BL) sowie Probanden nach 8 Wochen (8w).

Propionat

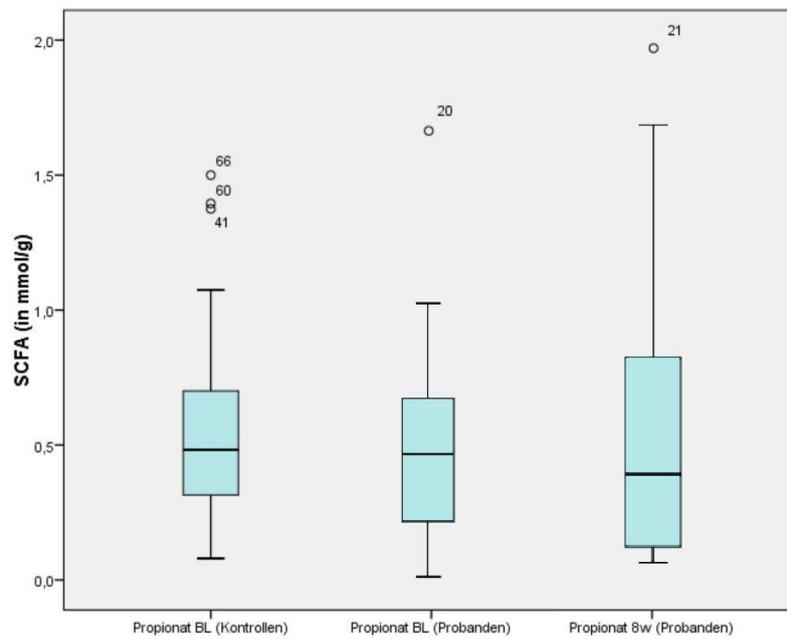


Abb. 4.9 Ergebnisse Propionat

Legende: Boxplotdiagramm mit Interquartilsabstand, Median, Bereich ohne Ausreißer (I-I) sowie Ausreißerwerten (○). Die y-Achse zeigt die Konzentration der SCFA in mmol/g. Analysiert wurden Kontrollen und Probanden bei Baseline (BL) sowie Probanden nach 8 Wochen (8w).

Valerat

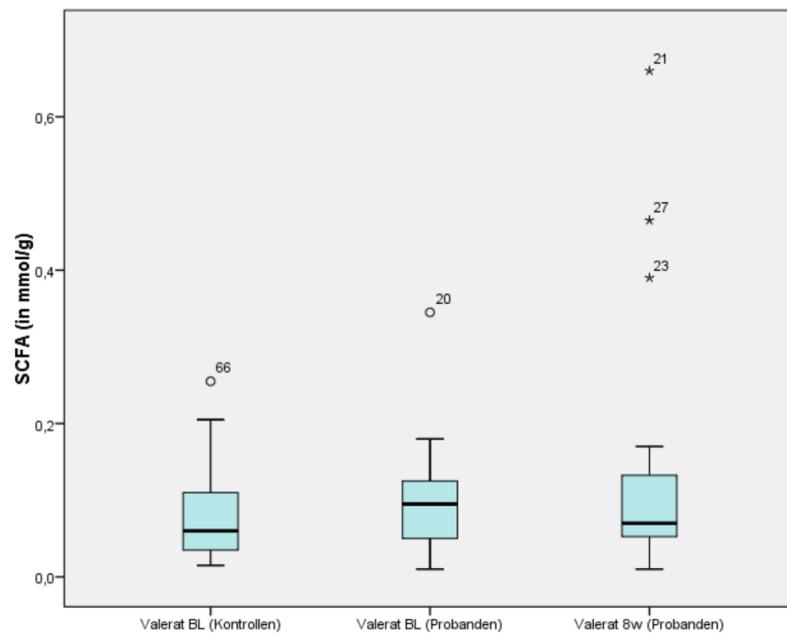


Abb. 4.10 Ergebnisse Valerat

Legende: Boxplotdiagramm mit Interquartilsabstand, Median, Bereich ohne Ausreißer (I-I) sowie Ausreißerwerten (○, *). Die y-Achse zeigt die Konzentration der SCFA in mmol/g. Analysiert wurden Kontrollen und Probanden bei Baseline (BL) sowie Probanden nach 8 Wochen (8w).

iButyrat

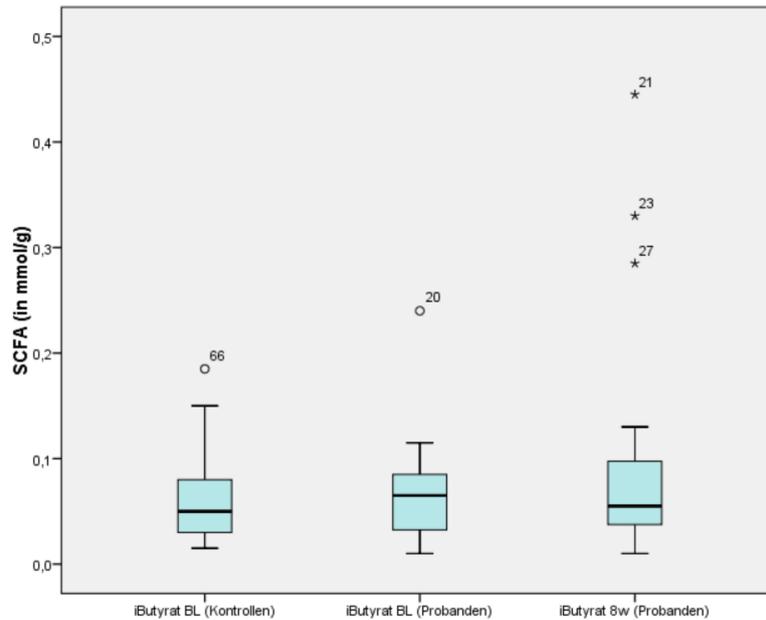


Abb. 4.11 Ergebnisse iButyrat

Legende: Boxplotdiagramm mit Interquartilsabstand, Median, Bereich ohne Ausreißer (I-I) sowie Ausreißerwerten (○, *). Die y-Achse zeigt die Konzentration der SCFA in mmol/g. Analysiert wurden Kontrollen und Probanden bei Baseline (BL) sowie Probanden nach 8 Wochen (8w).

iValerat

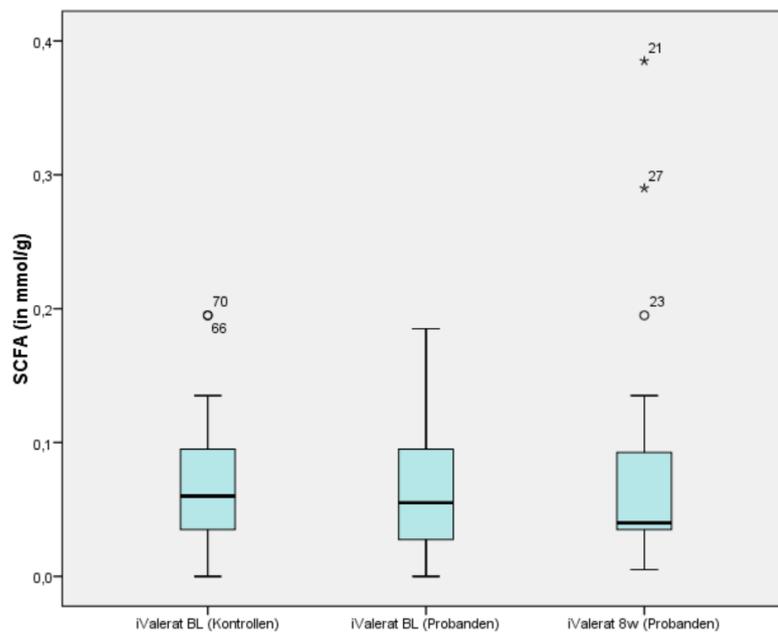


Abb. 4.12 Ergebnisse iValerat

Legende: Boxplotdiagramm mit Interquartilsabstand, Median, Bereich ohne Ausreißer (I-I) sowie Ausreißerwerten (○, *). Die y-Achse zeigt die Konzentration der SCFA in mmol/g. Analysiert wurden Kontrollen und Probanden bei Baseline (BL) sowie Probanden nach 8 Wochen (8w).

4.4 Calprotectin

4.4.1 Calprotectin bei Baseline

Bei 48% (zwölf von 25) der Probanden lag die Konzentration über dem Normwert bei Erwachsenen von 50 µg/g. In der Kontrollgruppe wiesen lediglich 10% (drei von 30) erhöhte Werte auf. In der statistischen Analyse wurde anhand des Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben ermittelt, dass die Calprotectin Konzentrationen der Probanden verglichen zu den Kontrollen signifikant erhöht waren (46 µg/g [19-219] (Probanden), 19 µg/g [19-69] (Kontrollen), $p < 0.001$). Die Tabelle 4.7 zeigt die Ergebnisse der Ausgangswerte des Calprotectins der 25 Probanden verglichen zu den 30 Kontrollen des zweiten Kontroll-Arms der RESISTA-PD Studie.

	Kontrollen Baseline	Probanden Baseline
Calprotectin (µg/g)	25.9 ± 14.3	65.6 ± 58.9
Mittelwert ± SD	19 [19-69]	46 [19-219]
Median [Spannweite]	<u>p 0.000</u>	

Tab. 4.7 Ergebnisse Calprotectin Baseline

Legende: in der Zeile sind die Calprotectin Konzentrationen der Kontrollen und Probanden bei Baseline (BL) aufgelistet; in den Spalten sind Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite dargestellt. Bei der dargestellten Konzentration handelt es sich um die Einheit µg/g.

4.4.2 Calprotectin im Studienzeitraum

In die Analyse der Veränderung der Calprotectinkonzentration über den Zeitraum von acht Wochen gingen die Ergebnisse der Stuhlproben von 23 Probanden ein (siehe 3.5). Der Median der fäkalen Calprotectinkonzentration bei den Probanden verringerte sich nach acht Wochen von 46 µg/g auf 31 µg/g. Es wurde der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben angewandt, welcher ein nicht-signifikantes Ergebnis ergab. Tabelle 4.8 zeigt die Werte der Probanden im Vorher-Nachher-Vergleich.

	Probanden Baseline	Probanden 8 Wochen
Calprotectin (µg/g)	65.6 ± 58.9	56.5 ± 53.6
Mittelwert ± SD	46 [19-219]	31 [19-217]
Median [Spannweite]	p 0.481	

Tab. 4.8 Ergebnisse Calprotectin Studienzeitraum

Legende: in der Zeile links ist die Calprotectin Konzentrationen (in µg/g) dargestellt. Die Spalten geben Mittelwert, Standardabweichung, Median, und Spannweite für Probanden bei Baseline sowie nach acht Wochen an.

4.4.3 Grafische Darstellung

In Abbildung 4.13 sind die Ergebnisse der 23 Probanden und 30 Kontrollen grafisch dargestellt.

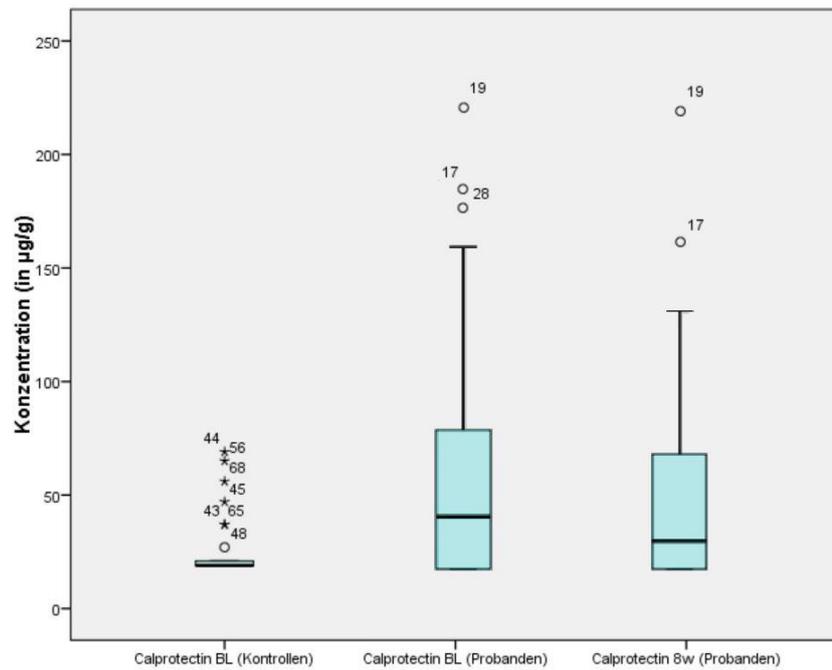


Abb. 4.13 Ergebnisse Calprotectin

Legende: Boxplotdiagramm mit Interquartilsabstand, Median, Bereich ohne Ausreißer (I-I), Ausreißerwerten (○, *). Die y-Achse zeigt die Calprotectin Konzentration in µg/g.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit als Teilprojekt der RESISTA-PD Studie untersuchte den Effekt einer Ernährungsberatung auf Symptome bei Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom (IPS) sowie den Effekt auf die Zusammensetzung und Konzentration der kurzkettigen Fettsäuren (short chain fatty acids, SCFA) und den Effekt der Intervention auf den intestinalen Entzündungsmarker Calprotectin im Stuhl. Im Folgenden werden die Hauptergebnisse zusammenfassend dargestellt.

- Neun von 23 Probanden setzten die Ratschläge aus der Ernährungsberatung so um, dass bei Abschluss der Studie eine Veränderung der Ernährungsgewohnheiten hin zu einer besseren Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) festgestellt werden konnte (siehe 3.4.2.2). Bei vier Probanden war keine Veränderung feststellbar. Bei den restlichen zehn Probanden zeigte sich zum Abschluss der Studie sogar eine Tendenz zu einer stärkeren Abweichung von den DGE Empfehlungen.
- Die mit klinischen Skalen erhobene Symptomlast (Becks Depressions Inventar II (BDI), Constipation Scoring System (CSS) und Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ)) änderte sich durch die Intervention nicht-signifikant. 43% der Probanden gaben eine Verbesserung der Obstipationssymptomatik in der Adapted Clinical Global Impression – Improvement Scale (aCGI) an.
- Die Konzentration der SCFA der Probanden verglichen zur Kontrollgruppe bei Baseline wies keine signifikanten Unterschiede auf.
- Es ergaben sich keine signifikanten Veränderungen in den Konzentrationen der SCFA durch die Intervention im Studienzeitraum.
- Bei Studienbeginn war die Calprotectin-Konzentration bei Patienten mit IPS im Stuhl verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant erhöht (46 µg/g (Probanden) verglichen zu 19 µg/g (Kontrollen), $p < 0.001$).
- Nach der acht-wöchigen Intervention ergab sich keine signifikante Änderung der Calprotectin-Konzentration bei beiden Gruppen.

5.2 Diskussion der Methoden

5.2.1 Ernährungsberatung

Ziel der Intervention war es, durch eine Ernährungsberatung das Ernährungsverhalten der Probanden hin zu einer ausgewogenen, ballaststoffreichen Ernährung zu bewegen. Die Ernährungsberatung erfolgte zu Beginn der Studie (Baseline) unter Zuhilfenahme von Darstellungen der DGE (siehe 3.4.2.2). Das Material wurde den Probanden zur Mitnahme ausgehändigt. Im Anschluss wurden die aktuellen Ernährungsgewohnheiten der Probanden anhand eines ausführlichen Fragebogens analysiert. Gemeinsam mit dem Probanden wurden Defizite aufgezeigt sowie Vorschläge zur Optimierung der Ernährung erarbeitet. Gelegentlich nahm der Lebenspartner an der Beratung teil, sodass eine Umsetzung Zuhause durch beide möglich war. Unser Ansatz beinhaltete keine konkreten Rezeptvorschläge und keine engmaschige Begleitung – die Umsetzung der Empfehlungen war den Probanden selbst überlassen, zur Unterstützung wurde wie oben beschrieben Informationsmaterial ausgehändigt. In einer Studie von Ohlsson et al. aus 2017 wurden den Probanden die Lebensmittel mit Zubereitungsanweisungen drei Mal wöchentlich nach Hause geliefert. Die Nahrungsaufnahme der Probanden war limitiert auf drei Hauptmahlzeiten und zwei Zwischenmahlzeiten, jede Mahlzeit sollte mit der Aufnahme von 100-150 Gramm Ballaststoffen beginnen. Das Frühstück musste selbst konzipiert und eine abweichende Mahlzeit pro Woche durfte konsumiert werden (OHLSSON et al., 2017). Ein solch konkretes Konzept wäre schwieriger umsetzbar gewesen. Da die Intervention Kontrollarm einer größeren Studie (RESISTA-PD) war, hätten sich durch eine engmaschigere Betreuung in Form einer regelmäßig stattfindenden Ernährungsberatung (und die damit erfolgende Zuwendung und Aufmerksamkeit) auch möglicherweise Verzerrungseffekte gegenüber den anderen Armen der Studie gegeben.

5.2.2 Fragebögen

Bei den verwendeten Fragebögen (Ernährungsfragebogen, Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), Mini-Mental-Status-Test (MMST), BDI, CSS, NMSQ, aCGI) handelt es sich um validierte Verfahren zur Datenerhebung (siehe 3.4.2 und Anhang).

Der verwendete Ernährungsfragebogen als Food Frequency Questionnaire (FFQ) basiert auf Angaben zu Häufigkeit und Menge der Aufnahme von vorgegebenen Lebensmitteln in den vorangehenden vier Wochen und soll ein repräsentatives Bild des Essverhaltens einer Person liefern. Verglichen zu anderen Methoden in der Analyse von Ernährungsmustern gilt diese Methode als sehr umfassend, preiswert und praktikabel, weswegen FFQ häufig verwendet werden. Anzumerken ist, dass die Auswahl der Lebensmittel genormt auf die durchschnittliche

Ernährung einer Bevölkerung ist, weswegen mögliche individuelle Ernährungsmuster nicht immer gut erfasst werden können (HAFTENBERGER et al., 2010).

Die Auswertung des Ernährungsfragebogens erfolgte anhand der Vorgaben der DGE. Eine endgültige Einschätzung der hierbei ausgerechneten mittleren Tagesmengen der Lebensmittel hinsichtlich einer empfohlenen Ernährung war jedoch nicht vorgegeben, weswegen wir auf Grundlage der DGE Ernährungsrichtlinien ein eigenes Tool hierfür konzipierten (siehe 3.4.2.4). Kritisch anzumerken ist, dass es sich nicht um ein bereits validiertes System in der Forschung handelt, somit könnte die Aussagekraft eingeschränkt sein. In Studien zur Ernährungsanalyse werden verschiedene Fragebögen verwendet, um Essverhalten zu objektivieren. Eine weitere Möglichkeit zur Analyse des Ernährungsverhaltens hätte beispielsweise der „Alternative Healthy Eating Index“ (AHEI) darstellen können, der die Übereinstimmung der individuellen Ernährung mit den amerikanischen Ernährungsrichtlinien und der Ernährungspyramide bestimmt (MCCULLOUGH, WILLETT, 2007). Um den Energie- und Ballaststoffgehalt der Nahrung detailliert zu erfassen hätte man Nährwerttabellen anwenden können. In einer Studie zur Rolle von Ballaststoffen in der Nahrung und SCFA von Cuervo et al. aus 2013 wurden die Nährwerttabelle des „Centro de Enseñanza Superior de Nutrición Humana y Dietética“ und die Marlett Nährwerttabelle zur Erfassung des Ballaststoffgehalts der Nahrung der Probanden angewandt (PALMA et al., 2008) (MARLETT, CHEUNG, 1997) (CUERVO et al., 2013). Unter Zuhilfenahme eines weiteren Fragebogens, dem „Dietary Inflammatory Index“, hätte außerdem eine mit der Nahrung assoziierte mögliche Inflammation erfasst werden können (SHIVAPPA et al., 2017).

Des Weiteren wurden in den Fragebögen des Öfteren sensible Aspekte wie Depression, sexuelle Dysfunktion oder Obstipation im Detail thematisiert. Bei den Angaben der Probanden hierzu ist zu berücksichtigen, dass, anders als im klinischen Alltag, in unserer Studie keine Möglichkeit bestand, eine fundierte Vertrauensbasis zu schaffen. Eventuell könnte dies zu Verzerrungen der Angaben geführt haben. Auch erfolgte die weitere Auswertung des BDI, CSS, NMSQ, aCGI und Ernährungsfragebogens im Verlauf telefonisch, was zu Unterschieden in den Angaben zu denjenigen im privaten Gespräch geführt haben könnte.

5.2.3 Stuhlprobenanalyse

5.2.3.1 Durchführung der Entnahme

Die korrekte Durchführung der Stuhlprobenentnahme wurde den Probanden erläutert und eine schriftliche Anleitung mitgegeben. Es war jedoch ein gewisses Maß an motorischen Fähigkeiten vorausgesetzt. Einem Probanden war es auf Grund stark beeinträchtigender motorischer Symptomatik nicht möglich, die Entnahme durchzuführen, was trotz hoher

Motivation zur Teilnahme den Grund für den Studienabbruch darstellte. Auf Grund vorfrankierter Sets entstanden für die Probanden beim Versand keine Kosten. Durch Telefonate wurden die Probanden an die erneute Abgabe erinnert, sodass bei der Mehrheit der Probanden die Proben vollständig im Labor ankamen. Bei vier Probanden fehlten einzelne Proben, sodass die Werte bei zweien dieser nicht verwendet werden konnten. Eine weitere Probandin wurden ausgeschlossen, da Unzuverlässigkeiten bzgl. der Abgabe bestanden und eine eindeutige Zuordnung der Proben nicht möglich war. Starke Beeinträchtigung durch motorische und nicht-motorische Symptome, wie eingeschränkte kognitive Fähigkeiten, könnten Gründe für o.g. Schwierigkeiten darstellen.

5.2.3.2 Analyse

Die Analyse der Stuhlproben fand in einem externen Labor statt. In diesen Prozess involvierte Mitarbeiter erhielten lediglich eine pseudonymisierte Probe ohne weitere klinische Angaben zum Probanden und zur Gruppenzuordnung, so dass eine Verblindung (in Bezug auf die anderen Arme der RESISTA-PD Studie) sichergestellt war.

Die Analyse der SCFA erfolgte mittels Gaschromatographie (GC). Hierbei handelt es sich um die am häufigsten verwendete Methode zur Bestimmung von SCFA. Die verwendete Kapillarsäule gilt als besonders effektiv. Auch der Flammenionisationsdetektor zeichnet sich durch hohe Präzision aus (LIMA, ABDALLA, 2002) (PRIMEC et al., 2017), wenn auch die Möglichkeit besteht, dass einzelne SCFA bei dem Prozess zersetzt werden. Weiterhin sind die bei der GC hier entstehenden kurzkettigen Fettsäuremethylester leichtflüchtig und können austreiben, was in veränderten Konzentrationen resultieren würde (MOLNÁR-PERL, 2000) (LIMA, ABDALLA, 2002).

Zur Quantifizierung des Proteins Calprotectin wurde das „PhiCal calprotectin enzyme-linked immunosorbent assay kit K6927“ (PhiCal ELISA), ein Sandwich ELISA Verfahren, verwendet. Das ELISA Verfahren stellt ein in der Forschung häufig verwendetes Werkzeug für die Bestimmung von Calprotectin dar. Bei erhöhten Werten muss bei dem benutzten PhiCal ELISA ein Verdünnungsverfahren angewendet und eine erneute Messung durchgeführt werden, was einen Nachteil der Methode darstellt. Die Proben können grundsätzlich aufbewahrt werden, der Hersteller spricht jedoch keine Empfehlung zu einer Aufbewahrung über 48 Stunden bei 2-8°C aus. (WAUGH et al., 2013). Die Stabilität von Calprotectin im Stuhl wird bei Raumtemperatur für einen Zeitraum von mindestens 3 Tagen angegeben (TØN et al., 2000). Laut Immundiagnostik AG, Bensheim sollte der Transport bei Raumtemperatur zwei Tage nicht überschreiten (Herstellerangabe auf immundiagnostik.com, aufgerufen am 23.12.2019). Da im Rahmen dieser Studie die Proben Zuhause entnommen und von dort aus postalisch

verschickt wurden, erscheinen zeitliche Verzögerungen bis zur Ankunft der Probe im Labor und Gefrierung auf -35°C möglich. Zudem besteht die Möglichkeit, dass während des Gefrierprozesses neutrophile Granulozyten zersetzt werden. Calprotectin kann hierbei freigesetzt werden, was erhöhte Konzentrationen in gefrorenen Proben bedingen kann (Herstellerangabe auf immundiagnostik.com, aufgerufen am 23.12.2019). Zu den positiven Aspekten des PhiCal ELISA zählen ein geringes Kontaminationsrisiko durch Verwendung geschlossener Systeme, sowie keine Beeinflussung der Ergebnisse durch Aufnahme bestimmter Nahrungsmitteln oder Medikamente (TØN et al., 2000).

Auch muss berücksichtigt werden, dass die Nachweisgrenze der Calprotectin Konzentration bei $20\ \mu\text{g/g}$ liegt. Lagen die Werte darunter, wurde für die statistische Analyse stellvertretend mit $19\ \mu\text{g/g}$ gerechnet (konservativer Ansatz). Ein Verfahren, das ebenso niedrigere Werte erfassen kann, hätte gerade in Probanden mit niedrigen Konzentrationen exaktere Ergebnisse liefern können. Andererseits spielen derart niedrige Konzentrationen vermutlich keine Rolle für die Identifikation von intestinalen Entzündungsprozessen.

