

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Effekte einer präbiotischen Intervention mit resistenter Stärke auf die  
Konzentration kurzkettiger Fettsäuren und Calprotectin im Stuhl  
sowie Symptome einer Obstipation bei Patienten mit  
Morbus Parkinson und Kontrollpersonen**

**Dissertation zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin  
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von: Hannah Philippeit  
geb. am: 23.03.1986 in Wuppertal

Dekan: Prof. Dr. Michael D. Menger

1. Gutachter: PD Dr. Marcus Unger

2. Gutachter: Prof. Dr. Frank Lammert

Datum der Promotion: 8. Juli 2020

Diese Arbeit ist meinem Vater gewidmet,  
ohne den ich wohl nicht auf dieses spannende Thema gestoßen wäre.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1. Zusammenfassung .....	1
1.2. Abstract .....	2
<b>2. EINLEITUNG</b> .....	<b>3</b>
2.1. Einleitung.....	3
2.2. Aktuelle Hypothesen zur Pathogenese von Morbus Parkinson .....	5
2.3. Chronische Inflammation bei Morbus Parkinson.....	8
2.4. Darmmikrobiom .....	9
2.5. Kurzkettige Fettsäuren ( <i>engl.</i> Short chain fatty acids, SCFA) .....	9
2.6. (Mikrobiom-)Darm-Hirn-Achse .....	13
2.7. Verändertes Darmmikrobiom bei Morbus Parkinson .....	15
2.8. Obstipation und weitere nicht-motorische Symptome bei Morbus Parkinson .....	16
2.9. Ballaststoffe / Resistente Stärke .....	18
2.10. Fragestellung .....	20
<b>3. MATERIAL UND METHODIK</b> .....	<b>21</b>
3.1. Ethikvotum .....	21
3.2. Probandenkollektiv.....	21
3.3. Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	21
3.4. Probandenversicherung .....	22
3.5. Studienablauf .....	22
3.6. Datenerhebung .....	23
3.7. Anamnese.....	23
3.8. Probandentagebuch .....	23
3.9. Stuhlprobenversand .....	24
3.10. Fragebögen .....	24
3.10.1. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) .....	25
3.10.2. Mini-Mental-Status-Test (MMST) .....	25

3.10.3.	Constipation Scoring System (CSS).....	26
3.10.4.	Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ).....	26
3.10.5.	Beck Depressions Inventar (BDI) .....	26
3.10.6.	Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I).....	27
<b>3.11.</b>	<b>Stuhlproben.....</b>	<b>27</b>
<b>3.12.</b>	<b>Symbio Intest®.....</b>	<b>28</b>
<b>3.13.</b>	<b>Analyse der Stuhlproben .....</b>	<b>28</b>
<b>3.14.</b>	<b>Statistische Analyse.....</b>	<b>29</b>
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>31</b>
<b>4.1.</b>	<b>Probandenkollektiv.....</b>	<b>31</b>
4.1.1.	Anzahl, Alter- und Geschlechterverteilung .....	31
4.1.2.	Dauer und Ausprägung der Erkrankung.....	32
4.1.3.	Familienanamnese und Ernährungsgewohnheiten .....	33
4.1.4.	Vorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes .....	34
4.1.5.	L-Dopa Äquivalenzdosis (LED) .....	35
<b>4.2.</b>	<b>Studienabbrecher .....</b>	<b>36</b>
4.2.1.	Anzahl der Studienabbrecher .....	36
4.2.2.	Gründe für den Abbruch .....	38
<b>4.3.</b>	<b>Ergebnisse der Stuhlanalyse und der klinischen Scores .....</b>	<b>38</b>
4.3.1.	Gesamt-SCFA / Butyrat .....	38
4.3.2.	Calprotectin.....	42
4.3.3.	Constipation Scoring System (CSS).....	43
4.3.4.	Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I).....	46
4.3.5.	Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ).....	47
4.3.6.	Beck Depressions Inventar (BDI) .....	47
<b>4.4.</b>	<b>Korrelationen .....</b>	<b>48</b>
4.4.1.	Korrelation zwischen Gesamt-SCFA bzw. Butyrat und Calprotectin Konzentration .....	48
4.4.2.	Korrelation zwischen Gesamt-SCFA bzw. Butyrat Konzentration und CSS-Punktzahl ....	49
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>50</b>
<b>5.1.</b>	<b>Diskussion von Material und Methodik .....</b>	<b>50</b>
5.1.1.	Demografische Daten .....	50
5.1.2.	Einflussfaktoren .....	50
5.1.3.	Stuhlproben .....	52
5.1.4.	Klinische Daten.....	53
5.1.5.	Datenauswertung.....	53
<b>5.2.</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>54</b>
5.2.1.	SCFA und Butyrat.....	54
5.2.2.	Calprotectin.....	57
5.2.3.	Obstipation.....	60
5.2.4.	CGI-I .....	63
5.2.5.	NMSQ und BDI .....	63
<b>5.3.</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>63</b>

<b>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>66</b>
<b>7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>81</b>
<b>8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>82</b>
<b>9. TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>83</b>
<b>10. PUBLIKATION .....</b>	<b>84</b>
<b>11. DANKSAGUNG.....</b>	<b>85</b>
<b>12. ANHANG .....</b>	<b>86</b>
<b>12.1. Datentabellen .....</b>	<b>86</b>
12.1.1. Tabelle 1a: Epidemiologische und klinische Daten .....	86
12.1.2. Tabelle 1b: Allgemeine Medikation.....	87
12.1.3. Tabelle 2: Klinische Werte vor und nach Intervention .....	88
12.1.4. Tabelle 3: Fäkale Calprotectin Konzentration vor und nach Intervention.....	89
12.1.5. Tabelle 4: Kurzkettige Fettsäuren (SCFA) Konzentration vor und nach Intervention .....	90
<b>12.2. Probandenaufklärung und Einwilligungserklärung .....</b>	<b>92</b>
<b>12.3. Anamnesebogen .....</b>	<b>98</b>
<b>12.4. Probandentagebuch .....</b>	<b>101</b>
<b>12.5. Fragebögen .....</b>	<b>102</b>
12.5.1. Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (I-III) (UPDRS).....	102
12.5.2. Mini-Mental-Status-Test (MMST) .....	109
12.5.3. Constipation Scoring System (CSS).....	111
12.5.4. Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ) .....	112
12.5.5. Beck Depressions Inventar (BDI) .....	113
12.5.6. Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I).....	116
<b>12.6. Inhaltsstoffe Symbio Intest® .....</b>	<b>117</b>
<b>13. LEBENSLAUF.....</b>	<b>118</b>

# 1. Zusammenfassung

## 1.1. Zusammenfassung

Studien haben gezeigt, dass Parkinsonpatienten eine reduzierte Anzahl an Darmbakterien aufweisen, die durch Fermentation von Ballaststoffen kurzkettige Fettsäuren produzieren können, und auch im Stuhl von Parkinsonpatienten wurde eine reduzierte Konzentration von kurzkettigen Fettsäuren nachgewiesen. Zudem bestätigen Studien, dass es bei Parkinsonpatienten zu entzündlichen Prozessen im Gastrointestinaltrakt kommt. Kurzkettige Fettsäuren besitzen anti-inflammatorische Eigenschaften und können die Aktivität des enterischen Nervensystems und somit die gastrointestinale Motilität beeinflussen.

In dieser monozentrischen, offenen Studie wurde untersucht, ob eine präbiotische Therapie mit resistenter Stärke (einem Ballaststoff) die fäkale Konzentration kurzkettiger Fettsäuren erhöhen kann, und ob dieser Anstieg der kurzkettigen Fettsäuren zu einer Modulation der entzündlichen Prozesse im Darm und einer Verbesserung der gastrointestinalen Motilität (unter anderem durch eine Aktivitätssteigerung des enterischen Nervensystems) führt.

Parkinsonpatienten (32 Probanden) und eine alters- und geschlechtsangeglichene Kontrollgruppe (30 Probanden) nahmen über acht Wochen zweimal täglich 5 g resistente Stärke in Form eines Nahrungsergänzungsmittels ein, das zuvor durch das Ministerium für Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie des Saarlandes sowie der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes zur Verwendung genehmigt wurde. Die wichtigsten untersuchten Parameter waren die fäkale Konzentration kurzkettiger Fettsäuren (gemessen mittels Gaschromatographie), die fäkale Konzentration des intestinalen Entzündungsmarkers Calprotectin (gemessen mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay) und die Veränderung einer Obstipationssymptomatik (gemessen mittels Constipation Scoring System-Fragebogen).

Nach Abschluss der 8-wöchigen Interventionsphase zeigte sich in der Parkinsongruppe ein signifikanter Anstieg der wichtigen kurzkettigen Fettsäure Butyrat sowie eine signifikante Reduktion des Calprotectin Wertes. Ein Trend zu einer reduzierten Obstipationssymptomatik zeigte sich ebenfalls vor allem in der Parkinsongruppe.

Die Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, dass die regelmäßige Einnahme von resistenter Stärke einen symptomatischen Effekt zumindest bei einer Subgruppe von Parkinsonpatienten hat. Weiterführende Forschung über die Wirkung von resistenter Stärke auf die Produktion von kurzkettigen Fettsäuren, auf den Einfluss entzündlicher Prozesse im Darm und auf die Effekte einer Obstipation bei Morbus Parkinson sind jedoch erforderlich, bevor eine Steigerung der

Zufuhr von resistenter Stärke in der Ernährung bzw. als Nahrungsergänzungsmittel zur Therapie empfohlen werden kann.

## **1.2. Abstract**

Studies on gut microbiota composition in Parkinson's disease showed a reduced abundance of bacteria that are capable of producing short chain fatty acids by fermentation of dietary fibers. Consequently, a reduced fecal concentration of short chain fatty acids is found in Parkinson's patients. In addition, a number of trials confirm inflammatory processes in the gut of Parkinson's patients. Short chain fatty acids have anti-inflammatory effects and modulate the activity of the enteric nervous system and so increase gastrointestinal motility.

This monocentric, open label trial investigates, if a prebiotic intervention with resistant starch (belonging to the dietary fibers) may increase the fecal short chain fatty acids concentration and if this increase may have an effect on the intestinal inflammatory processes or on the gastrointestinal motility (through an increase in activity of the enteric nervous system).

Parkinson's patients (32 subjects) and age- and sex-matched controls (30 subjects) received 5 g of resistant starch twice a day for eight weeks as a dietary supplement, which was approved before by federal state authorities and the ethical committee of the medical association of Saarland. Primary outcome measures were the fecal short chain fatty acids concentration (analyzed by gas chromatography), the fecal concentration of the intestinal inflammation marker calprotectin (analyzed by Enzyme-linked Immunosorbent Assay) and changes in bowel habits (determined by Constipation Scoring System).

After completion of the 8-week intervention phase, there was a significant increase in the important short chain fatty acid butyrate and a significant reduction of calprotectin in the Parkinson's group. No correlation between both parameters could be proven. Analysis showed a trend towards improvement of clinical parameters, such as bowel habits, in Parkinson's patients.

The results hint at a symptomatic effect of resistant starch at least in a subgroup of Parkinson's patients. Further research on the effects of resistant starch on the production of short chain fatty acids, the influence on inflammatory processes in the gut, and constipation in Parkinson Disease is needed, before an increase in the supply of resistant starch in the diet or as a dietary supplement can be recommended for a specific therapy.

## 2. Einleitung

### 2.1. Einleitung

Ernährung ist eine einfache und leicht in den Alltag zu integrierende Möglichkeit, aktiv auf die eigene Gesundheit Einfluss zu nehmen. Selten wird beim Verzehren von Nahrung daran gedacht, dass alles, was hinuntergeschluckt wird, auf eine ca. 200 m<sup>2</sup> große Grenzfläche trifft, die die „Außenwelt“ mit der „Innenwelt“ unseres Körpers verbindet (83). Der Darm (zusammen mit den in ihm lebenden Darmbakterien) ist dasjenige Organ, über das der Mensch mit Substanzen versorgt wird, die er zum Überleben braucht (68, 83). Neben der Versorgung mit Nährstoffen spielen der Darm und Darmbakterien auch eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Krankheitserregern und sind so für unsere Entwicklung und Wachstum sowie für unser Immunsystem von großer Bedeutung (68, 83, 191).

Seit einiger Zeit findet das Thema *Ernährung und Darmbakterien* auch in der Öffentlichkeit breites Interesse. Nicht nur Fachartikel, sondern auch die Laienpresse berichtet inzwischen darüber „Wie Darmbakterien uns beeinflussen“ (Apotheken Umschau) (93).

Darmbakterien und deren Metabolite können einen wesentlichen Beitrag zu unserem Gesundheitsstatus leisten (128). Der Gedanke, aktiv und präventiv seinen Darm „zu pflegen“ liegt nahe, und inzwischen steht eine breite Palette an frei erwerbbaaren prä- und probiotischen Produkten zur Verfügung. Die Definition von Präbiotika wurde 2017 von einem Experten Konsens der ISAPP (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics) überarbeitet und lautet: „a substrate that is selectively utilized by host microorganisms conferring a health benefit.“ (82). Unter diese Definition fällt auch resistente Stärke (RS), deren Wirkung als Präbiotika in dieser Studie untersucht wurde. RS kann von bestimmten Darmbakterien verstoffwechselt werden (36). Durch Fermentation von RS entstehen unter anderem kurzkettige Fettsäuren (*engl.* short chain fatty acids, SCFA) (36), denen eine Vielzahl gesundheitsbezogener Effekte zugeschrieben wird (73).

In Bezug auf das Darmmikrobiom, also den Darm bevölkernden Mikroorganismen wie Bakterien, Viren und Pilze, und seine Stoffwechselprodukte hat sich ein weites Forschungsfeld aufgetan und die Erkenntnis, dass der Gastrointestinaltrakt (GIT) auch bei Erkrankungen, die auf den ersten Blick nicht mit ihm in Verbindung gebracht werden, eine wichtige Rolle spielt, findet zunehmend Beachtung (164). Eine dieser Erkrankungen ist Morbus Parkinson.

Morbus Parkinson ist eine chronisch progrediente Erkrankung, für die es bisher noch keine kurativen Therapiemöglichkeiten gibt. Eine symptomatische Therapie existiert hingegen und ermöglicht es, in der Regel über lange Zeiträume eine gute Lebensqualität zu erhalten (86).

Aktuelle epidemiologische Studien zeigen bezüglich der Prävalenz und Inzidenz unterschiedliche Ergebnisse. In der aktuellen Leitlinie des Morbus Parkinson wird die Prävalenz mit 100 - 200 Erkrankten/100 000 Personen und einer jährlichen Inzidenz von 16 - 20 Erkrankten/100 000 Personen angegeben (45). Somit gilt Morbus Parkinson als die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Demenz vom Alzheimer-Typ (45). Die Erkrankung manifestiert sich selten vor dem 50. Lebensjahr, wobei die Inzidenz mit zunehmendem Alter ansteigt (38). Einige Studien zeigen ein häufigeres Erkranken von Männern, in anderen Studien wird dagegen kein Unterschied zwischen den Geschlechtern nachgewiesen (181).

Neben den motorischen Kardinalsymptomen von Morbus Parkinson (Brady- bzw. Akinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität (45)), leiden viele Patienten außerdem unter einer Vielzahl von nicht-motorischen Symptomen, die häufig auch den GIT betreffen (149). Ein besonders häufiges nicht-motorisches Symptom von Morbus Parkinson ist die chronische Obstipation (132).

Eine Studie des European Brain Council aus 2011 vergleicht europaweit die Kosten von neurologischen Erkrankungen und zeigt, dass die von Morbus Parkinson verursachte finanzielle Belastung als kostenintensiv eingestuft werden kann (66). So lagen 2010 bei 1,2 Millionen Parkinsonpatienten in Europa die (direkt und indirekten) Kosten pro Patienten bei 11.153 € (Gesamtkosten: 13.933 Millionen Euro) (45).

Es besteht zudem ein Konsens darüber, dass Patienten mit chronischer Obstipation höhere direkte Kosten (Therapien, Verschreibungen, Arztbesuche, Krankenhausaufenthalte) und auch indirekte Kosten (verminderte Arbeitsproduktivität und Arbeitsausfälle) verursachen (63). Eine Verbesserung der Darmfunktion durch eine Ernährungsumstellung oder durch Zuhilfenahme eines Nahrungsergänzungsmittels könnte also nicht nur die Lebensqualität der Patienten verbessern und potentielle Risiken und Nebenwirkungen durch eine vermeidbare Medikamenteneinnahme vermindern, sondern würde sich auch als kosteneffektiv auswirken.

## 2.2. Aktuelle Hypothesen zur Pathogenese von Morbus Parkinson

Neben genetischen, sekundären und atypischen Formen des Parkinson-Syndroms macht mit ca. 75% der größte Anteil Morbus Parkinson (Synonym: Idiopathisches Parkinson-Syndrom) aus (45). Die Ursachen sind multifaktoriell und beinhalten genetische Faktoren sowie Umweltfaktoren (99).

Charakterisierend für Morbus Parkinson ist eine progressive Einschränkung motorischer Funktionen, die sich vorrangig in Form von Brady- bzw. Akinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität manifestiert (45). Grund hierfür ist vor allem die Degeneration von dopaminergen Zellen der Substantia nigra, Pars compacta, und ein daraus resultierender Dopaminmangel (15), auch wenn in anderen Arealen ebenfalls pathologische Veränderungen nachweisbar sind (16, 17). Auch wenn meist der Erkrankung unspezifische, nicht-motorische Symptome vorausgehen, wird Morbus Parkinson in der Regel erst bei klinisch apparenten Bewegungsstörungen - und daher erst in einem fortgeschrittenen Stadium – diagnostiziert (12).

Neben der Degeneration dopaminerger Zellen sind ein kennzeichnender neuropathologischer Befund von Morbus Parkinson sogenannte Lewy Körper, bei denen es sich um zytoplasmatische Einschlusskörperchen handelt (158). Lewy Körper sind nicht pathognomonisch für Morbus Parkinson und kommen auch bei weiteren „Synucleinopathien“ vor – einer Gruppe von unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Multisystematrophie (MSA) oder der Lewy Body Demenz (LBD) (158). Hauptbestandteil der Lewy Körper ist  $\alpha$ -Synuclein (17). Dieses ubiquitär vorkommende Protein nimmt bei Morbus Parkinson eine starre  $\beta$ -Faltstruktur an und aggregiert leicht mit weiteren fehlgefalteten  $\alpha$ -Synuclein Proteinen (158). Diese Aggregate sind so stabil, dass sie von zelleigenen Enzymen nicht abgebaut werden können (139).

Die Rolle dieser Aggregate ist noch nicht abschließend geklärt, aber es gibt Hinweise, dass Lewy Körper möglicherweise als Trigger für den Krankheitsprozess des Morbus Parkinson oder auch als Target für Therapieansätze dienen könnten (139). Einige Autoren sprechen den Lewy Körpern in frühen Krankheitsstadien eine mögliche protektive Funktion zu, die sich später jedoch in eine zyto- bzw. neurotoxische Funktion wandelt (158).

Neben Gebieten im zentralen Nervensystem (ZNS) (Substantia nigra, Locus coeruleus, Ncl. basalis Meynert, Thalamus) und im peripheren Nervensystem (PNS) sind  $\alpha$ -Synuclein-Ablagerungen bereits im prämotorischen Stadium in Nervenzellen der Darmmukosa zu finden (19).

Braak et al. formulierten 2002 die inzwischen unter „Braak Hypothese“ bekannte Theorie, dass Morbus Parkinson nicht im ZNS, sondern im Darm seinen Ursprung hat (17). Braak entwarf auf Grundlage von Autopsien einen sechs Stadien umfassenden Verlauf, in dem das Ausbreitungsmuster, das nur geringfügige interindividuelle Schwankungen aufweist, in den Plexus des enterischen Nervensystems (ENS) (bestehend aus dem Plexus myentericus und Plexus submucosus) seinen Anfang nimmt und über eine transsynaptische Übertragung retrograd auf das ZNS über den Nervus vagus auf den dorsalen motorischen Vagus Kern im unteren Hirnstamm verläuft. Von dort schreitet der Prozess weiter in basale Teile des Mittel- und Vorderhirns fort, um in der Hirnrinde zu enden (17). Stadium 1 und 2 gelten als die prämotorische Phase. Hier beschränken sich die Veränderungen im ZNS auf Areale unterhalb des Mittelhirns, in dem auch die Substantia nigra liegt. Im 3. und 4. Stadium wird die Erkrankung durch erste motorische Symptome manifest. Im 5. und 6. Stadium ist die Spätphase der Erkrankung erreicht und das klinische Vollbild wird erlangt (17).

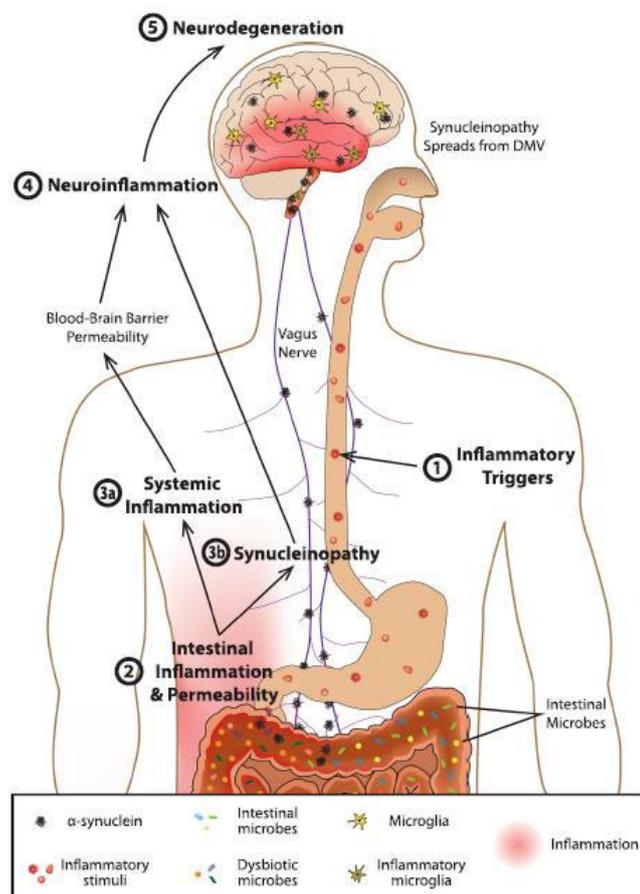
Gemeinsam mit Braak entwickelten Hawkes et al. 2007 die „Dual Hit Theory“. Entsprechend dieser Theorie wird der Ursprung von Morbus Parkinson im GIT und zeitgleich im olfaktorischen System vermutet (71, 72). Beide Gebiete haben einen nahezu direkten Kontakt zur Außenwelt und dadurch ebenfalls zu potentiell pathogenen Elementen. Zudem wird diese Theorie untermauert durch die frühen nicht-motorischen Symptome, die unter anderen den Geruchssinn (Hyp- bzw. Anosmie) und gastrointestinale Beschwerden (verlangsamte Magenentleerung, Obstipation) beinhalten und die oft schon Jahre vor den motorischen Symptomen und dementsprechend vor Diagnosestellung apparent werden (149).

Braaks Hypothese führte zu den Fragen, unter welchen Voraussetzungen die vermuteten Pathogene (Braak vermutete unter anderem zunächst neurotrope Viren (71)) durch die physiologischen Schutzmechanismen des Darms (Lamina mucosa, Tight junctions, Immunzellen) Zutritt zum ENS erhalten und welche Rolle das Darmmikrobiom dabei spielt (186). Eine These hierzu bezog sich auf die Möglichkeit, dass die Lewy Körper Pathologie durch eine (chronische) Darmentzündung hervorgerufen wird (158).

So fügten Houser et al. ihren Überlegungen zur Pathogenese von Morbus Parkinson neben den von Braak vermuteten Mechanismen noch eine inflammatorische Komponente hinzu und schlugen folgenden Mechanismus vor (78):

1. Ein entzündungsfördernder Trigger gelangt per os in den Darm und löst dort eine Immunantwort aus (78).
2. Es entwickelt sich eine niedriggradige Entzündung, die bei chronischem Verlauf zu einer Verschiebung der mikrobiellen Besiedelung und einer erhöhten Permeabilität im Darm führt. Hierdurch haben weitere Metabolite und Entzündungsmediatoren die Möglichkeit, in den Blutkreislauf einzutreten, wo sie zu einer systemischen Entzündung und einer erhöhten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke beitragen können (78).

3. Die chronische Entzündungssituation im Darm führt zu einer Überexpression von  $\alpha$ -Synuclein, das in der Folge aggregiert. Diese Aggregate regen wiederum weiter zu einer Immunantwort an, wodurch eine positive Feedbackschleife entsteht (78).
4. Die  $\alpha$ -Synuclein-Aggregate können, ermöglicht durch die gestörte Blut-Hirn-Schranke, in das ZNS aufgenommen werden. Zeitgleich ist der „Transport“ über den Nervus vagus zum Nucleus dorsalis nervi vagi im Hirnstamm möglich (78).
5. Im Gehirn aktivieren die  $\alpha$ -Synuclein-Aggregate die Mikroglia. So wird eine Neuroinflammation gefördert, die zur Neurodegeneration führt (78).



**Abbildung 2.1: Ausbreitungsmuster der Inflammation und der  $\alpha$ -Synuclein-Aggregate**

Legende: Der Trigger wird oral aufgenommen [1], was eine Entzündungsreaktion im Darm auslöst. Diese Entzündung fördert die Expression und Aggregation von  $\alpha$ -Synuclein und erhöht die Permeabilität des Darms [2]. Durch die chronische Entzündung und die gesteigerte Permeabilität wird eine systemische Entzündung gefördert [3a] was ebenfalls die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke erhöht. Gleichzeitig gelangen  $\alpha$ -Synuclein-Aggregate über den Nervus vagus in das ZNS [3b]. Beides löst eine Neuroinflammation aus [4], was in Folge die Neurodegeneration stimuliert [5]. Abbildung entnommen aus Houser et al. (78).

### 2.3. Chronische Inflammation bei Morbus Parkinson

Viele Studien deuten darauf hin, dass gerade in der Anfangsphase von Morbus Parkinson eine Entzündung im Darm existiert, welche mit einer intestinalen Dysfunktion in Verbindung gebracht wird (78, 123).

So bestätigten Houser et al. in einer weiteren Studie eine Inflammation im Darm von Parkinsonpatienten (79). Die Arbeitsgruppe untersuchte die Stuhlproben von 266 Probanden (156 davon Parkinsonpatienten) auf 37 verschiedene Immun- und Angiogenesefaktoren. In den Parkinsonpatienten waren Entzündungsmediatoren wie IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 sowie CRP signifikant erhöht, unabhängig von Dauer der Erkrankung oder Alter des Probanden (79). Dieses Ergebnis unterstützt die Hypothese, dass die enterale Entzündung durchaus eine frühe Erscheinung in der Erkrankung sein könnte, die zu der Neuropathologie bei Morbus Parkinson eher beiträgt, als dass sie Folge ebensolcher ist (79).