5.3 Ergebnisdiskussion

5.3.1 Einflussfaktor Studiendesign

Bei der RESISTA-PD Studie handelt sich um eine monozentrische prospektive Studie. Die Gruppe der Probanden mit IPS, die als Intervention eine Ernährungsberatung bekamen, war mit 25 Probanden vergleichsweise klein. Kritisch anzumerken ist, dass die Ernährungsberatung lediglich mit den Probanden mit IPS und nicht zusätzlich mit einer gesunden Kontrollgruppe durchgeführt wurde. Somit war ein Vergleich der Werte nur innerhalb dieser Gruppe bei Baseline und nach Ende des Studienzeitraums möglich. Zudem sollten signifikante Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, da bei der Größe der Kohorte nicht immer auf die Allgemeingültigkeit der Ergebnisse geschlossen werden kann. Der gewählte Zeitraum von acht Wochen stellte sich für eine Lifestyle Intervention wie die Ernährungsberatung als ausreichend, jedoch trotzdem relativ kurz dar. Dennoch kann so zumindest über kurzfristige Auswirkungen eine Aussage getroffen werden. Zugleich war die Interventionsdauer kurz genug, um die Motivation zur Teilnahme aufrechtzuerhalten. Hierzu trug auch bei, dass die durchgeführten Interventionen – also Ernährungsberatung und Stuhlprobenentnahme – nicht invasiv waren, weswegen die Probanden hierdurch keine relevante Belastung erfuhren. Im Gegenteil, durch eine optimierte Ernährung konnten sich die Probanden ein breites Spektrum an positiven gesundheitlichen Aspekten erhoffen (LEFEVRE, 2014) (XU et al., 2018). Zudem ist die Praktikabilität der Studie hervorzuheben. Nach einem Treffen von rund 90 Minuten bei Baseline, das oft im Anschluss an einen Termin in der neurologischen Ambulanz stattfand, erfolgten alle weiteren Erhebungen auf telefonischem oder postalischem Weg.

5.3.2 Einflussfaktor Statistik

Bei der Analyse, ob sich durch die Intervention (Ernährungsberatung) eine Veränderung in Bezug auf die untersuchten Parameter zeigt, kam ein LOCF (last observation carried forward) Verfahren zum Einsatz. Bei fehlenden Ergebnissen nach acht Wochen wurde stellvertretend mit den nach vier Wochen erhobenen Daten gerechnet. Ein solches Verfahren könnte einerseits zu Verzerrungen der Ergebnisse führen (COOK et al., 2004), andererseits sollte die Zeit von vier Wochen bei einer Intervention wie der durchgeführten Ernährungsumstellung ausreichend lange sein, um Veränderungen bereits nach dieser Zeit messen zu können (DAVID et al., 2014). Auch wenn durch die Anwendung eines solchen Verfahrens von keiner exakten Vergleichbarkeit der Werte ausgegangen werden darf, können hierdurch verursachte Ungenauigkeiten der Ergebnisse in unserer Studie vernachlässigt werden, da das LOCF-Verfahren lediglich bei zwei der 25 Probanden zur Anwendung kam.

5.3.3 Einflussfaktor Compliance

Bei der durchgeführten Ernährungsberatung stellen Motivation und Compliance der Probanden einen ausschlaggebenden Faktor für verwertbare Ergebnisse dar. Im Prozess der Probandenrekrutierung zeigte sich, dass eine Ernährungsumstellung als ergänzende, nicht-medikamentöse Therapieform im Interesse vieler Patienten mit IPS war. Die Motivation zur Teilnahme war dementsprechend hoch. In der Auswertung des Ernährungsfragebogens nach acht Wochen stellte sich jedoch heraus, dass nur neun Probanden ihre Ernährung bis zu diesem Zeitpunkt an die besprochenen Empfehlungen angepasst hatten. Es stellt sich die Frage, ob durch eine intensivere Betreuung während der Studie (z.B. wöchentliche Beratungsgespräche mit Feedback an die Probanden) und somit eine mögliche Verbesserung der Compliance die Ergebnisse deutlicher oder sogar signifikant hätten ausfallen können.

Für zukünftige Studien muss ein Konzept entwickelt werden, das die Compliance der Probanden erhöht. Zudem ist zu überdenken, ob Ernährungsmediziner in den Prozess involviert werden sollten. Probanden könnten so enger, konkreter und professioneller begleitet werden. Ein weiterer, aber kostspieligerer Ansatz könnte darin liegen, den Probanden Lebensmittel mit Zubereitungsanweisungen nach Hause zu liefern, wie es in der Studie von Ohlsson et al. der Fall war (OHLSSON et al., 2017). Ein anderer Ansatz, um den Einfluss der Ernährung zu untersuchen wäre, Patienten mit IPS, die sich bereits über längeren Zeitraum ballaststoffreich und ausgewogen ernähren, mit Patienten mit IPS zu vergleichen, die diese Empfehlungen in ihrer täglichen Ernährung nicht berücksichtigen. Da Ernährung auch mit weiteren Faktoren wie z.B. Zugehörigkeit zu sozialen Schichten assoziiert ist (SHAHAR et al., 2005), liegt hier die Schwierigkeiten darin, eventuell beobachtete Veränderungen lediglich auf die Ernährung zurückzuführen.

5.3.4 Ernährungsberatung

Die Ernährungsberatung in der RESISTA-PD Studie orientierte sich an den Grundsätzen der DGE, deren Empfehlungen u.a. zu ballaststoffreicher und ausgewogener Kost raten (siehe 3.4.2.2). Die durchgeführte Ernährungsberatung führte bei neun der 23 Probanden (39%) zu an diese Empfehlungen besser angepassten Ernährungsgewohnheiten nach acht Wochen. Vier Probanden änderten ihre Ernährung nicht und bei zehn Probanden zeigte sich sogar eine Tendenz zu einer eher von diesen Empfehlungen abweichenden Ernährung. Vergleichende Studien zur Umsetzung einer Ernährungsberatung bei Patienten mit IPS existieren nach unserem Kenntnisstand nicht.

Es gibt einige Faktoren, die auf die Umsetzung der Ratschläge der Ernährungsberatung Einfluss genommen haben könnten. Beispielsweise könnte ein gestörtes Riechvermögen,

welches ein häufig auftretendes Symptom bei Patienten mit IPS ist, Einfluss auf die Nahrungsaufnahme und das Ernährungsverhalten haben (SHARMA, TURTON, 2012). Des Weiteren ist zu beachten, dass Patienten mit IPS in der Regel motorisch beeinträchtigt sind, sodass alltägliche Aktivitäten wie der Gang zum Supermarkt und die Nahrungszubereitung für den Einzelnen größere Herausforderungen darstellen können. Der erreichte Wert im UPDRS, der die Beeinträchtigung im Alltag durch das IPS darstellt, und das Vorhandensein beeinträchtigender nicht-motorischer Symptome, gemessen am NMSQ, der 61% der Probanden, die die Ratschläge nur unzureichend umsetzten, lagen etwas erhöht verglichen zur Gesamtkohorte. Manche Probanden bewältigten ihren Alltag alleine, bei anderen wurden alltägliche Aufgaben eventuell vom Lebenspartner übernommen, der bei Baseline nicht immer anwesend war, sodass es nicht immer gelang bei allen Probanden sowohl Proband als auch Lebenspartner/in für das Thema zu sensibilisieren. Dementsprechend war die Umsetzung möglicherweise bei dieser Subgruppe erschwert. Zudem ist bei einem durchschnittlichen Probandenalter von 66 Jahren in der Regel von etablierten Gewohnheiten, die Nahrungszubereitung und -aufnahme betreffend, auszugehen, was sich erschwerend auf die Umsetzung der Ratschläge ausgewirkt haben könnte. Eine weitere mögliche Erklärung für die mangelnde Umsetzung der Ratschläge könnte auch in einer beeinträchtigten Motivation durch Depressivität liegen. Wir ermittelten bei 29% der 14 Probanden, die ihre Ernährung nicht anpassten, Werte im BDI bei Baseline, die für Depressivität sprachen (minimale Depression n=3, leichte Depression n=1). Zusätzlich entwickelten 21% (n=3) im Studienzeitraum (ausgehend von den Scores im BDI) Symptome einer leichten Depression. Zwei dieser Probanden und eine weitere Probandin bekamen im Studienzeitraum Antibiotika verordnet und waren somit zusätzlich wegen Krankheit zur korrekten Umsetzung der Ratschläge in ihrer Ernährung womöglich nicht in der Lage. Auch muss erwähnt werden, dass es sich bei der Auswertung des FFQ um ein selbst konzipiertes, nicht validiertes Verfahren handelte (siehe 5.2.2), mit möglichem Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse.

Zu Auswirkungen der Ernährungsberatung in der RESISTA-PD Studie siehe 5.3.5.2, 5.3.6.2 und 5.3.7.2.

5.3.5 Symptomatik

5.3.5.1 Symptomatik bei Baseline und nach Intervention

Die Prävalenz gastrointestinaler Symptome in unserer Studienkohorte war, verglichen zu Angaben aus der Literatur, eher gering (FASANO et al., 2015). Über Übelkeit und gelegentliches Erbrechen berichteten 16% der Probanden bei Baseline. 32% gaben Veränderungen in der Stuhlkonsistenz an, wobei 28% der Probanden obstipiert waren. Zur Prävalenz der Obstipation finden sich in der Literatur variierende, jedoch größtenteils höhere Prozentzahlen bei Patienten mit IPS. In einer Studie von Mulak et al. aus 2019 beispielsweise waren 69% obstipiert und nur 11% der Probanden mit IPS berichteten über normalen Stuhlgang (MULAK et al., 2019).

Durch unsere Ernährungsberatung kam es im Studienzeitraum zu keinen signifikanten Veränderungen in der Symptomatik der Probanden. Die Ergebnisse der Fragebögen BDI, CSS und NMSQ lagen nach der Intervention über acht Wochen nahezu unverändert zu den Ausgangswerten. Im aCGI gaben 43% eine Verbesserung der Obstipationssymptomatik an (minimal 35%, deutlich 4%, sehr deutlich 4%) Bei den restlichen 57% kam es zu keiner Veränderung in der Ausprägung der Obstipation.

5.3.5.2 Einflussfaktoren auf die Symptomatik

5.3.5.2.1 Koloskopie

Bei einer Probandin wurde im Studienzeitraum eine Koloskopie durchgeführt. Besonders bei Frauen und längerer Dauer der Koloskopie kann dies zu postinterventionellen abdominellen Schmerzen führen (LEE et al., 2006). Da die Koloskopie bei dieser Probandin zwei Wochen nach Baseline erfolgte, ist hierdurch nicht von einer Beeinflussung der Symptome auszugehen, die bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung nach acht Wochen anhalten. Eine mögliche Veränderung der erhobenen Stuhlparameter ist durch die Koloskopie und die vor der Koloskopie erfolgten Darmreinigungsmaßnahmen jedoch möglich.

5.3.5.2.2 Antibiotika

Zwei Probandinnen erhielten zwei Wochen und eine Probandin fünf Wochen nach Baseline eine Therapie mit Antibiotika. Eventuelle Nebenwirkungen hierbei treten häufig im Gastrointestinaltrakt auf (ARMUZZI et al., 2001). Dies kann zu Verzerrungen der Ergebnisse des NMSQ und des CSS sowie zu einer Beeinflussung der erhobenen Stuhlparameter geführt haben (w10: **CSS** 2 (BL) vs. 2 (8w), **NMSQ** 9 (BL) vs. 11 (8w); w15: **CSS** 3 (BL) vs. 0 (8w), **NMSQ** 16

(BL) vs. 11 (8w); W26: **CSS** 0 (BL) vs. 3 (8w) **NMSQ** 8 (BL) vs. 7 (8w)). Auch konnte man bei zwei dieser Probandinnen einen Anstieg der Werte im **BDI** beobachten, was sich möglicherweise durch die zugrundeliegende Infektion und den hierdurch entstehenden Leidensdruck erklären ließe (W10: 7 (BL) vs. 13 (8w); W15: 9 (BL) vs. 8 (8w); W26: 2 (BL) vs. 9 (8w)). Es gibt Beobachtungen, dass Inflammation und Depressivität einander triggern können (KIECOLT-GLASER et al., 2015).

5.3.5.2.3 Ernährungsberatung

Nur wenige (und vor allem tierexperimentelle) Arbeiten zeigen, wie Modifikationen in den Ernährungsgewohnheiten Einfluss auf die Symptome bei IPS nehmen können. Beispielsweise konnte in einem Rotenon-induzierten IPS Modell an Mäusen eine diätetische Zufuhr von Fischöl – reich an der Omega-3-Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) – kombiniert mit Uridin sowohl motorische Symptome als auch Inflammation im Kolon reduzieren (PEREZ-PARDO et al., 2018). Zuvor konnte in IPS-induzierten Versuchstieren durch Anwenden einer Diät mit DHA und Uridin eine partielle Verbesserung der dopaminergen Neurotransmission erreicht (CANSEV et al., 2008), sowie ein präventiver Effekt auf Neurodegeneration gezeigt werden (BOUSQUET et al., 2008) (KLIVENYI et al., 2004). Wurden zu dieser Diät Präbiotika (Oligosaccharide), welche unverdaut in das Kolon gelangen und hier Wachstumsanreize für bestimmte Bakterien schaffen, deren Nahrung sie darstellen (GIBSON, ROBERFROID, 1995), diverse Phospholipide und Vitamine hinzugefügt, konnte zusätzlich die gastrointestinale Dysfunktion der Versuchstiere signifikant verbessert werden (PEREZ-PARDO et al., 2017a). In einer Studie von Cassani et al. aus 2011 nahmen 40 obstipierte Patienten mit IPS täglich fermentierte Milch, welche *Lactobacillus casei Shirota* enthielt, zu sich. Die Intervention über den Studienzeitraum von fünf Wochen resultierte in signifikant verbesserter Stuhlkonsistenz und seltenerem Auftreten von Blähungen und abdominalen Schmerzen (CASSANI et al., 2011). In einer Studie mit 120 Patienten mit IPS wurde der Effekt des Konsums von Milch, die Pro- und Präbiotika enthielt, auf die Obstipation untersucht, wobei auch hier eine signifikante Verbesserung verglichen zur Placebogruppe erreicht werden konnte (BARICHELLA et al., 2016).

Maßgeblichen Einfluss auf die Unterschiede der Ergebnisse der beiden Studienarme der RESISTA-PD Studie hatte die Compliance, die in der Kohorte der Probanden mit Ernährungsberatung eher gering ausgeprägt war (siehe 5.3.3). Die Ergebnisse waren bei dieser Gruppe deutlich davon abhängig, ob die Probanden die empfohlenen Ratschläge konsequent umsetzten. Möglich scheint, dass sich eine konsequente Zufuhr resistenter Stärke in Form eines Nahrungsergänzungsmittels als praktikabler und zugleich effektiv erweist, da hierdurch auch eine geringere Umstellung der Gewohnheiten des Einzelnen erforderlich ist.

Auch sollten in diesem Szenario Wirkmechanismen und Wechselwirkungen resistenter Stärke ermittelt werden. Weitere Möglichkeiten, welche das Potential haben, besonders die Obstipation zu verbessern, sollten eruiert werden. Ein Ansatz könnte der Einsatz anderer Präbiotika wie Galakto- und Fructo-Oligosaccharide sein, da bei ihrer Metabolisierung durch Bakterien im Kolon SCFA anfallen. Studien zeigten positive Effekte dieser Kohlenhydrate auf Obstipation und Darmmotilität (SCHOLTENS et al., 2014) (MEKSAWAN et al., 2016).

Es ist derzeit weiterhin offen, ob es für Patienten mit IPS möglich ist, mittels gesunder Ernährung den SCFA-produzierenden Bakterien genug Nährstoffe zuzuführen, sodass ein merklich positiver Einfluss auf die nicht-motorischen Symptome entstehen kann. Sollten weitere Studien dies bestätigen, wäre ein solcher Ansatz zu bevorzugen, da eine ausgewogene Ernährung nachweislich besonders vor kardiovaskulären Erkrankungen schützen kann (LEFEVRE, 2014) und einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität hat (XU et al., 2018)

5.3.6 SCFA

5.3.6.1 SCFA bei Baseline und nach Intervention

Die Konzentrationen der SCFA der Probanden, verglichen zur Kontrollgruppe bei Baseline, wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Auch wenn das Signifikanzniveau in der vorliegenden Studie nicht erreicht wurde, fällt auf, dass die absolute und relative Konzentration von Butyrat der Probanden niedriger waren als die der gesunden Kontrollen. Signifikant niedrigere Konzentrationen der SCFA Acetat, Propionat und Butyrat im Stuhl von Patienten mit IPS konnten in einer Studie mit 34 Probanden und 34 gesunden Kontrollen von Unger et al. aus 2016 gemessen werden ($p < 0,01$). Valerat, iValerat und iButyrat zeigten keine signifikanten Änderungen der Konzentrationen (UNGER et al., 2016). Auch ergaben sich durch die Ernährungsberatung keine signifikanten Veränderungen in den Konzentrationen der SCFA über den Studienzeitraum von acht Wochen.

5.3.6.2 Einflussfaktoren auf die Konzentration fäkaler SCFA

5.3.6.2.1 Alter

Es konnte gezeigt werden, dass SCFA Konzentrationen mit steigendem Alter sinken. In einer Studie von Salazar et al. aus 2019 mit 153 Probanden lag die SCFA Gesamtkonzentration der über 80-Jährigen im Stuhl unter der Hälfte der Werte der unter 50-Jährigen (SALAZAR et al., 2019). Das hohe Alter bei IPS könnte also ein wichtiger Einflussfaktor auf die Konzentrationen der SCFA sein. Da sich das Hauptaugenmerk dieser Studie aber auf den Vorher-Nachher Vergleich richtete, ist der Einfluss des Alters weniger relevant, zumal die Kontrollgruppe altersgematcht war. Es ist jedoch denkbar, dass eine Modulation der SCFA durch eine Ernährungsumstellung im Alter weniger gut zu erreichen ist als bei jüngeren Probanden.

5.3.6.2.2 Medikation

Verschiedene Medikamente können auf die Konzentration der SCFA Einfluss nehmen. Von Antibiotika konnte beispielsweise gezeigt werden, dass sie, vermutlich über ein verändertes Mikrobiom, zu nachweislich geringeren Konzentrationen der SCFA führen (WILLING et al., 2011). In unserer Studie bekamen 20% (fünf von 25) der Probanden Antibiotika im Zeitraum von drei Monaten vor Baseline. Bei zwei dieser fielen im Vergleich zum Median der Studienpopulation geringere Konzentrationen der SCFA bei Baseline auf. Außerdem wurden drei Probanden im Verlauf der Studie Antibiotika verordnet. Bei einer dieser Patientinnen mit IPS, die zwei Wochen nach Baseline Antibiotika einnahm, waren die SCFA zum

Erhebungszeitpunkt nach acht Wochen unverändert zu den Konzentrationen bei Baseline. Bei den beiden anderen Patientinnen mit IPS kam es zu deutlichen Abfällen in den Konzentrationen der SCFA. Es scheint möglich, dass die Einnahme von Antibiotika für diese Resultate verantwortlich gewesen sein könnte.

Auch konnte bei Personen unter Therapie mit Anticholinergika eine veränderte mikrobielle Zusammensetzung der Darmflora festgestellt werden (HILL-BURNS et al., 2017), welche sich womöglich ebenfalls auf die SCFA Konzentrationen auswirken könnte. In unserer Studie waren zwei Probanden unter anticholinerger Therapie (Trihexyphenidyl n=1, Trospiumchlorid n=1).

COMT-Inhibitoren können zu Veränderungen im Mikrobiom der Patienten mit IPS führen (HILL-BURNS et al., 2017). Patienten unter Therapie mit Entacapon wiesen in Studien geringere Konzentrationen an dem Butyrat-produzierenden Bakterium *Faecalibacterium prausnitzii* und der SCFA Butyrat selbst auf (UNGER et al., 2016) (GRÜN et al., 2019). In einer Studie mit 33 Patienten mit IPS, wovon 19 mit einem COMT-Inhibitor therapiert wurden (Entacapon n=10, Opicapon n=6, Tolcapon n=3) und 14 das Medikament nie verordnet bekommen hatten, konnte der Effekt bei Opicapon und Tolcapon nicht beobachtet werden (GRÜN et al., 2019). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in gastrointestinalen Nebenwirkungen der COMT-Inhibitoren liegen (HILL-BURNS et al., 2017). In unserer Studie waren 32% (acht von 25) der Probanden unter Therapie mit COMT-Inhibitoren (Entacapon n=4, Opicapon n=3, Tolcapon n=1). Bei vier der fünf Probanden, die unter Therapie mit Entacapon waren, wurde mindestens ein Wert der SCFA Butyrat gemessen, der unter dem Median der anderen Probanden lag. Eine Beeinflussung der Ergebnisse für die SCFA durch die Medikation mit Entacapon kann somit nicht ausgeschlossen werden.

5.3.6.2.3 Obstipation

Veränderungen im Mikrobiom (VANDEPUTTE et al., 2016) und in den Konzentrationen der SCFA (TOTTEY et al., 2017) könnten auch auf die längere Verweildauer des Stuhls im Darm zurückzuführen sein. In einer Studie mit einem In-Vitro-Modell von Tottey et al. aus 2017 wurden SCFA Konzentrationen bei einer Transitzeit von 48 Stunden und einer verlängerten Verweildauer des Stuhls von 96 Stunden untersucht. Letzteres führte zu signifikant höheren Konzentrationen der SCFA (TOTTEY et al., 2017). In einer weiteren Studie mit 53 Probandinnen von Vandeputte et al. aus 2016 wurden Auswirkungen von Stuhlkonsistenz und Transitzeit anhand der Bristol-Stuhlformen-Skala auf das Mikrobiom untersucht. Je nach Konsistenz wiesen die Stuhlproben Veränderungen im Artenreichtum und der Zusammensetzung des Mikrobioms auf (VANDEPUTTE et al., 2016). Unger et al. konnten in

ihrer Studie im Jahr 2016 keine kausale Beziehung zwischen Obstipation und den ermittelten SCFA Konzentrationen beobachten, jedoch waren in der Studie nur sieben der 34 Patienten mit IPS obstipiert (UNGER et al., 2016). In der vorliegenden Studie lag die Prävalenz der Obstipation bei 32% (acht von 25). Die Werte im CSS veränderten sich nicht über den Studienzeitraum; im aCGI gaben 43% eine Verringerung der Obstipation an, während 57% keine Veränderungen bemerkten. All dies könnte Einfluss auf die ermittelten Ergebnisse gehabt haben, weswegen die Faktoren Stuhlkonsistenz und Transitzeit in zukünftigen Studien als Störfaktor berücksichtigt werden sollten. Zudem könnte eine höhere Prävalenz der Obstipation bei Patienten mit IPS die Aussagekraft erhöhen.

5.3.6.2.4 Probiotika

Die Einnahme von Probiotika kann Einfluss auf SCFA Konzentrationen nehmen, wie Studien zeigen (LEBLANC et al., 2017). Drei Probanden in unserer Studie nahmen regelmäßig Probiotika zu sich. Es konnten keine erhöhten Konzentrationen der SCFA in diesen Individuen festgestellt werden.

5.3.6.2.5 Ernährungsberatung

In unserer Studie konnten durch die Intervention keine Veränderungen in den Konzentrationen der SCFA festgestellt werden. Aus der Literatur geht hervor, dass eine ballaststoffreiche Ernährung mit einem veränderten Mikrobiom und erhöhten Konzentrationen der SCFA einhergeht (DE FILIPPO et al., 2010) (CHEN et al., 2013) (CUERVO et al., 2013). In der RESISTA-PD Studie kam es unter Supplementierung resistenter Stärke im Studienzeitraum zu signifikant erhöhten Konzentrationen von Butyrat (Paper zur Publikation eingereicht, siehe Kapitel 11). Ein solcher Zusammenhang wurde bereits bei älteren Probanden in einer Studie von Alfa et al., in der 84 Probanden entweder resistente Stärke oder ein Placebo zur Einnahme über zwölf Wochen zugeordnet bekamen, beobachtet (ALFA et al., 2018). Eine Studie von Baxter et al. aus 2019 untersuchte die Auswirkungen vier verschiedener Formen resistenter Stärke auf die SCFA bei 174 Probanden. Hierbei konnte resistente Stärke aus Kartoffeln die Konzentrationen von Butyrat am effektivsten erhöhen. Interessanterweise hatten die einzelnen SCFA-produzierenden Bakterien verschieden starke Auswirkung auf Butyrat Konzentrationen. In dieser Studie waren *Ruminococcus bromii* und *Clostridium chartatabidum* mit höheren Butyrat Konzentrationen vergesellschaftet (BAXTER et al., 2019). Es existieren nach unserem Wissen derzeit keine weiteren Studien, die die Auswirkungen einer Ernährungsumstellung bei Patienten mit IPS untersuchen.