Auch Devos et al. untersuchten in einer Studie den Zusammenhang zwischen Morbus Parkinson und entzündlichen Veränderungen im Darm (46). Sie verglichen Biopsien des Colon ascendens von Parkinsonpatienten und einer Kontrollgruppe und untersuchten die Proben auf Entzündungsparameter (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) und Marker für enterische Gliazellen (GFAP, Sox-10, S100- $\beta$ ). Es zeigte sich ein heterogenes Ergebnis, bei dem einige Parkinsonpatienten ein ähnliches Ergebnis zeigten wie in der Kontrollgruppe (46). Andere Patienten zeigten dagegen einen signifikanten, 4 – 6-fachen Anstieg aller pro-inflammatorischen Zytokine und den Markern der enterischen Gliazellen, außer S100- $\beta$  (46). Auffallend war, dass die Palette an Markern bei den gleichen Personen erhöht war. Devos et al. zogen daraus den Schluss, dass es eventuell eine Untergruppe von Morbus Parkinson gibt, die ein „enterisch pro-inflammatorisches Profil“ aufweist (46).

Als weiterer Marker für intestinale Entzündungen dient das Protein Calprotectin. Bei Calprotectin handelt es sich um ein Protein der S100 Familie, das sich im Zytoplasma neutrophiler Granulozyten und Monozyten befindet (112). Bei enteralen Entzündungen migrieren die Leukozyten in das Darmlumen und setzen Calprotectin frei (159). Die Calprotectin Konzentration kann im Stuhl gemessen werden (112, 159) und wird auch in der vorliegenden Studie als Entzündungsmarker genutzt.

Schwartz et al. untersuchten in einer Studie die Konzentration von Calprotectin in Stuhlproben (153). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Parkinsonpatienten und der Kontrollgruppe mit signifikant höheren Calprotectin Konzentrationen in der Parkinsongruppe (153). Auch wenn Calprotectin kein Parkinson-spezifischer Biomarker ist (auch in chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zeigt sich eine Erhöhung (159)), weist dieser Befund auf ein entzündliches Geschehen im Darm von Parkinsonpatienten hin (153).

Weiterhin ermittelten Schwartz et al. in ihrer Studie zwei Marker, die für eine erhöhte Permeabilität der Darmwand herangezogen werden können:  $\alpha$ -1-Antitrypsin sowie Zonulin (153). Auch diese beiden Marker waren in der Parkinsongruppe signifikant erhöht (153).

## 2.4. Darmmikrobiom

Der Dickdarm beinhaltet den Großteil des menschlichen Mikrobioms. 99% dieser Mikroorganismen bestehen aus Bakterien, der Rest setzt sich aus Eukaryonten, Viren und Archaeen zusammen (138). Die Summe aller gastrointestinaler Bakterien wird je nach Quelle mit  $10^{12}$  -  $10^{14}$  angegeben, womit sie in einer weitaus größeren Anzahl vorhanden wären als der Körper Zellen besitzt ( $10^{11}$ ) (164). Andere Studien gehen von einem Verhältnis von 1:1 (Bakterien und Körperzellen) aus (154).

Es gibt inzwischen kaum noch einen Zweifel daran, dass das Darmmikrobiom und die von ihm produzierten Stoffwechselprodukte physiologische Prozesse beeinflussen und demnach für den Erhalt der Gesundheit eine wichtige Rolle spielen (32, 163).

Die Annahme liegt daher nahe, dass eine veränderte Zusammensetzung des Darmmikrobioms, beispielsweise ein Verlust an Diversität, Konsequenzen für den gesamten Organismus hervorrufen kann (95, 128). So werden neben gastrointestinalen Erkrankungen wie den CED (die vor allem die Erkrankungen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn mit einschließen (120)) auch Stoffwechselstörungen wie Adipositas und Diabetes mellitus (94) oder psychiatrische Erkrankungen wie Angststörungen (118), Depressionen (84) und Autismus (85) mit einer veränderten mikrobiellen Besiedelung in Verbindung gebracht.

Ein Ungleichgewicht zu Gunsten potentiell pathogener Bakterien im Darm kann ebenfalls zu einer erhöhten Permeabilität führen, was in Folge zu einer inadäquaten Immunantwort und zu einer chronischen Inflammation führen kann (10, 153). Viele neurodegenerative Erkrankungen wie die Alzheimer Krankheit, Multiple Sklerose (MS), Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) und Morbus Parkinson zeigen zu unterschiedlichen Anteilen eine chronische Inflammation (163).

## 2.5. Kurzkettige Fettsäuren (*engl.* Short chain fatty acids, SCFA)

SCFA entstehen in erster Linie als bakterielle Stoffwechselprodukte von menschlichen Enzymen nicht-verwertbaren Kohlenhydraten, den Ballaststoffen. Acetat, Propionat und

Butyrat sind die Hauptvertreter unter ihnen (108, 121), wobei sie annäherungsweise in einem durchschnittlichen Verhältnis von 60:20:20 zu finden sind (35, 69). Auch Valerat sowie sein Isomer Isovalerat und Isobutyrat, das Isomer von Butyrat, entstehen, wenngleich in deutlich geringeren Mengen (34, 108).

Die Quantität der gebildeten SCFA ist von mehreren Faktoren abhängig. Da nicht jedes Darmbakterium in der Lage ist, Ballaststoffe zu verstoffwechseln, ist die Zusammensetzung des Darmmikrobioms von großer Bedeutung. Auch Ernährungsgewohnheiten wie die Ballaststoff-Zufuhr oder die intestinale Transitzeit ist ausschlaggebend (73, 108). Am höchsten ist die SCFA Konzentration im proximalen Colon (Caecum und Colon ascendens) (42, 73).

Die physiologischen Funktionen der SCFA sind vielfältig. SCFA wirken zunächst im Darm, in der Leber (Transport vom Darm über die Vena portae), aber auch im Muskel- und anderen peripheren Geweben (145). So nehmen sie Einfluss auf die Glucose Homöostase, spielen im Cholesterin- und Lipidhaushalt eine Rolle und regulieren immunologische Aufgaben (121). Außerdem erniedrigen sie dosisabhängig die Azidität im Darm, wodurch eine übermäßige Vermehrung pathogener, pH-sensitiver Bakterien verhindert werden kann (145) und eine bessere Verfügbarkeit von Elektrolyten und Spurenelemente besteht (37). Auch auf das ENS üben SCFA Einfluss aus und steigern so die Darmmotilität (162).

Man geht davon aus, dass SCFA bei der Ausbildung des Immunsystems und Regulation der Immunzellen eine wichtige Rolle spielen. So schützen sie beispielsweise vor unangemessenen Immunreaktionen gegenüber Lebensmittelpartikeln (163). Tan et al. stellten in einer Studie dar, dass Mäuse, denen der SCFA-Rezeptor GPR43 (G-protein-coupled receptor 43) oder GPR109A (G-protein-coupled receptor 109A) fehlt, eine höhere Anfälligkeit für Lebensmittelallergien und niedrigere Werte von CD103(+) dendritischen Zellen zeigen (173), wobei CD103(+) dendritische Zellen für die Induktion der spezifischen T-Zellantwort im Darm zuständig und die häufigsten im Darm anzutreffenden antigenpräsentierenden Zellen sind (191).

GPR41 (auch FFAR3, free fatty acid receptor 3) und GPR43 (auch FFAR2, free fatty acid receptor 2) sind die Hauptrezeptoren für SCFA und vor allem auf Immunzellen (hauptsächlich auf Leukozyten), sowie auf Enterochromaffinen Zellen und Darmepithelzellen, aber auch in peripheren Geweben wie im Pankreas, auf Adipozyten und in der Niere, zu finden (88, 172). Der SCFA-Rezeptor GPR109A (auch Niacin-Rezeptor 1) befindet sich auf dendritischen Zellen, auf Darmepithelzellen, Makrophagen und ebenfalls auf Adipozyten (88, 172). Über diese Rezeptoren können verschiedenen Signalwege koordiniert und Entzündungskaskaden abgestimmt werden (91, 105).

Aufgrund der Fähigkeit zur Inhibition von Histon-Deacetylasen (HDAC) können SCFA die Genexpressionen vor allem in Immunzellen regulieren (105, 121). HDAC sind Enzyme, die durch Deacetylierung von Histonen deren Empfangsbereitschaft für Transkriptionsfaktoren durch Verdichtung der Chromatinstruktur herabsetzen und dadurch für eine Down-Regulierung von Genen sorgen (119). Durch Inhibition von HDAC durch SCFA wird dieser Effekt wieder aufgehoben, wodurch über eine Hyperacetylierung von Histonen die Bindung für Transkriptionsfaktoren wieder zugänglicher gemacht wird (69).

Auch der Einfluss von SCFA auf das Kolonkarzinom wurde in Studien untersucht. Auch wenn die Ergebnisse noch keine eindeutige Aussage über einen anti-karzinogenen Effekt von SCFA im Menschen zulassen, weisen *in vitro* Versuche mit Tumorzelllinien, vor allem für Butyrat, auf einen anti-karzinogenen Effekt hin (69).

Gut untersucht ist auch die Hemmung der Aktivierung von NF- $\kappa$ B (Nuclear factor kappa B), ein Transkriptionsfaktor, der vor allem für die Entstehung von Entzündungsreaktionen zuständig ist, in dem er die Transkription proinflammatorischer Gene wie Cytokine stimuliert (69, 104).

Weiterhin werden SCFA als potente Modulatoren von T-Zellen gesehen. Die Stimulation zur Proliferation von regulatorischen T-Zellen ( $T_{reg}$ ) geschieht unter anderem GPR43-gekoppelt (105, 174). Smith et al. zeigten in ihrer Studie, dass bei Gabe des Antibiotikums Vancomycin das  $T_{reg}$ -Level auf das von keimfreien Mäusen sinkt (160). Dieser  $T_{reg}$ -reduzierende Effekt konnte bei einer Kombinationsgabe von Vancomycin plus SCFA aufgehoben werden (160).

Auch wenn anzumerken ist, dass die meisten Erkenntnisse über SCFA aus Tier-, *in vitro* oder *ex vivo* Versuchen stammen und es noch zu belegen ist, ob die Funktionen und Aufgaben auf den menschlichen Organismus übertragbar sind, gilt es als unstrittig, dass vor allem Butyrat einen entscheidenden Beitrag für die Gesunderhaltung der Darmzellen leistet (145). Butyrat ist für diese Studie daher am relevantesten und wird auch in der Auswertung hervorgehoben. Es verbleibt – anders als die anderen SCFA – zum größten Teil in den Kolonepithelzellen, dient diesen in großem Ausmaß als Energielieferant (144) und findet sich daher nur zum geringen Anteil im Blut (69).

Butyrat scheint neben einem anti-inflammatorischen und anti-karzinogenen Effekt vor allem auch bei der Stärkung der Darmbarriere mitzuwirken (69).

Eine Komponente dieser Barriere bildet der Muzin-Schutzfilm, der den Darm von innen auskleidet, um ihn vor mechanischen, chemischen oder mikrobiellen Schäden zu bewahren (83). Diese Schicht, die von den Becherzellen der Lamina epithelialis mucosae gebildet wird, besteht hauptsächlich aus Glykoproteinen (Muzinen) (83). Beschrieben wurden bereits über 10 verschiedene Muzine (MUC), wobei im Darm überwiegend MUC2 vorkommt (4, 193). Eine verringerte Menge von MUC2 und dadurch ein dünnerer Schutzfilm zwischen den

Kolonepithelzellen und dem Darmlumen, wird zum Beispiel mit intestinalen Erkrankungen wie dem Kolonkarzinom oder Colitis ulcerosa in Verbindung gebracht (4). In *in vitro* und in *ex vivo* Studien konnte gezeigt werden, dass Butyrat die Expression der MUC2 Gene steigern kann (56, 62).

Wie Studien zeigen, kommt es beim Morbus Parkinson oft zu einer Steigerung der Permeabilität des Darmes (31, 59, 153). Auch hier zeigt sich, dass Butyrat eine unterstützende Rolle ausüben kann (134).

Hierfür spielen Tight junctions (auch Zona occludens genannt) eine wichtige Rolle. Die Tight junctions können als Verschlussleisten zwischen den Epithelzellen verstanden werden (192). Sie haben großen Einfluss darauf, dass große und auch kleinere Moleküle nicht unkontrolliert über den Interzellularraum aus dem Lumen aufgenommen werden können, regulieren so die Permeabilität und sind daher wichtiger Teil der Barrierefunktion im Darm (192). Tight junctions bestehen aus dicht aneinander gereihten Proteinen (vor allem Occludin, Claudinen und weiteren Zonula-occludens-Proteinen wie ZO-1, ZO-2, ZO-3), die in die Zellmembran integriert sind (192). So verbindet sich die Epithelzelle direkt mit den entsprechenden Proteinen der Nachbarzelle und sorgt für einen Verschluss des Interzellularraums (192). Störungen der Tight junctions sorgen für eine erhöhte Permeabilität, sodass auch potentiell toxische oder proinflammatorische Moleküle in die Submukosa und/oder in den systemischen Blutkreislauf aufgenommen werden können (171).

In mehreren Studien konnte bereits in *in vitro* und *ex vivo* Versuchen gezeigt werden, dass Butyrat einen konzentrationsabhängigen Einfluss auf die Darmpermeabilität zu haben scheint (69, 124). Bei geringen Konzentrationen von bis zu 2 mM wurde in einer Studie von Peng et al. eine verminderte Permeabilität in bestimmten Zellreihen (Caco-2 und HAT-29) beobachtet, was auf eine verstärkte Expression von Tight junctions zurückgeführt wurde (129). Dagegen wurde bei höheren Konzentrationen (8 mM) eine erhöhte Permeabilität aufgrund einer erhöhten Apoptoserate der Test-Zellreihe (Caco-2) festgestellt (129).

Wang et al. wiesen in einer Studie nach, dass Butyrat für eine stärkere Barrierefunktion durch eine Hochregulierung des Tight junction Proteins Claudin-1 sorgt, in dem die Interaktion zwischen SP-1 (einem Transkriptionsfaktor) und dem Claudin-1-Promotor verstärkt wird (188). Zudem findet eine Umlagerung der Proteine ZO-1 und Occludin statt (188), was, wie man annimmt, der Vorbeugung einer „undichten“ Tight junction bzw. Darmbarriere dient (109).

Ma et al. zeigten in einer *in vitro* Studie, dass Butyrat die Wundheilung im Darm fördern kann (106). Hierfür nutzten sie porcine Dünndarmepithelzellen der Zellreihe IPEC-J2, denen Verletzungen zugefügt wurden, um Wunden der Darmwand zu simulieren (106). Nachdem die Zellen 48 h Natrium-Butyrat ausgesetzt waren, konnte eine signifikante Verringerung der

Schnitttiefe im Vergleich zu den Kontrollzellen nachgewiesen werden (106). Die Arbeitsgruppe konnte ebenfalls nachweisen, dass unter Butyrat Beimengung die Expression der Tight junction Proteine Occludin und ZO-1 auf dem mRNA-Level im Vergleich zu den Kontrollen signifikant gesteigert war (106).

Eine weitere wichtige Eigenschaft von SCFA ist ihre Wirkung auf die Darmmotilität und die intestinale Transitzeit. Auch hier scheinen SCFA eine Schlüsselrolle zu spielen (157).

Fukumoto et al. untersuchten an Ratten die intestinale Transitzeit und die Darmmotilität unter intraluminaler Zugabe von SCFA (100-200 mM) (60). Das Ergebnis war eine signifikant beschleunigte Transitzeit und signifikant gesteigerte, propulsive Darmbewegungen (60). Zudem konnte eine Assoziation mit der Konzentration des Neurotransmitters Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) nachgewiesen werden, die mit einem luminalen Anstieg der SCFA korrelierte (60). Die Arbeit legt darüber hinaus nahe, dass die beschleunigte intestinale Transitzeit und die gesteigerten Darmbewegungen über 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren der Darmmukosa und über einen vagovagalen Reflex vermittelt werden (60). Die Autoren schlussfolgerten, dass aufgrund der SCFA-Stimuli, 5-HT aus Enterochromaffinen Zellen freigesetzt wird, die wiederum über 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren an Nervenfasern der vagalen Afferenzen wirken (60). Schließlich sorgen vagale Efferenzen für eine Freisetzung von Acetylcholin (ACh) aus dem Plexus myentericus, was eine darauf folgende Muskelkontraktion bewirkt (60).

Auch Shi et al. untersuchten den Einfluss von SCFA auf die Darmmotilität (157) und fanden, dass dies über zwei verschiedene Mechanismen erfolgen kann: 1. über die Stimulation zur Freisetzung von 5-HT über GPR43 sowie 2. über ihre Fähigkeit zur Inhibition von HDAC, wodurch enterische Nervenzellen vermehrt Cholinacetyltransferasen (ChAT; ein Enzym, das bei der Synthese von ACh beteiligt ist (77)) exprimieren und somit vermehrt Acetylcholin zur Verfügung steht (157).

## **2.6. (Mikrobiom-)Darm-Hirn-Achse**

In einer Reihe von Studien wurde bereits nachgewiesen, dass eine wichtige Interaktion zwischen dem Darm und dem ZNS existiert (20, 76, 122, 165, 189). Ein Hinweis darauf bietet auch, dass psychiatrische Syndrome wie Angststörungen oder affektive Störungen eine hohe Komorbidität mit gastrointestinalen Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom oder CED aufweisen (1, 21, 32).

Die Kommunikation zwischen dem Darm und dem ZNS verläuft bidirektional und funktioniert über verschiedene direkte und indirekte Pfade (156).

Zum einen stellt der Nervus vagus einen wichtigen Weg dar. Der X. Hirnnerv entspringt aus der Medulla oblongata und hat das ausgedehnteste Innervationsgebiet der Hirnnerven (151). Er wird zu dem autonomen Nervensystem gezählt, welches im GIT eine Zunahme der Darmmotilität, eine Erschlaffung der Sphinktermuskeln und eine Anregung der Drüsensekretion bewirkt (152). Ungefähr 80% der Nervenbahnen des Nervus vagus sind sensibel und übertragen Informationen vom Darm in das ZNS (175). Die allgemein viszeroafferenten Fasern enden im Nucleus tractus solitarii (151). Die Neurone der viszeroefferenten (parasympathischen) Efferenzen des Nervus vagus liegen im Nucleus dorsalis nervi vagi (151).

Dass die Informationsübertragung zumindest teilweise via Nervus vagus ausgeführt wird, untermauern Studien wie die von Bravo et al. (21). Hier wurden Mäuse mit dem Milchsäurebakterium *Lactobacillus rhamnosus* gefüttert, was eine Reduktion von angst- und depressionsbezogenem Verhalten zur Folge hatte (21). Bei Vergleichstieren, bei denen zuvor eine subdiaphragmatische Vagotomie durchgeführt wurde, konnte ein solcher Effekt auf das Verhalten nicht nachgewiesen werden (21).

Dabei ist die bidirektionale Kommunikation der Darm-Hirn-Achse abhängig von der Vielfalt und der Zusammensetzung der verschiedenen Bakterienstämme und -arten sowie deren spezifischen Eigenschaften und Fähigkeiten zur Herstellung von stoffwechselaktiven Produkten (78). Wichtige Botenstoffe für die Kommunikation zwischen dem ZNS und dem Darm sind Hormone und Neurotransmitter oder Immunmodulatoren wie Zytokine (32). Auch mikrobielle Stoffwechselprodukte wie SCFA spielen als Mediator eine wichtige Rolle (32).

In einer Studie mit transgenen Mäusen von Nøhr et al. wurde zum Beispiel die Expression des SCFA-Rezeptors GPR41 unter anderem in den Ganglien des Nervus vagus sowie in primär sensorischen Nerven nachgewiesen (125). Dies unterstreicht, dass eine Stimulation der afferenten Nerven über SCFA möglich ist (125).

Auch auf direktem Wege scheinen Botenstoffe vom Darm auf das Gehirn/ZNS zu wirken. Bakterielle Metabolite und bakteriell produzierte Neurotransmitter besitzen neuroaktive Eigenschaften und können so ZNS Prozesse direkt beeinflussen (20).

Braniste et al. zeigten in einer 2014 erschienen Studie, dass keimfreie Mäuse eine erhöhte Permeabilität ihrer Blut-Hirn-Schranke aufwiesen (20). Exponierte man dann die keimfreien Mäuse mit pathogenfreien Darmmikrobiota oder gezielt mit SCFA-produzierenden Bakterienstämmen (*Clostridium tyrobutyricum* und *Bacteroides thetaiotamicron*), wurde die Barrierefunktion der Blut-Hirn-Schranke wieder hergestellt (20).

Auch die Expression von Wachstumsfaktoren wie BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) scheint durch das Mikrobiom mitbeeinflusst zu werden (43, 48, 80, 170).

BDNF ist wichtig für die Entwicklung, schützt bereits existierende Neurone und Synapsen und scheint essentiell zu sein für die molekularen Mechanismen der synaptischen Plastizität (92). So können pathologisch veränderte BDNF Konzentrationen zu psychiatrischen und auch neurokognitiven Störungen führen (13).

Howells et al. zeigten in einer Studie, dass auch bei Morbus Parkinson die Expression von BDNF mRNA in den dopaminergen Zellen der Substantia nigra, Pars compacta, reduziert ist, und dass diese Reduktion zur Neurodegeneration beitragen könnte (80).

In mehreren Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass die Konzentration von BDNF in keimfreien Mäusen im Vergleich zu spezifisch pathogenfreien Mäusen im Cortex, im Hippocampus und in der Amygdala erniedrigt ist (48, 170). Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Desbonnet et al., die in einer Studie junge Mäuse mit hochdosierten Antibiotika behandelten, um deren Darmmikrobiom zu verändern (43). Nachfolgend wurde neben einer Veränderung im Angstverhalten und kognitiven Defiziten auch reduzierte BDNF mRNA Expressionen im Hippocampus nachgewiesen (43).

## **2.7. Verändertes Darmmikrobiom bei Morbus Parkinson**

Die Genese von Morbus Parkinson ist multifaktoriell und umfasst genetische Faktoren sowie Umweltfaktoren (96). Was die Umweltfaktoren betrifft, gibt es zunehmend Hinweise, dass hier dem Darmmikrobiom eine besondere Bedeutung zukommt. Zumindest kann man aufgrund der derzeitigen Datenlage davon ausgehen, dass an Morbus Parkinson erkrankte Personen ein verändertes Darmmikrobiom besitzen (11, 30, 64, 87, 97, 133, 150, 183).

Keshavarzian et al. untersuchten Gewebeproben des Darms sowie Stuhlproben von Parkinsonpatienten (87). Es zeigte sich eine signifikante Verschiebung des Darmmikrobioms hin zu potentiell entzündungsfördernden Bakterien sowie eine Reduktion an eher anti-entzündlich (weil SCFA-produzierend) geltenden Bakterien (87). Durch das entzündungsfördernde Milieu, so Keshavarzian et al., könnte eine Fehlbildung von  $\alpha$ -Synuclein getriggert werden und die Permeabilität des Darms ansteigen (87).

Eine 2018 erschienene Übersichtsarbeit von Sara Gerhardt und M. Hasan Mohajeri untersuchte Publikationen der letzten fünf Jahre, bei denen es um Vergleiche zwischen dem Darmmikrobiom von Personen mit neurodegenerativen Erkrankungen und einer gesunden

Kontrollgruppe ging (64). Ein Fokus wurde hier auf Morbus Parkinson gelegt. Es zeigte sich, dass es auf der Ebene des Bakterienstammes, also auf einer taxonomisch hohen Stufe, eine geringe Reproduzierbarkeit der Daten zu geben scheint (was möglicherweise auch den unterschiedlichen Mess- und Analysemethoden und den heterogenen Patientenkollektiven zuzuschreiben war), aber durchaus Veränderungen der Zusammensetzung des Darmmikrobioms auf niedrigeren taxonomischen Ebenen (z.B. Gattung oder Spezies) zu erkennen sind (64). So fand sich eine Zunahme an *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, Verrucomicrobiaceae und *Akkermansia* bei den Parkinsonpatienten (64). Dagegen waren *Faecalibacterium* spp., *Coprococcus* spp., *Blautia* spp., *Prevotella* spp. und Prevotellaceae bei den Parkinsonpatienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv erniedrigt (64). Da unter anderem *Prevotella* spp. sowie *Faecalibacterium* spp. mutmaßlich die Fähigkeit besitzen, SCFA zu produzieren, ist die Reduktion eben dieser Bakterien in Parkinsonpatienten besonders interessant (54).

Unger et al. untersuchten bei Parkinsonpatienten und einer Kontrollgruppe neben Veränderungen der mikrobiellen Zusammensetzung des Stuhls auch die Konzentration bakterieller Stoffwechselprodukte (SCFA) (183). Es zeigte sich in der Parkinsongruppe neben der Reduktion von Butyrat-produzierenden Bakterien wie zum Beispiel *Faecalibacterium prausnitzii*, auch eine Reduktion der SCFA Acetat, Propionat sowie Butyrat im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (183). Von Butyrat, der kurzkettigen Fettsäure, die bezogen auf die Darmgesundheit eine besondere Stellung einnimmt, war nicht nur die absolute, sondern auch die relative Konzentration signifikant erniedrigt (183). Bei den SCFA Valerat, Isovalerat und Isobutytrat wurden keine Unterschiede zwischen Parkinsonpatienten und der Kontrollgruppe gefunden (183).

## **2.8. Obstipation und weitere nicht-motorische Symptome bei Morbus Parkinson**

Das allgemeine Bild von einer an Morbus Parkinson erkrankten Person ist geprägt von motorischen Symptomen wie Brady- oder Akinese, Rigor, Tremor sowie posturale Instabilität. Die Diagnose von Morbus Parkinson wird in der Regel klinisch gestellt, sodass die motorischen Symptome eine erhebliche Rolle spielen (45). So muss laut den „United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria“, den am häufigsten verwendeten Diagnosekriterien (40), im ersten Schritt des Diagnosealgorithmuses neben der Bradykinese noch mindestens ein Ruhetremor, ein Rigor oder eine Haltungsinstabilität vorliegen (65). (Für die endgültige Diagnose müssen weitere Ursachen der Symptome ausgeschlossen werden

und unterstützende Kriterien, wie zum Beispiel das Ansprechen auf L-Dopa Gabe, können die Diagnose weiter bestätigen (45)). Allerdings finden auch nicht-motorische Symptome in der Diagnosefindung immer mehr Beachtung (12, 148).

Wie bereits erwähnt, gibt es zahlreiche autonome unspezifische Symptome, die oft schon Jahre bis Jahrzehnte vor der Diagnosestellung apparent werden, und von denen einige als Früherkennungswerkzeug genutzt werden können (123).