Ein Einflussfaktor auf die Ergebnisse der SCFA in unserer Studie könnte eine modifizierte Aufnahme von Kohlenhydraten im Studienzeitraum gewesen sein. In einer Studie zu Konzentrationen von SCFA bei Übergewichtigen wurde durch eine geringere Aufnahme von Kohlenhydraten eine erhöhte Konzentration von Acetat nachgewiesen, sowie erniedrigte Konzentrationen Butyrat-produzierender Bakterien und von Butyrat selbst gemessen (DUNCAN et al., 2007). Auch ist es wahrscheinlich, dass, wie mehrfach erwähnt, die Ergebnisse in unserer Studie auf die mangelnde Umsetzung durch die Probanden zurückzuführen sind (siehe 5.3.3).

Weitere Studien unter optimierten Bedingungen sind notwendig, um den Effekt einer ausgewogenen, ballaststoffreichen Ernährung auf SCFA Konzentrationen bei IPS klären zu können. Zukünftige Studien sollten auch den Einfluss einer mediterranen Diät bei IPS thematisieren, da von dieser bereits gezeigt werden konnte, dass sie zu erhöhten Konzentrationen der SCFA Propionat und Butyrat im Stuhl führen kann (GUTIÉRREZ-DÍAZ et al., 2016).

5.3.7 Calprotectin

5.3.7.1 Calprotectin bei Baseline und nach Intervention

Die mediane Calprotectin Konzentration im Stuhl der Probanden zeigte sich, verglichen mit den gesunden Kontrollen, signifikant erhöht (46 µg/g (*P*) vs. 19 µg/g (*K*), $p < 0,001$). Bei 48% unserer Probanden und 10% in der Kontrollgruppe lagen die Konzentrationen über dem Cut-Off Wert bei Erwachsenen von 50 µg/g. Unsere Ergebnisse decken sich mit den Erkenntnissen aus weiteren Studien und stützen somit die Hypothese, dass bei IPS intestinale Entzündungsprozesse ablaufen (MULAK et al., 2019) (SCHWIERTZ et al., 2018) (DEVOS et al., 2013). In einer Studie von Mulak et al. aus 2019 wurden bei 35 Patienten mit IPS verglichen mit 20 Kontrollen signifikant erhöhte Calprotectin Konzentrationen gemessen (54,5 µg/g (*P*) vs. 9,7 µg/g (*K*), $p < 0,0001$). 43% der Probanden hatten erhöhte Calprotectin Werte (MULAK et al., 2019). Auch die Studie von Schwiertz et al. aus 2018 wies bei 47% der Patienten mit IPS erhöhte Calprotectin Konzentrationen nach. Verwendet wurden Werte von 36 Patienten mit IPS und 28 gesunden Kontrollen (87,1 µg/g (*P*) vs. 25,3 µg/g (*K*), $p < 0,004$) (SCHWIERTZ et al., 2018).

Durch die Intervention über den Studienzeitraum von acht Wochen ergab sich keine signifikante Änderung der Calprotectin Konzentrationen. Deskriptiv ließ sich jedoch nach acht Wochen eine Reduktion des Parameters (46 µg/g (*BL*) vs. 31 µg/g (*8w*), $p = 0,481$) feststellen.

5.3.7.2 Einflussfaktoren auf die Konzentration von Calprotectin

Zu möglichen Faktoren, die die Konzentration von Calprotectin beeinflussen können, gehören akute oder chronisch aktive Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Z. n. schwerer gastrointestinaler Erkrankung sowie Operationen am Gastrointestinaltrakt. Um Verzerrungen der Ergebnisse zu vermeiden, wurden diese Störfaktoren in die Ausschlusskriterien der Studie aufgenommen. Weitere Einflussfaktoren auf die Konzentration des Calprotectins werden im Folgenden erläutert.

5.3.7.2.1 Koloskopie

Bei einem unserer Probanden wurde zwei Wochen nach Baseline eine Koloskopie durchgeführt. Dies zeigte bei dem genannten Probanden keinen Einfluss auf die Calprotectin Konzentration, welche zwei Wochen postinterventionell unverändert unter der Nachweisgrenze lag.

5.3.7.2.2 Alter

Studien zeigen, dass bei gesunden, >60-Jährigen höhere Konzentrationen an Calprotectin gemessen werden können (JOSHI et al., 2010). Ein Grund hierfür könnte in einer chronischen Inflammation bei steigendem Alter liegen (FRASCA, BLOMBERG, 2016). Ein Faktor, der Einfluss auf die gemessenen erhöhten Calprotectin Konzentrationen gehabt haben könnte, könnte also das IPS-typische, hohe Alter der Probanden sein, welches in unserer Studie bei einem Median von 66 Jahren lag. Das mediane Alter der Kontrollen lag bei 61,5 Jahren.

In dieser Studie wurde, analog zu Schwiertz et al. aus 2018, mit einem Cut-Off von 50 µg/g gerechnet (SCHWIERTZ et al., 2018). Um den Faktor Alter zu berücksichtigen, wurden in der von Mulak et al. 2019 durchgeführten Studie altersadaptierte Cut-Off Konzentrationen appliziert. Bei einem Alter von <60 Jahren lag dieser bei 51 µg/g, bei >60-Jährigen bei 112 µg/g (JOSHI et al., 2010) (MULAK et al., 2019). In unserem Datensatz angewandt, weisen noch 16% der Probanden mit IPS und keiner der Kontrollen erhöhte Calprotectin Konzentrationen auf.

5.3.7.2.3 Medikamente

Zudem besitzen verschiedene Medikamente das Potential, Calprotectin Konzentrationen zu beeinflussen. Protonenpumpeninhibitoren (PPI) führen beispielsweise zu erhöhten Calprotectin Konzentrationen (POULLIS et al., 2003) (LUNDGREN et al., 2019). Die Ursachen hierfür sind weitestgehend unklar – aktuell ist mehr über die anti-inflammatorische Wirkung des Medikaments bekannt. Eine mögliche Erklärung wäre, dass PPI über die pH-Verschiebung zu einem veränderten intestinalen Mikrobiom führen kann (IMHANN et al., 2016) und somit mehr neutrophile Granulozyten vorhanden sind, die Calprotectin freisetzen (LUNDGREN et al., 2019). Auch können sie zu alkalischeren pH-Werten führen, was wiederum die Stabilität von Calprotectin erhöht und höhere Konzentration erklären könnte (YOUSEFI et al., 2007). 48% unserer IPS Probanden nahmen regelmäßig PPI zu sich, 50% dieser wiesen auch erhöhte Calprotectin Werte auf. Zwei der gesunden Kontrollen berichteten über eine PPI Einnahme (7%), wobei bei einem dieser auch erhöhte Calprotectin Konzentrationen nachgewiesen wurden.

Bezogen auf das Medikament Acetylsalicylsäure (ASS) zeigt sich die Studienlage uneinheitlich. Prophylaktische Dosen von ASS zeigten in einer Studie keinen modulierenden Effekt auf Calprotectin Konzentrationen (MONTALTO et al., 2006). Bei Einnahme von NSAID (inkl. ASS) konnten in Studien erhöhte Calprotectin Konzentrationen gemessen werden. Diese Medikamente können Schleimhautdefekte wie Ulzera oder Erosionen verursachen (SHIN et al., 2017). Calprotectin kann hierdurch fehlerhaft erhöht gemessen werden (RENDEK et al.,

2016) (WALSHAM, SHERWOOD, 2016) (LUNDGREN et al., 2019). Zwei der 25 Probanden nahmen täglich NSAID ein (Ibuprofen n=1, COX-2 Inhibitor n=1), sechs weitere nahmen täglich ASS ein. Bei den Kontrollen nahm ein Proband ASS ein, ein weiterer ein unbenanntes NSAID. 62,5% der Probanden, die entweder ASS oder ein NSAID einnahmen und die Kontrollperson, die ASS einnahm, wiesen erhöhte Mengen Calprotectin auf. Hierbei gilt zu berücksichtigen, dass drei der Probanden die Medikation (ASS n=1, Ibuprofen n=1, COX-2 Inhibitor n=1) in Kombination mit PPI einnahmen.

Von Antibiotika konnte gezeigt werden, dass sie fäkale Calprotectin Konzentrationen verringern können (SCHNAPP et al., 2019). 20% (fünf von 25) der Probanden bekamen Antibiotika im Zeitraum von drei Monaten vor Beginn der Studie. Vier dieser Probanden hatten erhöhte Calprotectin Konzentrationen bei Studienbeginn. Es scheint, dass Antibiotika als beeinflussendem Faktor bei diesen Probanden weniger Relevanz zuzuschreiben sind. Möglich wäre auch, dass die Ausgangskonzentrationen des Calprotectins ohne vorherige Einnahme von Antibiotika noch über den gemessenen Werten bei Baseline liegen. Außerdem wurden drei Probanden im Studienzeitraum Antibiotika verordnet. Bei zwei Probanden blieben die Konzentrationen konstant niedrig (19 µg/g (BL) vs. 19 µg/g (8w); 22,5 µg/g (BL) vs. 27,5 µg/g (8w)), wohingegen sie bei einer Probandin, die Antibiotika zwei Wochen nach Studienbeginn bekam, sanken (158 µg/g (BL) vs. 25 µg/g (8w)).

Eine Probandin mit einer erhöhten Calprotectin Konzentration bei Baseline war unter Therapie mit Rivastigmin. Es gibt Beobachtungen, dass der Cholinesteraseinhibitor mit erhöhten Konzentrationen von Calprotectin assoziiert sein könnte (SCHWIERTZ et al., 2018), jedoch existieren andererseits Studien mit Versuchstieren, die dem Medikament eine entzündungshemmende Wirkung zuschreiben (SHIFRIN et al., 2013).

Besonders häufig verordnete Medikamente wie PPI, NSAID und Antibiotika können die Calprotectin Konzentrationen beeinflussen. Die Einnahme dieser Medikamente stellte in unserer Studie kein Ausschlusskriterium dar. Die Studie von Schwiertz et al. aus 2018 schloss Probanden nach vergleichbaren Kriterien zu unseren aus, zusätzlich wurden Personen bei Einnahme von Antibiotika und Probiotika in den vorherigen drei Monaten ausgeschlossen (SCHWIERTZ et al., 2018). Bei Mulak et al. aus 2019 wurden die Personen, die im vorherigen Monat NSAID oder Antibiotika eingenommen hatten, nicht eingeschlossen (MULAK et al., 2019). Eine strengere Auswahl der Probanden in unserer Studie, hätte die Aussagekraft der Ergebnisse stärken können.

5.3.7.2.4 Mikrobiom

Auch die mikrobielle Zusammensetzung kann Einfluss auf Calprotectin Konzentrationen nehmen. Geringe Konzentrationen des Bakteriums *Lactobacillaceae* gehen in Kindern beispielsweise mit niedrigeren Calprotectin Konzentrationen einher (BALDASSARRE et al., 2010) (ORIVUORI et al., 2015). In der Studie von Unger et al. aus 2016 wurden, im Gegensatz hierzu, signifikant niedrigere Konzentrationen der *Lactobacillaceae* bei Probanden mit IPS und zugleich erhöhten Calprotectin Konzentrationen nachgewiesen (UNGER et al., 2016). *Lachnospiraceae*, die bei an IBD erkrankten Patienten bereits vermindert nachgewiesen wurden (BERRY, REINISCH, 2013), konnten in der Studie von Keshavarzian et al. aus 2015 ebenso in geringeren Konzentrationen gemessen werden (KESHAVARZIAN et al., 2015). Eine ergänzende Analyse des Darmmikrobioms ist als Teil der RESISTA-PD Studie geplant und wird möglicherweise zusätzliche Erkenntnisse über Veränderungen in Calprotectin Konzentrationen liefern.

5.3.7.2.5 Ernährungsberatung

Ein Mechanismus, über welchen Ernährung lindernd auf Entzündungsprozesse wirken könnte, stellt eine Erhöhung der Konzentrationen der SCFA dar. Eine ballaststoffreiche (DE FILIPPO et al., 2010) (CHEN et al., 2013) (CUERVO et al., 2013) und auch mediterrane Ernährung (GUTIÉRREZ-DÍAZ et al., 2016) konnte in Studien SCFA Konzentrationen, darunter Butyrat, erhöhen. Von Butyrat ist eine anti-inflammatorische Wirkung bekannt (CANANI et al., 2011) (VINOLO et al., 2011). Analog zu diesen Beobachtungen konnten in Patienten mit IBD reduzierte intrazelluläre Butyrat Konzentrationen in den Mukosazellen des Kolon gezeigt werden (THIBAULT et al., 2009).

Auch können verschiedene Ernährungsformen Einfluss auf systemische Inflammationsparameter im Serum haben. Von der mediterranen Diät konnte gezeigt werden, dass sie systemische Entzündungsprozesse, unter anderem messbar an sinkenden Konzentrationen von CRP und Interleukin-6, verringern kann (CHRYSOHOOU et al., 2004) (CASAS et al., 2014). Auch eine ausgewogene Ernährung, die Gegenstand unserer Untersuchungen war, kann zu geringeren Konzentrationen systemischer inflammatorischer Marker im Serum führen (MONFORT-PIRES et al., 2013) (VAN BUSSEL et al., 2014) (AKBARALY et al., 2015). Ein Review Artikel von McLoughlin et al. aus 2017 zeigt auf, dass 48% der eingeschlossenen Studien zur Applikation von Präbiotika und 53% der Studien zu Synbiotika, die meist *Lactobacillus* oder *Bifidobacterium* mit einem Präbiotikum verbanden, Einfluss auf systemische Inflammation in Form einer signifikanten Reduktion in mindestens einem inflammatorischen Parameter im Serum bewirkten (MCLOUGHLIN et al., 2017).

Studien zur Auswirkung resistenter Stärke auf systemische Inflammation ergaben widersprüchliche Ergebnisse. Aliasgharzadeh et al. fanden eine Reduktion von TNF- α und Interleukin-6 (ALIASGHARZADEH et al., 2015), in einer Studie von Penn-Marshall et al. aus 2010 ergaben sich keine signifikanten Konzentrationsänderungen (PENN-MARSHALL et al., 2010).

Die durchgeführte Ernährungsberatung in unserer Studie hatte bei den Probanden mit IPS keine signifikante Auswirkung auf die Calprotectin Konzentration. Dennoch war ein Trend zu geringeren Konzentrationen sichtbar. Es gibt nur wenige Studien, die die Auswirkung einer gesunden Ernährung auf intestinale Entzündung und Calprotectin thematisieren. In einer Studie mit 153 Probanden mit IBD wurde bei Patienten, die eine mediterrane Diät verfolgten, eine niedrigere Entzündungsaktivität, messbar an geringeren Konzentrationen Calprotectin im Stuhl festgestellt. Hierbei ist kritisch anzumerken, dass die Studienkohorte eine Subgruppe der Patienten mit IBD mit Colitis Ulcerosa nach Pouchanlage darstellte und in einem Großteil der Probanden Entzündungsaktivität vorhanden war. Zudem nahmen 32% der Probanden Antibiotika und 26,8% Probiotika zu sich (GODNY et al., 2019). Eine Studie in der schwedischen Population mit 30 Probanden mit Typ-2 Diabetes, die eine „Okinawan-based Diet“ – ähnlich der mediterranen Ernährung mit niedrigem Kohlenhydrat- und Energiegehalt bei hohem Fett-, Ballaststoff- und Proteinanteil – für 12 Wochen durchführten, führte zu nicht-signifikant erniedrigten Calprotectin Konzentrationen im Stuhl (OHLSSON et al., 2017). Bei Patienten mit IPS ist unseres Wissens nach bisher keine Studie zur Auswirkung einer Ernährungsberatung auf intestinale Inflammation und Calprotectin veröffentlicht worden.

Ein möglicher Einflussfaktor auf die Ergebnisse könnte, auch wenn nicht ausreichend erforscht, die Auswirkung eines Gewichtsverlusts auf Calprotectin Konzentrationen sein. In einer Studie mit 40 Probanden ergab sich kein signifikanter Zusammenhang (KANT et al., 2013), jedoch kann Gewichtsreduktion ein beeinflussender Faktor auf systemische Inflammation darstellen. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Gewichtsreduktion sinkende CRP und Interleukin-6 Spiegel zu Folge hatte (KOPP et al., 2003) (MADSEN et al., 2008). Durch eine Ernährungsumstellung und Sensibilisierung für das Thema bei unseren Probanden mit IPS scheint es möglich, dass die Probanden folglich ihr Gewicht reduziert haben könnten. Dieser Faktor wurde bei unserer Datenerhebung nicht erfasst, weswegen keine Aussage über eine Beeinflussung hierdurch getroffen werden kann. Wie mehrfach erwähnt wird auch der Faktor der Compliance und eine mangelnde Umsetzung der Ernährungsratschläge maßgeblich Auswirkung auf die Ergebnisse gehabt haben.

Es wird deutlich, dass weitere, groß angelegte Studien folgen müssen, um zu klären, ob eine Ernährungsumstellung unter optimierten Bedingungen das Potenzial besitzt, intestinale Inflammation bei Patienten mit IPS einzudämmen. Eine ergänzende Bestimmung von

Entzündungsparametern im Serum könnte zusätzliche Informationen über systemische Inflammation in IPS während einer solchen Intervention geben.

5.4 Fazit und Ausblick

Bisher existiert keine Therapie des IPS, die auf eine Modulation der Darm-Hirn-Achse abzielt. Dieser Achse wird in der Literatur derzeit von vielen Autoren eine mögliche pathophysiologische Relevanz bei der Entstehung der gastrointestinalen Symptome und sogar der Krankheitsentstehung des IPS zugeschrieben.

Der Kontroll-Arm der RESISTA-PD Studie, der Grundlage dieser Arbeit war, untersuchte die Durchführbarkeit und die Effekte einer Ernährungsberatung auf klinische Symptome sowie die Konzentrationen von SCFA und Calprotectin im Stuhl der IPS Probanden.

Beim Vergleich der Probanden mit einer gesunden Kontrollkohorte (zweiter Studienarm der RESISTA-PD Studie) bei Baseline stellten wir, analog zu bereits berichteten Ergebnissen (MULAK et al., 2019) (SCHWIERTZ et al., 2018), signifikant erhöhte Calprotectin Konzentrationen in den Stuhlproben der Probanden mit IPS fest. Die Konzentration der SCFA in den Stuhlproben zeigte jedoch keine gruppenspezifischen Unterschiede. Durch die durchgeführte Ernährungsberatung ließen sich bei 39% der Probanden mit IPS nach acht Wochen ausgewogenere Ernährungsgewohnheiten (entsprechend der Empfehlungen der DGE) feststellen als bei Baseline. Die Ernährungsberatung führte jedoch nicht zu einer signifikanten Änderung der klinischen Symptomatik, soweit diese durch klinische Skalen für nicht-motorische Symptome (BDI, NMSQ und CSS) erfasst werden konnten. Subjektiv gaben jedoch 43% der Probanden eine Verbesserung der Stuhlgewohnheiten im Studienzeitraum an (erfasst in Analogie zur Clinical Global Impression - Improvement Skala). Die Konzentrationen von SCFA und Calprotectin im Stuhl zeigten keine signifikanten Änderungen über den Studienzeitraum, wenn auch eine nicht-signifikante Reduktion der Calprotectin Konzentrationen zu beobachten war.

Eine vielversprechende Alternative zur Ernährungsberatung könnte die Einnahme resistenter Stärke als Nahrungszusatz darstellen, welche in einem weiteren Studienarm der RESISTA-PD Studie untersucht wurde (welcher nicht Teil dieser Arbeit war).

Die Hauptlimitationen unserer Studie lagen in der kleinen Studienkohorte von 25 Probanden, der kurzen Beobachtungsdauer und dem Fehlen einer kontinuierlichen ernährungsmedizinischen Begleitung der Probanden. Mit der Ernährungsumstellung untersuchten wir die Folgen einer Intervention, die von der Compliance der Probanden abhängig war. Weitere groß angelegte Studien mit optimierter Compliance unter anderem durch engmaschige, individuelle ernährungsmedizinische Begleitung sind notwendig, um zu klären, ob sich eine Ernährungsumstellung als effektiv genug darstellt, um einen Effekt auf die Symptomatik sowie Surrogatmarker wie die Konzentrationen der SCFA und von Calprotectin zu erreichen.

Auch ist zu eruieren, ob es sich bei den Unterschieden in den untersuchten Stuhlproben zum Zeitpunkt Baseline um ein temporäres oder dauerhaftes Phänomen handelt. Zudem sollten die genauen Mechanismen des SCFA-produzierenden Mikrobioms und des Einflusses der SCFA auf die intestinale Inflammation und eine dysfunktionale epitheliale Barriere bei IPS geklärt werden. Bestätigen sich die Beobachtungen, dass die Veränderungen pathognomonisch für IPS sind, könnte dies neue Möglichkeiten in Therapie und Diagnostik der Erkrankung eröffnen.

6 Literaturverzeichnis

1. http://www.immundiagnostik.com/home/produkte/testkits-assays/gastroenterologie-ernaehrung.html?tx_mokom01immunprodukte_pi1%5Ban%5D=K%206927&tx_mokom01immunprodukte_pi1%5Bag%5D=403&cHash=e841f3e431
2. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A (2003) Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of neurology* 60:387-392
3. Abbott RD, Webster Ross G, White LR, Sanderson WT, Burchfiel CM, Kashon M, Sharp DS, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H (2003) Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study. *Journal of Neurology* 250:iii30-iii39
4. Adams-Carr KL, Bestwick JP, Shribman S, Lees A, Schrag A, Noyce AJ (2016) Constipation preceding Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87:710-716
5. Agachan F, Chen T, Pfeifer J, Reissman P, Wexner SD (1996) A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. *Dis Colon Rectum* 39:681-685
6. Ahlskog JE, Muentner MD (2001) Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 16:448-458
7. Aiello M, Eleopra R, Rumiati RI (2015) Body weight and food intake in Parkinson's disease. A review of the association to non-motor symptoms. *Appetite* 84:204-211
8. Akbaraly TN, Shipley MJ, Ferrie JE, Virtanen M, Lowe G, Hamer M, Kivimaki M (2015) Long-term Adherence to Healthy Dietary Guidelines and Chronic Inflammation in the Prospective Whitehall II Study. *The American Journal of Medicine* 128:152-160.e154
9. Albenberg LG, Wu GD (2014) Diet and the Intestinal Microbiome: Associations, Functions, and Implications for Health and Disease. *Gastroenterology* 146:1564-1572
10. Albers JA, Chand P, Anch AM (2017) Multifactorial sleep disturbance in Parkinson's disease. *Sleep Medicine* 35:41-48
11. Alcalay RN, Gu Y, Mejia-Santana H, Cote L, Marder KS, Scarmeas N (2012) The association between Mediterranean diet adherence and Parkinson's disease. *Mov Disord* 27:771-774
12. Alfa MJ, Strang D, Tappia PS, Graham M, Van Domselaar G, Forbes JD, Laminan V, Olson N, DeGagne P, Bray D, Murray B-L, Dufault B, Lix LM (2018) A randomized trial to determine the impact of a digestion resistant starch composition on the gut microbiome in older and mid-age adults. *Clinical Nutrition* 37:797-807
13. Aliasgharzadeh A, Dehghan P, Gargari BP, Asghari-Jafarabadi M (2015) Resistant dextrin, as a prebiotic, improves insulin resistance and inflammation in women with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial. *British Journal of Nutrition* 113:321-330
14. Allen R, Oertel W, Walters A, Benes H, Schollmayer E, Grieger F, Moran K, Kohnen R (2013) Relation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale with the Clinical Global Impression severity scale, the restless legs syndrome 6-item questionnaire, and the restless legs syndrome-quality of life questionnaire. *Sleep Medicine* 14:1375-1380
15. Annison G, Illman RJ, Topping DL (2003) Acetylated, Propionylated or Butyrylated Starches Raise Large Bowel Short-Chain Fatty Acids Preferentially When Fed to Rats. *The Journal of Nutrition* 133:3523-3528
16. Armstrong RA (2017). Visual dysfunction in Parkinson's disease. In *International review of neurobiology* (Elsevier), pp. 921-946.
17. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Ojetti V, Cammarota G, Anti M, De Lorenzo A, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A (2001) The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 15:163-169