Neben neurologischen und psychiatrischen Symptomen und Syndromen (Depression, Angst, Psychose, Demenz), sind auch Schlafstörungen (REM-Schlaf-Verhaltensstörung, exzessive Tagesmüdigkeit), sensorische Störungen (Seh- und Riechstörungen) und gastrointestinale Störungen (Dysphagie, verzögerte Magenentleerung, Sialorrhö, Obstipation) häufige nicht-motorische Symptome (149). Obstipation ist eines der am häufigsten vorkommenden nicht-motorischen Symptome bei Morbus Parkinson. Sie kommt bei 28 - 80% der Erkrankten vor und findet sich bis zu sechs Mal häufiger bei Morbus Parkinson als bei nicht erkrankten Personen gleichen Alters und Geschlechts (89).

Laut Definition liegt eine chronische Obstipation vor bei unbefriedigenden Stuhlentleerungen, die über drei Monate persistieren, plus zwei weitere der folgenden Symptome: starkes Pressen, klumpiger oder harter Stuhl, subjektiv unvollständige Entleerung, subjektive Obstruktion oder manuelle Manöver zur Entleerung bei  $\geq 25\%$  der Stuhlentleerungen, weniger als drei Stühle pro Woche (63).

Eine Übersichtsarbeit von Nair et al. untersuchte, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist an Morbus Parkinson zu erkranken, wenn man unter Obstipation (hier definiert als weniger als drei Mal Stuhlgang pro Woche) leidet (123). So haben Männer mit Obstipation ein fünffach und Frauen mit Obstipation ein dreifach erhöhtes Risiko innerhalb der nächsten sechs Jahre Morbus Parkinson diagnostiziert zu bekommen (123). Außerdem haben Menschen mittleren Alters mit weniger als einmal Stuhlgang pro Tag ein vierfach erhöhtes Risiko in den nächsten 20 – 25 Jahren an Morbus Parkinson zu erkranken (123). So zeigt sich eine Obstipation prospektiven sowie retrospektiven Studien zufolge bei Parkinsonpatienten bereits 15,6 – 24,0 Jahre vor Diagnosestellung (123).

Chronische Obstipation ist mit einer Gesamtprävalenz von 5 – 15% eine weit verbreitete Gesundheitsstörung (63). Es gibt eine hohe Evidenz dafür, dass Betroffene einen hohen Leidensdruck haben und deutlich in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind (63, 195).

Die Ursachen der chronischen Obstipation bei Morbus Parkinson liegen häufig in einer verlängerten gastrointestinalen Transitzeit, die weitgehend vom ENS abhängig ist (89). Es gilt als wahrscheinlich, dass das Darmmikrobiom bzw. seine Stoffwechselprodukte einen Einfluss auf Motilitätsstörungen des GIT und auf viszerale Nerven haben kann (157).

Auch wenn noch nicht geklärt werden konnte, wie genau die kausalen Zusammenhänge zu werten sind, scheinen SCFA eine Schlüsselrolle in der Regulation der Darmmotilität zu spielen (157).

## **2.9. Ballaststoffe / Resistente Stärke**

Laut der aktuellsten Nationalen Verzehrsstudie II (NVS II), die zwischen 2005 – 2007 vom Max Rubner-Institut (dem Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel) durchgeführt wurde, nehmen Männer täglich durchschnittlich 25 g und Frauen 23 g Ballaststoffe zu sich (114). (Nach einem bundesweiten 24h-Recall 2013 sind es 19 g/18 g (115)). Somit liegt die durchschnittlich konsumierte Menge an Ballaststoffen unter dem Richtwert der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V., die eine Einnahme von mindestens 30 g am Tag empfiehlt (44).

Ballaststoffe, auch Nahrungsfasern genannt, gehören zu den Kohlenhydraten und kommen in pflanzlichen Lebensmitteln wie Vollkornprodukten, Gemüse, Obst, Hülsenfrüchten, Nüssen und Samen vor (110, 114). Da sie vom Körper nicht wie andere Lebensmittelbestandteile enzymatisch gespalten und die freigesetzten Elemente nicht verwertet, sondern „unverdaut“ in den Dickdarm gelangen (110), wurden sie früher allgemein hin als „Ballast“ angesehen (51). Inzwischen ist bekannt, dass sie je nach Charakter des Stoffes (Löslichkeit, Fermentation, Viskosität, Gelbildung (117)) zahlreiche positive Auswirkungen auf den Organismus ausüben: Sie senken das Risiko für Übergewicht (50), Bluthochdruck (169), Kolonkarzinom (107) und koronare Herzkrankheit (130, 176). Sie sorgen für einen hohen Sättigungseffekt (22, 23), wirken sich positiv auf die Cholesterinkonzentration aus (127) und sind allem voran gesundheitsfördernd für die Darmfunktion. So bedingen sie im Darm ein erhöhtes Stuhlvolumen und sorgen so für einen schnelleren intestinalen Transport (33, 39). Daher wird der regelmäßige Verzehr vor allem auch für Personen mit Obstipation empfohlen (63). Außerdem bilden einige Ballaststoffe eine Gel-ähnliche Substanz, was die Absorption von Glucose und Lipiden postprandial zu beeinflussen vermag (117, 140). Eine weitere wichtige Eigenschaft ist die Fermentation durch Darmbakterien, wodurch Metabolite wie SCFA und auch Gase entstehen können (35).

Ballaststoffe gehören zu den nicht-resorbierbaren Kohlenhydraten und können unterteilt werden in Polysaccharide (z.B. Zellulose, Hemizellulose, Lignin und Pektin), Nicht-Stärkepolysaccharide (z.B. Inulin, Methylcellulose) und resistente Stärke (Stärke in kristalliner Struktur) (37).

Die beiden Hauptbestandteile der Stärke sind Amylose (20 – 30%) und Amylopektin (70 - 80%) (103). Amylose besteht aus Glucoseresten mit  $\alpha(1\rightarrow4)$  glycosidischen Bindungen, wogegen Amylopektin neben  $\alpha(1\rightarrow4)$  auch  $\alpha(1\rightarrow6)$  glycosidische Bindungen enthält (103). Es ist ein stark verzweigtes Riesenmolekül und das wichtigste pflanzliche Homoglykan (103). Abhängig von ihren chemischen Eigenschaften (Kristallinität, Partikelgröße, Struktur, Hitzeverhalten) unterscheidet man vier Untergruppen von resistenter Stärke (RS) (146):

RS-Typ 1: Diese physikalisch resistente Stärke ist aufgrund einer intakten Ummantelung einer unverdaulichen Matrix (fester Zellverband) nicht bzw. kaum abbaubar; feineres Mahlen der Körner oder gutes Kauen macht die Stärke der Verdauung zugänglicher (146, 179). Typ 1 kommt zum Beispiel in Vollkorn, grob gemahlenem Getreide oder Körnern vor (146, 179).

RS-Typ 2: Diese granuläre, verkleisterte Stärke, besitzt eine besonders körnige Form und kann aufgrund ihrer chemischen Struktur im rohen Zustand nicht von Enzymen gespalten werden (146). Bei Erhitzung in wässriger Lösung löst sich die kompakte Struktur und kann teilweise verstoffwechselt werden (179). Typ 2 kommt zum Beispiel in grünen Bananen, rohen Kartoffeln und Amylomais (Mais mit hohem Amylose-Anteil) vor (146, 179).

RS-Typ 1 und RS-Typ 2 werden im Dünndarm nur sehr langsam und unvollständig verdaut (146).

RS-Typ 3: Diese retrogradierte Stärke wird hauptsächlich gebildet bei der Abkühlung von zuvor erhitzter Stärke durch Retrogradation der Amylose, was den Übergang von einem gelösten, stark gequollenen Zustand der Stärke in einen unlöslichen, „entquollenen“ Zustand beschreibt (70, 146). Die so gebildete kristalline Struktur ist resistent gegenüber enzymatischer Spaltung (146). Typ 3 kommt zum Beispiel vor in gekochten und abgekühlten Kartoffeln, Reis oder Pasta, Cornflakes und Brot (146, 179).

Die resistente Stärke in Symbio Intest®, dem Produkt welches in dieser Studie verwendet wird, gehört zu dieser Untergruppe (RS-Typ 3).

RS-Typ 4: Diese chemisch modifizierte Stärke ist enzymatisch nicht abbaubar. Sie findet sich zum Beispiel in Brot und Keksen (70, 146).

RS ist allgemein hin gut verträglich (166). Bei einer rapiden Erhöhung der Ballaststoffzufuhr kann es allerdings während der Umgewöhnungsphase zu (in der Regel mildem) Meteorismus oder Druck- und Völlegefühl kommen (102, 168). Daher sollte eine Nahrungsumstellung hin zu mehr Ballaststoffen langsam durchgeführt und der Verzehr nach und nach gesteigert werden.

## 2.10. Fragestellung

SCFA werden von bestimmten Bakterien im Darm aus Ballaststoffen gebildet. Resistente Stärke zählt zu den Ballaststoffen und ist als Nahrungsergänzungsmittel frei verfügbar.

SCFA scheinen für verschiedene Aspekte der Darmgesundheit eine Schlüsselrolle zu spielen (Einfluss auf Motilität, Permeabilität, Entzündungsprozesse). Ihre Wirkung entfalten sie über unterschiedliche Mechanismen, unter anderem über das ENS. Aufgrund der aktuellen Datenlage ist davon auszugehen, dass die Konzentration an SCFA bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu altersgleichen Kontrollpersonen erniedrigt ist. Diese Veränderung könnte unter anderem auch die oft vorhandene Obstipationsneigung bei Morbus Parkinson miterklären.

Diese Arbeit untersucht bei Parkinsonpatienten und einem Kontrollkollektiv daher folgende Fragestellungen:

- Erhöht die regelmäßige Einnahme von RS als Nahrungsergänzungsmittel über einen Zeitraum von acht Wochen die Konzentration kurzkettiger Fettsäuren im Stuhl?
- Beeinflusst die regelmäßige Einnahme von RS als Nahrungsergänzungsmittel über einen Zeitraum von acht Wochen den Surrogatmarker Calprotectin, der auf entzündliche Prozesse im GIT hinweist?
- Beeinflusst die regelmäßige Einnahme von RS als Nahrungsergänzungsmittel über einen Zeitraum von acht Wochen klinische Symptome einer Obstipation?

## 3. Material und Methodik

### 3.1. Ethikvotum

Die Studie wurde der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes vorgelegt, nachdem zuvor in einem Gutachten des **Ministeriums für Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie des Saarlandes, Referat E4, Abt. Arzneimittel** die in der Studie zum Einsatz kommende RS als Nahrungsergänzungsmittel eingestuft wurde (und damit nicht Gegenstand des Arzneimittelgesetzes war). Die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes erteilte nach Prüfung des Studienprotokolls ein positives Votum (Studie 189/15).

### 3.2. Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv setzte sich aus zwei Gruppen zusammen:

Gruppe 1: Personen, die an Morbus Parkinson erkrankt sind.

Gruppe 2: Alters- und geschlechtsangeglichene Kontrollgruppe aus Probanden, bei denen weder Morbus Parkinson noch andere neurodegenerativen Erkrankungen vorlagen.

Die Probanden der Parkinsongruppe (Anzahl n=32) waren überwiegend Patienten, die in regelmäßiger stationärer oder ambulanter Behandlung an der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes in Behandlung waren. Zwei Probanden, die nicht aus dem Patientenstamm des Universitätsklinikums kamen, wurden vor Einschluss in die Studie von einem auf Bewegungsstörungen spezialisierten Facharzt der Klinik für Neurologie anamnestisch und neurologisch nach den Diagnosekriterien der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (45) beurteilt, um die Diagnose Morbus Parkinson abzusichern.

### 3.3. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Abgesehen von der Erkrankung an Morbus Parkinson, waren die Einschlusskriterien zur Teilnahme bei beiden Gruppen gleich:

- Männliche und weibliche Personen ab 18 Jahren
- Schriftliches Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an der Studie

Ausschlusskriterien für beide Gruppen waren:

- Nicht-einwilligungsfähige Personen
- Für den Einschluss in die Kontrollgruppe: Vorliegen von Morbus Parkinson oder einer anderen neurodegenerativen Erkrankung
- Personen mit akuten Erkrankungen des GIT
- Personen, bei denen in den letzten drei Jahren Operationen am GIT durchgeführt wurden
- Personen, bei denen in den letzten drei Monaten eine Koloskopie durchgeführt wurde
- Einnahme von Antibiotika, Antimykotika oder Steroide in den zurückliegenden drei Monaten

### **3.4. Probandenversicherung**

Es wurde eine Probanden- (Versicherer: Allianz Versicherungs-AG, München, Versicherungsscheinnummer: AS-9100160962) sowie eine Wegeunfallversicherung (CHUBB INSURANCE Company of Europe SE, Versicherungsscheinnummer: 64810540) abgeschlossen. Die Probandenversicherung deckte etwaige Nebenwirkungen von Symbio Intest® ab. Der Versicherungsschutz für die Wegeunfallversicherung beinhaltete den direkten Hin- und Rückweg sowie den Aufenthalt am Studienort.

Beide Versicherungen wurden von keinem Studienteilnehmer in Anspruch genommen.

### **3.5. Studienablauf**

Nach Aufklärung über Hintergrund, Ablauf und Zweck dieser Studie wurde eine schriftliche Einwilligungserklärung aller Probanden eingeholt. Mit Einschluss in die Studie wurde den Teilnehmern ein Pseudonym zugeteilt. Im Anschluss wurden die Probanden untersucht und gebeten, über acht Wochen RS in Form eines in Pulver vorliegenden und frei verkäuflichen Nahrungsergänzungsmittels einzunehmen. Unmittelbar vor der Einnahme wurde dazu der

Inhalt eines Beutels, der 5 g RS enthält, morgens und abends in einem Glas Wasser aufgelöst und getrunken. Das Nahrungsergänzungsmittel wurde den Teilnehmern kostenlos zur Verfügung gestellt.

### **3.6. Datenerhebung**

Die Studienteilnehmer wurden insgesamt zu drei Zeitpunkten untersucht bzw. befragt: zu Beginn der Studie (Baseline) in einem persönlichen Treffen sowie telefonisch nach vier und nach acht Wochen.

Bei dem ersten Treffen erfolgte nach ausführlicher Aufklärung (*siehe Anhang*) und schriftlicher Einwilligung die Übergabe der notwendigen Materialien sowie eine Anamnese (*siehe Anhang*) und die Beantwortung der unten aufgeführten Fragebögen (*siehe Anhang*) (vgl. Tab. 3.1). Auf Risiken und mögliche Nebenwirkungen wurde eingegangen und eine informative Probandeninformation sowie ein Probandentagebuch (*siehe Anhang*) wurden ausgehändigt. Etwaige Fragen wurden beantwortet.

### **3.7. Anamnese**

Anamnestisch wurde nach Medikamenteneinnahme in den letzten sechs Monaten, Ernährungsgewohnheiten sowie Alkohol- und Zigarettenkonsum gefragt. Familienanamnese und Vorerkrankungen wurden erhoben. In den letzten vier Wochen bemerkte Unregelmäßigkeiten im Stuhlverhalten (Frequenz und Konsistenz) und neu aufgetretene Übelkeit/Erbrechen wurden notiert. Ferner folgte eine genaue Erhebung der aktuellen täglichen Medikation.

### **3.8. Probandentagebuch**

Das Probandentagebuch wurde den Teilnehmern zur Unterstützung mitgegeben. Hier konnte eingetragen werden, wann mit der Einnahme der RS begonnen wurde und ob das Präparat morgens und abends eingenommen wurde. Ferner konnte markiert werden, ob der Proband

an diesem Tag Stuhlgang hatte. Eine weitere Spalte gab Raum für Notizen. Nach vier bzw. acht Wochen wurde zudem daran erinnert, die Stuhlproben zu versenden.

### **3.9. Stuhlprobenversand**

Zu jedem Zeitpunkt der Kontaktaufnahme (Studieneinschluss, 4 Wochen, 8 Wochen) wurden die Probanden gebeten, jeweils zwei Stuhlproben an ein externes Labor (MVZ Institut für Mikroökologie GmbH in Herborn) zu versenden. Die hierfür verwendeten Stuhlprobenentnahmekits wurden den Studienteilnehmern bei der ersten Kontaktaufnahme übergeben, sodass die Entnahme selbstständig von zu Hause aus erfolgte. Die Päckchen waren für den Versand der Stuhlproben bereits adressiert und frankiert, sodass für die Teilnehmer keine Kosten anfielen.

Die Entnahmeröhrchen waren für den Versand in das externe Labor lediglich mit einem Pseudonym und der Angabe des Zeitpunktes (Baseline, 4 Wochen, 8 Wochen) versehen.

Erst nach Versendung der ersten Stuhlprobe wurde mit der Einnahme der RS (Symbio Intest®) begonnen, sodass Vorher-Nachher Vergleichswerte ermittelt werden konnten.

Das kooperierende Labor analysierte den Stuhl und ermittelte die Konzentration von Calprotectin sowie die Konzentrationen der kurzkettigen Fettsäuren Acetat, Propionat, Butyrat, Isobutyrat, Valerat und Isovalerat.

### **3.10. Fragebögen**

Alle Fragebögen wurden beiden Gruppen vorgelegt.

In Tabelle 3.1 ist ersichtlich, welche Fragebögen zu welchem Zeitpunkt erhoben wurden. Baseline gibt den 1. Zeitpunkt der Datenerhebung an (noch vor Beginn der Intervention).

**Tabelle 3.1: Übersicht der Fragebögen, die zu Beginn der Studie, nach vier sowie nach acht Wochen erhoben wurden**

	<b>UPDRS</b>	<b>MMST</b>	<b>CSS</b>	<b>NMSQ</b>	<b>BDI</b>	<b>CGI-I</b>
<b>Baseline</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	
<b>4 Wochen</b>			<b>x</b>			<b>x</b>
<b>8 Wochen</b>			<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>

Legende: CSS=Constipation Scoring System, BDI=Beck Depressions Inventar, NMSQ=Non-motor symptoms questionnaire, UPDRS=Unified Parkinson's disease rating scale, MMST=Mini-Mental-Status-Test, CGI-I=Clinical Global Impression – Improvement; Baseline=Zeitpunkt vor der ersten Einnahme von RS

### **3.10.1. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

Der UPDRS (55) beurteilt Symptome von Morbus Parkinson. Die Durchführung wurde stets in der ON-Phase durchgeführt. Der UPDRS umfasst vier Bereiche, von denen in dieser Studie die ersten drei untersucht wurden, nämlich 1. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, 2. Aktivitäten des täglichen Lebens, 3. Motorische Untersuchung. Auf die Durchführung des 4. Abschnitts (Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)) wurde verzichtet. In den ersten zwei Abschnitten wurden die Fragen von den Teilnehmern beantwortet. Im dritten Abschnitt wurden die Teilnehmer auf motorische Defizite oder Auffälligkeiten untersucht und von dem Untersucher beurteilt. Die mindestens zu erreichende Punktzahl der Gesamttestung ist 0, die maximale beträgt 176.

Der UPDRS wurde lediglich zu Beginn der Studie durchgeführt, um einen Eindruck über den Schweregrad der Erkrankung zu erlangen.

### **3.10.2. Mini-Mental-Status-Test (MMST)**

Der MMST (57) ist ein Test, um kognitive Leistungen beurteilen zu können. Er umfasst fünf Bereiche, die die Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfertigkeit, Erinnerungsfähigkeit sowie die Sprache testet. Insgesamt sind 30 Fragen zu beantworten bzw. Aufgaben zu erfüllen, für deren Korrektheit es jeweils einen Punkt gibt. Die höchste zu

erreichende Punktzahl ist 30 (keine kognitiven Einschränkungen). Die niedrigste Punktzahl ist 0 (Vorhandensein von kognitiven Defiziten).

Dieser Test wurde nur zu Beginn der Studie durchgeführt, um die kognitive Verfassung der Probanden einschätzen zu können.

### **3.10.3. Constipation Scoring System (CSS)**

Der CSS (2) umfasst acht Fragen, die in einer Abstufung von meist fünf Auswahlmöglichkeiten zu beantworten sind. 0 ist die minimale Punktzahl, 30 Punkte sind maximal zu erreichen. Die Fragen beziehen sich auf das Stuhlverhalten und haben zum Ziel, den Schweregrad einer Obstipation, falls vorhanden, einschätzen zu können. Nach Ankreuzen der am ehesten zutreffenden Antworten werden die der Antwortmöglichkeit zugeteilten Punktwerte aufaddiert.

Dieser Fragebogen wurde zu allen drei Zeitpunkten abgefragt, um Veränderungen im zeitlichen Verlauf der Intervention feststellen zu können.

### **3.10.4. Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ)**

Der NMSQ (27) ist ein parkinsonspezifischer Fragebogen. Er erfasst 30 nicht-motorische Symptome, die bei Morbus Parkinson gehäuft auftreten. Die Antwortmöglichkeit ist dichotom (ja/nein) formuliert. Die Summe der „Ja“-Antworten ergibt die Skalensumme.

Der Fragebogen wurde zu Beginn der Studie sowie nach acht Wochen abgefragt, um Veränderungen der nicht-motorischen Symptome unter Einnahme von RS untersuchen zu können.

### **3.10.5. Beck Depressions Inventar (BDI)**

Der BDI (9) erfasst Symptome und Schweregrad einer Depression. Er umfasst 21 Fragen, bei denen sich die Probanden auf einer Vier-Punkte-Likert-Skala für eine Antwortmöglichkeit

entscheiden müssen. Die Summe der Punktwerte, die den angekreuzten Antworten zugeteilt ist, ergibt die Skalensumme. Die minimale Punktzahl ist 0, die maximale 63.

Dieser Fragebogen wurde zu Beginn der Studie und nach acht Wochen durchgeführt, um eine Änderung der Stimmungslage unter Einnahme von RS im zeitlichen Verlauf feststellen zu können.

### **3.10.6. Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I)**

In Analogie zur CGI-I Skala (67) wurde in dieser Studie die subjektive Veränderung der Stuhlgewohnheiten während der Studie erfasst. Eine Veränderung konnte ausgedrückt werden, indem „sehr viel besser“ – „viel besser“ – „minimal besser“ – „keine Veränderung“ – „minimal schlechter“ – „viel schlechter“ – „sehr viel schlechter“ angegeben wurde. Gefragt wurde explizit nach Veränderungen des Stuhlverhaltens.

Der CGI-I wurde jeweils telefonisch vier und acht Wochen nach Studienbeginn abgefragt.

## **3.11. Stuhlproben**

Die Stuhlproben Sets wurden vom MVZ Institut für Mikroökologie GmbH zur Verfügung gestellt. Ein Set beinhaltete

- Probenröhrchen
- Schutzbeutel
- Stuhlfänger (Papierstreifen)
- Holzspatel
- Laborbogen mit Pseudonym und Versendungszeitpunkt (BL, 4 Wo, 8 Wo) sowie dem Untersuchungsauftrag

Jeder Proband erhielt sechs Stuhlproben Sets, damit zu Beginn, nach vier sowie nach acht Wochen jeweils zwei Stuhlproben versendet werden konnten. Um Verwechslungen bezüglich des Zeitpunktes zu vermeiden, wurde auch außen auf dem Probenstet und auf dem Probenröhrchen der jeweilige Zeitpunkt vermerkt. Zusätzlich wurde das Eingangsdatum der Proben vom Labor dokumentiert um eine korrekte Zuordnung des Zeitpunktes sicherzustellen.

Die Sets wurden vor Übergabe an den Studienteilnehmer adressiert und frankiert.

### 3.12. Symbio Intest®

Symbio Intest® ist ein Produkt der Firma SymbioPharm GmbH. Es handelt sich um ein frei verkäufliches Nahrungsergänzungsmittel. Ein Karton beinhaltet 30 Sticks mit je 10 g Inhalt, wovon 5 g resistente Stärke (Typ 3) ausmachte. Der restliche Anteil setzte sich aus Isomaltulose, Glucomannan, Siliciumdioxid (Trennmittel), Steviolglycoside (Süßungsmittel) und Biotin zusammen (*siehe Anhang*). Der Hersteller gab keine spezifischen Risiken oder Nebenwirkungen an.

### 3.13. Analyse der Stuhlproben

Die Analyse der Stuhlproben erfolgte durch eine wissenschaftliche Kooperation mit dem MVZ Institut für Mikroökologie GmbH in Herborn, Deutschland. Hier wurde zunächst die Stuhlprobe gefriergetrocknet. Das Lyophilisat wurde mit 100 ml 5 M HCOOH und 400 ml Aceton gelöst und zentrifugiert (5 Minuten bei 4000 x g).

Die quantitative Messung der fäkalen Calprotectin Konzentration wurde mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit (ELISA) (Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland) durchgeführt. Es wurde eine Sandwich Methode verwendet, wobei die Farbintensität direkt mit dem Calprotectin Gehalt der Probe korrelierte. Die Proben wurden mit 450 nm detektiert. Um die Standardkurve zu generieren und die Daten zu errechnen, wurde ein 4-Parameter Algorithmus verwendet.

Die Konzentration von Calprotectin wurde in µg/g pro g Stuhl angegeben. Calprotectin Werte unterhalb der Nachweisgrenze von <20 µg/g gingen als konservative Schätzung mit 19 µg/g in die Auswertung ein. Der Referenzbereich für Normalwerte von Calprotectin liegt bei <50 µg/g (52).

Die Analyse der SCFA Konzentration wurde bestimmt aus dem Überstand mittels GC-2010 Plus Gaschromatograph (Shimadzu Deutschland GmbH, Duisburg, Deutschland), ausgestattet mit einem Flammenionisationsdetektor mit einer Dünnschicht-Kapillare Stabilwax®-DA 30 m x 0,25 mm x 0,5µm (Restek, Bad Homburg, Deutschland). Die Probe wurde aufgezogen mittels Autosampler AOC-20s/l mit Split Injektion (Shimadzu Deutschland GmbH). Zur Datenverarbeitung wurde das GCsolution Chromatography Data System (Shimadzu Deutschland GmbH) genutzt. Die SCFA wurden mit Zuhilfenahme eines externen Standards (Supelco™ WSFA-1 Mix, Supelco Sigma-Aldrich Co., Bellefonte PA) quantifiziert.

### 3.14. Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung der Daten wurde mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) gearbeitet. Die Grafiken und Tabellen wurden mittels IBM SPSS Statistics Version 23 oder Microsoft Office Professional Plus 2016 erstellt.

Aus der aktuell bestehenden Parkinsonmedikation wurde die L-Dopa Äquivalenzdosis (LED) errechnet. Die LED diente der Umrechnung verschiedener Parkinsonmedikamente in eine Einheit zur Vergleichbarkeit der täglich eingenommenen Parkinsonmedikation (177). Ermittelt wurde die LED indem die Dosierung eines Parkinsonmittels mit einem standardisierten Faktor multipliziert wurde (177). Einige Ausnahmen, zu denen es keinen Umrechnungsfaktor gibt, sind zu nennen: Budipin, das in dieser Studie jedoch nur von einer einzigen Person eingenommen wurde, konnte daher bei der Umrechnung in die LED nicht berücksichtigt werden. Da auch für Sabinamid, einem MAO-B-Inhibitor, keine Daten zur Umrechnung vorlagen, wurde hier ein Näherungswert von 1:1 gewählt, basierend auf der empfohlenen Tagesdosis und in Anlehnung an Rasagilin, gleichfalls ein MAO-B-Hemmer.

Für die Analyse der Stuhlparameter wurde der Mittelwert aus den beiden zum jeweiligen Zeitpunkt versendeten Stuhlproben errechnet. Grafiken zur visuellen Anschauung wurden erstellt.

Fehlende Daten zum 8-Wochen Zeitpunkt wurden bei der statistischen Auswertung nach der LOCF (Last Observation Carried Forward) Methode behandelt. Für die Auswertung der Stuhlproben wurde so für  $n=2$  Probanden der Parkinson- und  $n=0$  Probanden der Kontrollgruppe der 8-Wochen Wert durch den 4-Wochen Wert ersetzt. Für die Auswertung der klinischen Scores sowie des CGI-I wurde für  $n=2$  Probanden der Parkinson- und  $n=2$  Probanden der Kontrollgruppe der 8-Wochen Wert durch den 4-Wochen Wert ersetzt.

Vor der Wahl des geeigneten statistischen Tests wurde mittels des Shapiro-Wilk-Tests eine Prüfung auf Normalverteilung durchgeführt, um ein geeignetes Testverfahren auszuwählen.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt.

Für den Vergleich beider Gruppen (Baseline ↔ Baseline) wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Bei den Prä-Post-Vergleichen (Baseline ↔ 8 Wochen) der SCFA bzw. Butyrat Konzentration sowie den Punktwerten der klinischen Scores innerhalb einer Gruppe wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben verwendet.

Bei den Prä-Post-Vergleichen (Baseline ↔ 8 Wochen) der Calprotectin Konzentration innerhalb einer Gruppe wurde der Vorzeichentest für verbundene Stichproben verwendet.

Weiterhin wurde eine Analyse eines Zusammenhanges mittels Spearman-Korrelationskoeffizienten durchgeführt. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen der

SCFA bzw. Butyrat Konzentration und

- Calprotectin
- Obstipation (CSS)

Folgende Wertung wurde für den Korrelationskoeffizienten angewandt:

- $r \leq 0,3$             Kein Zusammenhang
- $r > 0,3 - 0,6$       Schwacher Zusammenhang
- $r > 0,6 - 0,8$       Mäßiger Zusammenhang
- $r > 0,8$             Starker Zusammenhang

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Probandenkollektiv

#### 4.1.1. Anzahl, Alter- und Geschlechterverteilung

Die Anzahl und das Geschlecht der Studienteilnehmer können Tabelle 4.1 entnommen werden:

**Tabelle 4.1: Geschlechterverteilung innerhalb der Kontroll- und der Parkinsongruppe**

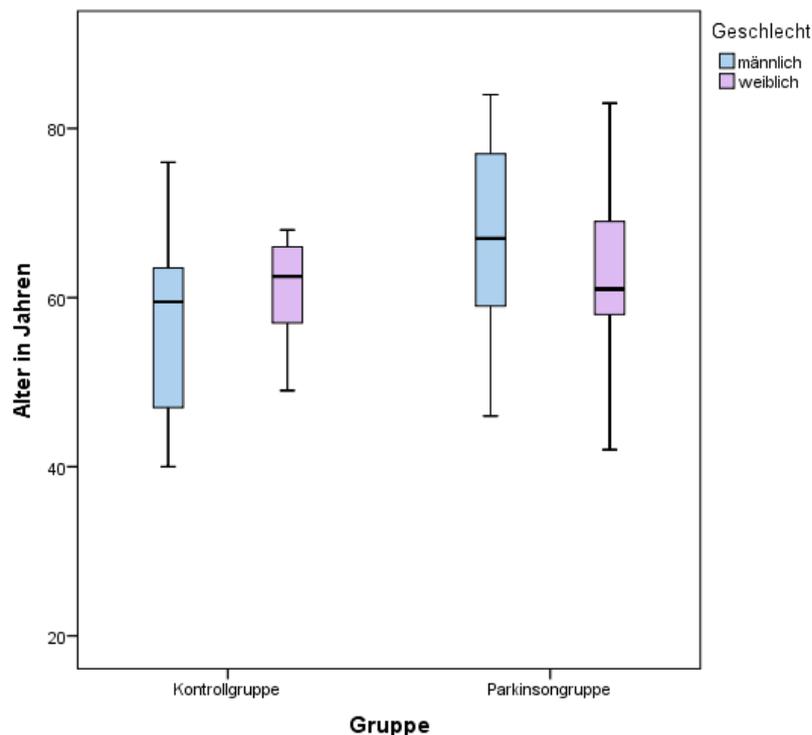
		Geschlecht		<b>Gesamt</b>
		männlich	weiblich	
Gruppe	Kontrollgruppe	12	18	30
	Parkinsongruppe	18	14	32
<b>Gesamt</b>		<b>30</b>	<b>32</b>	<b>62</b>

Legende: Kontrollgruppe=blau hinterlegt, Parkinsongruppe=grün hinterlegt

In der Parkinsongruppe lag der Median für das Alter (in Jahren) bei 64,50. Der jüngste Teilnehmer war 42, der älteste 84 Jahre alt.

In der Kontrollgruppe lag der Median für das Alter (in Jahren) bei 61,50. Der jüngste Teilnehmer war 40, der älteste 76 Jahre alt.

Abbildung 4.1 zeigt die geschlechterbezogene Altersverteilung innerhalb der Gruppen:



**Abbildung 4.1: Geschlechtsbezogene Altersverteilung innerhalb der Kontroll- und der Parkinsonsgruppe**

Legende: Geschlechterbezogene Altersverteilung als Boxplotdiagramm dargestellt mit Box (=Interquartilsabstand), unteres und oberes Quartil, Median, sowie Minimum und Maximum. Kontrollgruppe=links, Parkinsonsgruppe=rechts; weiblich=rosa, männlich=hellblau

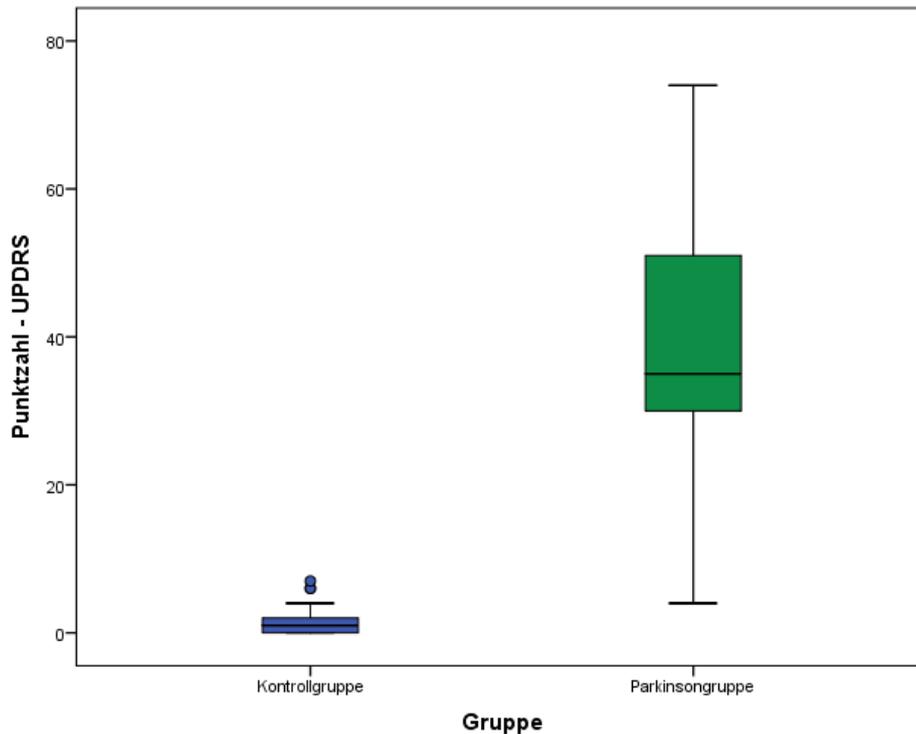
#### 4.1.2. Dauer und Ausprägung der Erkrankung

Der Median für die Dauer (in Monaten) seit der Diagnosestellung von Morbus Parkinson bis Studienbeginn betrug 95,00 (Spannweite=0 bis 252). Der Median für die Dauer (in Monaten) der ersten Symptome von Morbus Parkinson bis Studienbeginn betrug 111,00 (Spannweite=7 bis 288).

Um den Schweregrad der Erkrankung einschätzen zu können, wurde mit allen Probanden der UPDRS durchgeführt (*siehe Material und Methodik* → *Fragebögen*).

In der Parkinsonsgruppe lag der Median für den UPDRS Score bei 35 (Spannweite=4 bis 74). In der Kontrollgruppe lag der Median für den UPDRS Score bei 1 (Spannweite=0 bis 7).

Abbildung 4.2 visualisiert die Verteilung der UPDRS Punktzahl innerhalb der Gruppen:



**Abbildung 4.2: Verteilung der UPDRS Punktzahl**

Legende: Verteilung der UPDRS Punktzahl als Boxplotdiagramm dargestellt mit Box (=Interquartilsabstand), unteres und oberes Quartil, Median, sowie Minimum und Maximum.

Kontrollgruppe (blau): Median=1, Min.=0, Max.=7, IQR=3

Parkinsonsgruppe (grün): Median=35, Min.=4, Max.=74, IQR=21

Ebenfalls zum Studienbeginn wurde der MMST mit den Probanden durchgeführt, um die Gedächtnisleistung grob beurteilen zu können (*siehe Material und Methodik* → *Fragebögen*).

In der Parkinsonsgruppe lag der Median für den MMST Score bei 29 (Spannweite=23 bis 30).

In der Kontrollgruppe lag der Median für den MMST Score bei 30 (Spannweite=28 bis 30).

### 4.1.3. Familienanamnese und Ernährungsgewohnheiten

Anamnestisch gaben sechs Probanden (20%) der Kontrollgruppe an, einen oder mehrere weitere Familienmitglieder mit einer neurodegenerativen Erkrankung zu haben. Hierunter fielen fünf Familienangehörige mit Alzheimer/Demenz und einer mit Amyotropher Lateralsklerose. In der Parkinsonsgruppe hatten 12 Probanden (37,5%) einen oder mehrere Angehörige mit einer neurodegenerativen Erkrankung. Hierunter fielen 15 Familienangehörige mit Morbus Parkinson.

Von 62 Teilnehmern waren fünf Raucher (Kontrollgruppe n=3, Parkinsongruppe n=2).

17 Probanden der Kontrollgruppe tranken mindestens einmal pro Woche Alkohol und 12 Probanden höchstens einmal im Monat oder gar nicht. In der Kontrollgruppe verwehrt ein Proband die Angabe. In der Parkinsongruppe tranken 16 Probanden mindestens einmal pro Woche Alkohol und 16 Probanden höchstens einmal pro Monat oder gar nicht.

Es gaben in der Kontrollgruppe 27 Personen (90%) an, Mischkost zu konsumieren. Zwei Personen (6,7%) ernährten sich vegetarisch. Eine Person (3,3%) gab an, Pescetarier zu sein. In der Parkinsongruppe konsumierten 29 Personen (90,6%) Mischkost. Es gab zwei Vegetarier (6,3%) und einen Pescetarier (3,1%).

#### **4.1.4. Vorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes**

Eine Person (3,3%) der Kontrollgruppe sowie fünf Personen (15,6%) der Parkinsongruppe gaben an, in den letzten vier Wochen vor Einschluss in die Studie unter Übelkeit und/oder Erbrechen gelitten zu haben. Zudem bemerkten zwei Personen (6,7%) der Kontroll- sowie neun Personen (28,1%) der Parkinsongruppe Veränderungen der Stuhlfrequenz oder -konsistenz in den letzten vier Wochen vor Einschluss in die Studie.

Die Studienteilnehmer wurden nach Operationen am GIT und chronischen gastrointestinalen Erkrankungen gefragt.

20 Personen (66,7%) der Kontroll- und 17 Personen (53,1%) der Parkinsongruppe verneinten eine Erkrankung am GIT.

Die einzelnen Erkrankungen bzw. Operationen am GIT sind in Tabelle 4.2 präsentiert:

**Tabelle 4.2: Auflistung der Erkrankungen und erfolgte Operationen am Gastrointestinaltrakt**

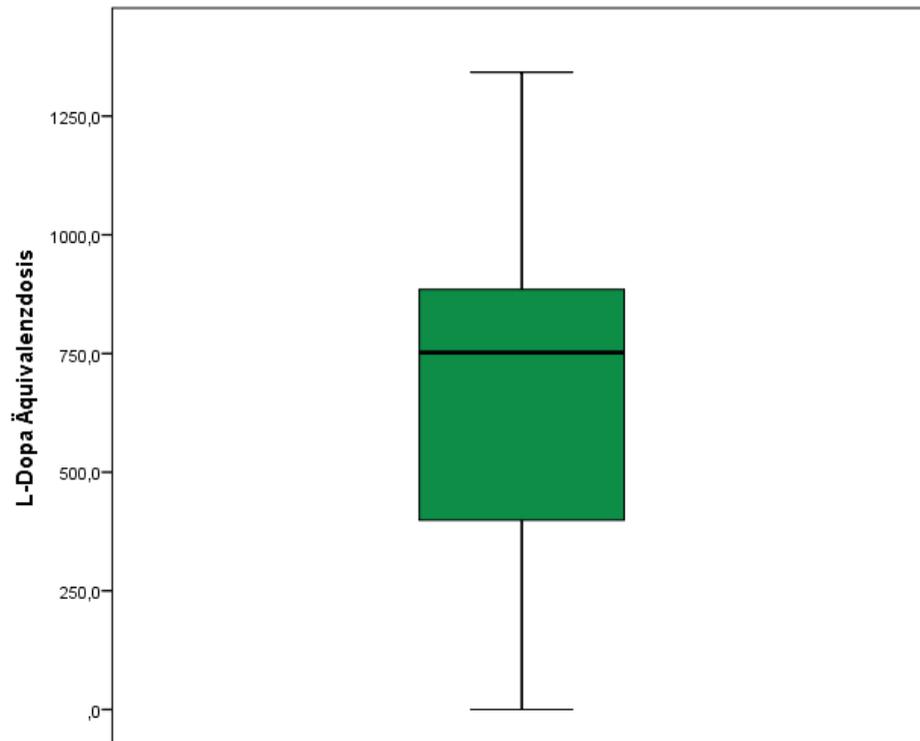
Gruppe	GI-Erkrankung	Häufigkeit
Kontrollgruppe	Appendektomie	7
	Ulcus duodeni (1976)	1
	Cholezystektomie	2
	Reizdarm	2
	Sigma-Teilresektion (aufgrund Divertikulitis) (2013)	1
Parkinsongruppe	Appendektomie	15
	Divertikulitis	1
	Cholezystektomie	2
	Chronische Gastritis	1
	Colitis ulcerosa (seit Jahren ruhend)	1
	Ileus	1
	Colon-Teilresektion (2006)	1
	Dünn- und Dickdarm Teilresektion, aufgrund Colon-CA (2010)	1

Legende: Kontrollgruppe=blau hinterlegt, Parkinsongruppe=grün hinterlegt; GI=Gastrointestinal

#### **4.1.5. L-Dopa Äquivalenzdosis (LED)**

Eine detaillierte Ansicht der Medikation befindet sich im Anhang (vgl. Tab. 1b).

Zur Darstellung der regelmäßig eingenommene Anti-Parkinson-Therapie, wurde ein Boxplot mit der LED erstellt (vgl. Abb. 4.3).



**Abbildung 4.3: L-Dopa Äquivalenzdosis der Parkinsonpatienten**

Legende: L-Dopa Äquivalenzdosis der Parkinsonpatienten als Boxplotdiagramm dargestellt mit Box (=Interquartilsabstand), unteres und oberes Quartil, Median, sowie Minimum und Maximum. Median=752,5, Min.=99, Max.=1305, IQR=535,75

## 4.2. Studienabbrecher

### 4.2.1. Anzahl der Studienabbrecher

Insgesamt sieben Personen beendeten frühzeitig die Studie, zwei aus der Kontroll- sowie fünf aus der Parkinsongruppe. Hiervon brachen innerhalb der ersten vier Wochen sechs Probanden (Kontrollgruppe n=2, Parkinsongruppe n=4) ab, sodass nur die Baseline-Stuhlproben vorlagen. Dennoch konnten von jeweils einem Probanden jeder Gruppe die klinischen Daten der 4-Wochen Befragung erhoben werden.

Zwischen der 4. und der 8. Woche der Intervention brach ein Teilnehmer der Parkinsongruppe ab. Hier fehlten die 8-Wochen Stuhlproben und die klinischen Daten.

Dennoch gab es, wie in Tabelle 4.3 ersichtlich, ein Ungleichgewicht zwischen der Anzahl der Stuhlproben und der Anzahl der klinischen Daten. Hierfür gab es, neben den oben genannten, folgende Gründe:

Einem Probanden der Parkinsongruppe war es nicht möglich, die 8-Wochen Stuhlproben zu versenden, aufgrund starker Diarrhoe bei zeitgleicher Einnahme von Cortison (drei Tage 150 mg, 100 mg i.v. und 50 mg s.c. danach 10 mg oral bei einer Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis). Klinische Daten des Teilnehmers konnten dennoch erhoben werden. Ein weiterer Proband aus der Parkinsongruppe sendete zu den drei Zeitpunkten Stuhlproben, wollte aber nach der ersten Befragung keine weiteren klinischen Daten erhoben bekommen. Ein Proband der Kontrollgruppe war für die 8-Wochen-Befragung telefonisch nicht erreichbar. Eine weitere Person der Kontrollgruppe versäumte es, die 4-Wochen Stuhlprobe zu versenden. Die 8-Wochen Stuhlprobe sowie klinische Daten lagen vollständig vor.

**Tabelle 4.3: Anzahl der vorliegenden Stuhlproben bzw. klinische Daten der Teilnehmer zu den jeweiligen Zeitpunkten**

	Stuhlproben			Klinische Daten		
	BL	4 Wo	8 Wo	BL	4 Wo	8 Wo
Kontrollgruppe	30	27	28	30	29	27
Parkinsongruppe	32	28	26	32	28	26
<b>Gesamt</b>	<b>62</b>	<b>55</b>	<b>54</b>	<b>62</b>	<b>57</b>	<b>53</b>

Legende: BL=Baseline, 4 Wo=4 Wochen, 8 Wo=8 Wochen; Kontrollgruppe=blau hinterlegt, Parkinsongruppe=grün hinterlegt

## 4.2.2. Gründe für den Abbruch

Die Gründe für den Abbruch der Studie können Tabelle 4.4 entnommen werden:

**Tabelle 4.4: Zeitpunkt und Gründe für den Abbruch der Studie**

Gruppe	Gründe für den Abbruch	Abbruch Woche
Kontrollgruppe	- Akuter Krankheitsfall in der Familie (n=1)	4
	- Ausbleibende Besserung der Obstipation (n=1)	4
Parkinsongruppe	- Krankenhausaufenthalt aufgrund Verschlechterung des Allgemeinzustandes (n=1)	4
	- Gastrointestinale Beschwerden (n=3)	4
	(n=1)	8

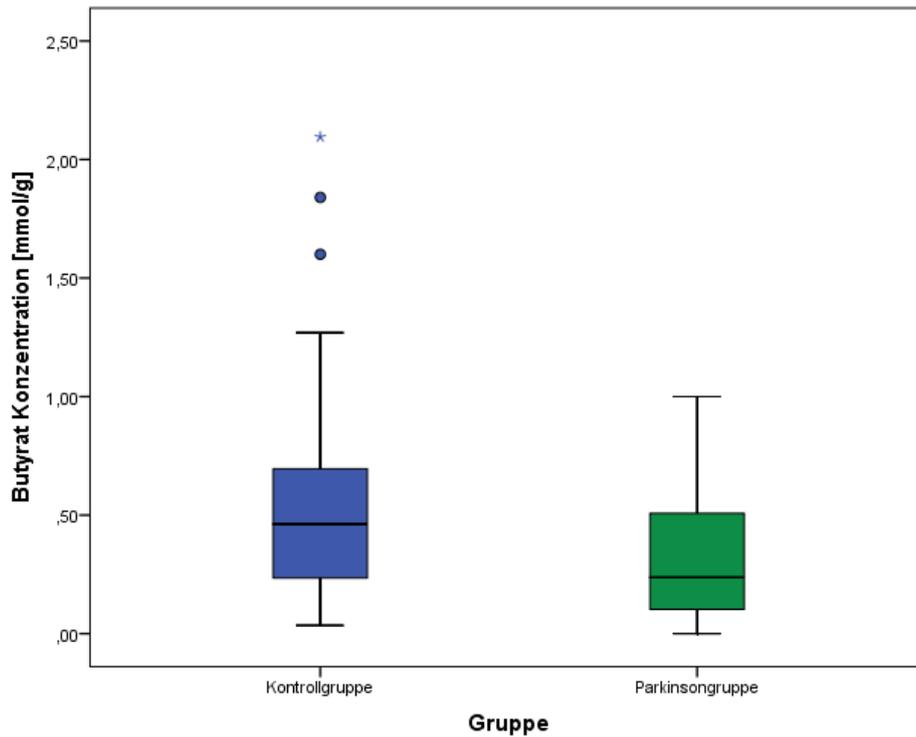
Legende: n=Anzahl der Probanden; Kontrollgruppe=blau hinterlegt, Parkinsongruppe=grün hinterlegt

## 4.3. Ergebnisse der Stuhlanalyse und der klinischen Scores

### 4.3.1. Gesamt-SCFA / Butyrat

Der Gesamtwert an SCFA zeigte vor Interventionsbeginn keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,092$ ). Auch im zeitlichen Verlauf (Baseline → 8 Wochen) wurde in der Gesamt-SCFA Konzentration weder in der Parkinsongruppe ( $p=0,142$ ) noch in der Kontrollgruppe ( $p=0,973$ ) ein signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Die Butyrat Konzentration war vor Interventionsbeginn in der Parkinsongruppe statistisch signifikant niedriger ( $p=0,025$ ) als in der Kontrollgruppe. In Abbildung 4.4 wird die mittlere Butyrat Konzentration der Kontroll- sowie der Parkinsongruppe zum Baseline-Zeitpunkt (Präinterventionsphase) gegenübergestellt.



**Abbildung 4.4: Baseline Butyrat Konzentration im Vergleich Kontroll- vs. Parkinsonsgruppe**

Legende: Baseline Butyrat Konzentration als Boxplotdiagramm dargestellt mit Box (=Interquartilsabstand), unteres und oberes Quartil, Median, sowie Minimum und Maximum.

Kontrollgruppe (blau): Median= 0,46, Min.= 0,04, Max.= 2,10, IQR= 0,49

Parkinsonsgruppe (grün): Median=0,24, Min.=0,00, Max.=1,00, IQR=0,43

Der Vergleich der Werte vor und nach der Intervention (Baseline → 8 Wochen) zeigte in der Parkinsonsgruppe einen statistisch signifikanten Anstieg ( $p=0,029$ ) der Butyrat Konzentration. Der Unterschied in der Kontrollgruppe war nicht signifikant ( $p=0,223$ ).

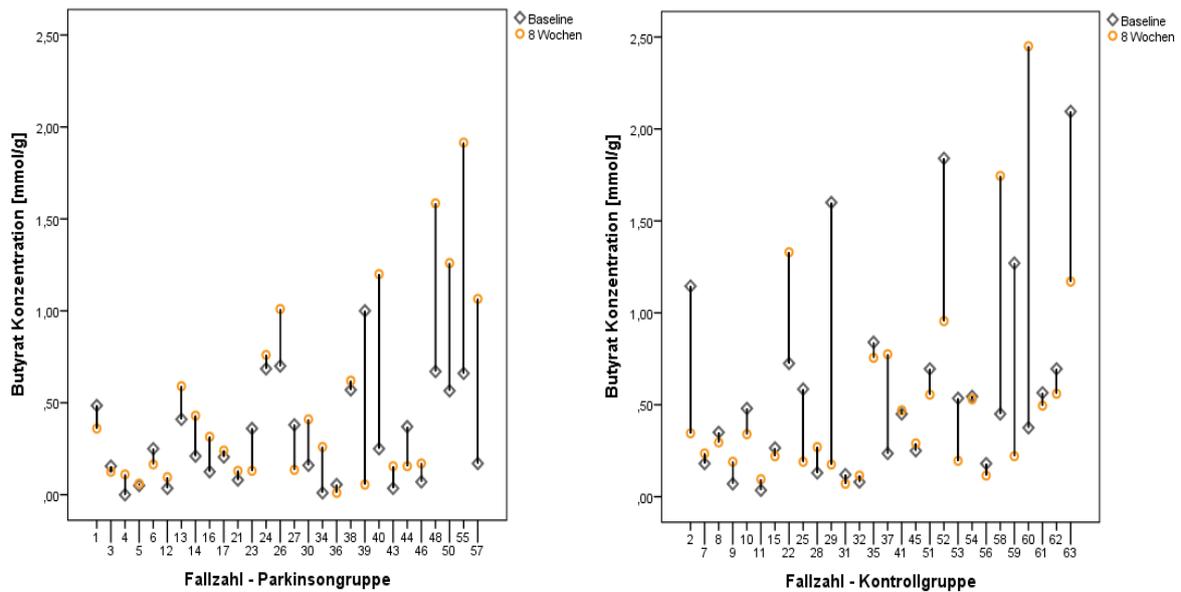
Wie in Tabelle 4.5 zu sehen ist, zeigen die Butyrat-Werte eine hohe, interindividuelle Spannweite.

**Tabelle 4.5: Median und Spannweite der Butyrat Konzentration vor Intervention und nach acht Wochen**

	Median (Spannweite)	
	Baseline	8 Wochen
<b>Kontrollgruppe</b>		
n=30 – Baseline	0,46 (0,04-2,10)	0,32 (0,07-2,45)
n=28 – 8 Wochen		
<b>Parkinsongruppe</b>		
n=32 – Baseline	0,24 (0,00-1,00)	0,25 (0,01-1,92)
n=28 – 8 Wochen		

Legende: n=Anzahl der Probanden; Kontrollgruppe=blau hinterlegt, Parkinsongruppe=grün hinterlegt

In Abbildung 4.5 sind die hohen interindividuellen Spannweiten der einzelnen Probanden dargestellt. Während einige Probanden große Schwankungen vor und nach der Interventionsphase aufwiesen, zeigte sich bei anderen eine geringe Veränderung der Konzentration. In der Parkinsongruppe stieg in 71,4% der Fälle (n=20/28) die Butyrat Konzentration an und in der Kontrollgruppe bei 39,3% der Fälle (n=11/28).



**Abbildung 4.5: Veränderungen der individuellen mittleren Butyrat Konzentration der einzelnen Probanden**

Legende: Das Diagramm zeigt Veränderungen der individuellen mittleren Butyrat Konzentration zum Baseline-Zeitpunkt und nach acht Wochen. Parkinsongruppe=linke Abbildung, Kontrollgruppe=rechte Abbildung; Baseline=grauses Viereck, 8-Wochen Wert=orangener Kreis

Der prozentuale Anteil der Butyrat Konzentration an der Gesamt-SCFA Konzentration zeigte vor Interventionsbeginn keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,067$ ).