18. AWMF (2016). S3 Leitlinie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom
19. Bader M, Butte W, Hoppe H, Leng G (2002) Die Verwendung der Gaschromatographie-Massenspektrometrie im biologischen Monitoring [Biomonitoring Methods in German language, 2006]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety: Annual Thresholds and Classifications for the Workplace:357-410
20. Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M, Laneve A, Grosso R, Lifschitz C (2010) Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *The Journal of pediatrics* 156:397-401
21. Barichella M, Cereda E, Cassani E, Pinelli G, Iorio L, Ferri V, Privitera G, Pasqua M, Valentino A, Monajemi F, Caronni S, Lignola C, Pusani C, Bolliri C, Faierman SA, Lubisco A, Frazzitta G, Petroni ML, Pezzoli G (2017) Dietary habits and neurological features of Parkinson's disease patients: Implications for practice. *Clinical Nutrition* 36:1054-1061
22. Barichella M, Cereda E, Madio C, Iorio L, Pusani C, Canello R, Caccialanza R, Pezzoli G, Cassani E (2013) Nutritional risk and gastrointestinal dysautonomia symptoms in Parkinson's disease outpatients hospitalised on a scheduled basis. *Br J Nutr* 110:347-353
23. Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, Cassani E, Iorio L, Pusani C, Pinelli G, Privitera G, Cesari I, Faierman SA, Caccialanza R, Pezzoli G, Cereda E (2016) Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease. *An RCT* 87:1274-1280
24. Bartels A, Willemsen A, Doorduyn J, De Vries E, Dierckx R, Leenders K (2010) [11C]-PK11195 PET: quantification of neuroinflammation and a monitor of anti-inflammatory treatment in Parkinson's disease? *Parkinsonism & related disorders* 16:57-59
25. Baxter NT, Schmidt AW, Venkataraman A, Kim KS, Waldron C, Schmidt TM (2019) Dynamics of Human Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Response to Dietary Interventions with Three Fermentable Fibers. *mBio* 10:e02566-02518
26. Beck AT, Ward CH, Mendelson MM, Mock JJ, Erbaugh JJ (1961) An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 4:561-571
27. Becker A, Fassbender K, Oertel WH, Unger MM (2018) A punch in the gut - Intestinal inflammation links environmental factors to neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*
28. Berry D, Reinisch W (2013) Intestinal microbiota: a source of novel biomarkers in inflammatory bowel diseases? *Best practice & research Clinical gastroenterology* 27:47-58
29. Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, Sutter-Minder E, Rehman A, Ott SJ, Steurer-Stey C, Frei A, Frei P, Scharl M, Loessner MJ, Vavricka SR, Fried M, Schreiber S, Schuppler M, Rogler G (2013) Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS One* 8:e59260
30. Bousquet M, Saint-Pierre M, Julien C, Salem Jr N, Cicchetti F, Calon F (2008) Beneficial effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid on toxin-induced neuronal degeneration in an animal model of Parkinson's disease. *The FASEB Journal* 22:1213-1225
31. Braak H, de Vos RAI, Bohl J, Del Tredici K (2006) Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience Letters* 396:67-72
32. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research* 318:121-134
33. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K (2003a) Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *Journal of Neural Transmission* 110:517-536

34. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E (2003b) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 24:197-211
35. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G (2018) Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. *Frontiers in psychiatry* 9:44
36. Buhmann C, Wrobel N, Grashorn W, Fruendt O, Wesemann K, Diedrich S, Bingel U (2017) Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. *Journal of neurology* 264:758-769
37. Butel MJ (2014) Probiotics, gut microbiota and health. *Médecine et Maladies Infectieuses* 44:1-8
38. Caggiu E, Arru G, Hosseini S, Niegowska M, Sechi G, Zarbo IR, Sechi LA (2019) Inflammation, infectious triggers, and Parkinson's disease. *Frontiers in neurology* 10
39. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A (2011) Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World journal of gastroenterology* 17:1519-1528
40. Cansev M, Ulus IH, Wang L, Maher TJ, Wurtman RJ (2008) Restorative effects of uridine plus docosahexaenoic acid in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience Research* 62:206-209
41. Casas R, Sacanella E, Estruch R (2014) The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)* 14:245-254
42. Cassani E, Privitera G, Pezzoli G, Pusani C, Madio C, Iorio L, Barichella M (2011) Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva gastroenterologica e dietologica* 57:117-121
43. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV (2006a) Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology* 5:235-245
44. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Brown RG, Koller W, Barone P, MacPhee G, Kelly L, Rabey M, MacMahon D, Thomas S, Ondo W, Rye D, Forbes A, Tluk S, Dhawan V, Bowron A, Williams AJ, Olanow CW (2006b) International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Movement Disorders* 21:916-923
45. Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P (2011) Parkinson's disease: The non-motor issues. *Parkinsonism & Related Disorders* 17:717-723
46. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, Ruessmann A, Odin P, Macphee G, Stocchi F (2010) The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Movement Disorders* 25:704-709
47. Chen H-M, Yu Y-N, Wang J-L, Lin Y-W, Kong X, Yang C-Q, Yang L, Liu Z-J, Yuan Y-Z, Liu F, Wu J-X, Zhong L, Fang D-C, Zou W, Fang J-Y (2013) Decreased dietary fiber intake and structural alteration of gut microbiota in patients with advanced colorectal adenoma. *The American Journal of Clinical Nutrition* 97:1044-1052
48. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A (2003) Weight loss in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 53:676-679
49. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C (2004) Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *Journal of the American College of Cardiology* 44:152-158
50. Clairembault T, Leclair-Visonneau L, Coron E, Bourreille A, Le Dily S, Vavasseur F, Heymann M-F, Neunlist M, Derkinderen P (2015) Structural alterations of the intestinal epithelial barrier in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica Communications* 3:12
51. Coelho M, Ferreira JJ (2012) Late-stage Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology* 8:435

52. Coelho M, Marti MJ, Tolosa E, Ferreira JJ, Valldeoriola F, Rosa M, Sampaio C (2010) Late-stage Parkinson's disease: the Barcelona and Lisbon cohort. *Journal of Neurology* 257:1524-1532
53. Connolly BS, Lang AE (2014) Pharmacological treatment of parkinson disease: A review. *JAMA* 311:1670-1683
54. Cook RJ, Zeng L, Yi GY (2004) Marginal analysis of incomplete longitudinal binary data: a cautionary note on LOCF imputation. *Biometrics* 60:820-828
55. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, Thom VM, Nash KJ, Elhamoui H, Milligan R, Patel AS, Tsivos DV, Wing T, Phillips E, Kellman SM, Shackleton HL, Singleton GF, Neale BE, Watton ME, Cullum S (2016) Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*:Cd011145
56. Cryan JF, O'mahony S (2011) The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterology & Motility* 23:187-192
57. Cuervo A, Salazar N, Ruas-Madiedo P, Gueimonde M, González S (2013) Fiber from a regular diet is directly associated with fecal short-chain fatty acid concentrations in the elderly. *Nutrition Research* 33:811-816
58. Dauer W, Przedborski S (2003) Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 39:889-909
59. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ (2014) Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505:559-563
60. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P (2010) Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107:14691-14696
61. de Lau LML, Bornebroek M, Witteman JCM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB (2005) Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease. *The Rotterdam Study* 64:2040-2045
62. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA (1997) Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 62:10-15
63. De Vadder F, Grasset E, Holm LM, Karsenty G, Macpherson AJ, Olofsson LE, Bäckhed F (2018) Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115:6458-6463
64. Deehan EC, Walter J (2016) The Fiber Gap and the Disappearing Gut Microbiome: Implications for Human Nutrition. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 27:239-242
65. Del Tredici K, Braak H (2016) Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of α -synuclein pathology. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 42:33-50
66. Deng H, Wang P, Jankovic J (2018) The genetics of Parkinson disease. *Ageing Research Reviews* 42:72-85
67. Der-Avakian A, Markou A (2012) The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci* 35:68-77
68. Derkinderen P, Shannon KM, Brundin P (2014) Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease. *Mov Disord* 29:976-979
69. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, Pudlo NA, Kitamoto S, Terrapon N, Muller A (2016) A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell* 167:1339-1353. e1321

70. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deuschländer A, Dillmann U, Eisner W (2006) A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 355:896-908
71. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2017) Vollwertig essen und trinken nach den 10 Regeln der DGE. 10. Auflage, Bonn
72. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2018). Begleittext zur Abbildung DGE-Ernährungskreis. Bonn
73. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2020) Die Nährstoffe – Bausteine für Ihre Gesundheit. 5. Auflage, Bonn
74. Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H, Coron E, des Varannes SB, Naveilhan P, Nguyen J-M (2013) Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease* 50:42-48
75. Doi H, Sakakibara R, Sato M, Masaka T, Kishi M, Tateno A, Tateno F, Tsuyusaki Y, Takahashi O (2012) Plasma levodopa peak delay and impaired gastric emptying in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 319:86-88
76. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O'Connell TM, Bunker MK, Bultman SJ (2011) The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell metabolism* 13:517-526
77. Dorsey ER, Bloem BR (2018) The Parkinson Pandemic—A Call to ActionThe Parkinson PandemicThe Parkinson Pandemic. *JAMA Neurology* 75:9-10
78. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM (2007) Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 68:384-386
79. Dreher ML (2018). Fiber in laxation and constipation. In *Dietary Fiber in Health and Disease* (Springer), pp. 95-115.
80. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE (2007) Reduced Dietary Intake of Carbohydrates by Obese Subjects Results in Decreased Concentrations of Butyrate and Butyrate-Producing Bacteria in Feces. *Applied and Environmental Microbiology* 73:1073-1078
81. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F (2016) Epidemiology of Parkinson's disease. *Revue Neurologique* 172:14-26
82. Erro R, Brigo F, Tamburin S, Zamboni M, Antonini A, Tinazzi M (2018) Nutritional habits, risk, and progression of Parkinson disease. *J Neurol* 265:12-23
83. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, MacGregor L, Katzenschlager R, Shaw K, Zijlmans J, Lees AJ (2006) Relationship between impulsive sensation seeking traits, smoking, alcohol and caffeine intake, and Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77:317-321
84. Fahn S, Elton RL, Committee UD (1987) The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. 2nd edn Macmillan Healthcare Information; Florham Park, NJ:pp. 153–163.pp. 293–304
85. Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF (2015) Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 14:625-639
86. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P (2015) Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society* 74:13-22
87. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189-198
88. Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, Voigt RM, Shaikh M, Jaglin JA, Estes JD, Dodiya HB, Keshavarzian A (2011) Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PloS one* 6:e28032
89. Franco-Iborra S, Vila M, Perier C (2016) The Parkinson Disease Mitochondrial Hypothesis: Where Are We at? *Neuroscientist* 22:266-277
90. Frasca D, Blomberg BB (2016) Inflammaging decreases adaptive and innate immune responses in mice and humans. *Biogerontology* 17:7-19

91. Frei K, Truong DD (2017) Hallucinations and the spectrum of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 374:56-62
92. Georgiev D, Hamberg K, Hariz M, Forsgren L, Hariz G-M (2017) Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta Neurologica Scandinavica* 136:570-584
93. Gerhard A, Pavese N, Hotton G, Turkheimer F, Es M, Hammers A, Eggert K, Oertel W, Banati RB, Brooks DJ (2006) In vivo imaging of microglial activation with [11C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease* 21:404-412
94. Gibson GR, Roberfroid MB (1995) Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of nutrition* 125:1401-1412
95. Godny L, Reshef L, Pfeffer-Gik T, Goren I, Yanai H, Tulchinsky H, Gophna U, Dotan I (2019) Adherence to the Mediterranean diet is associated with decreased fecal calprotectin in patients with ulcerative colitis after pouch surgery. *European Journal of Nutrition*
96. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Fahn S, Lang AE, Martinez-Martin P, Tilley B, Van Hilten B, Kleczyka C, Seidl L (2003) The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Movement Disorders* 18:738-750
97. Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, McIntosh E, Wheatley K, Williams A, Clarke C (2014) Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial.
98. Group PMC (2014) Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *The Lancet* 384:1196-1205
99. Gruber MT, Witte OW, Grosskreutz J, Prell T (2020) Association between malnutrition, clinical parameters and health-related quality of life in elderly hospitalized patients with Parkinson's disease: A cross-sectional study. *PLoS One* 15:e0232764
100. Grün D, Zimmer VC, Kauffmann J, Spiegel J, Dillmann U, Schwiertz A, Faßbender K, Fousse M, Unger MM (2019) Impact of oral COMT-inhibitors on gut microbiota and short chain fatty acids in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 70:20
101. Gutiérrez-Díaz I, Fernández-Navarro T, Sánchez B, Margolles A, González S (2016) Mediterranean diet and faecal microbiota: a transversal study. *Food & function* 7:2347-2356
102. Guy W (1976) Clinical global impressions (028 CGI). National Institute of Mental Health, Rockville (MD) ECDEU assessment manual for psychopharmacology:pp. 218-222
103. Haftenberger M, Heuer T, Heidemann C, Kube F, Krems C, B. MG (2010) Relative validation of a food frequency questionnaire for national health and nutrition monitoring. *Nutrition Journal* 9:36
104. Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, Okuno T, Asahara T, Nomoto K, Shibata A, Fujisawa Y, Minato T, Okamoto A (2015) Intestinal dysbiosis and lowered serum lipopolysaccharide-binding protein in Parkinson's disease. *PLoS one* 10:e0142164
105. Hattori N, Tanaka M, Ozawa T, Mizuno Y (1991) Immunohistochemical studies on complexes I, II, III, and IV of mitochondria in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 30:563-571
106. Heetun ZS, Quigley EMM (2012) Gastroparesis and Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders* 18:433-440
107. Heiman ML, Greenway FL (2016) A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Molecular metabolism* 5:317-320
108. Helliesen JS (2020) Symptoms affecting food intake and the risk of malnutrition in people with Parkinson's disease.
109. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R (2005) Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 20:190-199

110. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG (2008) The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement disorders* 23:837-844
111. Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, Wissemann WT, Lewis MR, Wallen ZD, Peddada SD, Factor SA, Molho E, Zabetian CP (2017) Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Movement Disorders* 32:739-749
112. Hirsch EC, Vyas S, Hunot S (2012) Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 18:S210-S212
113. Hopfner F, Künstner A, Müller SH, Künzel S, Zeuner KE, Margraf NG, Deuschl G, Baines JF, Kuhlenbäumer G (2017) Gut microbiota in Parkinson disease in a northern German cohort. *Brain Research* 1667:41-45
114. Hughes KC, Gao X, Kim IY, Wang M, Weisskopf MG, Schwarzschild MA, Ascherio A (2017) Intake of dairy foods and risk of Parkinson disease. *Neurology* 89:46-52
115. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, Tigchelaar EF, Jankipersadsing SA, Cenit MC, Harmsen HJM, Dijkstra G, Franke L, Xavier RJ, Jonkers D, Wijmenga C, Weersma RK, Zhernakova A (2016) Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut* 65:740-748
116. Jaafar AF, Gray WK, Porter B, Turnbull EJ, Walker RW (2010a) A cross-sectional study of the nutritional status of community-dwelling people with idiopathic Parkinson's disease. *BMC Neurol* 10:124
117. Jaafar AF, Gray WK, Porter B, Turnbull EJ, Walker RW (2010b). A cross-sectional study of the nutritional status of community-dwelling people with idiopathic Parkinson's disease. In *BMC neurology*, pp. 124
118. Jackson A, Forsyth CB, Shaikh M, Voigt RM, Engen PA, Ramirez V, Keshavarzian A (2019) Diet in Parkinson's Disease: Critical Role for the Microbiome. *Frontiers in Neurology* 10
119. Jankovic J (2008) Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:368-376
120. Jaquet M, Rochat I, Moulin J, Cavin C, Bibiloni R (2009) Impact of coffee consumption on the gut microbiota: a human volunteer study. *Int J Food Microbiol* 130:117-121
121. Joshi S, Lewis SJ, Creanor S, Ayling RM (2010) Age-related faecal calprotectin, lactoferrin and tumour M2-PK concentrations in healthy volunteers. *Annals of Clinical Biochemistry* 47:259-263
122. Kalia LV, Lang AE (2015) Parkinson's disease. *The Lancet* 386:896-912
123. Kant P, Fazakerley R, Hull MA (2013) Faecal calprotectin levels before and after weight loss in obese and overweight subjects. *International Journal of Obesity* 37:317-319
124. Keeney PM, Xie J, Capaldi RA, Bennett JP (2006) Parkinson's disease brain mitochondrial complex I has oxidatively damaged subunits and is functionally impaired and misassembled. *Journal of Neuroscience* 26:5256-5264
125. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, Mutlu E, Shannon KM (2015) Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 30:1351-1360
126. Khater MS, Abouelezz NF (2011) Nutritional status in older adults with mild cognitive impairment living in elderly homes in Cairo, Egypt. *The journal of nutrition, health & aging* 15:104-108
127. Khokhlova EV, Smeianov VV, Efimov BA, Kafarskaia LI, Pavlova SI, Shkoporov AN (2012) Anti-inflammatory properties of intestinal Bifidobacterium strains isolated from healthy infants. *Microbiology and Immunology* 56:27-39
128. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP (2015) Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *American Journal of Psychiatry* 172:1075-1091
129. Kim SR, Chung SJ, Yoo SH (2016) Factors contributing to malnutrition in patients with Parkinson's disease. *Int J Nurs Pract* 22:129-137
130. Klivenyi P, Gardian G, Calingasan NY, Yang L, Von Borstel R, Saydoff J, Browne SE, Beal MF (2004) Neuroprotective effects of oral administration of triacetyluridine against MPTP neurotoxicity. *Neuromolecular medicine* 6:87-92

131. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F (2016) From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell* 165:1332-1345
132. Kopp H-P, Kopp C, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E, Roka R, Schernthaner G (2003) Impact of Weight Loss on Inflammatory Proteins and Their Association With the Insulin Resistance Syndrome in Morbidly Obese Patients. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 23:1042-1047
133. Kuhner C, Burger C, Keller F, Hautzinger M (2007) [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt* 78:651-656
134. Kyrozis A, Ghika A, Stathopoulos P, Vassilopoulos D, Trichopoulos D, Trichopoulou A (2013) Dietary and lifestyle variables in relation to incidence of Parkinson's disease in Greece. *Eur J Epidemiol* 28:67-77
135. Labenz J (2017) PPI und Mikrobiom des Darms — eine verhängnisvolle Interaktion. *Gastro-News* 4:10-11
136. Lang AE, Marras C (2014) Initiating dopaminergic treatment in Parkinson's disease. *The Lancet* 384:1164-1166
137. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I (1983) Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 219:979-980
138. LeBlanc JG, Chain F, Martín R, Bermúdez-Humarán LG, Courau S, Langella P (2017) Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microbial Cell Factories* 16:79
139. Lee Y-C, Wang H-P, Chiu H-M, Lin C-P, Huang S-P, Lai Y-P, Wu M-S, Chen M-F, Lin J-T (2006) Factors determining post-colonoscopy abdominal pain: Prospective study of screening colonoscopy in 1000 subjects. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 21:1575-1580
140. Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE (2011) Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: A cross-sectional study. *Movement Disorders* 26:484-492
141. Lees AJ, Hardy J, Revesz T (2009) Parkinson's disease. *The Lancet* 373:2055-2066
142. LeFevre ML (2014) Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of internal medicine* 161:587-593
143. Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU (2016) The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Deutsches Arzteblatt international* 113:61-69
144. Lewy FH (1912) Paralysis agitans. I. Pathologische anatomie *Handbuch der neurologie*
145. Li X, Li W, Liu G, Shen X, Tang Y (2015) Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 61:510-516
146. Liepelt-Scarfone I, Pilotto A, Müller K, Bormann C, Gauss K, Wurster I, Streffer J, Berg D (2015) Autonomic dysfunction in subjects at high risk for Parkinson's disease. *Journal of neurology* 262:2643-2652
147. Lima E, Abdalla D (2002) High-performance liquid chromatography of fatty acids in biological samples. *Analytica Chimica Acta* 465:81-91
148. Lin J-C, Lin C-S, Hsu C-W, Lin C-L, Kao C-H (2016) Association between Parkinson's disease and inflammatory bowel disease: a nationwide Taiwanese retrospective cohort study. *Inflammatory bowel diseases* 22:1049-1055
149. Lionnet A, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, Murayama S, Takao M, Adler CH, Derkinderen P, Beach TG (2018) Does Parkinson's disease start in the gut? *Acta neuropathologica* 135:1-12
150. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, Rodriguez-Oroz MC, Tröster AI, Weintraub D (2011) MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement disorders* 26:1814-1824

151. Lomax AE, Mawe GM, Sharkey KA (2005) Synaptic facilitation and enhanced neuronal excitability in the submucosal plexus during experimental colitis in guinea-pig. *The Journal of Physiology* 564:863-875
152. Lombardi VC, De Meirleir KL, Subramanian K, Nourani SM, Dagda RK, Delaney SL, Palotás A (2018) Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *The Journal of nutritional biochemistry* 61:1-16
153. Lorefält B, Ganowiak W, Pålhagen S, Toss G, Unosson M, Granérus AK (2004) Factors of importance for weight loss in elderly patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 110:180-187
154. Lundgren D, Eklöf V, Palmqvist R, Hultdin J, Karling P (2019) Proton pump inhibitor use is associated with elevated faecal calprotectin levels. A cross-sectional study on subjects referred for colonoscopy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 54:152-157
155. Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, Skogstrand K, Tonstad S, Hougaard DM, Richelsen B (2008) Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *European Journal of Endocrinology* 158:179-187
156. Maraki MI, Yannakoulia M, Stamelou M, Stefanis L, Xiromerisiou G, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Sakka P, Anastasiou CA (2019) Mediterranean diet adherence is related to reduced probability of prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders* 34:48-57
157. Marlett JA, Cheung T-F (1997) Database and quick methods of assessing typical dietary fiber intakes using data for 228 commonly consumed foods. *Journal of the American Dietetic Association* 97:1139-1151
158. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, Group oBotNV (2011) The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 26:399-406
159. Matsuo H, Yoshimura Y, Ishizaki N, Ueno T (2017) Dysphagia is associated with functional decline during acute-care hospitalization of older patients. *Geriatrics & Gerontology International* 17:1610-1616
160. Mattson MP (2014) Interventions that improve body and brain bioenergetics for Parkinson's disease risk reduction and therapy. *Journal of Parkinson's Disease* 4:1-13
161. McCullough ML, Willett WC (2007) Evaluating adherence to recommended diets in adults: the Alternate Healthy Eating Index. *Public Health Nutrition* 9:152-157
162. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG (1988) Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology* 38:1285-1285
163. McGEER PL, McGEER EG (2004) Inflammation and the degenerative diseases of aging. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1035:104-116
164. McLoughlin RF, Berthon BS, Jensen ME, Baines KJ, Wood LG (2017) Short-chain fatty acids, prebiotics, synbiotics, and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 106:930-945
165. McOrist AL, Miller RB, Bird AR, Keogh JB, Noakes M, Topping DL, Conlon MA (2011) Fecal butyrate levels vary widely among individuals but are usually increased by a diet high in resistant starch. *J Nutr* 141:883-889
166. Meksawan K, Chaotrakul C, Leeaphorn N, Gonlchanvit S, Eiam-Ong S, Kanjanabuch T (2016) Effects of Fructo-Oligosaccharide Supplementation on Constipation in Elderly Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. *Peritoneal Dialysis International* 36:60-66
167. Mielke C, Krüger R (2014) Aktuelles zu den genetischen Ursachen der Parkinson-Krankheit: Implikationen für die molekulare Pathogenese und Diagnostik. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 15 (1):16 - 9
168. Mischley LK, Lau RC, Bennett RD (2017) Role of diet and nutritional supplements in Parkinson's disease progression. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017

169. Modi SR, Collins JJ, Relman DA (2014) Antibiotics and the gut microbiota. *The Journal of Clinical Investigation* 124:4212-4218
170. Molnár-Perl I (2000) Role of chromatography in the analysis of sugars, carboxylic acids and amino acids in food. *Journal of Chromatography A* 891:1-32
171. Monfort-Pires M, Folchetti LD, Previdelli AN, Siqueira-Catania A, de Barros CR, Ferreira SRG (2013) Healthy Eating Index is associated with certain markers of inflammation and insulin resistance but not with lipid profile in individuals at cardiometabolic risk. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 39:497-502
172. Montalto M, Curigliano V, Santoro L, Lombardi M, Covino M, Cammarota G, Dalvai S, D'Onofrio F, Gasbarrini A, Gasbarrini G (2006) Prophylactic aspirin therapy does not increase faecal calprotectin concentrations. *European journal of gastroenterology & hepatology* 18:965-967
173. Muangpaisan W, Hori H, Brayne C (2009) Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia. *Journal of epidemiology*:0909290109-0909290109
174. Mulak A (2018) A controversy on the role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 33:398-401
175. Mulak A, Bonaz B (2015) Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol* 21:10609-10620
176. Mulak A, Koszewicz M, Panek-Jeziorna M, Kozirowska-Gawron E, Budrewicz S (2019) Fecal calprotectin as a marker of the gut immune system activation is elevated in Parkinson's disease. *Frontiers in neuroscience* 13:992
177. Müller-Rebstein S, Trenkwalder C, Oertel W, Culmsee C, Eckermann G, Höglinger G (2017) Pharmakotherapie des Morbus Parkinson. *Der Nervenarzt* 88:888-894
178. Myles IA (2014) Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. *Nutrition Journal* 13:61
179. Nakayama T, Oishi K (2013) Influence of coffee (*Coffea arabica*) and galacto-oligosaccharide consumption on intestinal microbiota and the host responses. *FEMS Microbiology Letters* 343:161-168
180. Norbury A, Husain M (2015) Sensation-seeking: dopaminergic modulation and risk for psychopathology. *Behavioural brain research* 288:79-93
181. Nugent AP (2005) Health properties of resistant starch. *Nutrition Bulletin* 30:27-54
182. Nutt JG, Fellman JH (1984) Pharmacokinetics of Levodopa. *Clinical Neuropharmacology* 7:35-50
183. Obata Y, Pachnis V (2016) The Effect of Microbiota and the Immune System on the Development and Organization of the Enteric Nervous System. *Gastroenterology* 151:836-844
184. Odekerken VJJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CFE, Nijssen PCG, Beute GN, van Vugt JPP, Lenders MWPM, Contarino MF, Mink MSJ, Bour LJ, van den Munckhof P, Schmand BA, de Haan RJ, Schuurman PR, de Bie RMA (2013) Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 12:37-44
185. Oertel W, Schulz JB (2016) Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem* 139 Suppl 1:325-337
186. Ohlsson B, Roth B, Larsson E, Höglund P (2017) Calprotectin in serum and zonulin in serum and feces are elevated after introduction of a diet with lower carbohydrate content and higher fiber, fat and protein contents *Biomedical Reports* 6:411-422
187. Okubadejo NU, Bower JH, Rocca WA, Maraganore DM (2006) Parkinson's disease in Africa: A systematic review of epidemiologic and genetic studies. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 21:2150-2156
188. Okun MS (2012) Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 367:1529-1538
189. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanaganas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ (2014) Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a

- randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *The Lancet Neurology* 13:141-149
190. Orivuori L, Mustonen K, de Goffau M, Hakala S, Paasela M, Roduit C, Dalphin JC, Genuneit J, Lauener R, Riedler J (2015) High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6. *Clinical & experimental allergy* 45:928-939
 191. Palma I, Farran A, Cervera SP (2008) Tablas de composición de Alimentos por medidas caseras de consumo habitual en España. *Actividad Dietética* 12:85
 192. Pan-Montojo F, Anichtchik O, Dening Y, Knels L, Pursche S, Jung R, Jackson S, Gille G, Spillantini MG, Reichmann H, Funk RH (2010) Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. *PLoS One* 5:e8762
 193. Pan-Montojo F, Schwarz M, Winkler C, Arnhold M, O'Sullivan GA, Pal A, Said J, Marsico G, Verbavatz J-M, Rodrigo-Angulo M, Gille G, Funk RHW, Reichmann H (2012) Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Scientific Reports* 2:898
 194. Parker Jr WD, Boyson SJ, Parks JK (1989) Abnormalities of the electron transport chain in idiopathic Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 26:719-723
 195. Parkinson J (1817). *An essay on the shaking palsy* (Printed by Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely, and Jones) (London)
 196. Patten GS, Kerr CA, Dunne RA, Shaw JM, Bird AR, Regina A, Morell MK, Lockett TJ, Molloy PL, Abeywardena MY, Topping DL, Conlon MA (2015) Resistant starch alters colonic contractility and expression of related genes in rats fed a Western diet. *Dig Dis Sci* 60:1624-1632
 197. Penn-Marshall M, Holtzman GI, Barbeau WE (2010) African Americans may have to consume more than 12 grams a day of resistant starch to lower their risk for type 2 diabetes. *Journal of medicinal food* 13:999-1004
 198. Perez-Pardo P, de Jong EM, Broersen LM, van Wijk N, Attali A, Garssen J, Kraneveld AD (2017a) Promising Effects of Neurorestorative Diets on Motor, Cognitive, and Gastrointestinal Dysfunction after Symptom Development in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 9
 199. Perez-Pardo P, Dodiya HB, Broersen LM, Douna H, van Wijk N, Lopes da Silva S, Garssen J, Keshavarzian A, Kraneveld AD (2018) Gut–brain and brain–gut axis in Parkinson's disease models: Effects of a uridine and fish oil diet. *Nutritional Neuroscience* 21:391-402
 200. Perez-Pardo P, Kliet T, Dodiya HB, Broersen LM, Garssen J, Keshavarzian A, Kraneveld AD (2017b) The gut-brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food-based therapies. *European Journal of Pharmacology* 817:86-95
 201. Perez-Lloret S, Nègre-Pagès L, Ojero-Senard A, Damier P, Destée A, Tison F, Merello M, Rascol O, Group CS (2012) Oro-buccal symptoms (dysphagia, dysarthria, and sialorrhea) in patients with Parkinson's disease: preliminary analysis from the French COPARK cohort. *European journal of neurology* 19:28-37
 202. Perier C, Bove J, Dehay B, Jackson-Lewis V, Rabinovitch PS, Przedborski S, Vila M (2010) Apoptosis-inducing factor deficiency sensitizes dopaminergic neurons to parkinsonian neurotoxins. *Annals of neurology* 68:184-192
 203. Perier C, Vila M (2012) Mitochondrial biology and Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2:a009332
 204. Peter I, Dubinsky M, Bressman S, Park A, Lu C, Chen N, Wang A (2018) Anti-tumor necrosis factor therapy and incidence of Parkinson disease among patients with inflammatory bowel disease. *JAMA neurology* 75:939-946
 205. Pfeiffer RF (2003) Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2:107-116
 206. Pilhatsch M, Kroemer NB, Schneider C, Ebersbach G, Jost WH, Fuchs G, Odin P, Reifschneider G, Bauer M, Reichmann H, Storch A (2013) Reduced body mass index

- in Parkinson's disease: contribution of comorbid depression. *J Nerv Ment Dis* 201:76-79
207. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 30:1591-1601
 208. Poullis A, Foster R, Mendall MA (2003) Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity. *European journal of gastroenterology & hepatology* 15:573-574
 209. Primec M, Mičetić-Turk D, Langerholc T (2017) Analysis of short-chain fatty acids in human feces: a scoping review. *Analytical biochemistry* 526:9-21
 210. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL (2014) The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders* 29:1583-1590
 211. Qi H, Li S (2014) Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int* 14:430-439
 212. Quik M, Perez XA, Bordia T (2012) Nicotine as a potential neuroprotective agent for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 27:947-957
 213. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A (2009) Course in Parkinson disease subtypes. A 39-year clinicopathologic study 73:206-212
 214. Recasens A, Dehay B (2014) Alpha-synuclein spreading in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroanatomy* 8
 215. Reeve A, Simcox E, Turnbull D (2014) Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Research Reviews* 14:19-30
 216. Rendek Z, Falk M, Grodzinsky E, Wahlin K, Kechagias S, Svernlöv R, Hjortswang H (2016) Effect of oral diclofenac intake on faecal calprotectin. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 51:28-32
 217. Riederer P, Müller T (2018) Monoamine oxidase-B inhibitors in the treatment of Parkinson's disease: clinical–pharmacological aspects. *Journal of Neural Transmission* 125:1751-1757
 218. Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Tateno F, Uchiyama T, Yamamoto T, Yamanishi T (2011) Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease* 2011
 219. Salat-Foix D, Tran K, Ranawaya R, Meddings J, Suchowersky O (2012) Increased intestinal permeability and Parkinson disease patients: chicken or egg? *Canadian journal of neurological sciences* 39:185-188
 220. Salat D, Tolosa E (2013) Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current status and new developments. *Journal of Parkinson's disease* 3:255-269
 221. Salazar N, Arboleya S, Fernández-Navarro T, de los Reyes-Gavilán CG, Gonzalez S, Gueimonde M (2019) Age-associated changes in gut microbiota and dietary components related with the immune system in adulthood and old age: a cross-sectional study. *Nutrients* 11:1765
 222. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, Schretter CE, Rocha S, Gradinaru V (2016) Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell* 167:1469-1480. e1412
 223. Schapira A, Cooper J, Dexter D, Clark J, Jenner P, Marsden C (1990) Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry* 54:823-827
 224. Schemann M, Neunlist M (2004) The human enteric nervous system. *Neurogastroenterology & Motility* 16:55-59
 225. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, Haapaniemi E, Kaakkola S, Eerola-Rautio J, Pohja M, Kinnunen E, Murros K, Auvinen P (2015a) Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders* 30:350-358
 226. Scheperjans F, Pekkonen E, Kaakkola S, Auvinen P (2015b) Linking Smoking, Coffee, Urate, and Parkinson's Disease - A Role for Gut Microbiota? *J Parkinsons Dis* 5:255-262

227. Schnapp Z, Hartman C, Livnat G, Shteinberg M, Elenberg Y (2019) Decreased Fecal Calprotectin Levels in Cystic Fibrosis Patients After Antibiotic Treatment for Respiratory Exacerbation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 68:282-284
228. Scholtens PA, Goossens DA, Staiano A (2014) Stool characteristics of infants receiving short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides: a review. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 20:13446
229. Schwartz A, Lehmann U, Jacobasch G, Blaut M (2002) Influence of resistant starch on the SCFA production and cell counts of butyrate-producing *Eubacterium* spp. in the human intestine. *J Appl Microbiol* 93:157-162
230. Schwartz A, Spiegel J, Dillmann U, Grundmann D, Burmann J, Fassbender K, Schafer KH, Unger MM (2018) Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 50:104-107
231. Shahar D, Shai I, Vardi H, Shahar A, Fraser D (2005) Diet and eating habits in high and low socioeconomic groups. *Nutrition* 21:559-566
232. Sharma JC, Turton J (2012) Olfaction, dyskinesia and profile of weight change in Parkinson's disease: Identifying neurodegenerative phenotypes. *Parkinsonism & Related Disorders* 18:964-970
233. Sheard JM, Ash S, Mellick GD, Silburn PA, Kerr GK (2013) Markers of disease severity are associated with malnutrition in Parkinson's disease. *PLoS one* 8:e57986
234. Shifrin H, Nadler-Milbauer M, Shoham S, Weinstock M (2013) Rivastigmine alleviates experimentally induced colitis in mice and rats by acting at central and peripheral sites to modulate immune responses. *PLoS One* 8:e57668
235. Shin SJ, Noh C-K, Lim SG, Lee KM, Lee KJ (2017) Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Intestinal research* 15:446
236. Shivappa N, Hebert JR, Kivimaki M, Akbaraly T (2017) Alternative Healthy Eating Index 2010, Dietary Inflammatory Index and risk of mortality: results from the Whitehall II cohort study and meta-analysis of previous Dietary Inflammatory Index and mortality studies. *British Journal of Nutrition* 118:210-221
237. Simonin C, Tir M, Devos D, Kreisler A, Dujardin K, Salleron J, Delval A, Blond S, Defebvre L, Destée A, Krystkowiak P (2009) Reduced levodopa-induced complications after 5 years of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a second honeymoon. *Journal of Neurology* 256:1736-1741
238. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, Thangaraju M, Prasad PD, Manicassamy S, Munn DH (2014) Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* 40:128-139
239. Soret R, Chevalier J, De Coppet P, Poupeau G, Derkinderen P, Segain JP, Neunlist M (2010) Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats. *Gastroenterology* 138:1772-1782
240. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M (1997) α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388:839
241. Spindler M, Gooneratne NS, Siderowf A, Duda JE, Cantor C, Dahodwala N (2013) Daytime sleepiness is associated with falls in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease* 3:387-391
242. St Laurent R, O'Brien LM, Ahmad ST (2013) Sodium butyrate improves locomotor impairment and early mortality in a rotenone-induced *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 246:382-390
243. Stowe R, Ives N, Clarke CE, van H, Ferreira J, Hawker RJ, Shah L, Wheatley K, Gray R (2008) Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
244. Sturkenboom IH, Graff MJ, Hendriks JC, Veenhuizen Y, Munneke M, Bloem BR, Nijhuis-van der Sanden MW, Group OS (2014) Efficacy of occupational therapy for patients with Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 13:557-566

245. Suply E, Vries Pd, Soret R, Cossais F, Neunlist M (2012) Butyrate enemas enhance both cholinergic and nitrenergic phenotype of myenteric neurons and neuromuscular transmission in newborn rat colon. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 302:G1373-G1380
246. Sveinbjornsdottir S (2016) The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry* 139:318-324
247. Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, de Coppet P, Bourreille A, Segain J-P (2009) Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: A transport deficiency. *Inflammatory Bowel Diseases* 16:684-695
248. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Herd CP, Clarke CE, Stowe R, Shah L, Sackley CM, Deane KH, Wheatley K (2013) Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane database of systematic reviews*
249. Tøn H, Brandsnes Ø, Dale S, Holtlund J, Skuibina E, Schjønby H, Johne B (2000) Improved assay for fecal calprotectin. *Clinica Chimica Acta* 292:41-54
250. Tottey W, Feria-Gervasio D, Gaci N, Laillet B, Pujos E, Martin J-F, Sebedio J-L, Sion B, Jarrige J-F, Alric M, Brugère J-F (2017) Colonic Transit Time Is a Driven Force of the Gut Microbiota Composition and Metabolism: In Vitro Evidence. *Journal of neurogastroenterology and motility* 23:124-134
251. Uc EY, Struck LK, Rodnitzky RL, Zimmerman B, Dobson J, Evans WJ (2006) Predictors of weight loss in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 21:930-936
252. Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, Grundmann D, Philippeit H, Burmann J, Fassbender K, Schwiertz A, Schafer KH (2016) Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord* 32:66-72
253. van Bussel BC, Henry RM, Ferreira I, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, Twisk JW, Feskens EJ, Schalkwijk CG, Stehouwer CD (2014) A Healthy Diet Is Associated with Less Endothelial Dysfunction and Less Low-Grade Inflammation over a 7-Year Period in Adults at Risk of Cardiovascular Disease. *The Journal of Nutrition* 145:532-540
254. van der Marck MA, Dicke HC, Uc EY, Kentin ZH, Borm GF, Bloem BR, Overeem S, Munneke M (2012) Body mass index in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 18:263-267
255. Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Tito RY, Joossens M, Raes J (2016) Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut* 65:57-62
256. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R (2011) Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients* 3:858-876
257. Virmani T, Moskowitz CB, Vonsattel J-P, Fahn S (2015) Clinicopathological characteristics of freezing of gait in autopsy-confirmed Parkinson's disease. *Movement Disorders* 30:1874-1884
258. Walsham NE, Sherwood RA (2016) Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinical and experimental gastroenterology* 9:21
259. Wang G, Wan Y, Cheng Q, Xiao Q, Wang Y, Zhang J, Ma J-F, Wang X-J, Zhou H-Y, Chen S-D (2010) Malnutrition and associated factors in Chinese patients with Parkinson's disease: Results from a pilot investigation. *Parkinsonism & Related Disorders* 16:119-123
260. Wang L, Xiong N, Huang J, Guo S, Liu L, Han C, Zhang G, Jiang H, Ma K, Xia Y, Xu X, Li J, Liu JY, Wang T (2017) Protein-Restricted Diets for Ameliorating Motor Fluctuations in Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 9
261. Wang Q, Liu Y, Zhou J (2015) Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Transl Neurodegener* 4:19
262. Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, Nissinen H, Leinonen M, Stocchi F, Investigators SRiDEiPsD (2013) Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 28:1064-1071

263. Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala N, Shyangdan D, Arasaradnam R, Clar C, Johnston R (2013) Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation.
264. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A (2015) The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease. *The American Journal of Medicine* 128:229-238
265. Willing BP, Russell SL, Finlay BB (2011) Shifting the balance: antibiotic effects on host–microbiota mutualism. *Nature Reviews Microbiology* 9:233-243
266. Wilms H, Rosenstiel P, Sievers J, Deuschl G, Zecca L, Lucius R (2003) Activation of microglia by human neuromelanin is NF- κ B-dependent and involves p38 mitogen-activated protein kinase: implications for Parkinson's disease. *The FASEB Journal* 17:1-20
267. Wu T, Yang L, Jiang J, Ni Y, Zhu J, Zheng X, Wang Q, Lu X, Fu Z (2018) Chronic glucocorticoid treatment induced circadian clock disorder leads to lipid metabolism and gut microbiota alterations in rats. *Life Sciences* 192:173-182
268. Xu F, Cohen SA, Lofgren IE, Greene GW, Delmonico MJ, Greaney ML (2018) Relationship between Diet Quality, Physical Activity and Health-Related Quality of Life in Older Adults: Findings from 2007–2014 National Health and Nutrition Examination Survey. *The journal of nutrition, health & aging* 22:1072-1079
269. Yamanishi T, Tachibana H, Oguru M, Matsui K, Toda K, Okuda B, Oka N (2013) Anxiety and depression in patients with Parkinson's disease. *Internal medicine* 52:539-545
270. Yousefi R, Imani M, Ardestani SK, Saboury AA, Gheibi N, Ranjbar B (2007) Human Calprotectin: Effect of Calcium and Zinc on its Secondary and Tertiary Structures, and Role of pH in its Thermal Stability. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 39:795-802
271. Zecca L, Wilms H, Geick S, Claasen J-H, Brandenburg L-O, Holzknecht C, Panizza ML, Zucca FA, Deuschl G, Sievers J, Lucius R (2008) Human neuromelanin induces neuroinflammation and neurodegeneration in the rat substantia nigra: implications for Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica* 116:47-55
272. Zhang Z-X, Roman GC, Hong Z, Wu C-B, Qu Q-M, Huang J-B, Zhou B, Geng Z-P, Wu J-X, Wen H-B, Zhao H, Zahner GEP (2005) Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai. *The Lancet* 365:595-597

7 Abkürzungsverzeichnis

4w	4 Wochen nach Studieneinschluss
8w	8 Wochen nach Studieneinschluss
AHEI	Alternative Healthy Eating Index
ASS	Acetylsalicylsäure
BL	Baseline
BDI	Beck Depressions Inventar II
BMI	Body Mass Index
aCGI	Adapted Clinical Global Impression – Improvement Scale
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
COX	Cyclooxygenase
CSS	Constipation Scoring System
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DHA	Docosahexaensäure
EDS	Excessive Daytime Sleepiness
ENS	Enterisches Nervensystem
FFQ	Food Frequency Questionnaire
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
Hz	Hertz
IBD	Inflammatory Bowel Disease (englisch) - chronisch entzündliche Darmerkrankung
IPS	Idiopathisches Parkinson Syndrom
kg	Kilogramm
LB	Lewy Bodies (englisch) - Lewy Einschlusskörperchen
LED	Levodopa Äquivalenzdosis
LN	Lewy Neuriten
LOCF	last observation carried forward
max.	maximal
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,4-Tetrahydropyridin
NMSQ	Non-motor Symptoms Questionnaire
NSAID	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PNS	Peripheres Nervensystem
PPI	Protonenpumpeninhibitor

Reg.Nr.	Registrierungsnummer
REM	rapid eye movement
RESISTA-PD	Effects of Resistant Starch on Bowel Habits, Fecal Short Chain Fatty Acids and Gut Microbiota in Parkinson Disease (Studie)
SCFA	Short chain fatty acids (englisch) - kurzkettige Fettsäuren
SD	Standardabweichung
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1	Fortschreiten der Pathologie im ZNS nach Braak (BRAAK et al., 2004)
Abbildung 2.2	Neuronale Verschaltung von ENS und ZNS (BRAAK et al., 2006)
Abbildung 2.3	Typisches Auftreten eines Betroffenen mit flektierter Körperhaltung, kleinschrittigem Gangbild, Hypomimie (LEES et al., 2009)
Abbildung 2.4	Vielfalt gastrointestinaler Symptome bei Patienten mit IPS (PFEIFFER, 2003)
Abbildung 2.5	Progression der Symptome über die Jahre (KALIA, LANG, 2015)
Abbildung 3.1	DGE-Ernährungskreis®, Copyright: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., Bonn
Abbildung 3.2	Analyse der mittleren Tagesmengen
Abbildung 3.3	aCGI bezogen auf Stuhlgewohnheiten/Obstipation
Abbildung 4.1	Altersverteilung
Abbildung 4.2	Ergebnisse UPDRS 1-3 und gesamt bei Baseline
Abbildung 4.3	Ergebnisse MMST bei Baseline
Abbildung 4.4	Ergebnisse des BDI bei Baseline (BL) und nach 8 Wochen (8w)
Abbildung 4.5	Ergebnisse des CSS bei BL und nach 8w
Abbildung 4.6	Ergebnisse des NMSQ bei BL und nach 8w
Abbildung 4.7	Ergebnisse Butyrat
Abbildung 4.8	Ergebnisse Acetat
Abbildung 4.9	Ergebnisse Propionat
Abbildung 4.10	Ergebnisse Valerat
Abbildung 4.11	Ergebnisse iButyrat
Abbildung 4.12	Ergebnisse iValerat
Abbildung 4.13	Ergebnisse Calprotectin

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1	Orientierungswerte der DGE (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG E.V., 2020)
Tabelle 4.1	Medikation Kontrollen und Probanden
Tabelle 4.2	Ergebnisse UPDRS Teil 1-3 und MMST bei Baseline
Tabelle 4.3	Ergebnisse einiger Fragebögen bei Baseline und nach Beendigung der Studie
Tabelle 4.4	Ergebnisse des aCGI nach 8w
Tabelle 4.5	Ergebnisse SCFA Baseline
Tabelle 4.6	Ergebnisse SCFA Studienzeitraum
Tabelle 4.7	Ergebnisse Calprotectin Baseline
Tabelle 4.8	Ergebnisse Calprotectin Studienzeitraum

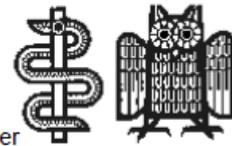
10 Anhang

10.1 Probandenaufklärung und -einverständnis

UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Neurologische Klinik

Direktor:
Prof. Dr. med. K. Faßbender



Klinik für Neurologie, UKS, Kirrberger Straße, 66421 Homburg / Saar

Homburg, den 04.08.2015

Neurologische Klinik

☎ 06841 / 16 - 2 41 00 (Pforte)

PD Dr. med. Marcus Unger

✉ marcus.unger@uks.eu

Probandeninformation zur Studie

Darmmikrobiota, kurzkettige Fettsäuren im Stuhl und Stuhlgewohnheiten bei Patienten mit Parkinson Erkrankung und Kontrollpersonen

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie über den Hintergrund, Zweck und Ablauf der oben genannten Studie informieren an der Sie bei Interesse teilnehmen können.

Wissenschaftlicher Hintergrund und Gründe für die Durchführung dieser Studie

Parkinson Patienten leiden häufig unter Symptomen des Magen-Darm-Trakts, beispielsweise unter einer Neigung zur chronischen Verstopfung. Das Nervensystem des Magen-Darm-Trakts weist bei der Parkinson Erkrankung sehr früh die Parkinson-typischen Veränderungen auf (die man beispielsweise an Gewebeproben feststellen kann). Inzwischen gibt es Hinweise, dass sich auch die Zusammensetzung der Darmbakterien zwischen Parkinson Patienten und altersgleichen gesunden Personen unterscheidet. Darmbakterien produzieren (aus für den Menschen nicht verdaulichen Nahrungsbestandteilen) kurzkettige Fettsäuren, die auf das Nervensystem des Darms wirken und so unter anderem die Beweglichkeit des Darms beeinflussen. Es wird aktuell diskutiert, ob bestimmte Darmbakterien (und deren Stoffwechselprodukte) möglicherweise auch eine Rolle bei der Entstehung bestimmter Erkrankungen spielen.

In dieser Studie werden die Zusammensetzung der Darmbakterien, die Anteile kurzkettiger Fettsäuren im Stuhl und die Stuhlgewohnheiten bei Parkinson Patienten und

Kontrollpersonen untersucht. Da Ernährungsgewohnheiten einen maßgeblichen Einfluss auf die oben genannten Punkte haben können, werden Ihnen u.a. auch einige Fragen zu Ihren Ernährungsgewohnheiten gestellt.

Im Folgenden können Sie sich über den Ablauf dieser Studie informieren. Ihr Arzt wird Ihnen in einem persönlichen Aufklärungsgespräch noch weitere Informationen geben und Ihre Fragen beantworten.

Durchführung und Ablauf der Studie

Die Studie wird an der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Die Namen der beteiligten Ärzte mit Kontaktmöglichkeiten finden Sie im Briefkopf dieses Schreibens.

Wenn Sie sich für eine freiwillige Teilnahme an der Studie entscheiden, werden Ihnen einige Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand und Ihrer Medikation gestellt. Sie werden körperlich und neurologisch untersucht. Sofern sich hieraus keine Gründe ergeben, die gegen eine Teilnahme an der Studie sprechen, können Sie an der Studie teilnehmen. Um den Effekt der Ernährungsgewohnheiten auf die mikrobielle Besiedelung des Darms und die Anteile kurzkettiger Fettsäuren im Stuhl beurteilen zu können, werden Sie zunächst gebeten zwei Stuhlproben (jeweils ca. 5 g Stuhl) abzugeben. Nach Abgabe dieser Proben werden Sie über allgemeine Aspekte einer gesunden und ausgewogenen Ernährung entsprechend den Empfehlungen der *Deutschen Gesellschaft für Ernährung* informiert. Sie werden dann nach vier Wochen und nach acht Wochen erneut gebeten, jeweils zwei Stuhlproben abzugeben. Die Stuhlproben können Sie beim Toilettengang zuhause entnehmen. Die entsprechenden Probenröhrchen und eine Anleitung erhalten Sie nach Einschluss in die Studie.

Um den Effekt der Ernährung auf die Stuhlgewohnheiten sowie weitere Veränderungen (z.B. Wohlbefinden) zu erfassen, werden Sie gebeten zu Beginn, nach vier Wochen und nach acht Wochen einige Fragen in Form von Fragebögen zu beantworten. Außerdem werden Sie gebeten, in einem Patiententagebuch Ihre Stuhlgewohnheiten während der Studie aufzuzeichnen.

Ihr Arzt wird Sie vor den jeweiligen Untersuchungen nochmals umfassend über den genauen Ablauf informieren.

Risiken und Komplikationen

Die Gewinnung der Stuhlproben erfolgt wie oben beschrieben nicht-invasiv, so dass hierbei nicht von Risiken oder Komplikationen für Sie auszugehen ist.