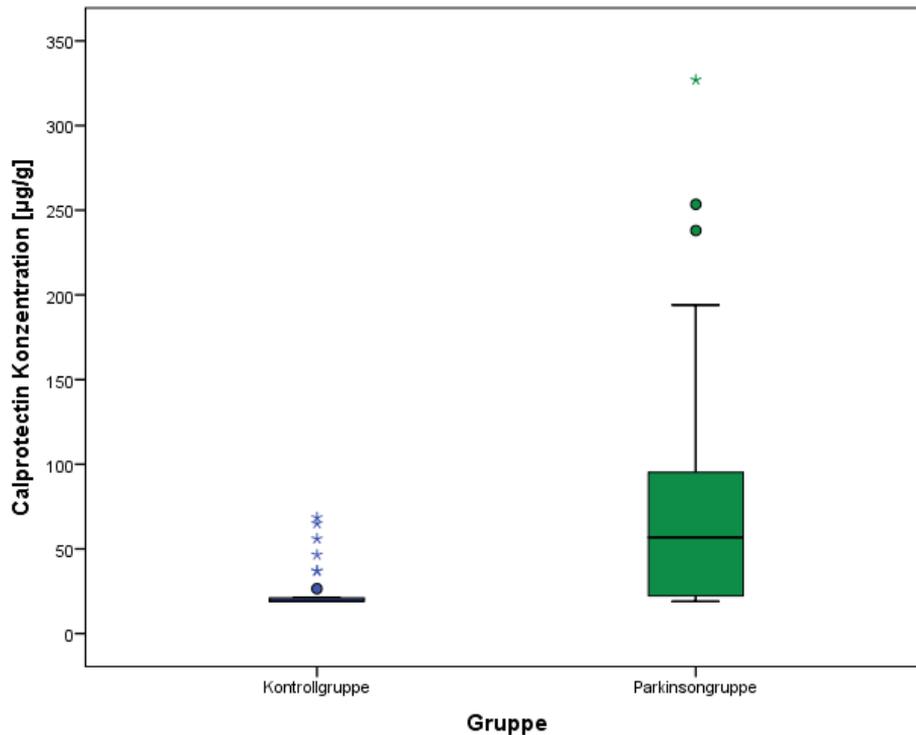
In der Parkinsongruppe zeigte sich nach 8-wöchiger Interventionsphase ein signifikanter Anstieg ( $p=0,026$ ) des prozentualen Anteils der Butyrat Konzentration an der Gesamt-SCFA Konzentration. In der Kontrollgruppe war kein signifikanter Unterschied nachweisbar ( $p=0,260$ ).

Bei den Fettsäuren Acetat, Propionat, Isobutyrat, Valerat und Isovalerat wurden keine signifikanten Änderungen im Verlauf der Intervention nachgewiesen.

Die Werte der Gesamt-SCFA Konzentration und die Konzentration der einzelnen Fettsäuren können in der Gesamtübersicht im Anhang (vgl. Tab. 4) eingesehen werden.

### 4.3.2. Calprotectin

Der Mittelwert der Calprotectin Konzentration im Stuhl zum Baseline-Zeitpunkt lag in der Parkinsongruppe signifikant höher ( $p < 0,001$ ) als in der Kontrollgruppe. In Abbildung 4.6 werden die Werte grafisch gegenübergestellt:



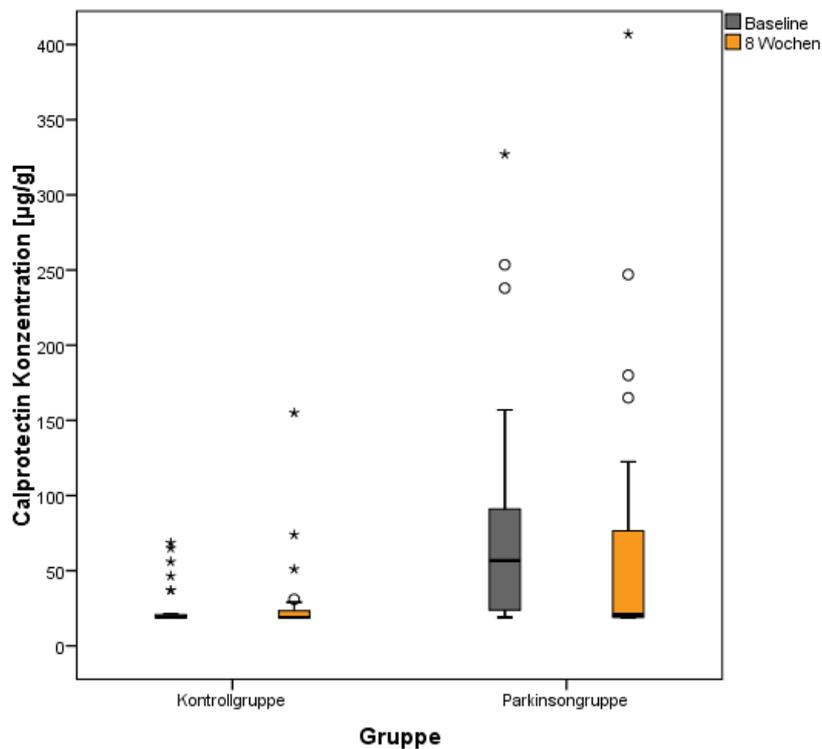
**Abbildung 4.6: Baseline Calprotectin Konzentration im Vergleich Kontroll- vs. Parkinsongruppe**

Legende: Die Baseline Calprotectin Konzentration als Boxplotdiagramm dargestellt mit Box (=Interquartilsabstand), unteres und oberes Quartil, Median, sowie Minimum und Maximum.  
Kontrollgruppe (blau): Median=19, Min.=19, Max.= 69; IQR=3  
Parkinsongruppe (grün): Median=56,75, Min.=19, Max.=327, IQR=75

Beim Vergleich der Calprotectin Konzentration im Stuhl im zeitlichen Verlauf der Intervention (Baseline → 8 Wochen) innerhalb der Gruppen, zeigte sich in der Parkinsongruppe ein signifikanter Abfall ( $p=0,023$ ).

In der Kontrollgruppe war der Prä-Post-Unterschied der Calprotectin Konzentration nicht signifikant ( $p=1,000$ ).

Abbildung 4.7 stellt den Prä-Post-Verlauf der Calprotectin Konzentration beider Gruppen gegenüber:



**Abbildung 4.7: Gegenüberstellung der mittleren Calprotectin Konzentration der Kontroll- sowie der Parkinsongruppe**

Legende: Die mittlere Calprotectin Konzentration der Kontroll- sowie der Parkinsongruppe als Boxplotdiagramm dargestellt mit Box (=Interquartilsabstand), unteres und oberes Quartil, Median, sowie Minimum und Maximum. Kontrollgruppe=links, Parkinsongruppe=rechts; grauer Boxplot=Baseline, orangener Boxplot=8-Wochen Wert

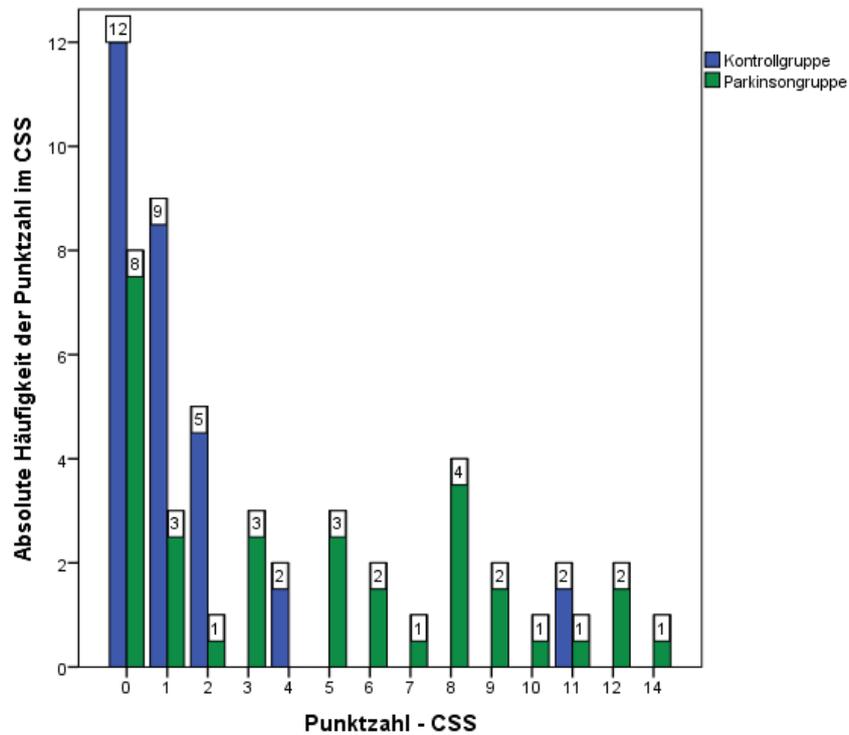
Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Calprotectin Konzentration im Stuhl in der Parkinsongruppe signifikant höher war als in der Kontrollgruppe und im Verlauf der acht Wochen Intervention in der Parkinsongruppe signifikant abnahm.

### 4.3.3. Constipation Scoring System (CSS)

Der CSS Fragebogen erfragte Symptome einer Obstipation. Die minimale Punktzahl ist 0, die maximale ist 30.

Abbildung 4.8 zeigt die absolute Häufigkeit der Punktzahlen beider Gruppen zum Baseline-Zeitpunkt. Es fällt auf, dass Probanden der Parkinsongruppe höhere Punktzahlen erreichten

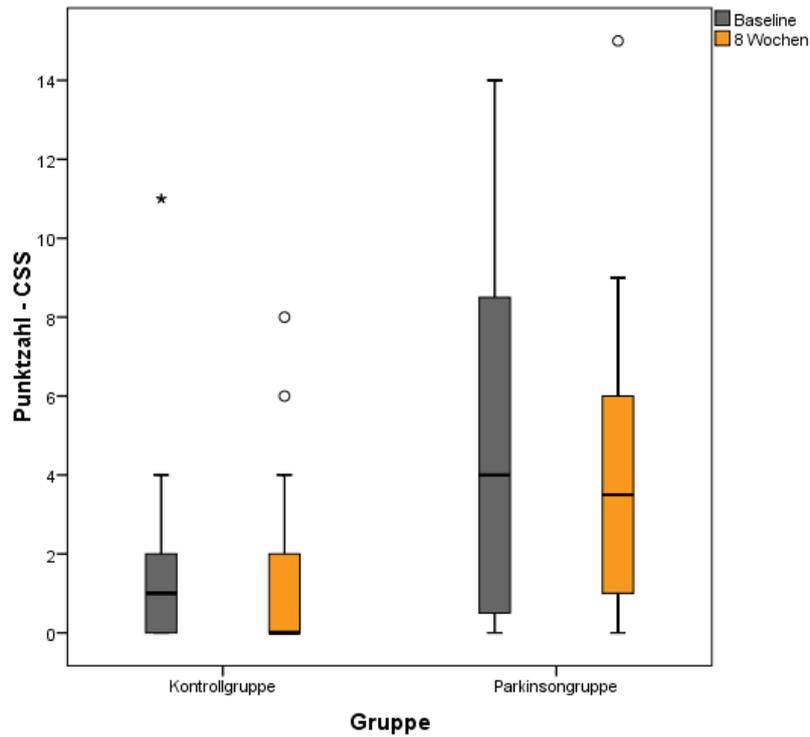
als die Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen zum Baseline-Zeitpunkt war statistisch signifikant ( $p=0,004$ ).



**Abbildung 4.8: Häufigkeiten der Punktzahl im CSS der Kontroll- sowie der Parkinsongruppe vor Interventionsbeginn**

Legende: Die Zahl innerhalb der Balken gibt die Häufigkeit der Punktzahl wieder. Kontrollgruppe=blau, Parkinsongruppe=grün

Beim Vergleich der Anzahl der Punkte im zeitlichen Verlauf der Intervention (Baseline → 8 Wochen) innerhalb der Gruppen zeigte sich eine Verteilung wie in Abbildung 4.9 zu sehen:



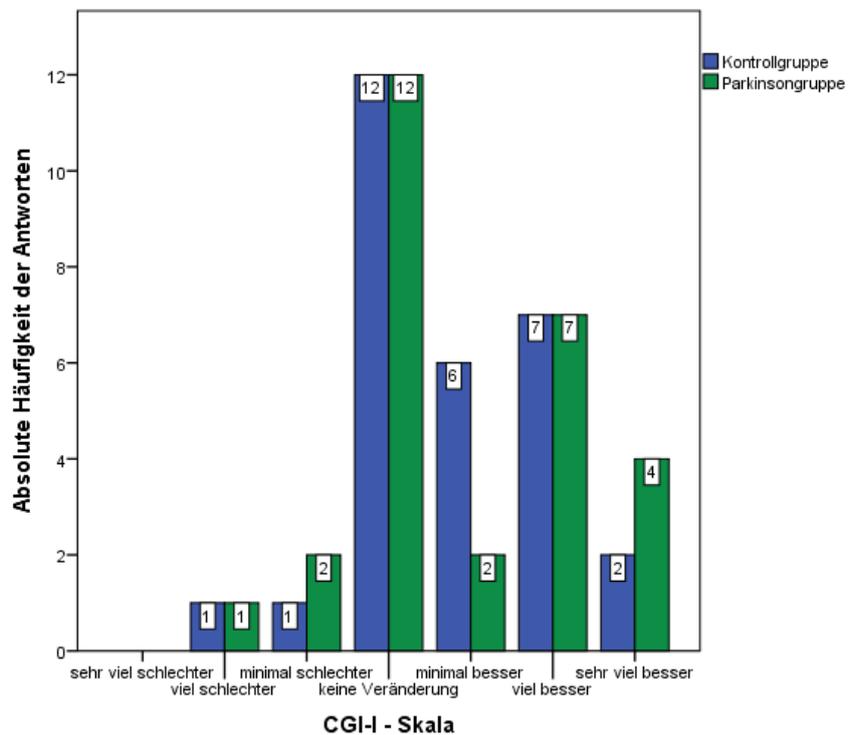
**Abbildung 4.9: Gegenüberstellung der CSS-Punktzahl der Kontroll- sowie der Parkinsongruppe**

Legende: Die CSS-Punktzahl der Kontroll- sowie der Parkinsongruppe als Boxplotdiagramm dargestellt mit Box (=Interquartilsabstand), unteres und oberes Quartil, Median, sowie Minimum und Maximum. Kontrollgruppe=links, Parkinsongruppe=rechts; grauer Boxplot=Baseline, orangener Boxplot=8-Wochen Wert

Vor allem in der Parkinsongruppe war eine deskriptive Reduktion der CSS-Punktzahl innerhalb von acht Wochen zu erkennen. Eine statistisch signifikante Veränderung in der Interventionsphase zeigte allerdings weder die Parkinsongruppe ( $p=0,257$ ) noch die Kontrollgruppe ( $p=0,125$ ).

#### 4.3.4. Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I)

Um das Befinden unter der Einnahme von resistenter Stärke zu evaluieren, wurden die Probanden nach Veränderungen ihrer Stuhlgewohnheiten gefragt. Die Abfrage erfolgte in Analogie zur CGI-I Skala in Form von sieben Antwortmöglichkeiten. Die Häufigkeit der Antworten der 8-Wochen Befragung wird grafisch in Abbildung 4.10 dargestellt.



**Abbildung 4.10: Verteilung der Antworten in Analogie zur CGI-I Befragung**

Legende: Die Zahl innerhalb der Balken gibt die absolute Häufigkeit der Antworten wieder. Kontrollgruppe=blau, Parkinsongruppe=grün

Nach acht Wochen gaben demnach 3 (10,7%) Probanden der Parkinsongruppe und 2 (6,9%) Probanden der Kontrollgruppe eine Verschlechterung an. Die Antwortmöglichkeit „sehr viel schlechter“ wurde von keinem Probanden angegeben.

Keine Veränderung bemerkten in der Parkinsongruppe 12 (42,9%) Probanden und in der Kontrollgruppe ebenfalls 12 (41,4%) Probanden.

Eine Verbesserung gaben 13 (46,4%) Probanden der Parkinsongruppe und 15 (51,7%) Probanden der Kontrollgruppe an. Die Antwortmöglichkeit „sehr viel besser“ gaben in der Parkinsongruppe 4 (14,3%), und in der Kontrollgruppe 2 (6,9%) Probanden an.

#### **4.3.5. Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ)**

Im Vergleich der beiden Gruppen zum Baseline-Zeitpunkt, erzielte die Parkinsongruppe (MW=10,97, SD=4,58) statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) höhere Punktzahlen als die Kontrollgruppe (MW=3,73, SD=2,56) im NMSQ.

In der Parkinsongruppe sank die NMSQ-Punktzahl nach der Interventionsphase im Vergleich zu den Baseline Werten statistisch signifikant ( $p = 0,001$ ).

In der Kontrollgruppe gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der NMSQ-Punktzahl vor und nach der Interventionsphase ( $p = 0,774$ ).

#### **4.3.6. Beck Depressions Inventar (BDI)**

Im Vergleich der beiden Gruppen zum Baseline-Zeitpunkt, zeigte die Parkinsongruppe (MW=7,38, SD=5,56) statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) höhere Punktzahlen als die Kontrollgruppe (MW=3,07, SD=3,15) im BDI.

In der Parkinsongruppe sank die BDI-Punktzahl nach der Interventionsphase im Vergleich zu den Baseline Werten statistisch signifikant ( $p = 0,001$ ).

In der Kontrollgruppe gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der BDI-Punktzahl vor und nach der Interventionsphase ( $p = 0,202$ ).

## 4.4. Korrelationen

### 4.4.1. Korrelation zwischen Gesamt-SCFA bzw. Butyrat und Calprotectin Konzentration

In der Kontrollgruppe zeigte sich in der Baseline-Probe eine schwache negative Korrelation ( $r = -0,368$ ) zwischen der Gesamt-SCFA Konzentration und der Calprotectin Konzentration. Diese Korrelation wurde als statistisch signifikant nachgewiesen ( $p = 0,046$ ). In der 8-Wochen Probe konnte keine Korrelation zwischen der Gesamt-SCFA oder Butyrat Konzentration und der Calprotectin Konzentration nachgewiesen werden.

Innerhalb der Parkinsongruppe konnte weder in der Baseline noch in der 8-Wochen Probe eine Korrelation zwischen der Gesamt-SCFA oder Butyrat Konzentration und der Calprotectin Konzentration nachgewiesen werden (vgl. Tab. 4.6).

**Tabelle 4.6: Korrelationen zwischen der Gesamt-SCFA und der Calprotectin Konzentration sowie zwischen der Butyrat Konzentration und der Calprotectin Konzentration vor Intervention und nach acht Wochen**

<b>Gesamt-SCFA / Calprotectin</b>			
Gruppe	Zeitpunkt	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Kontrollgruppe	Baseline	<b>-0,368</b>	<b>0,046</b>
	8 Wochen	-0,097	0,624
Parkinsongruppe	Baseline	-0,099	0,592
	8 Wochen	-0,155	0,430
<b>Butyrat / Calprotectin</b>			
Gruppe	Zeitpunkt	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Kontrollgruppe	Baseline	-0,281	0,133
	8 Wochen	-0,185	0,346
Parkinsongruppe	Baseline	-0,096	0,600
	8 Wochen	-0,239	0,221

Legende: Statistisch signifikante Werte sind in „fett“ formatiert. Kontrollgruppe=blau hinterlegt, Parkinsongruppe=grün hinterlegt

#### 4.4.2. Korrelation zwischen Gesamt-SCFA bzw. Butyrat Konzentration und CSS-Punktzahl

In der Parkinsongruppe zeigte sich vor Beginn der Intervention eine schwache negative Korrelation ( $r = -0,323$ ) zwischen der Butyrat Konzentration und der CSS-Punktzahl. Dieser Zusammenhang war nicht signifikant ( $p = 0,071$ ). Nach der Interventionsphase konnte kein Zusammenhang zwischen der Gesamt-SCFA oder Butyrat Konzentration und der CSS-Punktzahl nachgewiesen werden.

In der Kontrollgruppe konnte weder vor noch nach der Interventionsphase eine Korrelation zwischen der Gesamt-SCFA oder Butyrat Konzentration und der CSS-Punktzahl nachgewiesen werden (vgl. Tab. 4.7).

**Tabelle 4.7: Korrelationen zwischen der Gesamt-SCFA Konzentration und der CSS-Punktzahl sowie zwischen der Butyrat Konzentration und der CSS-Punktzahl vor Intervention und nach acht Wochen**

<b>SCFA / CSS-Punktzahl</b>			
Gruppe	Zeitpunkt	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Kontrollgruppe	Baseline	-0,022	0,909
	8 Wochen	-0,094	0,636
Parkinsongruppe	Baseline	-0,297	0,099
	8 Wochen	-0,168	0,401
<b>Butyrat / CSS-Punktzahl</b>			
Gruppe	Zeitpunkt	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Kontrollgruppe	Baseline	-0,045	0,813
	8 Wochen	-0,167	0,397
Parkinsongruppe	Baseline	-0,323	0,071
	8 Wochen	-0,122	0,546

Legende: Kontrollgruppe=blau hinterlegt, Parkinsongruppe=grün hinterlegt

## **5. Diskussion**

### **5.1. Diskussion von Material und Methodik**

#### **5.1.1. Demografische Daten**

Um mögliche Störfaktoren zu minimieren, wurde bei der Auswahl des Probandenkollektivs auf eine homogene Alters- und Geschlechterverteilung der Kontroll- sowie der Parkinsongruppe geachtet. Insgesamt waren die Probanden der Kontrollgruppe etwas jünger (Median=61,50, Spannweite=40 bis 76) als die Probanden der Parkinsongruppe (Median=64,50, Spannweite=42 bis 84). Die Geschlechterverteilung der Teilnehmer war im Gesamtkollektiv homogen (weiblich=32 vs. männlich=30), wobei in der Kontrollgruppe die weiblichen Teilnehmer (n=18 von insgesamt n=30) und in der Parkinsongruppe die männlichen Teilnehmer (n=18 von insgesamt n=32) überwogen.

Es wurden nur Parkinsonpatienten in die Studie eingeschlossen, die eigenständig und weitgehend mobil waren, da für die Durchführung der Studie Selbstständigkeit erforderlich war (z. B. für die Entnahme der Stuhlproben). Innerhalb dieses Rahmens zeigte sich im UPDRS eine große Spannweite der Krankheitsausprägung (Spannweite=70 von 176 Punkten). Es wurde darauf geachtet, dass die Probanden keine relevanten kognitiven Einschränkungen hatten, sodass von einer verlässlichen Einnahme der Testsubstanz (RS) ausgegangen werden konnte. Keiner der Probanden zeigte im MMST eine relevant eingeschränkte kognitive Leistung. Vorerkrankungen des GIT waren kein absolutes Ausschlusskriterium, solange sie nicht im Akutstadium vorlagen und Operationen länger als drei Jahre zurücklagen.

#### **5.1.2. Einflussfaktoren**

Aktuelle Forschungsergebnisse zu dem Einfluss von NSAIDs (Nichtsteroidales Antirheumatikum) und PPIs (Protonenpumpeninhibitor) auf die SCFA Produktion sind derzeit nicht verfügbar.

Allerdings kann die Einnahme von Medikamenten Veränderungen des Darmmikrobioms (und in Folge auch eine mutmaßliche veränderte SCFA Produktion) hervorrufen. Vor allem der Einfluss von Antibiotika, PPIs und NSAIDs wurde bereits als Einflussfaktor beschrieben (194).

Eine Einnahme von Antibiotika innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneinschluss war daher ein Ausschlusskriterium.

Die Calprotectin Konzentration im Stuhl ist anfällig für Störvariablen und kann falsch-positiv ausfallen unter der Einnahme von NSAIDs oder PPIs (112). Auch wenn nicht alle Studien diese Annahme bestätigen (Schwiertz et al. fanden keine Korrelation zwischen der Calprotectin Konzentration und der Einnahme von PPIs oder NSAIDs (153)), wurde die Einnahme dieser Medikamente bei Einschluss in die Studie erhoben: Keiner der Probanden nahm regelmäßig NSAIDs ein. Zwei Probanden der Parkinsongruppe gaben an, NSAIDs bei Bedarf einzunehmen. PPIs wurden von vier Personen der Kontroll- sowie 14 Personen der Parkinsongruppe eingenommen. PPIs hemmen die Bildung von Magensäure, erhöhen so den pH-Wert des Magensaftes und dienen unter anderem dem Schutz der Magenwand vor z. B. Schleimhauterosionen und Ulcera (90). Da ein Aussetzen dieses Medikamentes für die Dauer der Studie negative gesundheitliche Folgen für den Probanden mit sich hätte bringen können, galt eine PPI-Einnahme in dieser Studie nicht als Ausschlusskriterium.

Alle Parkinsonpatienten standen unter einer dopaminergen Anti-Parkinson-Therapie. Schwiertz et al. konnten in ihrer Studie keinen Einfluss von Entacapon (einem COMT-Inhibitor) oder Levodopa auf die Calprotectin Konzentration feststellen (153). Von einem Einfluss bestimmter Medikamente (insbesondere der in der Anti-Parkinson-Therapie häufig eingesetzten COMT-Inhibitoren) auf das Darmmikrobiom wurde dagegen berichtet (30, 74, 133, 150, 183). Hill-Burns et al. wiesen einen Effekt von COMT-Inhibitoren, Anticholinergika und Cabidopa/Levodopa auf das Mikrobiom nach (74). Auch Unger et al. fanden in ihrer Studie eine negative Korrelation zwischen der Einnahme des COMT-Inhibitors Entacapon und der fäkalen Butyrat Konzentration sowie der Fülle an *Firmicutes* und *Faecalibacterium prausnitzii* (wobei Letztgenannte zu den mutmaßlichen Butyrat-produzierenden Bakterien gehören) (183). Und Scheperjans et al. bestätigten einen Einfluss von COMT-Inhibitoren auf das Vorkommen von bestimmten Bakterien Familien (150).

Eine Beeinflussung der SCFA bzw. Calprotectin Konzentration durch Medikamente kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Die Ernährung kann ebenfalls Einfluss auf das Darmmikrobiom haben. So soll eine Ernährung auf pflanzlicher Basis für mehr Diversität und in Folge für eine höhere SCFA Produktion sorgen (178). Dies trifft z. B. auf Vegetarier oder Veganer zu, die nur eingeschränkt bzw. keine tierischen Produkte zu sich nehmen. In dieser Studie gab es in beiden untersuchten Gruppen ein vergleichbares Verhältnis von Vegetariern (n=2) und Pescetariern (n=1), sodass von ähnlichen Grundvoraussetzungen ausgegangen werden konnte. Die übrigen Probanden ernährten sich omnivor.

### 5.1.3. Stuhlproben

Die Untersuchung von Stuhlproben ist eine etablierte Methode, um Kenntnis von Vorgängen im Darm ohne invasives Vorgehen zu erlangen. Aus Gründen einer oft bei Parkinsonpatienten eingeschränkten Mobilität zeigte sich die von zu Hause aus durchzuführende Art der Probengewinnung als günstig, da so lediglich einmal die Anreise zum Einschluss in die Studie nötig war.

Der Versand der Stuhlproben zu den richtigen Zeitpunkten wurde unterstützt durch eine Erinnerungsnotiz im Probandentagebuch, einer entsprechenden Markierung auf den den Probanden mitgegebenen Entnahme-Kits sowie einer telefonischen Kontaktaufnahme zu den jeweiligen Versandzeitpunkten. Durch die selbständige Probengewinnung seitens der Probanden konnte dennoch nicht gewährleistet werden, dass die Stuhlproben pünktlich versendet wurden. Die geplanten Zeitpunkte wurden daher auch mit dem Eingang der Stuhlproben im Labor abgeglichen.

Calprotectin wird vor allem von neutrophilen Granulozyten in das Lumen des Darmes sezerniert (112, 159). Es hat sich gezeigt, dass fäkales Calprotectin als nicht-krankheitsspezifischer Marker mit intestinalen Entzündungen korreliert, sodass eine Stuhlgewinnung die bestmögliche Methode zur Quantifizierung darstellt und das Risiko eines endoskopischen Eingriffes zur visuellen und/oder histopathologischen Beurteilung entzündlicher Prozesse im Darm vermieden werden kann (159).

Die Bestimmung der SCFA Konzentration in Stuhlproben ist weit etabliert (136). In einem Tierversuch unterschied sich allerdings die fäkale (aus spontanen Stuhlproben ermittelte) SCFA Konzentration stark von der SCFA Konzentration im Caecum (invasive Probengewinnung), was mit einer raschen Absorption von ca. 95% der SCFA in den Darmepithelzellen begründet wurde (29). So scheinen aufgrund der hohen Absorptionsrate lediglich 5% der produzierten SCFA mit der Faeces ausgeschieden zu werden (179). Da es in der vorliegenden Studie allerdings primär um Veränderungen der SCFA Konzentration sowie um Unterschiede zwischen den Gruppen ging, mindert dies nicht die Aussagekraft der Daten.

Es überwiegen die Vorteile der einfachen, nicht-invasiven und zugleich kostengünstigen Methode der Probengewinnung.

#### **5.1.4. Klinische Daten**

Die Erfassung klinischer Daten erfolgte durch Fragebögen. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses geschah die Erhebung im persönlichen Gespräch. Die Datenerhebung nach vier und nach acht Wochen erfolgte telefonisch, damit die teilweise eingeschränkt mobilen Probanden nicht erneut die Anfahrt zum Studienort antreten mussten. Die Erhebung wurde stets durch dieselbe Person durchgeführt, sodass eine möglichst standardisierte Art der Befragung stattfand.

Alle Fragebögen – außer der UPDRS – wurden vollständig durch die Probanden beantwortet, sodass die Ergebnisse die subjektive Auffassung der Probanden widerspiegeln. So wurden im CSS die Symptome einer Obstipation abgefragt, die nicht durch weitere diagnostische Methoden überprüft wurden. Eine Aussage über objektive Veränderungen einer Obstipation kann daher aus den Ergebnissen dieser Studie nicht getroffen werden.

#### **5.1.5. Datenauswertung**

Diese Studie wurde für eine 8-wöchige Einnahme von RS ausgerichtet. Es erfolgte eine Zwischenbefragung sowie ein zusätzlicher Stuhlprobenversand nach vier Wochen.

Um fehlende Daten zu ersetzen, konnte daher für einen Teil der Probanden, die die Studie nicht bis zum Abschluss durchführten, die LOCF (Last Observation Carried Forward) Methode angewandt werden. Hierfür wurde bei Studienabbrechern nach der 4. Woche für die Auswertung der Stuhlproben (P: n=2, K: n=0), des CSS (P: n=2, K: n=2) und des CGI-I (P: n=2, K: n=2) der 8-Wochen Wert durch den 4-Wochen Wert ersetzt. Dies ist vor allem in Longitudinalstudien eine gängige Methode und gilt als konservatives Verfahren für den Umgang mit Drop-outs und Studienabbrechern (182). Anzumerken ist indes, dass diese Methodik ein mögliches Verzerrungspotential bietet (182). Sie wurde dennoch als Methode gewählt, um die 4-Wochen Daten von späten Studienabbrechern berücksichtigen zu können. Darüber hinaus kann durch die in beiden Gruppen geringe Anzahl der übernommenen 4-Wochen Werte das Risiko einer Verzerrung als minimal betrachtet werden.

## 5.2. Diskussion der Ergebnisse

### 5.2.1. SCFA und Butyrat

Die Wirkung von SCFA auf den Organismus ist vielseitig und Gegenstand intensiver Forschung. Studien zeigten, dass sie zum Beispiel eine Rolle als Signalmolekül in der Darm-Hirn-Achse spielen (156). Die kurzkettige Fettsäure Butyrat verbleibt zum großen Teil im Darm und gilt als wesentliche Energiequelle für die Darmepithelzellen (69, 141, 142). Neben einem anti-inflammatorischen Effekt (6, 26, 47) unterstützt Butyrat die intestinale Barrierefunktion durch Stärkung der Lamina mucosae (56, 62) und der Tight junctions (129, 188) und scheint stimulierenden Einfluss auf das ENS ausüben zu können (162).

Mehrere Studien zeigten, dass SCFA bzw. Butyrat nur in einem gewissen Konzentrationsfenster positive Eigenschaften haben. So zeigten Tierversuche und Experimente mit Zellkulturen, dass eine zu hohe Konzentration möglicherweise auch eine schädliche Wirkung auf die Permeabilität haben kann (113, 124, 129) und möglicherweise im Zusammenhang mit einer NEC (Nekrotisierende Enterokolitis) bei Frühgeborenen steht (101).

Parkinsonpatienten wiesen in einer früheren Arbeit von uns niedrigere Butyrat Konzentrationen auf als gesunde Personen (183). Dieses Ergebnis bestätigte sich in der vorliegenden Studie. In der Parkinsongruppe zeigten sich bereits vor der Intervention (also vor der 8-wöchigen Einnahme von RS) signifikant niedrigere Butyrat Konzentrationen im Vergleich zu der Kontrollgruppe. In der Gesamt-SCFA Konzentration, die neben Butyrat ebenfalls die kurzkettigen Fettsäuren Acetat, Propionat, Valerat, Isovalerat und Isobutytrat mit einschloss, fand sich dagegen kein signifikanter Unterschied.

Eine Erklärung für die signifikant niedrigeren Butyrat Konzentrationen könnte das veränderte Darmmikrobiom bei Parkinsonpatienten sein (11, 30, 64, 97, 133, 150, 183). Nicht alle Bakterien haben die Eigenschaft, Butyrat zu produzieren. Die Menge an produziertem Butyrat ist daher nicht nur von der Substratzufuhr abhängig, sondern auch von der Komposition des Darmmikrobioms (87, 124). So wurde nachgewiesen, dass das Darmmikrobiom von Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Personen aus weniger Butyrat-produzierenden Bakterien besteht (87).

Ziel dieser Studie war es unter anderem zu untersuchen, ob die Einnahme von RS zu einer erhöhten Gesamt-SCFA bzw. Butyrat Konzentration führt.

Resistente Stärke gilt als ein wichtiger Ausgangsstoff, aus dem durch bakterielle Fermentation SCFA gebildet werden können (36). Die für Verdauungsenzyme unzugänglichen Moleküle der

RS können von bestimmten Darmbakterien verwendet werden, um dem Darm eine wertvolle Energiequelle in Form von vor allem Butyrat zu liefern (137).

Alfa et al. untersuchten in ihrer placebo-kontrollierten Studie die Wirkung von RS auf ein älteres Probandenkollektiv ( $\geq 70$  Jahre) und ein Kollektiv von Probanden mittleren Alters (30-50 Jahre) (3). Neben Unterschieden in der Bakterien-Komposition zwischen der jüngeren und der älteren Gruppe zeigte sich in diesem Probandenkollektiv mit den älteren Teilnehmern nach 12 Wochen RS Einnahme ein signifikanter Anstieg des relativen Butyrat Anteils (3).

Baxter et al. untersuchten die fäkale Butyrat Konzentration unter Einnahme von RS bei einer größeren Gruppe (n=174) (8). Es wurden drei verschiedene Stärkesorten als Nahrungsergänzungsmittel untersucht (Kartoffelstärke Typ 2, Amylomaistärke Typ 2, Inulin und in der Kontrollgruppe  $\alpha$ -Amylase zugängliche Maisstärke), die über zwei Wochen eingenommen wurden (8). Es zeigte sich, dass die Kartoffelstärke sowie Inulin die Gesamtkonzentration von SCFA signifikant erhöhte (wobei Butyrat lediglich in der Gruppe mit der Kartoffelstärke-Einnahme eine signifikante Erhöhung zeigte), es allerdings hohe interindividuelle Unterschiede gab (8). Diese Unterschiede sind möglicherweise auf Unterschiede im Darmmikrobiom der Probanden zurückzuführen (8). Keine signifikanten Veränderungen wurden nach Einnahme von Amylomaistärke und der Kontrollgruppe gefunden (8). Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe zeigen, dass die verschiedenen RS Arten nicht gleichwertig in ihrer Effektivität zur SCFA Produktion sind (8).

Baxter et al. stellten weiter die These auf, dass es nicht nur Bakterien gibt, die aus RS Butyrat produzieren, sondern dass es sich dabei auch um einen mehrstufigen Prozess handeln kann, bei dem einige Bakterien „im Team“ zusammenarbeiten (8). So können „Erstverwerter“ RS zu Zwischenprodukten verstoffwechseln (z.B. Acetat, Lactat, Mono/Oligosaccharide), woraus weitere „Zweitverwerter“ Butyrat produzieren (8). Diese These wird unterstützt durch seine Studienergebnisse: Die Masse an *Ruminococcus bromii* (Stärke-Verwerter) korrelierte positiv mit *Eubacterium rectale* (Butyrat-Produzent) (8).

Aktuelle Studien zeigen in Tierversuchen ähnliche Ergebnisse und kommen zu derselben Vermutung (161, 180). Studien, die die Wirkung von RS auf die SCFA bzw. Butyrat Konzentration bei Parkinsonpatienten untersuchen, sind allerdings nicht verfügbar (24), weshalb der Vergleich mit anderen Daten schwierig ist.

In der vorliegenden Studie schien von der Einnahme der RS vor allem die Gruppe der Parkinsonpatienten zu profitieren. Hier stieg nach 8-wöchiger RS Einnahme die Butyrat Konzentration ebenso wie der Anteil von Butyrat an der Gesamt-SCFA Konzentration statistisch signifikant an. Ein Erklärungsversuch ist die Verschiebung des Darmmikrobioms hin

zu einem Verteilungsbild mit vermehrter Anzahl an unter anderem Butyrat-produzierenden Bakterien.

In der Kontrollgruppe wurde kein signifikanter Unterschied nach der Interventionsphase nachgewiesen. Es zeigte sich sogar ein Trend zur Reduktion der Butyrat Konzentration. Dennoch blieben die Butyrat Konzentrationen auch nach der Intervention im Gruppenvergleich höher als in der Parkinsongruppe. Dieser Effekt wurde auch in anderen Studien bei Probanden beobachtet, deren Butyrat Konzentration bereits vor Beginn der Intervention hoch war (116, 184). Eine mögliche Erklärung wäre bei Personen mit hohen Butyrat Vorkommen ein erreichtes „Plateau-Niveau“, bei der eine Steigerung aufgrund einer Auslastung der Butyrat-produzierenden Bakterien kaum noch möglich ist (116, 184).

Hervorzuheben ist zudem eine hohe interindividuelle Spannweite der Ergebnisse beider Gruppen dieser Studie, sodass möglicherweise nur einzelne Probanden von der vermehrten RS Zufuhr profitierten. Dieses heterogene Bild wurde bereits in mehreren Studien beschrieben (3, 14, 29, 184). Ein Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Ergebnisse auf RS-Supplementation zeigt sich auch hier in dem individuellen Darmmikrobiom.

Venkataraman et al. untersuchten, in wie weit sich die fäkale Butyrat Konzentration bei 20 gesunden Probanden ändert, unter einer zweiwöchigen Einnahme von RS in Form von unmodifizierter Kartoffelstärke (Typ 2) (184). Es zeigte sich zwar insgesamt eine Zunahme an Butyrat, jedoch existierten zwischen den Individuen heterogene Ergebnisse (184). Um mögliche Ursachen hierfür zu identifizieren, analysierten sie zusätzlich das Darmmikrobiom unter anderem auf RS-abbauende Bakterien (184). Sie unterschieden drei Untergruppen der Probanden: Die erste Gruppe (n=11/20) profitierte durch die RS Einnahme durch eine signifikante Erhöhung der Butyrat Konzentration und einem Anstieg der RS-abbauenden Bakterien (*Bifidobacterium adolescentis* und *Ruminococcus bromii*). Die zweite Gruppe (n=3/20) hatte bereits vor der RS Einnahme eine hohe Butyrat Konzentration und profitierte nicht von der zusätzlichen RS Einnahme. Der Anteil an RS-abbauenden Bakterien stieg dennoch schwach an, so dass die Arbeitsgruppe von einem erreichten „Plateau-Niveau“ der Butyrat Konzentration ausging (184). Die dritte Gruppe (n=6/20) profitierte ebenfalls nicht von der RS Einnahme, die Werte waren vor der RS Einnahme niedrig und blieben größtenteils unverändert. Auch der Anteil an RS-abbauenden Bakterien stieg nicht an (184).

Auf die unterschiedliche Verwertung von RS in individuellen Mikrobiom-Profilen gingen Cherbuy et al. ein, indem sie zuvor keimfreie Mäuse mit vier verschiedenen Mikrobiom-Spenden von gesunden Menschen kolonisierten und im Anschluss vier Wochen lang mit RS fütterten (29). Sie nutzten hierfür das gleiche Nahrungsergänzungsmittel, das auch in der vorliegenden Studie ausgegeben wurde (Symbio Intest®). Bei der Analyse der caecalen

Butyrat Konzentration zeigte sich im Vergleich zu der Placebo-Gruppe eine signifikante Erhöhung von Butyrat in drei der vier Mikrobiom-Profilen (29). In der Stuhlanalyse konnte in keiner der Profile eine Erhöhung nachgewiesen werden, was durch eine hohe Absorption von Butyrat erklärt wurde (29).

Zwar sollten in Anbetracht der Studienergebnisse nicht die unterschiedlichen Studiendesigns außer Acht gelassen werden, da jede Studie unterschiedliche Dosierungen und zeitliche Rahmen für die Intervention nutzte, und auch der supplementierte RS-Typ nicht identisch war. Daher ist eine uneingeschränkte Vergleichbarkeit der Daten nicht möglich. Gleichwohl bestätigen die Studien, dass es im Vergleich zu den jeweiligen Placebo-Gruppen im Gesamtbild zu einer Erhöhung der Butyrat Konzentration kommt, und dass die Wirkung von RS auf die Butyrat Produktion nicht unabhängig vom Darmmikrobiom betrachtet werden sollte.

Die Frage, ob die regelmäßige Einnahme von RS über einen Zeitraum von acht Wochen die intestinale Gesamt-SCFA Konzentration erhöht, muss zwar verneint werden. Allerdings stieg in der Parkinsongruppe die Konzentration der wichtigen und gut untersuchten kurzkettigen Fettsäure Butyrat, sowie deren prozentualer Anteil an der Gesamt-SCFA, an.

### **5.2.2. Calprotectin**

Zur Evaluierung von Entzündungsprozessen im Darm wurde die fäkale Calprotectin Konzentration von einem externen Labor quantitativ bestimmt. Das Protein Calprotectin wird überwiegend aus neutrophilen Granulozyten freigesetzt, die bei einer intestinalen Entzündungsreaktion in das Darmlumen einwandern, und dient so als sehr sensibler Biomarker für sogar subklinische Entzündungsaktivität (159). So korreliert beispielsweise bei CED das fäkale Calprotectin stärker mit einer endoskopischen oder histopathologischen Beurteilung einer Entzündung, als mit dem CDAI (Clinical Disease Activity Index) – einer subjektiven Wertung einer Krankheitsaktivität (112).

In dieser Studie zeigte die Parkinsongruppe vor Interventionsbeginn signifikant höhere Calprotectin Werte als die Kontrollgruppe, was auf entzündliche Prozesse im Darm von Parkinsonpatienten hinweist. Dieses Ergebnis steht somit im Einklang mit einer Vielzahl anderer Arbeiten, die auf unterschiedlichen Ebenen Entzündungsprozesse im Darm bei Parkinsonpatienten beschreiben (46, 78, 153). Aufgezeigt wurde in Studien zudem ein erhöhtes Risiko bei Vorliegen einer CED an Morbus Parkinson zu erkranken (100, 131, 185),

was die Annahme eines Zusammenhangs zwischen einem entzündlichen Darm und Morbus Parkinson bekräftigt.

Auf dieser Grundlage gründet eine Theorie zur Pathogenese des Morbus Parkinson. So soll es nach Houser et al. infolge einer chronifizierten intestinalen Entzündung zu einer gesteigerten Permeabilität kommen können, wodurch es Stoffen ermöglicht wird, in den Körper aufgenommen zu werden, die andernfalls nicht die Darmbarriere überwinden könnten (78). Dieser Trigger könnte dann - Braaks Hypothese zufolge (18) - Zugang zum ENS finden, eine Aggregation von  $\alpha$ -Synuclein triggern und in der Folge die Bildung zu Lewy Körpern fördern (78). Nach dieser Theorie könnte durch eine anti-inflammatorische Therapie der Entzündungsprozess im Darm gebremst und so der Verlauf der Erkrankung gestoppt oder zumindest verzögert werden.

Unterstützt wird diese These durch Studien, die zeigen, dass von entzündungshemmenden Medikamenten ein Schutz gegenüber der Entwicklung bzw. Progression von Morbus Parkinson ausgehen kann.

So untersuchten Peter et al. in einer retrospektiven Kohortenstudie neben einem möglichen Zusammenhang zwischen einer CED und Morbus Parkinson, ob die Behandlung einer CED mit TNF-Blockern (Tumornekrosefaktor-Blocker), einem entzündungshemmenden Medikament, eine protektive Wirkung in Bezug auf die Entwicklung von Morbus Parkinson besitzt (131). Sie fanden ein signifikant vermehrtes Auftreten von Morbus Parkinson unter der Gruppe der CED Patienten, im Vergleich zu der alters- und geschlechtsangeglichenen Kontrollgruppe (131). In der Gruppe der CED Patienten die mit TNF-Blockern behandelt wurden, zeigte sich hingegen eine deutlich geringere Anzahl an Fällen von Morbus Parkinson (131). Als Ursache vermutete die Arbeitsgruppe eine Reduktion der systemischen Entzündung durch die Behandlung mit TNF-Blockern (131).

Auch die Einnahme von NSAIDs, ebenfalls entzündungshemmende Medikamente, wurde als möglicher protektiver Faktor in Bezug auf die Entwicklung von Morbus Parkinson untersucht, und eine Reihe von Studien bestätigten einen potenziellen Schutz durch diese Medikamentengruppe (5, 28, 53, 187). Allerdings ist die Datenlage nicht eindeutig und Studien kamen zu heterogenen Ergebnissen. Während eine Metaanalyse von epidemiologischen Studien 2010 einen protektiven Effekt bestätigte (61), kam eine weitere Metaanalyse von epidemiologischen Studien 2009 zu einem konträren Ergebnis (147). Poly et al. resümierten in einer aktuellen und groß angelegten Metaanalyse, in der Studien von 1990 bis 2017 einbezogen und insgesamt 2.498.258 Teilnehmer (davon 14.713 Parkinsonpatienten) berücksichtigt wurden, dass es keinen Zusammenhang zwischen beiden Komponenten gibt (135).

Dennoch scheint es einen weitgehenden Konsens darüber zu geben, dass Entzündungsprozesse bei Morbus Parkinson eine Rolle spielen (143, 167). Daher untersuchte die vorliegende Studie, ob die Einnahme von RS entzündliche Prozesse im Darm beeinflussen kann.

Die Calprotectin Konzentration in der Kontrollgruppe lag bereits vor der Intervention im Normbereich (oder unterhalb der Nachweisgrenze), weshalb hier auch nach der 8-wöchigen Einnahme von RS kein signifikanter Unterschied nachzuweisen war. Auch Malcomson et al. konnten in ihrer Studie, in der gesunde Probanden 50 Tage lang RS konsumierten, keine Veränderungen der Calprotectin Konzentration feststellen (111).

In der Parkinsongruppe allerdings, in der bereits vor der Intervention ein Großteil der Patienten erhöhte Calprotectin Konzentrationen aufwies, zeigten sich nach der Interventionsphase signifikant niedrigere Calprotectin Konzentrationen. Dies kann als Hinweis auf einen Rückgang der Entzündungsaktivität im Darm interpretiert werden. Die regelmäßige Einnahme von RS über einen Zeitraum von acht Wochen verringert in dieser Studie demnach entzündliche Prozesse im Darm von Parkinsonpatienten.

Butyrat besitzt eine anti-inflammatorische Wirkung (69). Daher ist eine mögliche Erklärung für den Rückgang der Entzündungswerte eine zeitgleich gestiegene Konzentration von Butyrat, welche in dieser Studie ebenfalls nachgewiesen wurde. Auch wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen erhöhten (anti-inflammatorisch wirkenden) Butyrat Konzentrationen und einem Rückgang der Calprotectin Konzentration plausibel ist, ist der gemeinsame Nachweis beider Veränderungen kein Beweis für eine Kausalität zwischen beiden Faktoren.

Wir untersuchten in dieser Studie ebenfalls den Zusammenhang zwischen der Calprotectin Konzentration und der Gesamt-SCFA bzw. Butyrat Konzentration, um weitere Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen beiden Parametern zu erhalten. Entgegen der Erwartung zeigte sich lediglich zu Beginn der Studie in der Kontrollgruppe eine schwache, signifikante, negative Korrelation zwischen der Gesamt-SCFA Konzentration und dem Calprotectin Wert. Nach acht Wochen wurde keine Korrelation zwischen der Gesamt-SCFA oder Butyrat Konzentration und der Calprotectin Konzentration nachgewiesen. In der Parkinsongruppe zeigte sich weder zu Beginn noch nach der Interventionsphase eine signifikante Korrelation.

Vergleichsstudien mit Parkinsonpatienten sind nicht verfügbar. Daten, die die Wirkung von RS-Supplementation und/oder von SCFA bzw. Butyrat auf eine intestinale Entzündung beschreiben, beziehen sich meist auf CED und zeigen hier keine einheitlichen Ergebnisse (32). Auch die Studie von Ordiz et al., in der malawische Kinder im Vorschulalter einen Monat lang neben der normalen Nahrungsaufnahme zusätzlich RS (Typ 2) konsumierten, zeigte ein differentes Ergebnis (126). Zwar wurde eine moderate Veränderung des Darmmikrobioms

beobachtet, allerdings stieg die Konzentration an SCFA und Butyrat im Einzelnen nicht bzw. lediglich leicht an (126). Anders als in der vorliegenden Studie stieg auch die fäkale Calprotectin Konzentration an (126).

Dennoch kann die Frage, ob die regelmäßige Einnahme von RS über den Zeitraum von acht Wochen die Calprotectin Konzentration beeinflusst, in der vorliegenden Studie für die Parkinsongruppe bejaht werden, da sich hier ein signifikanter Abfall der Calprotectin Konzentration zeigte.

### **5.2.3. Obstipation**

Eine Mitbeteiligung des GIT in der Ätiopathogenese des Morbus Parkinson gilt als unstrittig. Schon in frühen Krankheitsstadien sind in Nervenzellen des ENS Lewy Körper nachweisbar, die ein kennzeichnendes Merkmal der Erkrankung darstellen (19, 31, 41, 98). Die Beteiligung des Darmes kann sich unter anderem in Form einer Obstipation manifestieren, eines der häufigsten nicht-motorischen Symptome bei Patienten mit Morbus Parkinson, das oft schon Jahre vor der Diagnosestellung auftritt (89).

Auch in der vorliegenden Studie zeigten die Probanden der Parkinsongruppe signifikant häufiger Symptome einer Obstipation als die Kontrollgruppe. Ziel dieser Studie war daher unter anderem, festzustellen, ob die regelmäßige Einnahme von RS zu einer Reduktion dieser Symptome führt.

Resistente Stärke fällt unter die Definition eines Präbiotikums (*siehe Einleitung*). Allerdings gibt es hier, anders als bei Probiotika (Definition von Probiotika: „Live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host.“ (75)), für die eine positive Beeinflussung auf eine Obstipation unter anderem auch bei Morbus Parkinson nachgewiesen wurde (25, 49, 58), nicht viele Vergleichsstudien. Umso deutlicher zeigt sich die Bedeutung dieser und folgender Studien.

Den Effekt einer Kombination von Probiotika und präbiotischen Ballaststoffen auf Symptome einer Obstipation bei Patienten mit Morbus Parkinson untersuchten Barichella et al. in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie, in der fermentierte Milch angereichert mit Oligofruktose (Präbiotikum) und probiotischen Bakterienstämmen für vier Wochen eingenommen wurde (7). Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Obstipationssymptomatik in der Interventionsgruppe (7). Durch die Kombination von pro- sowie präbiotischen Beimengungen war es allerdings nicht möglich, den Effekt auf eine der

Komponenten zu beziehen und auch ein synergistischer Effekt ist möglich (7). Die Ergebnisse sind daher nur eingeschränkt zum Vergleich mit der vorliegenden Studie geeignet.

Eine beschleunigte Darmbewegung und eine verkürzte Transitzeit durch Gabe von resistenter Bananenstärke (Typ 2) an Mäusen mit zuvor induzierter Obstipation wiesen Wang et al. nach (190). Kein Einfluss schien die RS auf den Feuchtigkeitsanteil der Exkreme zu haben, was die Arbeitsgruppe vermuten ließ, dass die mutmaßliche laxative Wirkung von resistenter Bananenstärke nicht hauptsächlich durch eine Wasserbindungsfähigkeit und erhöhtem Stuhlgewicht erreicht wird (190) (wie dies bei anderen Ballaststoffen der Fall zu sein scheint (39)). Vielmehr zeigte die Arbeitsgruppe die Möglichkeit auf, dass die Wirkung von RS auf eine Obstipation durch eine Stärkung des Darmmikrobioms verursacht wird (190).

Hinweise, dass das Darmmikrobiom als Ursache einer Obstipation in Frage kommt, liefert auch der Fall eines Parkinsonpatienten, der aufgrund hartnäckiger Obstipation (Defäkation >30 Minuten) und ausbleibender Wirkung durch Laxantien eine Stuhltransplantation erhielt (81). Nach der Transplantation zeigte sich eine deutliche Linderung der Obstipation (Defäkation 5 Minuten), die über die Follow-Up Zeit von 3 Monaten anhielt (81).