Freiwilligkeit

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie haben zu jedem Zeitpunkt und ohne Angaben von Gründen das Recht, Ihre Zustimmung zu widerrufen, ohne dass sich diese Entscheidung nachteilig für Sie auswirken wird. Bei Widerruf Ihrer Einwilligung haben Sie das Recht, die Löschung aller bis dahin erhobenen personenbezogenen Daten zu verlangen.

Probandenversicherung und Wegeunfallversicherung

Als Studienteilnehmer sind Sie über eine Wegeunfallversicherung versichert.

Versicherer: CHUBB INSURANCE Company of Europe SE

Versicherungsscheinnummer: 64810540

Versichert sind Unfälle, die sich auf dem direkten Weg vom jeweiligen Wohnort zum Studienort oder auf dem Rückweg ereignen. Der Versicherungsschutz entfällt, wenn die normale Dauer des Weges verlängert bzw. der Weg selbst durch rein private Maßnahmen unterbrochen wird. Außerdem ist der Aufenthalt am Studienort in den Versicherungsschutz einbezogen. Unfälle müssen Sie dem Versicherer unverzüglich schriftlich anzeigen. Im Schadensfall werden auch Ihre personenbezogenen versicherungsrelevanten Daten an den Versicherer gemeldet.

Datenschutz

Alle personenbezogenen Daten sind nur den an der Studie beteiligten Ärzten zugänglich und werden unter Achtung der Schweigepflicht vertraulich behandelt. Alle im Rahmen der Studie gewonnenen Daten werden nach Pseudonymisierung ausgewertet und auf einem elektronischen Datenträger in verschlüsselter Form gespeichert. Pseudonymisierung bedeutet, dass allen von Ihnen erhobenen Daten nicht Ihr Name, sondern eine Kombination aus Zahlen und Buchstaben zugeordnet wird, die keine Rückschlüsse auf Ihre Person

erlaubt. Rückschlüsse auf Ihre Person sind nur mit Hilfe einer Schlüsselliste möglich, welche vom Projektleiter verschlossen aufbewahrt und 2 Jahre nach Ende der Studie vernichtet wird.

Vielen Dank, dass Sie diese Informationsschrift gelesen haben. Zur Beantwortung noch offener Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung. Wenn Sie sich entschließen, an der Studie teilzunehmen, werden Sie gebeten, die nachfolgende Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Sie erhalten eine Kopie dieser Aufklärung und eine Kopie der Einwilligungserklärung.

Ihr

PD Dr. Marcus Unger

Einwilligungserklärung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie

Darmmikrobiota, kurzkettige Fettsäuren im Stuhl und Stuhlgewohnheiten bei Patienten mit M. Parkinson und Kontrollpersonen

Ich,..... (Name der/des Probandin/Probanden), wurde von Frau / Herrn Dr. vollständig über Wesen und Ablauf der o. g. Studie aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Möglichkeit, Fragen zu stellen und habe die Antworten verstanden. Meine Ärztin bzw. mein Arzt hat mich über die mit der Studie verbundenen Risiken informiert. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die **Teilnahme freiwillig** ist. Ich weiß, dass ich zu jedem Zeitpunkt und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme an dieser Studie widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auswirken wird. Mir ist bekannt, dass ich bei Widerruf meiner Einwilligung das Recht habe, die Löschung aller bis dahin erhobenen personenbezogenen Daten zu verlangen. Mir ist auch bekannt, dass ansonsten die erhobenen Daten in verschlüsselter Form elektronisch gespeichert und zwei Jahre nach Abschluss der Studie vernichtet werden.

Mit meinem Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an der o. g. Studie erkläre ich gleichzeitig, dass ich mit der im Rahmen dieser Studie erfolgenden Aufzeichnung von Daten über meine Gesundheit in Papierform und auf elektronischen Datenträgern einverstanden bin. Ich habe eine Kopie der Studieninformation sowie eine Kopie dieser Einwilligungserklärung ausgehändigt bekommen. Mit meiner Unterschrift erkläre ich meine freiwillige Teilnahme an der oben genannten Studie.

Homburg, den _____
Unterschrift Proband(in)

Ich bestätige, dass ich die/den o. g. Probandin/Probanden umfassend über die o. g. Studie aufgeklärt habe.

Homburg, den _____
Unterschrift Ärztin / Arzt

**UNIVERSITÄTSKLINIK UM
DES SAARLANDES**

Neurologische Klinik

Direktor:
Prof. Dr. med. K. Faßbender



STUDIE:

Darmmikrobiota, kurzkettige Fettsäuren im Stuhl und Stuhlgewohnheiten bei
Parkinson Patienten und Kontrollpersonen

Parkinson Patient(in) []

Kontrollperson []

Name, Vorname		
Geburtsdatum	Probanden ID	
Strasse	PLZ	Wohnort
Telefonnummer		
Datum der Untersuchung	Untersucher(in)	

Unterschiedene Einverständniserklärung liegt vor? ja [] nein []

Erneute Überprüfung wichtiger Ausschlusskriterien:

Haben Sie in den zurückliegenden 6 Monaten
Antibiotika oder Antimykotika eingenommen? ja [] nein []

Haben Sie in den zurückliegenden 6 Monaten
Cortison Präparate eingenommen? ja [] nein []

Haben Sie in den zurückliegenden 6 Monaten
probiotische Lebensmittel (z.B. Actimel®, Yacult®)
oder probiotische Arzneimittel eingenommen? ja [] nein []

Anamnese

bei Parkinson Patienten: Dyskinesien? Wirkungsfluktuationen?

Familienanamnese

Neurodegenerative Erkrankungen?

Ernährung

Liegen Nahrungsmittelunverträglichkeiten vor?

Besonderheiten der Ernährung (vegetarisch? vegan?)

Raucher? ja [] nein [] PY:

Alkoholkonsum (Art, Durchschnitt / Tag oder Woche)

Vorerkrankungen (mit Jahresangabe)

bei Parkinson Patienten: MM/JJJJ Erstdiagnose & MM/JJJJ erste motorische Symptome

Z.n. Operationen am GI-Trakt? ja [] nein []

Z.n. Appendektomie? ja [] nein [] wann?

Z.n. schwerer GI Erkrankung (z.B. Divertikulitis) ja [] nein []

chronische Erkrankung des GI-Trakts? ja [] nein []

Aktuelle (zurückliegende 4 Wochen) GI Symptome

Übelkeit ja [] nein []

Erbrechen ja [] nein []

Änderung der Stuhlfrequenz ja [] nein []

Änderung der Stuhlkonsistenz ja [] nein []

Haben Sie in den zurückliegenden 6 Monaten Medikamente eingenommen, welche die Säureproduktion des Magens unterdrücken? ja [] nein []

Wenn ja, welche?

Aktuelle Medikation

Name oder Wirkstoff	Dosierung	morgens	mittags	abends	nachts

**Telefonkontakt bzgl. Stuhlprobeneingang Baseline
mit dem Institut für Mikroökologie am:**

Baseline Stuhlproben eingegangen am:

Visite „4 Wochen“ am:

Zwischenanamnese: neu aufgetretene Symptome, Beschwerden, Änderung der Med., ...

Visite „8 Wochen“ am:

Zwischenanamnese: neu aufgetretene Symptome, Beschwerden, Änderung der Med., ...

10.3 Probandentagebuch

Probandentagebuch

<u>Tag</u>	<u>Datum</u>	<u>Stuhlgang</u>		<u>Bemerkung</u>
		Nein	Ja	
1.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
2.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
3.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
5.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
6.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
7.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
8.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
9.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
10.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
11.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
12.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
13.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
14.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
15.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
16.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
17.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
18.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
19.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
20.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

<u>Tag</u>	<u>Datum</u>	<u>Stuhlgang</u>		<u>Bemerkung</u>
		Nein	Ja	
21.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
22.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
23.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
24.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
25.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
26.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
27.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
28.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Denken Sie nun bitte an das Versenden der 2 Stuhlproben

versendet am:

29.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
30.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
31.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
32.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
33.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
34.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
35.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
36.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
37.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
38.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
39.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
40.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
41.				

<u>Tag</u>	<u>Datum</u>	<u>Stuhlgang</u>		<u>Bemerkung</u>
		Nein	Ja	
42.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
43.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
44.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
45.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
46.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
47.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
48.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
49.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
50.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
51.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
52.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
53.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
54.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
55.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
56.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

**Denken Sie nun bitte an das
Versenden der 2 Stuhlproben**

versendet am:



Ernährungsfragebogen

Wir freuen uns, dass Sie an unserer Studie teilnehmen!

Wie wird's gemacht?

- ▶ Bitte benutzen Sie zum Ausfüllen keinen Bleistift, sondern möglichst einen blauen oder schwarzen Kugelschreiber.
- ▶ Sie werden gefragt, **wie oft** und **in welcher Menge** Sie in den letzten vier Wochen verschiedene Lebensmittel gegessen haben. Denken Sie dabei auch an Mahlzeiten, die Sie außer Haus (z. B. im Restaurant, in der Kantine) eingenommen haben.
- ▶ Bitte beantworten Sie **jede** Frage. Wenn Sie sich nicht sicher sind, dann schätzen Sie. Eine ungefähre Schätzung ist besser als gar keine Antwort.
- ▶ Denken Sie bitte nur an Ihre Ernährung **in den letzten vier Wochen!**
- ▶ Es kommt vielleicht vor, dass Sie bestimmte Sachen nicht essen oder trinken. Kreuzen Sie dann bitte „**nie**“ an und gehen weiter zur nächsten Frage.
- ▶ Bei den Mengenangaben geht es um die **durchschnittliche** Menge.
- ▶ Bitte bei jeder Frage nur **eine Antwort** ankreuzen.

Beispiel: Sie essen morgens 1 Vollkornbrötchen und abends 3 Scheiben Vollkornbrot. Bitte kreuzen Sie dann wie unten „2 Mal am Tag“ und als Menge „2 Scheiben“ (den Durchschnitt) an:

17 Wie oft haben Sie **Vollkornbrot oder Vollkornbrötchen** gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 18
- 1 Mal im Monat 1 Mal am Tag
- 2–3 Mal im Monat 2 Mal am Tag
- 1–2 Mal pro Woche 3 Mal am Tag
- 3–4 Mal pro Woche 4–5 Mal am Tag
- 5–6 Mal pro Woche Öfter als 5 Mal am Tag

17a Wenn Sie **Vollkornbrot oder Vollkornbrötchen** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ Scheibe oder ½ Brötchen (oder weniger)
- 1 Scheibe oder 1 Brötchen
- 2 Scheiben oder 2 Brötchen
- 3 Scheiben oder 3 Brötchen
- 4 Scheiben (oder mehr)

- Wenn Sie **eine Antwort korrigieren** möchten, schwärzen Sie die falsche Angabe, kreuzen Sie die richtige an und machen Sie zusätzlich einen Kreis um die richtige Antwort.

Beispiel: Sie essen nicht 2 Mal am Tag, sondern nur 1 Mal Vollkornbrot.
Korrigieren Sie die Frage bitte wie folgt:

17 Wie oft haben Sie **Vollkornbrot oder Vollkornbrötchen** gegessen?

Nie ➔ Bitte weiter mit Frage 18

<input type="radio"/> 1 Mal im Monat	<input checked="" type="radio"/> 1 Mal am Tag
<input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat	<input checked="" type="radio"/> 2 Mal am Tag
<input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche	<input type="radio"/> 3 Mal am Tag
<input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche	<input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag
<input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche	<input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag

- Die Einhaltung des Datenschutzes und die Wahrung der Vertraulichkeit sind uns wichtige Anliegen. Bitte notieren Sie daher **nicht** Ihren Namen oder Ihre Telefonnummer auf dem Fragebogen.

Vielen Dank!

Bitte bei jeder Frage nur eine Antwort ankreuzen!

a Wann sind Sie geboren?

Monat

Jahr

b Welches Geschlecht haben Sie?

Männlich

Weiblich

1 Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen Milch (einschließlich Milch für Kaffee, Müsli) getrunken?

Nie → Bitte weiter mit Frage 2

1 Mal im Monat

1 Mal am Tag

2–3 Mal im Monat

2 Mal am Tag

1–2 Mal pro Woche

3 Mal am Tag

3–4 Mal pro Woche

4–5 Mal am Tag

5–6 Mal pro Woche

Öfter als 5 Mal am Tag



1a Wenn Sie **Milch** trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

½ Glas (oder weniger)

1 Glas (200 ml)

2 Gläser

3 Gläser

4 Gläser (oder mehr)

1b Welche Art von **Milch** trinken Sie meistens?

Vollmilch (mindestens 3,5 % Fett)

Fettarme Milch (1,5 % Fett)

Magermilch (max. 0,3 % Fett)

Sojamilch

Laktosefreie Milch

Andere

In den letzten 4 Wochen ...

2 Wie oft haben Sie **in den letzten 4 Wochen zuckerhaltige Erfrischungsgetränke** (z. B. Cola, Limonade, Eistee, Malzbier, Energiegetränke) getrunken? Nicht gemeint sind Light-Getränke.

- Nie → Bitte weiter mit Frage 3
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



2a Wenn Sie **zuckerhaltige Erfrischungsgetränke** trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

- ½ Glas (oder weniger)
- 1 Glas (200 ml)
- 2 Gläser
- 3 Gläser
- 4 Gläser (oder mehr)

3 Wie oft haben Sie **kalorienreduzierte Erfrischungsgetränke** (z. B. Light-Getränke) getrunken?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 4
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

3a Wenn Sie **kalorienreduzierte Erfrischungsgetränke** trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

- ½ Glas (oder weniger)
- 1 Glas (200 ml)
- 2 Gläser
- 3 Gläser
- 4 Gläser (oder mehr)

4 Wie oft haben Sie **Fruchtsaft** (z. B. Orangen-, Apfel-, Kirschsafte) getrunken? Gemeint ist auch verdünnter Fruchtsaft.

- Nie → Bitte weiter mit Frage 5
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



4a Wenn Sie **Fruchtsaft** trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

- ½ Glas (oder weniger)
- 1 Glas (200 ml)
- 2 Gläser
- 3 Gläser
- 4 Gläser (oder mehr)

4b Wie trinken Sie ihren **Fruchtsaft** meistens?

- Unverdünnt
- Etwa ¼ Saft und ¾ Wasser
- Etwa ½ Saft und ½ Wasser
- Etwa ¾ Saft und ¼ Wasser

In den letzten 4 Wochen...

5 Wie oft haben Sie **Gemüsesaft** (z. B. Tomaten-, Karottensaft) getrunken? Gemeint ist auch verdünnter Gemüsesaft.

- Nie → Bitte weiter mit Frage 6
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

5a Wenn Sie **Gemüsesaft** trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

- ½ Glas (oder weniger)
- 1 Glas (200 ml)
- 2 Gläser
- 3 Gläser
- 4 Gläser (oder mehr)

5b Wie trinken Sie ihren **Gemüsesaft** meistens?

- Unverdünnt
- Etwa ¼ Saft und ¾ Wasser
- Etwa ½ Saft und ½ Wasser
- Etwa ¾ Saft und ¼ Wasser

6 Wie oft haben Sie **Wasser** (Leitungswasser, Mineralwasser, aromatisiertes Wasser) getrunken?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 7
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



6a Wenn Sie **Wasser** trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

- ½ Glas (oder weniger)
- 1 Glas (200 ml)
- 2 Gläser
- 3 Gläser
- 4 Gläser (oder mehr)

7 Wie oft haben Sie **Früchte- oder Kräutertee** getrunken?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 8
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

7a Wenn Sie **Früchte- oder Kräutertee** trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

- ½ Tasse (oder weniger)
- 1 Tasse (150 ml)
- 2 Tassen
- 3 Tassen
- 4 Tassen (oder mehr)



In den letzten 4 Wochen...



7b Nehmen Sie üblicherweise **Zucker** in Ihren Früchte- oder Kräutertee? Nicht gemeint sind Süßstoffe.

- Nein
- Ja, etwa 1 Teelöffel pro Tasse
- Ja, 2 Teelöffel pro Tasse
- Ja, 3 Teelöffel (oder mehr) pro Tasse

8 Wie oft haben Sie **schwarzen oder grünen Tee** getrunken?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 9
- 1 Mal im Monat
- 2–3 Mal im Monat
- 1–2 Mal pro Woche
- 3–4 Mal pro Woche
- 5–6 Mal pro Woche
- 1 Mal am Tag
- 2 Mal am Tag
- 3 Mal am Tag
- 4–5 Mal am Tag
- Öfter als 5 Mal am Tag

8a Wenn Sie **schwarzen oder grünen Tee** trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

- ½ Tasse (oder weniger)
- 1 Tasse (150 ml)
- 2 Tassen
- 3 Tassen
- 4 Tassen (oder mehr)



8b Nehmen Sie üblicherweise **Zucker** in Ihren schwarzen oder grünen Tee? Nicht gemeint sind Süßstoffe.

- Nein
- Ja, etwa 1 Teelöffel pro Tasse
- Ja, 2 Teelöffel pro Tasse
- Ja, 3 Teelöffel (oder mehr) pro Tasse

9 Wie oft haben Sie **Kaffee** (auch Cappuccino, Latte Macchiato, Espresso) getrunken?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 10
- 1 Mal im Monat
- 2–3 Mal im Monat
- 1–2 Mal pro Woche
- 3–4 Mal pro Woche
- 5–6 Mal pro Woche
- 1 Mal am Tag
- 2 Mal am Tag
- 3 Mal am Tag
- 4–5 Mal am Tag
- Öfter als 5 Mal am Tag



9a Wenn Sie **Kaffee** trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

- ½ Tasse (oder weniger)
- 1 Tasse
- 2 Tassen
- 3 Tassen
- 4 Tassen (oder mehr)

9b Nehmen Sie üblicherweise **Zucker** in Ihren Kaffee? Nicht gemeint sind Süßstoffe.

- Nein
- Ja, etwa 1 Teelöffel pro Tasse
- Ja, 2 Teelöffel pro Tasse
- Ja, 3 Teelöffel (oder mehr) pro Tasse

In den letzten 4 Wochen...

10 Wie oft haben Sie **Bier** (alkoholhaltig) getrunken?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 11
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

10a Wenn Sie **Bier** trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

- ½ Flasche (oder weniger)
- 1 Flasche (330 ml)
- 2 Flaschen
- 3 Flaschen
- 4 Flaschen (oder mehr)

11 Wie oft haben Sie **alkoholfreies Bier** getrunken?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 12
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

11a Wenn Sie **alkoholfreies Bier** trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

- ½ Flasche (oder weniger)
- 1 Flasche (330 ml)
- 2 Flaschen
- 3 Flaschen
- 4 Flaschen (oder mehr)

12 Wie oft haben Sie **Wein, Sekt oder Obstwein** getrunken?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 13
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



12a Wenn Sie **Wein, Sekt oder Obstwein** trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

- 1 Glas (125 ml)
- 2 Gläser
- 3 Gläser
- 4 Gläser
- 5 Gläser (oder mehr)

13 Wie oft haben Sie **Cocktails oder andere alkoholische Mischgetränke** getrunken?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 14
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

13a Wenn Sie **Cocktails oder andere alkoholische Mischgetränke** trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

- ½ Getränk (oder weniger)
- 1 Getränk
- 2 Getränke
- 3 Getränke
- 4 Getränke (oder mehr)

In den letzten 4 Wochen...

14 Wie oft haben Sie **hochprozentige alkoholische Getränke** (z. B. Rum, Weinbrand, Likör, klare Schnäpse) getrunken?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 15
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

14a Wenn Sie **hochprozentige alkoholische Getränke** trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

- ½ Glas (oder weniger)
- 1 Glas (2 cl)
- 2 Gläser
- 3 Gläser
- 4 Gläser (oder mehr)

15 Wie oft haben Sie **Cornflakes** (auch z. B. Choco Pops, Nougat Bits, Fruit Rings) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 16
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

15a Wenn Sie **Cornflakes** essen, wie viel essen Sie davon meistens? Mengenangabe bitte ohne Milch.

- ¼ Schale (oder weniger)
- ½ Schale
- 1 Schale
- 2 Schalen
- 3 Schalen (oder mehr)

Gemeint ist eine Dessertschale von 150 ml.



16 Wie oft haben Sie **Müsli** gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 17
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

16a Wenn Sie **Müsli** essen, wie viel essen Sie davon meistens? Mengenangabe bitte ohne Milch.

- ¼ Schale (oder weniger)
- ½ Schale
- 1 Schale
- 2 Schalen
- 3 Schalen (oder mehr)

Gemeint ist eine Dessertschale von 150 ml.



In den letzten 4 Wochen...

17 Wie oft haben Sie **Vollkornbrot oder Vollkornbrötchen** gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 18
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



17a Wenn Sie **Vollkornbrot oder Vollkornbrötchen** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ Scheibe oder ½ Brötchen (oder weniger)
- 1 Scheibe oder 1 Brötchen
- 2 Scheiben oder 2 Brötchen
- 3 Scheiben oder 3 Brötchen
- 4 Scheiben (oder mehr)

18 Wie oft haben Sie **Graubrot oder Mischbrot** gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 19
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

18a Wenn Sie **Graubrot oder Mischbrot** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ Scheibe oder ½ Brötchen (oder weniger)
- 1 Scheibe oder 1 Brötchen
- 2 Scheiben oder 2 Brötchen
- 3 Scheiben oder 3 Brötchen
- 4 Scheiben (oder mehr)

19 Wie oft haben Sie **Weißbrot oder Brötchen** (auch Laugenbrötchen, Fladenbrot) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 20
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



19a Wenn Sie **Weißbrot oder Brötchen** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ Scheibe oder ½ Brötchen (oder weniger)
- 1 Scheibe oder 1 Brötchen
- 2 Scheiben oder 2 Brötchen
- 3 Scheiben oder 3 Brötchen
- 4 Scheiben (oder mehr)

20 Wie oft haben Sie **Butter oder Margarine** (auf Brot etc.) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 21
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

20a Wenn Sie **Butter oder Margarine** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ Teelöffel (oder weniger)
- 1 Teelöffel (gestrichen)
- 2 Teelöffel (gestrichen)
- 3 Teelöffel (gestrichen)
- 4 Teelöffel (oder mehr)

In den letzten 4 Wochen...

21 Wie oft haben Sie **Frischkäse** (z. B. Philadelphia, Hüttenkäse) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 22
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



21a Wenn Sie **Frischkäse** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ Esslöffel (oder weniger)
- 1 Esslöffel (gestrichen)
- 2 Esslöffel (gestrichen)
- 3 Esslöffel (gestrichen)
- 4 Esslöffel (oder mehr)

21b Essen Sie **fettarmen Frischkäse**?

- Selten oder nie
- Etwa zur Hälfte
- Überwiegend
- Weiß ich nicht

22 Wie oft haben Sie **Käse** (Weich-, Schnitt- oder Hartkäse) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 23
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

22a Wenn Sie **Käse** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ Scheibe oder ½ Portion (oder weniger)
- 1 Scheibe oder 1 Portion
- 2 Scheiben oder 2 Portionen
- 3 Scheiben oder 3 Portionen
- 4 Scheiben oder 4 Portionen (oder mehr)

Scheibe oder Portion siehe Bild.



22b Essen Sie **fettarmen Käse**?

- Selten oder nie
- Etwa zur Hälfte
- Überwiegend
- Weiß ich nicht

In den letzten 4 Wochen...

23 Wie oft haben Sie **Quark, Joghurt oder Dickmilch** gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 24
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

23a Wenn Sie **Quark, Joghurt oder Dickmilch** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ Becher (oder weniger)
- 1 Becher (200 g)
- 2 Becher
- 3 Becher
- 4 Becher

23b Essen Sie **fettarmen Quark, Joghurt oder fettarme Dickmilch**?

- Selten oder nie
- Etwa zur Hälfte
- Überwiegend
- Weiß ich nicht

24 Wie oft haben Sie **Honig oder Marmelade** (auch Sirup) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 25
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

24a Wenn Sie **Honig oder Marmelade** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- 1 Teelöffel (oder weniger)
- 2 Teelöffel (gehäuft)
- 3 Teelöffel (gehäuft)
- 4 Teelöffel (gehäuft)
- 5 Teelöffel (oder mehr)

25 Wie oft haben Sie **Nuss-Nougatcreme** gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 26
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

25a Wenn Sie **Nuss-Nougatcreme** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- 1 Teelöffel (oder weniger)
- 2 Teelöffel (gehäuft)
- 3 Teelöffel (gehäuft)
- 4 Teelöffel (gehäuft)
- 5 Teelöffel (oder mehr)

In den letzten 4 Wochen...

26 Wie oft haben Sie **Eier** (z. B. Spiegelei, Rührei, gekochtes Ei) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 27
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



26a Wenn Sie **Eier** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ Ei (oder weniger)
- 1 Ei
- 2 Eier
- 3 Eier
- 4 Eier (oder mehr)

27 Wie oft haben Sie **Geflügel** (z. B. Hähnchen, Chicken Nuggets) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 28
- 1 Mal im Monat
- 2–3 Mal im Monat
- 1–2 Mal pro Woche
- 3–4 Mal pro Woche
- 5–6 Mal pro Woche
- 1 Mal am Tag
- 2 Mal am Tag
- 3 Mal am Tag
- 4–5 Mal am Tag
- Öfter als 5 Mal am Tag

27a Wenn Sie **Geflügel** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ¼ Portion (oder weniger)
- ½ Portion
- 1 Portion
- 2 Portionen
- 3 Portionen (oder mehr)

Mit einer Portion sind etwa 1 Hähnchenschenkel (siehe Bild) oder 8 Nuggets gemeint.



27b Wie oft war das **Geflügel** paniert oder frittiert (z. B. Nuggets)?

- (Fast) nie
- Etwa ¼ des Verzehrs
- Etwa ½ des Verzehrs
- Etwa ¾ des Verzehrs
- (Fast) immer

In den letzten 4 Wochen ...

28 Wie oft haben Sie **Hamburger oder Döner Kebab** gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 29
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



28a Wenn Sie **Hamburger oder Döner Kebab** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ Stück (oder weniger)
- 1 Stück
- 2 Stück
- 3 Stück
- 4 Stück (oder mehr)

29 Wie oft haben Sie **Bratwurst oder Currywurst** gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 30
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

29a Wenn Sie **Bratwurst oder Currywurst** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ Stück (oder weniger)
- 1 Stück
- 2 Stück
- 3 Stück
- 4 Stück (oder mehr)

30 Wie oft haben Sie **Fleisch** (z. B. Schweinefleisch, Rindfleisch, Wildfleisch) gegessen? Nicht gemeint sind Wurst oder Geflügel.

- Nie → Bitte weiter mit Frage 31
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



30a Wenn Sie **Fleisch** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ¼ Portion (oder weniger)
- ½ Portion
- 1 Portion
- 2 Portionen
- 3 Portionen (oder mehr)

Mit einer Portion ist etwa 1 Kotelett, 1 Steak oder 1 Schnitzel gemeint; siehe Bild.

30b Wie oft war das **Fleisch** paniert (z. B. Wiener Schnitzel)?

- (Fast) nie
- Etwa ¼ des Verzehrs
- Etwa ½ des Verzehrs
- Etwa ¾ des Verzehrs
- (Fast) immer

In den letzten 4 Wochen...

31 Wie oft haben Sie **Wurst** (z. B. Salami, Leberwurst) gegessen?
Nicht gemeint ist Schinken.

- Nie → Bitte weiter mit Frage 32
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



31a Wenn Sie **Wurst** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ Scheibe
 1 Scheibe
 2 Scheiben
 3 Scheiben
 4 Scheiben (oder mehr)

31b Essen Sie **fettarme Wurst**?

- Selten oder nie
 Etwa zur Hälfte
 Überwiegend
 Weiß ich nicht

32 Wie oft haben Sie **Schinken** gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 33
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



32a Wenn Sie **Schinken** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ¼ Scheibe
- 1 Scheibe
- 2 Scheiben
- 3 Scheiben
- 4 Scheiben (oder mehr)

33 Wie oft haben Sie **kalten Fisch** (z. B. Räucherlachs, Matjes, Thunfisch) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 34
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

33a Wenn Sie **kalten Fisch** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ¼ Portion (oder weniger)
- ½ Portion
- 1 Portion
- 2 Portionen
- 3 Portionen (oder mehr)

Mit einer Portion ist etwa die Menge eines Brotbelages gemeint.

In den letzten 4 Wochen...

34 Wie oft haben Sie **Fisch als warme Mahlzeit** (z. B. Seelachs, Forelle) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 35
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

34a Wenn Sie **Fisch als warme Mahlzeit** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ¼ Portion (oder weniger)
- ½ Portion
- 1 Portion
- 2 Portionen
- 3 Portionen (oder mehr)

Mit einer Portion sind
1 Fischfilet oder 4 Fisch-
stäbchen gemeint.

34b Wie oft war der **Fisch paniert oder frittiert**?

- (Fast) nie
- Etwa ¼ des Verzehrs
- Etwa ½ des Verzehrs
- Etwa ¾ des Verzehrs
- (Fast) immer

35 Wie oft haben Sie **frisches Obst** (z. B. Apfel, Banane) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 36
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

35a Wenn Sie **frisches Obst** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ Stück oder ½ Schale (oder weniger)
- 1 Stück oder 1 Schale
- 2 Stück oder 2 Schalen
- 3 Stück oder 3 Schalen
- 4 Stück oder 4 Schalen (oder mehr)

1 Stück ist z. B. 1 Apfel oder 1 Banane.
Mit Schale ist eine kleine Dessertschale von 150 ml mit z. B. Erdbeeren oder Kirschen gemeint.



36 Wie oft haben Sie **gegartes Obst** (z. B. Kompott, Konservenobst) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 37
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

36a Wenn Sie **gegartes Obst** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ¼ Schale (oder weniger)
- ½ Schale
- 1 Schale
- 2 Schalen
- 3 Schalen (oder mehr)

Gemeint ist eine Dessertschale von 150 ml.



In den letzten 4 Wochen...

37 Wie oft haben Sie **rohes Gemüse** (z. B. Kopfsalat, Rohkost) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 38
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



37a Wenn Sie **rohes Gemüse** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ¼ Portion (oder weniger)
- ½ Portion
- 1 Portion
- 2 Portionen
- 3 Portionen (oder mehr)

Portion siehe Bild.

38 Wie oft haben Sie **Hülsenfrüchte** (z. B. Bohnen, Erbsen, Linsen) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 39
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



38a Wenn Sie **Hülsenfrüchte** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ¼ Portion (oder weniger)
- ½ Portion
- 1 Portion
- 2 Portionen
- 3 Portionen (oder mehr)

Portion siehe Bild.

39 Wie oft haben Sie **gekochtes Gemüse** gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 40
- 1 Mal im Monat
- 2–3 Mal im Monat
- 1–2 Mal pro Woche
- 3–4 Mal pro Woche
- 5–6 Mal pro Woche
- 1 Mal am Tag
- 2 Mal am Tag
- 3 Mal am Tag
- 4–5 Mal am Tag
- Öfter als 5 Mal am Tag



39a Wenn Sie **gekochtes Gemüse** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ¼ Portion (oder weniger)
- ½ Portion
- 1 Portion
- 2 Portionen
- 3 Portionen (oder mehr)

Portion siehe Bild.

39b Wenn Sie **gekochtes Gemüse** essen, dann ist das üblicherweise:

- Frisch (roh) eingekauft
- Tiefkühlgemüse
- Konservengemüse
- Weiß ich nicht

In den letzten 4 Wochen...

40 Wie oft haben Sie **Nudeln** (z. B. Spaghetti, Spätzle, Ravioli, Lasagne) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 41
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



40a Wenn Sie **Nudeln** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ¼ Teller (oder weniger)
- ½ Teller
- 1 Teller
- 2 Teller
- 3 Teller (oder mehr)

41 Wie oft haben Sie **Reis** (auch Couscous, Bulgur) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 42
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



41a Wenn Sie **Reis** (auch Couscous, Bulgur) essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ¼ Portion (oder weniger)
- ½ Portion
- 1 Portion
- 2 Portionen
- 3 Portionen (oder mehr)

Portion siehe Bild.

42 Wie oft haben Sie **gekochte Kartoffeln** (z. B. Salzkartoffeln, Pellkartoffeln, Kartoffelklöße) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 43
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

42a Wenn Sie **gekochte Kartoffeln** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ Portion oder 1 Kartoffel (oder weniger)
- 1 Portion oder 2 Kartoffeln
- 1 ½ Portionen oder 3 Kartoffeln
- 2 Portionen oder 4 Kartoffeln
- 2 ½ Portionen oder 5 Kartoffeln (oder mehr)

Gemeint sind mittelgroße Kartoffeln.

43 Wie oft haben Sie **gebratene Kartoffeln** (auch Kroketten oder Kartoffelpuffer) gegessen? Nicht gemeint sind Pommes.

- Nie → Bitte weiter mit Frage 44
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

43a Wenn Sie **gebratene Kartoffeln** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ¼ Teller (oder weniger)
- ½ Teller
- 1 Teller
- 2 Teller
- 3 Teller (oder mehr)

In den letzten 4 Wochen ...

44 Wie oft haben Sie **Pommes Frites** gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 45
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



44a Wenn Sie **Pommes Frites** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ¼ Portion (oder weniger)
- ½ Portion
- 1 Portion
- 2 Portionen
- 3 Portionen (oder mehr)

Gemeint ist eine mittlere Portion am Imbissstand.

45 Wie oft haben Sie **Pizza** gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 46
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

45a Wenn Sie **Pizza** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ¼ Portion (oder weniger)
- ½ Portion
- 1 Portion
- 2 Portionen
- 3 Portionen (oder mehr)

Mit einer Portion ist eine Tiefkühlpizza von etwa 350 g gemeint.

46 Wie oft haben Sie **Kuchen, Torten oder süße Backwaren** (auch Muffins, Apfeltaschen, Baklava) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 47
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



46a Wenn Sie **Kuchen, Torten oder süße Backwaren** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ Stück (oder weniger)
- 1 Stück
- 2 Stück
- 3 Stück
- 4 Stück (oder mehr)

47 Wie oft haben Sie **Kekse** (z. B. Butterkekse, Plätzchen) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 48
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |



47a Wenn Sie **Kekse** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- 2 Kekse (oder weniger)
- 3 Kekse
- 4 Kekse
- 5 Kekse
- 6 Kekse (oder mehr)

In den letzten 4 Wochen...

48 Wie oft haben Sie **Schokolade oder Schokoriegel** (auch Pralinen) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 49
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

48a Wenn Sie **Schokolade oder Schokoriegel** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ kleinen Schokoriegel (oder weniger)
- ¼ Tafel oder 1 kleinen Schokoriegel
- ½ Tafel oder 1 großen Schokoriegel
- 1 Tafel oder 2 große Schokoriegel
- 2 Tafeln (oder mehr)

Gemeint ist eine Tafel von 100 g.



49 Wie oft haben Sie **Süßigkeiten** (z. B. Bonbons, Fruchtgummi, Hustenbonbons, Lakritz) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 50
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

49a Wenn Sie **Süßigkeiten** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- 1 Stück
- 2–5 Stück
- 6–10 Stück
- 11–20 Stück
- 21 Stück (oder mehr)



50 Wie oft haben Sie **Eis** gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 51
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

50a Wenn Sie **Eis** essen, wie viel essen Sie davon meistens?



- ½ Kugel (oder weniger)
- 1 Kugel
- 2 Kugeln oder 1 Eis am Stiel
- 3 Kugeln
- 4 Kugeln (oder mehr)

51 Wie oft haben Sie **Kartoffelchips** gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 52
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

51a Wenn Sie **Kartoffelchips** essen, wie viel essen Sie davon meistens?



- ¼ Schale (oder weniger)
- ½ Schale
- 1 Schale
- 2 Schalen
- 3 Schalen (oder mehr)

Gemeint ist eine Dessertschale von 150 ml.

In den letzten 4 Wochen...

52 Wie oft haben Sie **Salzgebäck oder Cracker** (z. B. Salzstangen) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 53
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

52a Wenn Sie **Salzgebäck oder Cracker** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ¼ Schale (oder weniger)
- ½ Schale
- 1 Schale
- 2 Schalen
- 3 Schalen (oder mehr)

Gemeint ist eine Dessertschale von 150 ml.

53 Wie oft haben Sie **Nüsse** (z. B. Erdnüsse, Walnüsse, Haselnüsse) gegessen?

- Nie → Bitte weiter mit Frage 54
- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> 1 Mal im Monat | <input type="radio"/> 1 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 2–3 Mal im Monat | <input type="radio"/> 2 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 1–2 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 3 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 3–4 Mal pro Woche | <input type="radio"/> 4–5 Mal am Tag |
| <input type="radio"/> 5–6 Mal pro Woche | <input type="radio"/> Öfter als 5 Mal am Tag |

53a Wenn Sie **Nüsse** essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ¼ Portion (oder weniger)
- ½ Portion
- 1 Portion
- 2 Portionen
- 3 Portionen (oder mehr)

Portion siehe Bild.



54 Welches **Fett** verwenden Sie bei der Zubereitung von **Fleisch oder Fisch** hauptsächlich?

- Butter, Margarine
- Olivenöl
- Pflanzliches Kochfett (z. B. Biskin, Palmin)
- Tierisches Kochfett (z. B. Schmalz)
- Sonnenblumen-, Distel-, Keim-, Rapsöl etc.
- Weiß ich nicht
- Kein

55 Welches **Fett** verwenden Sie bei der Zubereitung von **Gemüse** hauptsächlich?

- Butter, Margarine
- Olivenöl
- Pflanzliches Kochfett (z. B. Biskin, Palmin)
- Tierisches Kochfett (z. B. Schmalz)
- Sonnenblumen-, Distel-, Keim-, Rapsöl etc.
- Weiß ich nicht
- Kein

56 Essen Sie üblicherweise **vegetarisch**?

- Nein → Bitte weiter mit Frage 57
- Ja

56a Welche der folgenden Lebensmitteln essen Sie nicht?
Mehrfachangaben möglich.

- Fleisch, Geflügel und Wurst
- Fisch
- Milch und Milchprodukte
- Eier

57 Wie häufig in der Woche bereiten Sie aus Grundzutaten/ frischen Lebensmitteln eine warme Mahlzeit (Mittag- oder Abendessen) selbst zu?

- Täglich
- 5–6 Mal pro Woche
- 3–4 Mal pro Woche
- 1–2 Mal pro Woche
- Nie

Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen!

Es ist für unsere Auswertung wichtig, dass Ihre Angaben vollständig sind. Deshalb bitten wir Sie, den Fragebogen nochmals durchzublätern und zu prüfen, ob

- ▶ Sie keine Seiten übersprungen haben.
- ▶ Sie bei korrigierten Angaben die korrekte Antwort umkreist haben.

Vielen Dank.

10.5 Schema zur Auswertung des Ernährungsfragebogens

Variablen des DEGS1 Ernährungsfragebogens

Ansprechpartner: Dr. Gert Mensink

Mit Hilfe eines standardisierten Ernährungsfragebogens wurden die Verzehrhäufigkeiten und Portionsmengen verschiedener Lebensmittelgruppen „in den letzten 4 Wochen“ ermittelt. Dieser Fragebogen wurde gegenüber zwei 24 Stunden Erinnerungsprotokollen validiert (Haftenberger et al. 2010).

Berechnung von Verzehrsmengen

Um hieraus mittlere Tagesmengen zu berechnen, müssen die Portionsmengen mit der Verzehrshäufigkeit kombiniert werden. Dazu wird empfohlen die Häufigkeiten in Tage bzw. Gelegenheiten pro 4 Wochen (28 Tage) nach dem folgenden Schema umzurechnen:

Tabelle 1. Umrechnung Verzehrshäufigkeiten

Kategorie 1	(„nie“)	Wert: 0
Kategorie 2	(1 mal im Monat)	Wert: 1
Kategorie 3	(2-3 mal im Monat)	Wert: 2,5
Kategorie 4	(1-2 mal pro Woche)	Wert: 6
Kategorie 5	(3-4 mal pro Woche)	Wert: 14
Kategorie 6	(5-6 mal pro Woche)	Wert: 22
Kategorie 7	(1 mal am Tag)	Wert: 28
Kategorie 8	(2 mal am Tag)	Wert: 56
Kategorie 9	(3 mal am Tag)	Wert: 84
Kategorie 10	(4-5 mal am Tag)	Wert: 126
Kategorie 11	(öfter als 5 mal am Tag)	Wert: 168

Es wird empfohlen, für eine Umrechnung der Portionskategorien in verzehrte Mengen die in der Tabelle 2 dargestellten Mengen für die jeweilige Portionskategorie (Spalte 4) zu verwenden. Anhand der „Label“ der Portionen bzw. direkt aus dem Fragebogen lassen sich hieraus die Mengen für die anderen Portionskategorien ableiten. (Diese sind nicht bei jeder Frage einheitlich).

Für die Portionsmengen von Fleisch würde dies z.B. bedeuten, 120 Gramm für die Kategorie 3 (mittlere Kategorie = 1 Portion) und für Kategorie 1 (1/4 Portion oder weniger): 30 g, Kategorie 2 (1/2 Portion): 60 g, Kategorie 5 (2 Portionen): 240 g, und Kategorie 5 (3 Portionen oder mehr): 360 g. Bei Kategorien wie „1/4 Portion (oder weniger)“ bzw. „2 Portionen (oder mehr)“ wird immer mit der angegebenen Portionsmenge gerechnet, d.h. die Angabe „oder weniger“ bzw. „oder mehr“ bleibt unberücksichtigt.

Die mittlere Tagesmenge errechnet sich mit folgender Formel:

$$\text{Mittlere Tagesmenge} = \text{Portionsmenge} * \text{Häufigkeit} / 28$$

Literatur

Haftenberger M, Heuer T, Kube F, Krems C, Heidemann C, Mensink GBM (2010) Relative Validity of a Food Frequency Questionnaire for National Health and Nutrition Monitoring. Nutrition Journal 9:36

Mensink GBM, Truthmann J, Rabenberg M et al. (2013) Obst- und Gemüsekonsum in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 56:779-785

Tabelle: Portionsmengen in Gramm für die Berechnung von Verzehrsmengen (DEGS1)

Nr.	Lebensmittel(gruppe)	Standard	Antwort-kategorie	Menge (g) Standard
1	Milch	1 Glas (200 ml)	2	200
2	Zuckerhaltige Erfrischungsgetränke	1 Glas (200 ml),	2	200
3	Kalorienred. Erfrischungsgetränke	1 Glas (200 ml)	2	200
4	Fruchtsaft	1 Glas (200 ml)	2	200
5	Gemüsesaft	1 Glas (200 ml)	2	200
6	Mineralwasser, Leitungswasser	1 Glas (200 ml)	2	200
7	Früchte-, Kräutertee	1 Tasse (150 ml)	2	150
8	Schwarzer, grüner Tee	1 Tasse (150 ml)	2	150
9	Kaffee	1 Tasse (150 ml)	2	150
10	Bier	1 Flasche (330 ml)	2	330
11	Alkoholfreies Bier	1 Flasche (330 ml)	2	330
12	Wein, Sekt, Obstwein	1 Glas (125 ml)	1	125
13	Cocktails, alk. Mischgetränke	1 Getränk	2	200
14	Hochprozentige alk. Getränke	1 Glas (2 cl)	2	20
15	Cornflakes	1 Schale	3	20
16	Müsli	1 Schale	3	50
17	Vollkornbrot, -brötchen	1 Scheibe/ Brötchen	2	50
18	Grau-, Mischbrot	1 Scheibe/ Brötchen	2	50
19	Weißbrot, -brötchen	1 Scheibe/ Brötchen	2	50
20	Butter, Margarine	1 Teelöffel	2	5
21	Frischkäse	1 Esslöffel	2	15
22	Käse	1 Scheibe/ Portion	2	30
23	Quark, Joghurt, Dickmilch	1 Becher	2	200
24	Honig, Marmelade	1 Teelöffel	1	10
25	Nuss-Nougatcreme	1 Teelöffel	1	10
26	Eier	1 Ei	2	60
27	Geflügel	1 Portion	3	150
28	Hamburger, Döner	1 Portion Fleisch pro Portion *	2	275 75
29	Bratwurst, Currywurst	1 Portion	2	150
30	Fleisch	1 Portion	3	120
31	Wurst	1 Scheibe	2	20
32	Schinken	1 Scheibe	2	20
33	Kalter Fisch	1 Portion	3	90
34	Fisch als warme Mahlzeit	1 Portion	3	90
35	Frisches Obst	1 Stück/ Schale	2	150
36	Gegartes Obst, Konservenobst	1 Schale	3	150
37	rohes Gemüse	1 Portion	3	150
38	Hülsenfrüchte	1 Portion	3	150
39	Gegartes Gemüse	1 Portion	3	150
40	Nudeln	1 Teller	3	125
41	Reis	1 Portion	3	150
42	Gekochte Kartoffeln	1 Portion, 2 Kartoffeln	2	175
43	gebratene Kartoffeln	1 Teller	3	150
44	Pommes Frites	1 Portion	3	150
45	Pizza	1 Portion	3	350
46	Kuchen, Torten, süße Backwaren	1 Stück	2	100
47	Kekse	3 Kekse	2	15
48	Schokolade, Schokoriegel	1 Tafel/ 2 Riegel	4	100
49	Süßigkeiten	6-10 Stück	3	16
50	Eis	1 Kugel	2	75
51	Kartoffelchips	1 Schale	3	40
52	Salzgebäck, Cracker	1 Schale	3	50
53	Nüsse	1 Portion	3	25

* Falls eine Gesamtmenge an Fleisch berechnet werden soll

Analyse der mittleren Tagesmengen

1. Min. *1,5 Liter* energiearme Getränke pro Tag (Getränke kalorienreduziert, Wasser, Kaffee, Tee)
2. Kein Konsum gezuckerter Getränke (Fruchtsaft, zuckerhaltige Getränke, Bier alkoholfrei)
3. Alkoholkonsum <10 g Frauen, <20 g Männer (Bier, Wein/Sekt/Obstwein, Cocktails, Schnaps)
4. Brot *200 - 300 g* (Vollkornbrot, Mischbrot, Weißbrot) **oder** *150 - 250 g* **und** *50 - 60 g* Getreideflocken (Müsli) täglich
5. Brot etwa zur Hälfte Vollkorn
6. Kartoffeln *200 - 250 g* **oder** Nudeln *200 - 250 g* **oder** Reis *150 - 180 g* täglich
7. Gemüse min. *400 g* täglich (Gemüse roh, Hülsenfrüchte, Gemüse gegart)
8. Obst min. *250 g* täglich (Obst, Obst gegart)
9. Milchprodukte min. *250 g* täglich (Milch, Frischkäse, Käse, Quark/Joghurt/Dickmilch)
10. Milchprodukte etwa zur Hälfte fettarm
11. Fisch *1 – 2 Mal (120 – 240g)* wöchentlich (Fisch kalt, Fisch warm)
12. Fleisch und Wurst nicht mehr als *300 - 600 g* wöchentlich (Geflügel, Fleisch in Hamburger/Döner, Bratwurst/Currywurst, Fleisch, Wurst, Schinken)
13. Fleisch etwa zur Hälfte fettarm
14. Bis zu *3 Eier (180 g)* wöchentlich
15. Ausschließlich pflanzliche Fette zur Zubereitung
16. Fast Food weniger als *200 g* wöchentlich (Pommes, Pizza, Kartoffelchips)
17. Zucker pur (Zucker im Tee, Zucker im Kaffee) und stark gezuckerte Produkte (Cornflakes gezuckert, Honig/Marmelade, Nuss-Nougatcreme, Süße Backwaren, Kekse, Schokolade, Süßigkeiten, Eis) unter *50 g*

Berechnung der Punktzahl: pro erfüllte Vorgabe (1 – 17) wird ein Punkt gezählt. Die Punktzahl wird aus der Addition der einzelnen Punkte ermittelt, somit liegt die erreichbare Minimalpunktzahl bei 0 und die mögliche Maximalpunktzahl bei 17 Punkten.

10.6 Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

Patienten-ID	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Arzt-ID	<input type="text"/>	Unterschrift des Arztes
Zentrums-ID	<input type="text"/>	Datum <input type="text"/>



UPDRS
Seite 1 von 10

UPDRS

Stadium

War der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung im ON- oder OFF-Stadium?

ON OFF



I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

1. Intellektuelle Einschränkung

- | | | |
|---|--|---|
| 0 | Keine. | 0 |
| 1 | Leicht. Vergeßlichkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderweitigen Schwierigkeiten. | 1 |
| 2 | Mäßiger Gedächtnisverlust mit Desorientierung und mäßigen Schwierigkeiten beim Meistern komplexer Probleme. Leichte, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gelegentlichen Hilfe. | 2 |
| 3 | Schwerer Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig örtlicher Desorientierung. Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen. | 3 |
| 4 | Schwerer Gedächtnisverlust, Orientierung nur zur Person erhalten. Kann keine Urteile fällen und keine Probleme lösen. Benötigt bei der persönlichen Pflege viel Hilfe. Kann nicht mehr allein gelassen werden. | 4 |

2. Denkstörungen: (als Folge von Demenz oder Medikamentenintoxikationen)

- | | | |
|---|---|---|
| 0 | Keine. | 0 |
| 1 | Lebhafte Träume. | 1 |
| 2 | »Gutartige« Halluzinationen mit erhaltener Einsicht. | 2 |
| 3 | Gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken. | 3 |
| 4 | Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann sich nicht selbst versorgen. | 4 |

3. Depression:

- | | | |
|---|---|---|
| 0 | Nicht vorhanden. | 0 |
| 1 | Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühl stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend. | 1 |
| 2 | Anhaltende Depression (1 Woche oder länger). | 2 |
| 3 | Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses). | 3 |
| 4 | Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder -absichten. | 4 |

4. Motivation/Initiative

- | | | |
|---|--|---|
| 0 | Normal. | 0 |
| 1 | Weniger energisch als sonst; stärker passiv. | 1 |
| 2 | Fehlende Initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten. | 2 |
| 3 | Fehlende Initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten. | 3 |
| 4 | In sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation. | 4 |

Patienten-ID



II. Aktivitäten des täglichen Lebens

- 5. Sprache**
- | | | |
|---|---|---|
| 0 | Normal. | 0 |
| 1 | Leicht beeinträchtigt. Keine Verständigungsschwierigkeiten. | 1 |
| 2 | Mäßig beeinträchtigt. Wird bisweilen gebeten, etwas zu wiederholen. | 2 |
| 3 | Stark beeinträchtigt. Wird häufig gebeten, etwas zu wiederholen. | 3 |
| 4 | Meistens unverständlich. | 4 |
- 6. Speichelsekretion**
- | | | |
|---|---|---|
| 0 | Normal. | 0 |
| 1 | Gering, aber eindeutig vermehrter Speichel im Mund; nachts gelegentlich Speichelaustritt. | 1 |
| 2 | Mäßig vermehrte Speichelsekretion; eventuell minimaler Speichelaustritt. | 2 |
| 3 | Deutlich vermehrte Speichelsekretion mit leichtem Speichelaustritt. | 3 |
| 4 | Ausgeprägter Speichelaustritt, muß ständig Papiertuch oder Taschentuch benutzen. | 4 |
- 7. Schlucken**
- | | | |
|---|---|---|
| 0 | Normal. | 0 |
| 1 | Seltenes Würgen/Verschlucken. | 1 |
| 2 | Gelegentliches Würgen/Verschlucken. | 2 |
| 3 | Weiche Nahrung erforderlich. | 3 |
| 4 | Ernährung über Magensonde oder Gastrostomie erforderlich. | 4 |
- 8. Handschrift**
- | | | |
|---|---|---|
| 0 | Normal. | 0 |
| 1 | Etwas langsam oder klein. | 1 |
| 2 | Mäßig langsam oder klein; sämtliche Wörter leserlich. | 2 |
| 3 | Stark beeinträchtigt; nicht alle Wörter leserlich. | 3 |
| 4 | Die Mehrzahl der Wörter ist unleserlich. | 4 |
- 9. Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen:**
- | | | |
|---|--|---|
| 0 | Normal. | 0 |
| 1 | Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich. | 1 |
| 2 | Kann die meisten Speisen schneiden, jedoch unbeholfen und langsam; etwas Hilfe erforderlich. | 2 |
| 3 | Speisen müssen von jemandem geschnitten werden, kann aber noch langsam essen. | 3 |
| 4 | Muß gefüttert werden. | 4 |

Patienten-ID

II. Aktivitäten des täglichen Lebens – Fortsetzung

- 10. Anziehen:**
- | | | |
|---|--|---|
| 0 | Normal. | 0 |
| 1 | Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich. | 1 |
| 2 | Gelegentliche Hilfe beim Knöpfen, beim Schlüpfen in die Ärmel. | 2 |
| 3 | Beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber manches allein schaffen. | 3 |
| 4 | Hilfflos. | 4 |
- 11. Hygiene:**
- | | | |
|---|--|---|
| 0 | Normal. | 0 |
| 1 | Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich. | 1 |
| 2 | Braucht beim Duschen und Baden Hilfe; oder bei Körperpflege sehr langsam. | 2 |
| 3 | Braucht beim Waschen, Zähneputzen, Haarekämmen und beim Gang auf die Toilette Hilfe. | 3 |
| 4 | Dauer-Blasen-Katheter oder andere mechanische Hilfsmittel. | 4 |
- 12. Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen:**
- | | | |
|---|--|---|
| 0 | Normal. | 0 |
| 1 | Etwas langsam und unbeholfen, benötigt aber keine Hilfe. | 1 |
| 2 | Kann sich allein, jedoch unter großen Schwierigkeiten, herumdrehen und die Bettwäsche zurechtziehen. | 2 |
| 3 | Beginnt, kann sich aber nicht allein im Bett umdrehen oder die Bettwäsche zurechtziehen. | 3 |
| 4 | Hilfflos. | 4 |
- 13. Fallen (unabhängig von Starre):**
- | | | |
|---|--|---|
| 0 | Kein Fallen. | 0 |
| 1 | Seltenes Fallen. | 1 |
| 2 | Gelegentliches Fallen, weniger als einmal pro Tag. | 2 |
| 3 | Fällt durchschnittlich einmal pro Tag. | 3 |
| 4 | Fällt häufiger als einmal pro Tag. | 4 |
- 14. Erstarren beim Gehen:**
- | | | |
|---|---|---|
| 0 | Kein Erstarren. | 0 |
| 1 | Seltenes Erstarren beim Gehen; eventuell verzögerter Start. | 1 |
| 2 | Gelegentliches Erstarren beim Gehen. | 2 |
| 3 | Regelmäßiges Erstarren. Gelegentliches Fallen nach Erstarren. | 3 |
| 4 | Häufiges Fallen nach Erstarren. | 4 |

Patienten-ID

II. Aktivitäten des täglichen Lebens – Fortsetzung

- 15. Laufen:**
- | | | |
|---|---|---|
| 0 | Normal. | 0 |
| 1 | Leichte Schwierigkeiten. Eventuell fehlendes Mitschwingen der Arme, eventuell Neigung, das Bein nachzuziehen. | 1 |
| 2 | Mäßige Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe. | 2 |
| 3 | Schwere Gehstörung, benötigt Hilfe. | 3 |
| 4 | Kann selbst mit Hilfe nicht mehr gehen. | 4 |
- 16. Tremor:**
- | | | |
|---|---|---|
| 0 | Kein Tremor. | 0 |
| 1 | Leicht und selten auftretend. | 1 |
| 2 | Mäßig; für den Patienten lästig. | 2 |
| 3 | Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich. | 3 |
| 4 | Ausgeprägt; bei den meisten Aktivitäten hinderlich. | 4 |
- 17. Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus:**
- | | | |
|---|---|---|
| 0 | Keine Beschwerden. | 0 |
| 1 | Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen. | 1 |
| 2 | Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend. | 2 |
| 3 | Häufig schmerzhaft empfundene Empfindungen. | 3 |
| 4 | Unerträgliche Schmerzen. | 4 |



III. Motorische Untersuchung

- 18. Sprache:**
- | | | |
|---|--|---|
| 0 | Normal. | 0 |
| 1 | Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen. | 1 |
| 2 | Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert. | 2 |
| 3 | Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen. | 3 |
| 4 | Unverständlich. | 4 |
- 19. Gesichtsausdruck:**
- | | | |
|---|---|---|
| 0 | Normal. | 0 |
| 1 | Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales »Pokergesicht« sein. | 1 |
| 2 | Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdrucks. | 2 |
| 3 | Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet. | 3 |
| 4 | Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander. | 4 |

Patienten-ID

III. Motorische Untersuchung – Fortsetzung

20. Ruhetremor:

G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß

0	Keine.	0	0	0	0	0
1	Leicht und selten vorhanden.	1	1	1	1	1
2	Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend	2	2	2	2	2
3	Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.	3	3	3	3	3
4	Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.	4	4	4	4	4

21. Aktions- oder Haltetremor der Hände:

R = rechts, L = links

0	Fehlt.	0	0
1	Leicht; bei Bewegung vorhanden.	1	1
2	Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.	2	2
3	Mäßige Amplitude sowohl bei Haltung als auch bei Bewegung.	3	3
4	Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.	4	4

22. Rigidität:

Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten.

Zahnradphänomen kann ignoriert werden.

N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität

	N	ROE	LOE	RUE	LUE
0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4

23. Fingerklopfen

Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger.

R = rechts, L = links

0	Normal.	0	0
1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.	1	1
2	Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.	2	2
3	Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.	3	3
4	Kann die Aufgabe kaum ausführen.	4	4

Patienten-ID

III. Motorische Untersuchung – Fortsetzung

24. Handbewegungen:

Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert. R = rechts, L = links

	R	L
0 Normal.	0	0
1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.	1	1
2 Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.	2	2
3 Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.	3	3
4 Kann die Aufgabe kaum ausführen.	4	4

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände:

Pronations-Supinations-Bewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig.

	R	L
0 Normal.	0	0
1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.	1	1
2 Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.	2	2
3 Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.	3	3
4 Kann die Aufgabe kaum ausführen.	4	4

26. Agilität der Beine:

Der Patient klopf in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen.

	R	L
0 Normal.	0	0
1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.	1	1
2 Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.	2	2
3 Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.	3	3
4 Kann die Aufgabe kaum ausführen.	4	4

27. Aufstehen vom Stuhl:

Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnten Holz- oder Metallstuhl aufzustehen.

0 Normal.	0
1 Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.	1
2 Stößt sich an den Armlehnen hoch.	2
3 Neigt zum Zurückfallen und muß es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen.	3
4 Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.	4

III. Motorische Untersuchung – Fortsetzung

- 28. Haltung:**
- | | | |
|---|---|---|
| 0 | Normal aufrecht. | 0 |
| 1 | Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein. | 1 |
| 2 | Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein. | 2 |
| 3 | Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein. | 3 |
| 4 | Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung. | 4 |
- 29. Gang:**
- | | | |
|---|---|---|
| 0 | Normal. | 0 |
| 1 | Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion. | 1 |
| 2 | Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion. | 2 |
| 3 | Starke Gehstörung, benötigt Hilfe. | 3 |
| 4 | Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe. | 4 |
- 30. Haltungsstabilität:**
- Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten, der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet.*
- | | | |
|---|---|---|
| 0 | Normal. | 0 |
| 1 | Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus. | 1 |
| 2 | Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde. | 2 |
| 3 | Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren. | 3 |
| 4 | Kann nicht ohne Unterstützung stehen. | 4 |
- 31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers:**
- Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsarmut.*
- | | | |
|---|---|---|
| 0 | Keine. | 0 |
| 1 | Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude. | 1 |
| 2 | Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude. | 2 |
| 3 | Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude. | 3 |
| 4 | Ausgeprägte Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude. | 4 |

Patienten-ID



IV. Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)

A. Dyskinesien

32. Dauer: Zu welcher Tageszeit traten die Dyskinesien auf?

- 0 Keine.
- 1 1 - 25% des Tages.
- 2 26 - 50% des Tages.
- 3 51 - 75% des Tages.
- 4 76 - 100% des Tages.

33. Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien?

Anamnestic Angaben; können durch Untersuchung in der Sprechstunde modifiziert werden.

- 0 Keine Behinderung.
- 1 Leichte Behinderung.
- 2 Mäßige Behinderung.
- 3 Starke Behinderung.
- 4 Vollständige Behinderung.

34. Schmerzhaftes Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?

- 0 Keine schmerzhaften Dyskinesien.
- 1 Leicht.
- 2 Mäßig.
- 3 Stark.
- 4 Ausgeprägt.

35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen: (Anamnestic Angaben)

- 0 Nein.
- 1 Ja.

B. Klinische Fluktuationen

36. Gibt es nach einer Medikamenteneinnahme zeitlich vorhersagbare »OFF«-Perioden?

- 0 Nein.
- 1 Ja.

37. Gibt es zeitlich nicht vorhersagbare »OFF«-Perioden?

- 0 Nein.
- 1 Ja.

Patienten-ID

IV. Komplikationen der Behandlung – Fortsetzung

38. Treten »OFF«-Perioden plötzlich auf, z.B. innerhalb von wenigen Sekunden?

0 Nein.

1 Ja.

39. Für welche Dauer befindet sich der Patient tagsüber durchschnittlich im »OFF«-Stadium?

0 Überhaupt nicht.

1 1 - 25% des Tages.

2 26 - 50% des Tages.

3 51 - 75% des Tages.

4 76 - 100% des Tages.

C. Anderweitige Komplikationen

40. Leidet der Patient an Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen?

0 Nein.

1 Ja.

41. Leidet der Patient an Schlafstörungen, z.B. Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit?

0 Nein.

1 Ja.

42. Hat der Patient orthostatische Symptome?

0 Nein.

1 Ja.

Blutdruck – RR / mm Hg

Pulsfrequenz /min

Körpergewicht kg

Patienten-ID

VI. Modifizierte Schwab- und England-Skala

ON OFF

Aktivitäten des täglichen Lebens

- | | | | |
|------|---|-----------------------|-----------------------|
| 100% | Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Völlig gesund. Keine Schwierigkeiten wahrgenommen. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 90% | Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen mit geringer Verlangsamung, Schwierigkeiten und Behinderung ausführen. Kann doppelt so lange dazu brauchen. Schwierigkeiten werden bewußt. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 80% | Bei den meisten Verrichtungen völlig unabhängig. Braucht dafür doppelt so viel Zeit. Ist sich der Schwierigkeiten und Verlangsamung bewußt. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 70% | Nicht völlig unabhängig. Bei manchen Verrichtungen größere Schwierigkeiten. Braucht für einige drei- bis viermal so lange. Muß einen großen Teil des Tages auf die Verrichtungen verwenden. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 60% | Leichte Abhängigkeit. Kann die meisten Verrichtungen ausführen, jedoch äußerst langsam und unter viel Anstrengung; manche unmöglich; Fehler. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 50% | Stärker abhängig. Hilfe bei der Hälfte der Verrichtungen, langsamer usw. Schwierigkeiten bei allem. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 40% | Sehr abhängig. Kann bei sämtlichen Verrichtungen mithelfen, nur einige allein sehr langsam. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 30% | Kann bei Anstrengungen hier und da einige Verrichtungen allein ausführen oder beginnen. Benötigt viel Hilfe. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 20% | Kann nichts allein tun. Kann bei manchen Verrichtungen etwas mithelfen. Stark behindert. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 10% | Völlig abhängig, hilflos. Völlig behindert. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 0% | Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasen- und Stuhlentleerung sind ausgefallen. Bettlägerig. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

10.7 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der MMST erlaubt anhand eines einfachen Fragebogens eine Abschätzung der kognitiven Fähigkeiten eines älteren Menschen. Die Testdauer beträgt ca. 10 Minuten.

Ergebnisinterpretation: Bei weniger als 13 Punkten, werden globale kognitive Störungen angenommen und die Voraussetzungen für das Kompetenzzentrum können bejaht werden.

Testperson : _____ Geburtsdatum: _____

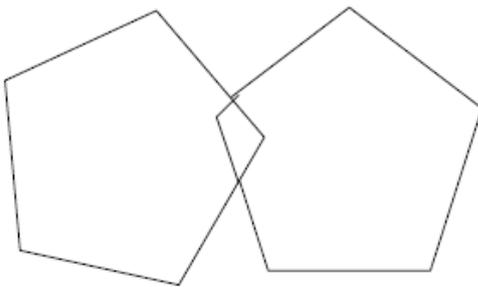
Datum der Erhebung: _____ Erhebung wurde durchgeführt von _____

			Punkte		
I. Orientierung Zeit (z.B. Welchen Tag haben wir heute?) Ort (z.B. Wo sind wir jetzt?)	(1)	Datum	1	0	
	(2)	Jahr	1	0	
	(3)	Jahreszeit	1	0	
	(4)	Wochentag	1	0	
	(5)	Monat	1	0	
	(6)	Bundesland	1	0	
	(7)	Landkreis/Stadt	1	0	
	(8)	Stadt/Stadtteil	1	0	
	(9)	Klinik/Praxis/Pflegeheim	1	0	
	(10)	Station/Stockwerk	1	0	
Summe (max. 10):					
II. Merkfähigkeit (Der Untersucher nennt die Gegenstände und fordert auf, diese zu wiederholen) maximal 6 Wiederholungen	(11)	Apfel	1	0	
	(12)	Pfennig	1	0	
	(13)	Tisch	1	0	
	Summe (max. 3):				
III. Aufmerksamkeit und Rechenfertigkeit Ziehen Sie von 100 jeweils 7 ab oder buchstabieren Sie "STUHL" rückwärts	(14)	>93 <	L	1	0
	(15)	>86 <	H	1	0
	(16)	>79 < oder	U	1	0
	(17)	>72 <	T	1	0
	(18)	>65 <	S	1	0
	Summe (max. 5):				
IV. Erinnerungsfähigkeit Was waren die Dinge, die Sie sich vorher gemerkt haben?	(19)	Apfel	1	0	
	(20)	Pfennig	1	0	
	(21)	Tisch	1	0	
	Summe (max. 3):				

V. Sprache				
Was ist das? (Der Untersucher zeigt zwei Gegenstände und fordert die Testperson auf diese zu benennen)	(22)	Armbanduhr	1	0
	(23)	Bleistift	1	0
	(24)	„Sie leiht ihm kein Geld mehr“ (max. 3 Wdh.)	1	0
	(25)	Nehmen Sie bitte das Papier in die Hand.	1	0
	(26)	Falten Sie es in der Mitte.	1	0
	(27)	Lassen Sie es auf den Boden fallen.	1	0
	(28)	Bitte schließen Sie die Augen!	1	0
	(29)	Schreiben Sie einen vollständigen Satz	1	0
	(30)	Fünfecke nachzeichnen (Alle 10 Ecken müssen wiedergegeben sein und 2 davon müssen sich überschneiden)	1	0
	Summe (max. 9):			

Gesamtsumme:

Fünfeck



Abgezeichnetes Beispiel

10.8 Beck Depressions Inventar II (BDI)

Beck Depressions Inventar

A

- [0] Ich bin nicht traurig.
- [1] Ich bin traurig.
- [2] Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- [3] Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage.

B

- [0] Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- [1] Ich sehe mutlos in die Zukunft
- [2] Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- [3] Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann.

C

- [0] Ich fühle mich nicht als Versager.
- [1] Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- [2] Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- [3] Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- [0] Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- [1] Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher
- [2] Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- [3] Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- [0] Ich habe keine Schuldgefühle.
- [1] Ich habe häufig Schuldgefühle.
- [2] Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- [3] Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- [0] Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- [1] Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- [2] Ich erwarte, bestraft zu werden.
- [3] Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- [0] Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- [1] Ich bin von mir enttäuscht.
- [2] Ich finde mich fürchterlich.
- [3] Ich hasse mich.

H

- [0] Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- [1] Ich kritisiere mich wegen kleiner Fehler und Schwächen.
- [2] Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- [3] Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

I

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

J

- [0] Ich weine nicht öfter als früher.
- [1] Ich weine jetzt mehr als früher.
- [2] Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- [3] Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

K

- [0] Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- [1] Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- [2] Ich fühle mich dauernd gereizt.
- [3] Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich jetzt nicht mehr.

L

- [0] Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- [1] Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- [2] Ich habe mein Interessen an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- [3] Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

- [0] Ich bin so entschlußfreudig wie immer.
- [1] Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- [2] Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- [3] Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- [0] Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- [1] Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.
- [2] Ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen auftreten, die mich häßlich machen.
- [3] Ich finde mich häßlich.

O

- [0] Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- [1] Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- [2] Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- [3] Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- [0] Ich schlafe so gut wie sonst.
- [1] Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- [2] Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- [3] Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- [0] Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- [1] Ich ermüde schneller als früher.
- [2] Fast alles ermüdet mich.
- [3] Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- [0] Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- [1] Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- [2] Mein Appetit hat stark nachgelassen.
- [3] Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- [0] Ich habe in der letzten Zeit kaum abgenommen.
- [1] Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- [2] Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- [3] Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen: Ja ____ Nein ____

T

- [0] Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- [1] Ich mache mir Sorgen um körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- [2] Ich mache mir so große Sorgen um gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
- [3] Ich mache mir so große Sorgen um gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- [0] Ich habe in der letzten Zeit keine Veränderungen meines Interesses an Sex bemerkt.
- [1] Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- [2] Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- [3] Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

____ ____ Summerwert

10.9 Constipation Scoring System (CSS)

Constipation Scoring System

Frequency of bowel movements

0	1-2 times per 1-2 days
1	2 times per week
2	Once per week
3	Less than once per week
4	Less than once per month

Difficulty: painful evacuation effort

0	Never
1	Rarely
2	Sometimes
3	Usually
4	Always

Completeness: feeling incomplete evacuation

0	Never
1	Rarely
2	Sometimes
3	Usually
4	Always

Pain: abdominal pain

0	Never
1	Rarely
2	Sometimes
3	Usually
4	Always

Time: minutes in lavatory per attempt

0	Less than 5
1	5-10
2	10-20
3	20-30
4	More than 30

Assistance: type of assistance

0	Without assistance
1	Stimulative laxatives
2	Digital assistance or enema

Failure: unsuccessful attempts for evacuation per 24 hours

0	Never
1	1-3
2	3-6
3	6-9
4	More than 9

History: duration of constipation (yr)

1	0
2	1-5
3	5-10
4	10-20
5	More than 20

Total Score: _____ (Minimum Score = 0; Maximum Score = 30)

10.10 Non-motor symptoms Questionnaire (NMSQ)

NMSQ (Non-motor symptoms Questionnaire)

	Ja	Nein
1 Dribbling of saliva during the daytime.		
2 Loss or change in your ability to taste or smell.		
3 Difficulty swallowing food or drink or problems with choking.		
4 Vomiting or feelings of sickness (nausea).		
5 Constipation (less than three bowel movements a week) or having to strain to pass a stool.		
6 Bowel (faecal) incontinence.		
7 Feeling that your bowel emptying is incomplete after having been to the toilet.		
8 A sense of urgency to pass urine makes you rush to the toilet.		
9 Getting up regularly at night to pass urine.		
10 Unexplained pains (not due to known conditions such as arthritis).		
11 Unexplained change in weight (not due to change in diet).		
12 Problems remembering things that have happened recently or forgetting to do things.		
13 Loss of interest in what is happening around you or in doing things.		
14 Seeing or hearing things that you know or are told are not there.		
15 Difficulty concentrating or staying focused.		
16 Feeling sad, 'low' or 'blue'.		
17 Feeling anxious, frightened or panicky.		
18 Feeling less interested in sex or more interested in sex.		
19 Finding it difficult to have sex when you try.		
20 Feeling light-headed, dizzy or weak standing from sitting or lying.		
21 Falling.		
22 Finding it difficult to stay awake during activities such as working, driving or eating.		
23 Difficulty getting to sleep at night or staying asleep at night.		
24 Intense, vivid or frightening dreams.		
25 Talking or moving about in your sleep, as if you are 'acting out' a dream.		
26 Unpleasant sensations in your legs at night or while resting, and a feeling that you need to move.		
27 Swelling of the legs.		
28 Excessive sweating.		
29 Double vision.		
30 Believing things are happening to you that other people say are not.		

10.11 Adapted Clinical Global Impression – Improvement Scale (aCGI)

Adapted Clinical Global Impression - Improvement scale (CGI-I)

(bezogen auf die Stuhlgewohnheiten / Obstipation)

nach 4 Wochen	nach 8 Wochen
Datum:	Datum:
very much improved	very much improved
much improved	much improved
minimally improved	minimally improved
no change	no change
minimally worse	minimally worse
much worse	much worse
very much worse	very much worse

11 Publikationen

Zur Publikation eingereicht bei Genomics, Proteomics & Bioinformatics:

„Effects of Resistant Starch on Bowel Habits, Fecal Short Chain Fatty Acids and Gut Microbiota in Parkinson Disease – The RESISTA-PD trial“

Anouck Becker, Georges Pierre Schmartz, Laura Gröger, Nadja Grammes, Valentina Galata, Hannah Philippeit, **Jacqueline Weiland**, Nicole Ludwig, Eckart Meese, Sascha Tierling, Jörn Walter, Andreas Schwiertz, Jörg Spiegel, Gudrun Wagenpfeil, Klaus Faßbender, Andreas Keller and Marcus M. Unger

12 Dank

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Herrn PD Dr. med. Marcus Unger danke ich für die Möglichkeit, die Dissertation in der Arbeitsgruppe Neurogeriatrie und Neurogastroenterologie (AG Neuro-G) anfertigen zu dürfen. Ich bedanke mich für die stets sehr zuverlässige Betreuung bei der Durchführung und Auswertung der Studie sowie beim Verfassen und Korrigieren dieser Arbeit. Besonders bedanke ich mich für den fachlichen Rückhalt und die hervorragende Unterstützung zu jeder Zeit.

Ich bedanke mich bei *Frau Dipl.-Statistikerin Gudrun Wagenpfeil* für die geduldige Anleitung und die Mithilfe in der statistischen Auswertung der erhobenen Daten. Ich bedanke mich bei *Herrn Prof. Dr. rer. nat. Andreas Schwartz* und bei den Mitarbeitern des Instituts für Mikroökologie in Herborn für die reibungslose Zusammenarbeit in der Analyse der Stuhlproben. Weiter bedanken möchte ich mich bei den Mitarbeitern der neurologischen Klinik, welche Räumlichkeiten und Materialien zur Verfügung stellten sowie Patienten zur Teilnahme an der Studie motivierten. Besonders bedanke ich mich bei *Herrn Prof. Dr. med. Jörg Spiegel* für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung. *Herrn Jörg Siefert* danke ich für die wertvolle Unterstützung im IT-Bereich.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Probanden, die sich bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen und ohne deren Bereitschaft und Vertrauen die Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meinen Eltern *Georgette Kopf-Weiland* und *Anton Weiland* für die ständige Förderung und Unterstützung während meines Medizinstudiums und der Anfertigung dieser Dissertation. Ich bedanke mich insbesondere für die stetige Zuversicht, das entgegengebrachte Vertrauen und die hierdurch entstandene Sorglosigkeit, in welcher ich meine Studienzeit genießen durfte. Vielen Dank an meine beiden Brüder *Kevin Weiland* und *Steven Weiland*, die die Dissertation mit ihrer Kompetenz und meinen bisherigen Weg mit viel Treue und Lebensfreude begleitet haben. Ich bedanke mich bei meiner sehr geschätzten Oma *Walburga Kopf*, die sich immer für Gerechtigkeit und Bildung einsetzte und somit den Grundstein für meinen Weg gelegt hat.

Zu guter Letzt bedanke mich bei meinem Partner *Vincent Reichert* sowie bei meinen engen Freunden *Maximilian Schneider* und *Alina Burau*, welche stets an meiner Seite standen und sowohl fachlich als auch menschlich für mich immens wertvoll waren.

13 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.