Die Wirkung von RS auf Obstipation scheint unter anderem über eine erhöhte Butyrat Konzentration vermittelt zu werden.

In der bereits erwähnten Studie von Alfa et al., bei der die Wirkung einer regelmäßigen RS Einnahme zwischen einem älteren Probandenkollektiv und einem Kollektiv von Probanden mittleren Alters verglichen wurde, zeigte sich, dass es in der Gruppe der älteren Teilnehmer neben einem Anstieg der Butyrat Konzentration ebenfalls zu einer signifikanten Reduktion an Gebrauch von Stuhlweichmachern kam (3).

Soret et al. untersuchten den Effekt von Butyrat auf das ENS und die Darmmotilität bei Ratten (162). Eine Gruppe der Tiere wurde mit RS gefüttert, eine andere Gruppe bekam Standardnahrung (162). Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich nach 14 Tagen in der Gruppe der RS-Zufütterung ein signifikanter Anstieg der Butyrat Konzentration sowie ein um 35% erhöhter Anteil von ChAT Neuronen (Cholin-Acetyl-Transferasen), die eine exzitatorische Funktion im ENS fördern (162). Eine Veränderung des Anteils von nNOS-Neuronen (neuronal Stickstoffmonoxid-Synthase), die eine inhibitorische Funktion im ENS ausübt, konnte nicht nachgewiesen werden (162). Zudem zeigten Soret et al. in ihrer Studie, dass die mit RS gefütterten Tiere im Vergleich zu den Kontrolltieren eine signifikant gesteigerte Darmtransitzeit hatten (162).

In einer Übersichtsstudie von Shen et al. wurden neun Studien aus den Jahren 1995 – 2015 ausgewertet, in denen der Einfluss von RS Supplementation (RS-Typ 2 und/oder 3 sowie RS

Typ 4) auf die Butyrat Konzentration, die Defäkationsfrequenz, das Feuchtgewicht des Stuhls und/oder den fäkalen pH-Wert bei gesunden Probanden untersucht wurde (155). Die Gesamtergebnisse zeigten, dass es nach einer RS Supplementation zu einem signifikanten Anstieg der Butyrat Konzentration kommt und der pH-Wert signifikant sinkt (155). Die Defäkationsfrequenz zeigte eine (nicht-signifikante) Steigerung (155). Zudem kam es zu einem signifikanten Anstieg des fäkalen Feuchtgewichtes, was sich stimulierend auf die Darmmotilität auswirken kann (155). Die Autoren resümierten, dass eine Supplementation mit RS einen positiven Effekt auf die Darmfunktion und eine milde laxative Wirkung hat (155). Dennoch steht das letztgenannte Ergebnis (signifikanter Anstieg des fäkalen Feuchtgewichtes) im Gegensatz zu der weiter oben erwähnten Studie von Wang et al. (190), in der kein erhöhtes Feuchtgewicht bei Mäusen nach Einnahme von resistenter Bananenstärke nachgewiesen wurde. Da bei den Mäusen vor der Intervention eine Obstipation induziert wurde, und in der Übersichtsarbeit von Shen et al. nur Studien berücksichtigt wurden, an denen gesunde Probanden teilnahmen, zeigt sich hier eine Schwäche in der Aussagekraft der Übersichtsstudie auf die Wirkung von RS bei manifester Obstipation. Dennoch können Tierversuche nicht ohne weiteres auf den menschlichen Organismus übertragen werden. Vergleichsstudien, die die Wirkung von RS auf chronisch obstipierte Personen untersuchen, wären daher sinnvoll.

In der vorliegenden Studie wurde weder in der Kontroll- noch in der Parkinsongruppe eine signifikante Reduktion an Symptomen einer Obstipation nachgewiesen. Es zeigte sich lediglich ein Trend zu einer geringer ausgeprägten Obstipationssymptomatik, vor allem in der Parkinsongruppe. Dieses Ergebnis ist interessant, da der anteilige Butyrat Gehalt an der Gesamt-SCFA Konzentration sowie die absolute Butyrat Konzentration signifikant in der Parkinsongruppe gestiegen sind und dadurch eine signifikante Verbesserung der Obstipationssymptomatik (durch eine über Butyrat vermittelte Motilitätssteigerung) zu erwarten gewesen wäre. In der Korrelationsanalyse zeigte sich allerdings kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Gesamt-SCFA oder der Butyrat Konzentration und den Symptomen einer Obstipation. Eine schwache (nicht-signifikante) negative Korrelation zwischen den beiden Komponenten zeigte sich lediglich in der Parkinsongruppe vor Interventionsbeginn.

Die Ergebnisse stehen somit in Einklang mit der Studie von Unger et al., in der auch kein Zusammenhang zwischen einer Obstipation und der SCFA Konzentration gefunden wurde (183).

Die Frage dieser Studie, ob regelmäßige Einnahme von RS über den Zeitraum von acht Wochen (möglicherweise vermittelt über SCFA bzw. Butyrat) klinische Symptome einer Obstipation beeinflusst, muss verneint werden, da kein eindeutiger Zusammenhang zwischen den beiden Komponenten nachgewiesen werden konnte.

#### **5.2.4. CGI-I**

Die Befragung der Probanden über eine subjektive Veränderung der Stuhlgewohnheiten (in Analogie zur CGI-I Skala) zeigte eine überwiegend positive Resonanz. Der größte Teil der Probanden gab an, nach 8-wöchiger Einnahme von RS eine Verbesserung (P=46,4%, K=51,7%) oder keine Veränderung (P=42,9%, K=41,4%) bemerkt zu haben. Lediglich ein kleiner Anteil der Probanden berichtete über eine Verschlechterung während der Intervention (P=10,7%, K=6,9%). Diese Aufteilung war in der Parkinsongruppe sowie in der Kontrollgruppe weitgehend ähnlich und spricht für eine gute Verträglichkeit der RS bzw. des Nahrungsergänzungsmittels.

#### **5.2.5. NMSQ und BDI**

Wie zu erwarten zeigten die Probanden der Parkinsongruppe signifikant mehr nicht-motorische Symptome als die Probanden der Kontrollgruppe. Unter der Einnahme von RS zeigte sich innerhalb der Gruppe der Parkinsonpatienten eine statistisch signifikante Linderung der mit dem NMSQ erhobenen nicht-motorischen Symptome ( $p=0,001$ ).

Ebenfalls im BDI zeigten die Probanden der Parkinsongruppe signifikant mehr Symptome einer Depression als die Probanden der Kontrollgruppe. Auch hier kam es nach 8-wöchiger Intervention zu einem statistisch signifikanten Rückgang der mit dem BDI erhobenen Symptome einer Depression ( $p=0,001$ ).

Weitere Studien, die diese Wirkung bestätigen, wären sinnvoll, vor allem um zu erforschen, in wie weit die durch RS gesteigerte Butyrat Produktion eine Rolle in Bezug auf depressive Stimmung sowie den nicht-motorischen Symptomen spielt.

### **5.3. Fazit**

Unter Einnahme von RS erhöhte sich in dieser Studie bei Parkinsonpatienten die Konzentration von Butyrat im Stuhl. Butyrat ist eine kurzkettige Fettsäure, der zahlreiche positive, gesundheitsbezogene Wirkungen zugeschrieben werden. Außerdem sank unter der

Einnahme von RS die fäkale Konzentration des Entzündungsmarkers Calprotectin in der Gruppe der Parkinsonpatienten. Ein Rückgang von Symptomen einer Obstipation war durch die 8-wöchige Intervention nicht nachweisbar, es zeigte sich jedoch unter der Intervention eine Verbesserung einzelner nicht-motorischer Symptome.

In Hinblick auf die Wirkung von RS auf die SCFA bzw. Butyrat Konzentration darf das individuelle Darmmikrobiom nicht unbeachtet bleiben. Es scheint, dass die Produktion von SCFA nicht nur von der Zufuhr bestimmter Stoffe (z.B. RS) abhängig ist, sondern auch von der Fähigkeit der vorhandenen Bakterien diese Stoffe zu verstoffwechseln (29). Die Untersuchung des Darmmikrobioms war nicht Gegenstand dieser Doktorarbeit, wird jedoch im Verlauf als eigenes Teilprojekt dieser Studie untersucht.

Neben dem Darmmikrobiom scheint die Quantität der produzierten SCFA von dem RS-Typ abhängig zu sein (179). In dieser Studie wurde RS-Typ 3 genutzt, während in vielen Vergleichsstudien die Wirkung des RS-Typ 2 untersucht wurde. Auch die Dosierung und die Dauer der Einnahme könnten eine entscheidende Rolle für den „Erfolg“ der RS Einnahme spielen. Auch diese unterschieden sich teilweise erheblich in den Studien. Daher sind diese Studien zum Vergleich nur eingeschränkt verwendbar.

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass der RS-Typ 3 unter einer 8-wöchigen Einnahme gut verträglich ist und die Butyrat Konzentration sowie den Anteil von Butyrat an der Gesamt-SCFA in der Parkinsongruppe signifikant gesteigert und zeitgleich die Calprotectin Konzentration signifikant gesenkt werden konnte.

Die teilweise heterogenen Ergebnisse innerhalb der Gruppen sprechen zudem dafür, dass unabhängig von der Gruppeneinteilung einige Probanden mehr als andere von der RS Zufuhr profitierten. Unterschiedliche Lebensstile und Ernährungsschwerpunkte (eiweiß- vs. ballaststofflastig) vor Teilnahme an der Studie und die eventuell daraus resultierende Mikrobiom-Komposition könnten ein Grund hierfür sein.

Ein Effekt von RS (vermittelt über SCFA bzw. Butyrat) auf die Obstipationssymptomatik von Parkinsonpatienten konnte nicht nachgewiesen werden. Deutlich wird hier die Notwendigkeit zur weiteren Forschung über die Zusammenhänge und die Wirkung von RS auf die Produktion von SCFA, den Einfluss entzündlicher Prozesse im Darm und Obstipation bei Patienten mit Morbus Parkinson.

Das Nahrungsergänzungsmittel RS ist breit verfügbar, einfach anwendbar und zeigte in dieser Studie eine gute Verträglichkeit. Zusätzlich zeigte sich unter der präbiotischen Intervention mit RS eine Erhöhung der Butyrat Konzentration und ein Rückgang des sensitiven Entzündungsmarkers Calprotectin im Stuhl von Parkinsonpatienten. Obwohl sich in Bezug auf

Symptome einer Obstipation (erfasst mit dem CSS) keine signifikante Besserung durch die präbiotische Intervention zeigte, kam es unter der Intervention in der Parkinsongruppe zu einer klinischen Besserung in anderen Bereichen (erfasst mit dem NMSQ, BDI und einer Befragung in Analogie zur CGI-I Skala). Zusammen mit der in einem weiteren Teilprojekt dieser Studie noch erfolgenden Mikrobiomanalyse wird sich zeigen, ob der gewählte Ansatz ggf. für eine Subgruppe der Patienten hilfreich ist.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abautret-Daly Á, Dempsey E, Parra-Blanco A, Medina C, Harkin A. Gut-brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease. *Acta Neuropsychiatrica*. (2018) 30: 275-96
2. Agachan F, Chen T, Pfeifer J, Reissman P, Wexner SD. A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. *Diseases of the Colon and Rectum*. (1996) 39: 681-5
3. Alfa MJ, Strang D, Tappia PS, Graham M, Van Domselaar G, Forbes JD, Laminman V, Olson N, DeGagne P, Bray D, Murray B-L, Dufault B, Lix LM. 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*. (2018) 37: 797-807
4. Allen A, Hutton DA, Pearson JP. The MUC2 gene product: a human intestinal mucin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. (1998) 30: 797-801
5. Asanuma M, Miyazaki I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental parkinsonian models and Parkinson's disease. *Current Pharmaceutical Design*. (2008) 14: 1428-34
6. Bach Knudsen KE, Nygaard Laerke H, Skou Hedemann M, Skau Nielsen T, Krog Ingerslev A, Søvsø Gundelund Nielsen D, Kappel Theil P, Purup S, Hald S, Schioldan AG, Marco ML, Gregersen S, Hermansen K. Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation. *Nutrients*. (2018) 10: 1-19
7. 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. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease. *Neurology*. (2016) 87: 1-7
8. Baxter NT, Schmidt AW, Venkataraman A, Kim KS, Waldron C, Schmidt TM. Dynamics of Human Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Response to Dietary Interventions with Three Fermentable Fibers. *mBio*. (2019) 10: 1-13
9. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*. (1961) 4: 561-71
10. Becker A, Faßbender K, Oertel WH, Unger MM. A punch in the gut - Intestinal inflammation links environmental factors to neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. (2019) 60: 43-5
11. Bedarf JR, Hildebrand F, Coelho LP, Sunagawa S, Bahram M, Goeser F, Bork P, Wullner U. Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naive Parkinson's disease patients. *Genome Medicine*. (2017) 9: 1-13
12. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday G, Joseph L, Lang AE, Liepelt-Scarfone I, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G. MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. (2015) 30: 1600-11

13. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors*. (2004) 22: 123–31
14. Birt DF, Boylston T, Hendrich S, Jane J-L, Hollis J, Li L, McClelland J, Moore S, Phillips GJ, Rowling M, Schalinske K, Scott MP, Whitley EM. Resistant Starch: Promise for Improving Human Health. *Advances in Nutrition*. (2013) 4: 587–601
15. Blaszczyk JW. Motor deficiency in Parkinson's disease. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. (1998) 58: 79-93
16. Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. (2000) 247: 3-10
17. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos R, Jansen Steur E, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. (2003) 24: 197–211
18. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *Journal of Neural Transmission*. (2003) 110: 517-36
19. Braak H, de Vos RAI, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience Letters*. (2006) 396: 67-72
20. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, Korecka A, Bakocevic N, Guan Ng L, Kundu P, Gulyás B, Halldin C, Hultenby K, Nilsson H, Hebert H, Volpe BT, Diamond B, Pettersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science Translational Medicine*. (2014) 6: 1-24
21. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. (2011) 108: 16050–5
22. Brum JM, Gibb RD, Peters JC, Mattes RD. Satiety effects of psyllium in healthy volunteers. *Appetite*. (2016) 105: 27-36
23. Cani PD, Joly E, Horsmans Y, Delzenne NM. Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study. *European Journal of Clinical Nutrition*. (2006) 60: 567-72
24. Cantu-Jungles TM, Rasmussen HE, Hamaker BR. Potential of Prebiotic Butyrogenic Fibers in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*. (2019) 10: 1-8
25. Cassani E, Privitera G, Pezzoli G, Pusani C, Madio C, Iorio L, Barichella M. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. (2011) 57: 117-21
26. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. (2014) 111: 2247-52
27. 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. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Movement Disorders*. (2006) 21: 916-23
28. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Schwarzschild MA, Willett WC, Colditz GA, Speizer FE, Ascherio A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *JAMA Neurology*. (2003) 60: 1059-64
  29. Cherbuy C, Bellet D, Robert V, Mayeur C, Schwartz A, Langella P. Modulation of the Caecal Gut Microbiota of Mice by Dietary Supplement Containing Resistant Starch: Impact Is Donor-Dependent. *Frontiers of Microbiology*. (2019) 10: 1-11
  30. Chiang H-L, Lin C-H. Altered Gut Microbiome and Intestinal Pathology in Parkinson's Disease. *Journal of Movement Disorders*. (2019) 12: 67-83
  31. Clairembault T, Leclair-Visonneau L, Coron E, Bourreille A, Le Dily S, Vavasseur F, Heymann M-F, Neunlist M, Derkinderen P. Structural alterations of the intestinal epithelial barrier in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica Communications*. (2015) 3: 1-9
  32. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*. (2012) 13: 701-12
  33. Cummings JH, Stephen AM. The role of dietary fibre in the human colon. *CMA Journal*. (1980) 123: 1109-14
  34. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CPE, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*. (1987) 28: 1221-7
  35. Cummings JH, Macfarlane GT. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *Journal of Applied Bacteriology*. (1991) 70: 443-59
  36. Cummings JH, Beatty ER, Kingman SM, Bingham SA, Englyst HN. Digestion and physiological properties of resistant starch in the human large bowel. *British Journal of Nutrition*. (1996) 75: 733-47
  37. Daniel H, Wenzel U. Ernährung. *Biochemie & Pathobiochemie*. Eds: Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. Springer, Heidelberg (2007) pp. 651-2
  38. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. (2006) 5: 525-35
  39. de Vries J, Miller PE, Verbeke K. Effects of cereal fiber on bowel function: A systematic review of intervention trials. *World Journal of Gastroenterology*. (2015) 21: 8952-63
  40. Deeb W, Nozile-Firth K, Okun MS. Parkinson's disease: Diagnosis and appreciation of comorbidities. *Handbook of Clinical Neurology*. (2019) 167: 257-77
  41. Del Tredici K, Braak H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of alpha-synuclein pathology. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. (2016) 42: 33-50

42. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D-J, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of Lipid Research*. (2013) 54: 2325–40
43. Desbonnet L, Clarke G, Traplin A, O'Sullivan O, Crispie F, Moloney RD, Cotter PD, Dinan TG, Cryan JF. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain, Behaviour and Immunity*. (2015) 48: 165-73
44. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Evidenzbasierte Leitlinie: Kohlenhydratzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. (2011)
45. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Idiopathisches Parkinson-Syndrom. (2016)
46. Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H, Coron E, Bruley des Varannes S, Naveilhan P, Nguyen J-M, Neunlist M, Derkinderen P. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*. (2013) 50: 42–8
47. Di Sabatino A, Morera R, Ciccocioppo R, Cazzola P, Gotti S, Tinozzi FP, Tinozzi S, Corazza GR. Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. (2005) 22: 789-94
48. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, Hibberd ML, Forssberg H, Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. (2011) 108: 3047–52
49. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*. (2014) 100: 1075-84
50. Du H, van der A DL, Boshuizen HC, Forouhi NG, Wareham NJ, Halkjaer J, Tjønneland A, Overvad K, Uhre Jakobsen M, Boeing H, Buijsse B, Masala G, Palli D, Sørensen TIA, Saris WHM, Feskens EJM. Dietary fiber and subsequent changes in body weight and waist circumference in European men and women. *American Journal of Clinical Nutrition*. (2010) 91: 329-36
51. Eppinger H. Über die Bedeutung der Ballaststoffe. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. (1943) 11: 251-4
52. Escher M. Calprotectin. *Psychembel Online*, (2018) [Retrieved from <https://www.psychembel.de/Calprotectin/K0QTE/doc/> on 05.09.2019]
53. Esposito E, Di Matteo V, Benigno A, Pierucci M, Crescimanno G, Di Giovanni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*. (2007) 205: 295-312
54. Esquivel-Elizondo S, Ilhan ZE, Garcia-Peña EI, Krajmalnik-Brown R. Insights into Butyrate Production in a Controlled Fermentation System via Gene Predictions. *mSystems*. (2017) 2: 1-13
55. Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent developments in Parkinson's disease*. Eds: Fahn S, Marsden CD,

- Goldstein M, Calne DB. Macmillan Healthcare Information, Florham Park, NJ (1987) pp. 153-63, 293-304
56. Finnie IA, Dwarakanath AD, Taylor BA, Rhodes JM. Colonic mucin synthesis is increased by sodium butyrate. *Gut*. (1995) 36: 93–9
  57. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State" - A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. (1975) 12: 189-98
  58. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Moayyedi P. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. (2014) 109: 1547-61
  59. Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, Voigt RM, Shaikh M, Jaglin JA, Estes JD, Dodiya HB, Keshavarzian A. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *Public Library of Science One*. (2011) 6: 1-10
  60. Fukumoto S, Tatewaki M, Yamada T, Fujimiya M, Mantyh C, Voss M, Eubanks S, Harris M, Pappas TN, Takahashi T. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. (2003) 284: R1269–R76
  61. Gagne J, Power MC. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease. *Neurology*. (2010) 74: 995–1002
  62. Gaudier E, Jarry A, Blottière HM, de Coppet P, Buisine MP, Aubert JP, Laboisse C, Cherbut C, Hoebler C. Butyrate specifically modulates MUC gene expression in intestinal epithelial goblet cells deprived of glucose. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. (2004) 287: G1168–G74
  63. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. (2013) 51: 651-72
  64. Gerhardt S, Mohajeri MH. Changes of Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Nutrients*. (2018) 10: 1-23
  65. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. (1988) 51: 745-52
  66. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L, Gannon B, Jones DH, Jennum P, Jordanova A, Jönsson L, Karampampa K, Knapp M, Kobelt G, Kurth T, Lieb R, Linde M, Ljungcrantz C, Maercker A, Melin B, Moscarelli M, Musayev A, Norwood F, Preisig M, Pugliatti M, Rehm J, Salvador-Carulla L, Schlehofer B, Simon R, Steinhausen H-C, Stovner LJ, Vallat J-M, Van den Bergh P, van Os J, Vos P, Xu W, Wittchen H-U, Jönsson B, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*. (2011) 21: 718-79
  67. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Department of Health, Education, and Welfare, Rockville, MD (1976) pp. 217-20

68. Haller D, Hörmannspurger G. Die Interaktion zwischen Darmbakterien und Mensch als zentraler Faktor für die Darmgesundheit. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. (2015) 58: 159-65
69. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. (2008) 27: 104-19
70. Haralampu SG. Resistant starch - a review of the physical properties and biological impact of RS3. Carbohydrate Polymers. (2000) 41: 285-92
71. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. Neuropathology and Applied Neurobiology. (2007) 33: 599-614
72. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. Annals of the New York Academy of Sciences. (2009) 1170: 615-22
73. Hijova E, Chmelarova A. Short chain fatty acids and colonic health. Bratislavské lekárske listy - Bratislava Medical Journal (2007) 108: 354-8
74. Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, Wissemann WT, Lewis MR, Wallen ZD, Peddada SD, Factor SA, Molho E, Zabetian CP, Knight R, Payami H. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. Movement Disorders. (2017) 32: 739-49
75. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. (2014) 11: 506-14
76. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Björklund T, Wang Z-Y, Roybon L, Melki R, Li J-Y. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. Acta Neuropathologica. (2014) 128: 805-20
77. Horn F. Neurotransmitter. Biochemie des Menschen. Thieme, Stuttgart (2009) p. 426
78. Houser MC, Tansey MG. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? NPJ Parkinson's Disease. (2017) 3: 1-9
79. Houser MC, Chang J, Factor SA, Molho ES, Zabetian CP, Hill-Burns EM, Payami H, Hertzberg VS, Tansey MG. Stool immune profiles evince gastrointestinal inflammation in Parkinson's disease. Movement Disorders. (2018) 33: 793-804
80. Howells DW, Porritt MJ, Wong JYF, Batchelor PE, Kalnins R, Hughes AJ, Donnan GA. Reduced BDNF mRNA Expression in the Parkinson's Disease Substantia Nigra. Experimental Neurology. (2000) 166: 127-35
81. Huang H, Xu H, Luo Q, He J, Li M, Chen H, Tang W, Nie Y, Zhou Y. Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson's disease with constipation: A case report. Medicine. (2019) 98: 1-4

82. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews - Gastroenterology & Hepatology*. (2017) 14: 491-502
83. Jänig W, Vaupel P. Allgemeine Aspekte des Gastrointestinaltrakts. *Physiologie des Menschen - mit Pathophysiologie*. Eds: Brandes R, Lang F, Schmidt RF. Springer, Berlin (2019) pp. 472-85
84. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, Tang W, Tan Z, Shi J, Li L, Ruan B. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*. (2015) 48: 186-94
85. Kang D-W, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, Khoruts A, Geis E, Maldonado J, McDonough-Means S, Pollard EL, Roux S, Sadowsky MJ, Schwarzberg Lipson K, Sullivan MB, Caporaso JG, Krajmalnik-Brown R. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. (2017) 5: 1-16
86. Kassubek J. Idiopathisches Parkinson-Syndrom. *Klinikarzt - Medizin im Krankenhaus*. (2018) 47: 450-4
87. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, Mutlu E, Shannon KM. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. (2015) 30: 1351-60
88. Kim CH, Park J, Kim M. Gut microbiota-derived short-chain Fatty acids, T cells, and inflammation. *Immune Network*. (2014) 14: 277-88
89. Klingelhofer L, Reichmann H. The Gut and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology*. (2017) 134: 787-809
90. Klotz U. Pharmakologie der Protonenpumpenhemmer. *Pharmazie in unserer Zeit*. (2005) 34: 200-4
91. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Backhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. (2016) 165: 1332-45
92. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cellular and Molecular Neurobiology*. (2018) 38: 579-93
93. Kraft U. Wie Darmbakterien uns beeinflussen. *Apotheken Umschau*, (2019) [Retrieved from <https://www.apotheken-umschau.de/Darm/Wie-Darmbakterien-uns-beeinflussen-510759.html> on 24.07.2019]
94. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LJ, Jakobsen M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS One*. (2010) 5: 1-10

95. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jorgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clement K, Dore J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature - International journal of science.* (2013) 500: 541-6
96. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurologic Clinics.* (2016) 34: 955-65
97. Li W, Wu X, Hu X, Wang T, Liang S, Duan Y, Jin F, Qin B. Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Science China Life Sciences.* (2017) 60: 1223-33
98. Liddle RA. Parkinson's Disease from the Gut. *Brain Research.* (2018) 1693: 201-6
99. Lill CM, Klein C. Epidemiologie und Ursachen der Parkinson-Erkrankung. *Der Nervenarzt.* (2017) 88: 345-55
100. Lin J-C, Lin C-S, Hsu C-W, Lin C-L, Kao C-H. Association Between Parkinson's Disease and Inflammatory Bowel Disease: a Nationwide Taiwanese Retrospective Cohort Study. *Inflammatory Bowel Diseases.* (2016) 22: 1049-55
101. Lin J. Too much short chain fatty acids cause neonatal necrotizing enterocolitis. *Medical Hypotheses.* (2004) 62: 291-3
102. Livesey G. Tolerance of low-digestible carbohydrates: a general view. *British Journal of Nutrition.* (2001) 85: 7-16
103. Löffler G. Kohlenhydrate, Lipide und Aminosäuren. *Biochemie & Pathobiochemie.* Eds:Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. Springer, Heidelberg (2007) p. 26
104. Lührs H, Gerke T, Muller JG, Melcher R, Schaubert J, Boxberge F, Scheppach W, Menzel T. Butyrate inhibits NF-kappaB activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* (2002) 37: 458-66
105. Luu M, Visekruna A. Short-chain fatty acids: Bacterial messengers modulating the immunometabolism of T cells. *European Journal of Immunology.* (2019) 49: 842–8
106. Ma X, Fan PX, Li LS, Qiao SY, Zhang GL, Li DF. Butyrate promotes the recovering of intestinal wound healing through its positive effect on the tight junctions. *Journal of Animal Science.* (2012) 90: 266–8
107. Ma Y, Hu M, Zhou L, Ling S, Li Y, Kong B, Huang P. Dietary fiber intake and risks of proximal and distal colon cancers: A meta-analysis. *Medicine.* (2018) 97: 1-8
108. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proceedings of the Nutrition Society.* (2003) 62: 67–72
109. Madara JL. Maintenance of the Macromolecular Barrier at Cell Extrusion Sites in Intestinal Epithelium: Physiological Rearrangement of Tight Junctions. *The Journal of Membrane Biology.* (1990) 116: 177-84

110. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host & Microbe*. (2018) 23: 705-15
111. Malcomson FC, Willis ND, McCallum I, Xie L, Ibero-Baraibar I, Leung WC, Kelly S, Bradburn DM, Belshaw NJ, Johnson IT, Mathers JC. Effects of supplementation with nondigestible carbohydrates on fecal calprotectin and on epigenetic regulation of SFRP1 expression in the large-bowel mucosa of healthy individuals. *The American Journal of Clinical Nutrition*. (2017) 105: 400-10
112. Manceau H, Chicha-Cattoir V, Puy H, Peoc'h K. Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. (2017) 55: 474-83
113. Mariadason JM, Kiliyas D, Catto-Smith A, Gibson PR. Effect of butyrate on paracellular permeability in rat distal colonic mucosa ex vivo. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. (1999) 14: 873-9
114. Max Rubner-Institut. Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht, Teil 2 : Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen. (2008) p. 95 [Retrieved from <https://www.openagrar.de/servlets/solr/find?condQuery=Nationale+Verzehrsstudie+II&version=4.5&start=11&fl=id&rows=1&origrows=20&XSL.Style=browse>]
115. Max Rubner-Institut. Nationale Verzehrsstudie II. Lebensmittelverzehr und Nährstoffzufuhr auf Basis von 24h-Recalls. (2013) pp. 9-10 [Retrieved from <https://www.openagrar.de/servlets/solr/find?condQuery=+Lebensmittelverzehr+und+N%C3%A4hrstoffzufuhr+auf+Basis+von+24h-Recalls.+&version=4.5&start=0&fl=id&rows=1&origrows=8&XSL.Style=browse>]
116. McOrist AL, Miller RB, Bird AR, Keogh JB, Noakes M, Topping DL, Conlon MA. Fecal butyrate levels vary widely among individuals but are usually increased by a diet high in resistant starch. *The Journal of Nutrition*. (2011) 141: 883-9
117. McRorie JW. Evidence-Based Approach to Fiber Supplements and Clinically Meaningful Health Benefits, Part 1: What to Look for and How to Recommend an Effective Fiber Therapy. *Nutrition Today*. (2015) 50: 82-9
118. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, Bisson J-Fo, Rougeot C, Pichelin M, Cazaubiel M, Cazaubiel J-M. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*. (2011) 105: 755-64
119. Montenarh M. Transkription und posttranskriptionelle Prozessierung der RNA. *Biochemie & Pathobiochemie*. Eds: Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. Springer, Heidelberg (2007) pp. 273-4
120. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biology*. (2012) 13: 1-18
121. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. (2016) 7: 189–200

122. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World Journal of Gastroenterology*. (2015) 21: 10609-20
123. Nair AT, Ramachandran V, Joghee NM, Antony S, Ramalingam G. Gut Microbiota Dysfunction as Reliable Non-invasive Early Diagnostic Biomarkers in the Pathophysiology of Parkinson's Disease: A Critical Review. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. (2018) 24: 30-42
124. Nielsen DSG, Jensen BB, Theil PK, Nielsen TS, Knudsen KEB, Purup S. Effect of butyrate and fermentation products on epithelial integrity in a mucus-secreting human colon cell line. *Journal of Functional Foods*. (2018) 40: 9-17
125. Nøhr MK, Egerod KL, Christiansen SH, Gille A, Offermanns S, Schwartz TW, Møller M. Expression of the short chain fatty acid receptor GPR41/FFAR3 in autonomic and somatic sensory ganglia. *Neuroscience*. (2015) 290: 126–37
126. Ordiz MI, May TD, Mihindikulasuriya K, Martin J, Crowley J, Tarr PI, Ryan K, Mortimer E, Gopalsamy G, Maleta K, Mitreva M, Young G, Manary MJ. The effect of dietary resistant starch type 2 on the microbiota and markers of gut inflammation in rural Malawi children. *Microbiome*. (2015) 3: 1-9
127. Othman RA, Moghadasian MH, Jones PJH. Cholesterol-lowering effects of oat beta-glucan. *Nutrition Reviews*. (2011) 69: 299-309
128. Patterson E, Cryan JF, Fitzgerald GF, Ross RP, Dinan TG, Stanton C. Gut microbiota, the pharmabiotics they produce and host health. *Proceedings of the Nutrition Society*. (2014) 73: 477-89
129. Peng L, He Z, Chen W, Holzman IR, Lin J. Effects of Butyrate on Intestinal Barrier Function in a Caco-2 Cell Monolayer Model of Intestinal Barrier. *Pediatric Research*. (2007) 61: 37–41
130. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, Fraser GE, Goldbourt U, Heitmann BL, Hallmans G, Knekt P, Liu S, Pietinen P, Spiegelman D, Stevens J, Virtamo J, Willett WC, Ascherio A. Dietary fiber and risk of coronary heart disease. *JAMA Internal Medicine*. (2004) 164: 370-6
131. Peter I, Dubinsky M, Bressman S, Park A, Lu C, Chen N, Wang A. Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and Incidence of Parkinson Disease Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Neurology*. (2018) 75: 939-46
132. Pfeiffer RF. Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease. *Current Treatment Options in Neurology*. (2018) 20: 1092-8480 (Print) 1534-3138 (Online)
133. Pietrucci D, Cerroni R, Unida V, Farcomeni A, Pierantozzi M, Mercuri NB, Biocca S, Stefani A, Desideri A. Dysbiosis of gut microbiota in a selected population of Parkinson's patients. *Parkinsonism & Related Disorders*. (2019): doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.06.003. [Epub ahead of print]
134. Plöger S, Stumpff F, Penner GB, Schulzke J-D, Gäbel G, Martens H, Shen Z, Günzel D, Aschenbach JR. Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. *Annals of the New York Academy of Sciences*. (2012) 1258: 52–9

135. Poly TN, Islam M, Yang H-C, Li Y-CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson's disease in the elderly population: a meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. (2019) 75: 99-108
136. Primec M, Micetic-Turk D, Langerholc T. Analysis of short-chain fatty acids in human feces: A scoping review. *Analytical Biochemistry*. (2017) 526: 9-21
137. Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, Stewart CS, Flint HJ. The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiology Letters*. (2002) 217: 133-9
138. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto J-M, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. (2010) 464: 59-65
139. Riederer P, Berg D, Casadei N, Cheng F, Classen J, Dresel C, Jost W, Kruger R, Muller T, Reichmann H, Riess O, Storch A, Strobel S, van Eimeren T, Volker HU, Winkler J, Winklhofer KF, Wullner U, Zunke F, Monoranu CM. Alpha-Synuclein in Parkinson's disease: causal or bystander? *Journal of Neural Transmission*. (2019) 126: 815-40
140. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F, Lazcano-Burciaga G. Lipid- and Glucose-Lowering Efficacy of Plantago Psyllium in Type II Diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*. (1998) 12: 273-8
141. Roediger WEW. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut*. (1980) 21: 793-8
142. Roediger WEW. Utilization of Nutrients by Isolated Epithelial Cells of the Rat Colon. *Gastroenterology*. (1982) 83: 424-9
143. Rolli-Derkinderen M, Leclair-Visonneau L, Bourreille A, Coron E, Neunlist M, Derkinderen P. Is Parkinson's disease a chronic low-grade inflammatory bowel disease? *Journal of Neurology*. (2019): doi: 10.1007/s00415-019-09321-0. [Epub ahead of print]
144. Rowe WA, Bayless TM. Colonic short-chain fatty acids: Fuel from the lumen? *Gastroenterology*. (1992) 103: 336-9
145. Roy CC, Kien CL, Bouthillier L, Levy E. Short-Chain Fatty Acids: Ready for Prime Time? *Nutrition in Clinical Practice*. (2006) 21: 351-66
146. Sajilata MG, Singhal RS, Kulkarni PR. Resistant Starch - A Review. *Comprehensive reviews in food science and food safety*. (2006) 5: 1-17
147. Samii A, Etmnan M, Wiens MO, Jafari S. NSAID Use and the Risk of Parkinson's Disease. *Drugs and Aging*. (2009) 26: 769-79
148. Schäffer E, Berg D. Neudefinition der Parkinson-Erkrankung. *Aktuelle Neurologie*. (2017) 44: 260-6

149. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*. (2017) 18: 435-50
150. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, Haapaniemi E, Kaakkola S, Eerola-Rautio J, Pohja M, Kinnunen E, Murros K, Auvinen P. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders*. (2015) 30: 350-8
151. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *Prometheus - LernAtlas der Anatomie - Kopf, Hals und Neuroanatomie*. Thieme, Stuttgart (2009) p. 116
152. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *Prometheus - LernAtlas der Anatomie - Innere Organe*. Thieme, Stuttgart (2009) pp. 216-7
153. Schwiertz A, Spiegel J, Dillmann U, Grundmann D, Bürmann J, Faßbender K, Schäfer K-H, Unger MM. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. (2018) 50: 104-7
154. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*. (2016) 14: 1-14
155. Shen D, Bai H, Li Z, Yu Y, Zhang H, Chen L. Positive effects of resistant starch supplementation on bowel function in healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. (2017) 68: 0963-7486 (Print) 1465-3478 (Online)
156. Sherwin E, Rea K, Dinan TG, Cryan JF. A gut (microbiome) feeling about the brain. *Current Opinion in Gastroenterology*. (2016) 32: 96–102
157. Shi Y, Chen Q, Huang Y, Ni L, Liu J, Jiang J, Li N. Function and clinical implications of short-chain fatty acids in patients with mixed refractory constipation. *Colorectal Disease*. (2016) 18: 803-10
158. Sian-Hülsmann J, Monoranu C, Strobel S, Riederer P. Lewy Bodies: A Spectator or Salient Killer? *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. (2015) 14: 947-55
159. Sipponen T, Kolho K-L. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. (2015) 50: 74-80
160. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Scientific journal*. (2013) 341: 569-73
161. Smits SA, Marcobal A, Higginbottom S, Sonnenburg JL, Kashyap PC. Individualized Responses of Gut Microbiota to Dietary Intervention Modeled in Humanized Mice. *mSystems*. (2016) 1: 1-6
162. Soret R, Chevalier J, De Coppet P, Poupeau G, Derkinderen P, Segain JP, Neunlist M. Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats. *Gastroenterology*. (2010) 138: 1772-82
163. Spielman LJ, Gibson DL, Klegeris A. Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases. *Neurochemistry International*. (2018) 120: 149–63

164. Stallmach A, Vehreschild M. Einleitung. Mikrobiom - Wissensstand und Perspektiven. Eds: Stallmach A, Vehreschild MJGT. De Gruyter, Berlin (2016) pp. 1-6
165. Stefano GB, Pilonis N, Ptacek R, Raboch J, Vnukova M, Kream RM. Gut, Microbiome, and Brain Regulatory Axis: Relevance to Neurodegenerative and Psychiatric Disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology*. (2018) 38: 1197-206
166. Stewart ML, Nikhanj SD, Timm DA, Thomas W, Slavin JL. Evaluation of the effect of four fibers on laxation, gastrointestinal tolerance and serum markers in healthy humans. *Annals of Nutrition and Metabolism*. (2010) 56: 91-8
167. Stojkowska I, Wagner BM, Morrison BE. Parkinson's disease and enhanced inflammatory response. *Experimental Biology and Medicine*. (2015) 240: 1387-95
168. Storey D, Lee A, Bornet F, Brouns F. Gastrointestinal responses following acute and medium term intake of retrograded resistant maltodextrins, classified as type 3 resistant starch. *European Journal of Clinical Nutrition*. (2007) 61: 1262-70
169. Streppel MT, Arends LR, van 't Veer P, Grobbee DE, Geleijnse JM. Dietary Fiber and Blood Pressure. *JAMA Internal Medicine*. (2005) 165: 150-6
170. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *The Journal of Physiology*. (2004) 558: 263-75
171. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cellular and Molecular Life Sciences*. (2013) 70: 631-59
172. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Advances in Immunology*. (2014) 121: 91-119
173. Tan J, McKenzie C, Vuillermin PJ, Goverse G, Vinuesa CG, Mebius RE, Macia L, Mackay CR. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Reports*. (2016) 15: 2809-24
174. Tanoue T, Atarashi K, Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. *Nature Reviews Immunology*. (2016) 16: 295-309
175. Thayer JF, Sternberg EM. Neural concomitants of immunity - Focus on the vagus nerve. *Neuroimage*. (2009) 47: 908-10
176. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Cade JE, Gale CP, Burley VJ. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. (2013) 347: 1-12
177. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. (2010) 25: 2649-53
178. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, Kahleova H. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Frontiers in Nutrition*. (2019) 6: 1-10

179. Topping DL, Clifton PM. Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides. *Physiological Reviews*. (2001) 81: 1031-64
180. Trachsel J, Briggs C, Gabler NK, Allen HK, Loving CL. Dietary Resistant Potato Starch Alters Intestinal Microbial Communities and Their Metabolites, and Markers of Immune Regulation and Barrier Function in Swine. *Frontiers in Immunology*. (2019) 10: 1-13
181. Twelves D, Perkins K, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. (2003) 18: 19-31
182. Überall MA, Müller-Schwefe GHH, Emrich O, Horlemann J, Längler K, Maurer S, Essner U. Gefahren und Risiken der standardisierten Ersetzung abbruchbedingt fehlender Messwerte in klinischen Analgetikastudien mittels LOCF. *MMW-Fortschritte der Medizin*. (2015) 157: 19-26
183. Unger MM, Spiegel J, Dillmann K-U, Grundmann D, Philippeit H, Burmann J, Faßbender K, Schwierz A, Schäfer K-H. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism and Related Disorders*. (2016) 32: 66-72
184. Venkataraman A, Sieber JR, Schmidt AW, Waldron C, Theis KR, Schmidt TM. Variable responses of human microbiomes to dietary supplementation with resistant starch. *Microbiome*. (2016) 4: 1-9
185. Villumsen M, Aznar S, Pakkenberg B, Jess T, Brudek T. Inflammatory bowel disease increases the risk of Parkinson's disease: a Danish nationwide cohort study 1977-2014. *Gut*. (2019) 68: 18-24
186. Vizcarra JA, Wilson-Perez HE, Espay AJ. The power in numbers: gut microbiota in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. (2015) 30: 296-8
187. Wahner A, Bronstein J, Bordelon YM, Ritz B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may protect against Parkinson disease. *Neurology*. (2007) 69: 1836-42
188. Wang H-B, Wang P-Y, Wang X, Wan Y-L, Liu Y-C. Butyrate Enhances Intestinal Epithelial Barrier Function via Up-Regulation of Tight Junction Protein Claudin-1 Transcription. *Digestive Diseases and Sciences*. (2012) 57: 3126-35
189. Wang H-X, Wang Y-P. Gut Microbiota-brain Axis. *Chinese Medical Journal*. (2016) 129: 2373-80
190. Wang J, Huang JH, Cheng YF, Yang GM. Banana resistant starch and its effects on constipation model mice. *Journal of Medical Food*. (2014) 17: 902-7
191. Weber D, Holler E. Interaktion zwischen Immunsystem und Mikrobiota. *Mikrobiom - Wissensstand und Perspektiven*. Eds: Stallmach A, Vehreschild MJGT. De Gruyter, Berlin (2016) pp. 219-31
192. Welsch U. *Lehrbuch Histologie*. Elsevier, München (2006) pp. 32-5

193. Willemsen LEM, Koetsier MA, van Deventer SJH, van Tol EAF. Short chain fatty acids stimulate epithelial mucin 2 expression through differential effects on prostaglandin E1 and E2 production by intestinal myofibroblasts. *Gut*. (2003) 52: 1442–7
194. Wilson ID, Nicholson JK. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. (2017) 179: 204-22
195. Yu Q-J, Yu S-Y, Zuo L-J, Lian T-H, Hu Y, Wang R-D, Piao Y-S, Guo P, Liu L, Jin Z, Li L-X, Chan P, Chen S-D, Wang X-M, Zhang W. Parkinson disease with constipation: clinical features and relevant factors. *Scientific Reports*. (2018) 8: 1-9

## 7. Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin
ACh	Acetylcholin
BDI	Beck Depressions Inventar
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BL	Baseline
bzw.	beziehungsweise
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement
ChAT	Cholinacetyltransferasen
CSS	Constipation Scoring System
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ENS	Enterische Nervensystem
FFAR	Free fatty acid receptor
ggf.	gegebenenfalls
GIT	Gastrointestinaltrakt
GPR	G-protein-coupled receptor
HDAC	Histon-Deacetylasen
IQR	Interquartilsabstand
ISAPP	International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics
K	Kontrollgruppe
LED	L-Dopa Äquivalenzdosis
LIMV	Lebensmittelinformations-Verordnung
LOCF	Last Observation Carried Forward
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MMST	Mini-Mental-Status-Test
mRNA	messenger ribonucleic acid
MUC	Muzine
n	Anzahl
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NF-κB	Nuclear factor kappa B
NMSQ	Non-motor Symptoms Questionnaire
NSAID	Nichtsteroidales Antirheumatikum
P	Parkinsongruppe
PNS	Periphere Nervensystem
PPI	Protonenpumpeninhibitor
REM	Rapid Eye Movement
RS	Resistente Stärke
SCFA	Short chain fatty acids
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TNF	Tumornekrosefaktor
T <sub>reg</sub>	Regulatorische T-Zellen
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
vgl.	vergleiche
vs.	versus
Wo	Wochen
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrale Nervensystem
ZO	Zonula occludens

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Ausbreitungsmuster der Inflammation und der $\alpha$ -Synuclein-Aggregate.....	7
Abbildung 4.1: Geschlechtsbezogene Altersverteilung innerhalb der Kontroll- und der Parkinsongruppe.....	32
Abbildung 4.2: Verteilung der UPDRS Punktzahl.....	33
Abbildung 4.3: L-Dopa Äquivalenzdosis der Parkinsonpatienten.....	36
Abbildung 4.4: Baseline Butyrat Konzentration im Vergleich Kontroll- vs. Parkinsongruppe.....	39
Abbildung 4.5: Veränderungen der individuellen mittleren Butyrat Konzentration der einzelnen Probanden.....	41
Abbildung 4.6: Baseline Calprotectin Konzentration im Vergleich Kontroll- vs. Parkinsongruppe.....	42
Abbildung 4.7: Gegenüberstellung der mittleren Calprotectin Konzentration der Kontroll- sowie der Parkinsongruppe vor Interventionsbeginn und nach acht Wochen.....	43
Abbildung 4.8: Häufigkeiten der Punktzahl im CSS der Kontroll- sowie der Parkinsongruppe vor Interventionsbeginn.....	44
Abbildung 4.9: Gegenüberstellung der CSS-Punktzahl der Kontroll- sowie der Parkinsongruppe vor Interventionsbeginn und nach acht Wochen .....	45
Abbildung 4.10: Verteilung der Antworten in Analogie zur CGI-I Befragung .....	46

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Übersicht der Fragebögen, die zu Beginn der Studie, nach vier sowie nach acht Wochen erhoben wurden.....	25
Tabelle 4.1: Geschlechterverteilung innerhalb der Kontroll- und der Parkinsongruppe.....	31
Tabelle 4.2: Auflistung der Erkrankungen und erfolgte Operationen am Gastrointestinaltrakt .....	35
Tabelle 4.3: Anzahl der vorliegenden Stuhlproben bzw. klinische Daten der Teilnehmer zu den jeweiligen Zeitpunkten.....	37
Tabelle 4.4: Zeitpunkt und Gründe für den Abbruch der Studie.....	38
Tabelle: 4.5: Median und Spannweite der Butyrat Konzentration vor Intervention und nach acht Wochen.....	40
Tabelle 4.6: Korrelationen zwischen der Gesamt-SCFA und der Calprotectin Konzentration sowie zwischen der Butyrat und der Calprotectin Konzentration vor Intervention und nach acht Wochen.....	48
Tabelle 4.7: Korrelationen zwischen der Gesamt-SCFA Konzentration und der CSS-Punktzahl sowie zwischen der Butyrat Konzentration und der CSS-Punktzahl vor Intervention und nach acht Wochen.....	49

## 10. Publikation

- 11 / 2016 Unger MM, Spiegel J, Dillmann K-U, Grundmann D, Philippeit H, Burmann J, Faßbender K, Schwiertz A, Schäfer K-H. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism and Related Disorders*. 32: 66-72

## 11. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Faßbender für die Möglichkeit, diese Doktorarbeit in seiner Klinik durchführen zu können.

Mein besonderer und herzlicher Dank gilt meinem Studienbetreuer Herrn PD Dr. med. Unger für die außerordentliche Unterstützung über die gesamte Dauer der Studie, der stetigen Erreichbarkeit bei Fragen und den hilfreichen Kommentaren beim stets zeitnahen Korrekturlesen.

Dem MVZ Institut für Mikroökologie GmbH möchte ich für die Analyse der Stuhlproben und die gute Kooperation danken.

Auch Frau Dipl.-Stat. Wagenpfeil, aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik, möchte ich meinen Dank aussprechen für die Geduld und die erhellenden Momente bei der statistischen Beratung.

Großen Dank gebührt ebenfalls der Michael J. Fox Foundation für die Mitfinanzierung dieser Studie.

Ich bedanke mich herzlich bei allen Probanden, die durch ihre Teilnahme diese Studie möglich gemacht haben.

Grenzenloser Dank für unerschöpfliche Geduld beim Zuhören und kluge Gedankenaustausche gilt meinen Eltern Dr. Wolfgang und Claudia Philippeit und meinen Geschwistern Pascal und Dr. Nora Philippeit.

## 12. Anhang

### 12.1. Datentabellen

#### 12.1.1. Tabelle 1a: Epidemiologische und klinische Daten

	Parkinsongruppe	Kontrollgruppe
Anzahl der Probanden	n = 32	n = 30
Studienabbruch nach Interventionsbeginn	- Krankenhausaufenthalt aufgrund Verschlechterung des Allgemeinzustandes (n=1) - Gastrointestinale Beschwerden (n=4)	- Akuter Krankheitsfall in der Familie (n=1) - Ausbleibende Besserung der Obstipation (n=1)
Anzahl 4-Wochen Daten	Stuhlprobe: n = 28 Klinische Daten: n= 28	Stuhlprobe: n = 27 Klinische Daten: n=29
Anzahl 8-Wochen Daten	Stuhlprobe: n = 26 Klinische Daten: n= 26	Stuhlprobe: n = 28 Klinische Daten: n= 27
Alter (Median, [Spannweite])	64,5 [42-84]	61,5 [40-76]
Geschlecht (m/f)	18 / 14	12 / 18
Ernährungsgewohnheiten	Mischkost: n = 29 Vegetarier: n = 2 Pescetarier: n= 1	Mischkost: n = 27 Vegetarier: n = 2 Pescetarier: n = 1
Raucher	2 von 32	3 von 30
Alkoholkonsum	n = 16 $\geq 1x$ / Woche n = 16 $\leq 1x$ / Monat	n = 17 $\geq 1x$ / Woche n = 12 $\leq 1x$ / Monat (1x Angabe verweigert)
Krankheitsdauer in Monaten (Median, [Spannweite])	111 [7-288]	nicht verfügbar
Appendektomie	15 von 32	7 von 30
UPDRS I, II, III Gesamtpunktzahl im ON-Stadium (Median, [Spannweite])	35 [4-74]	1 [0-7]
MMST (Median, [Spannweite])	29 [23-30]	30 [28-30]

### 12.1.2. Tabelle 1b: Allgemeine Medikation

	Parkinsongruppe	Kontrollgruppe
Anzahl der Probanden	n = 32	n = 30
LED Tagesdosis in mg (Median, [Spannweite])	752 [100-1343]	nicht verfügbar
Prokinetika	4 von 32	0 von 32
NSAID b.B.	0 von 32	2 von 30
Protonenpumpenhemmer	14 von 32	4 von 32
Laxantien	3 (2 b.B.) von 32	0 von 30

### 12.1.3. Tabelle 2: Klinische Werte vor und nach Intervention

	Parkinsongruppe		Kontrollgruppe	
	Vor Intervention	Nach Intervention	Vor Intervention	Nach Intervention
<b>CSS Fragebogen</b>				
Mittelwert ± SD	4,9 ± 4.3	3,8 ± 3.5	1.6 ± 2.8	1.2 ± 1.9
Median [Spannweite]	5 [0-14]	3.5 [0-15]	1 [0-11]	0 [0-8]
	p 0,257		p 0,125	
<b>NMSQ Fragebogen</b>				
Mittelwert ± SD	11,0 ± 4.6	8.0 ± 4.1	3.7 ± 2.6	3.5 ± 2.9
Median [Spannweite]	10.5 [3-20]	7.5 [2-18]	3 [0-9]	3 [0-10]
	<b><u>p 0.001</u></b>		p 0.774	
<b>BDI Fragebogen</b>				
Mittelwert ± SD	7.4 ± 5.6	4.0 ± 2.9	3.1 ± 3.2	2.9 ± 4.1
Median [Spannweite]	6.5 [2-25]	3 [0-12]	2 [0-14]	2 [0-20]
	<b><u>p 0.001</u></b>		p 0.202	

Um die Werte vor und nach Interventionsphase innerhalb der Gruppen zu vergleichen, wurde der Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben angewendet. Die Datenerhebung des CSS wurde vor Intervention, nach 4 Wochen und nach 8 Wochen durchgeführt. Im Falle von fehlenden 8-Wochen Daten, von denen zum 4-Wochen Zeitpunkt Daten vorlagen, wurde die Last-Observation-Carried-Forward (LOCF) Methode angewendet. Statistisch signifikante Werte sind unterstrichen und in „fett“ formatiert.

**12.1.4. Tabelle 3: Fäkale Calprotectin Konzentration vor und nach Intervention**

	Parkinsongruppe		Kontrollgruppe	
	Vor Intervention	Nach Intervention	Vor Intervention	Nach Intervention
<b>Calprotectin (µg/g)</b>				
Mittelwert ± SD	80.6 ± 77.9	66.3 ± 89.2	25.9 ± 14.3	28.4 ± 27.5
Median [Spannweite]	56.8 [19-327]	20.5 [19-407]	19 [19-69]	19 [19-155]
	<b>p 0.023</b>		p 1.000	

Um die Werte vor und nach Interventionsphase innerhalb der Gruppen zu vergleichen, wurde der Vorzeichentest bei verbundenen Stichproben angewendet. Die Datenerhebung wurde vor Intervention, nach 4 Wochen und nach 8 Wochen durchgeführt. Im Falle von fehlenden 8-Wochen Daten, von denen zum 4-Wochen Zeitpunkt Daten vorlagen, wurde die Last-Observation-Carried-Forward (LOCF) Methode angewendet. Statistisch signifikante Werte sind unterstrichen und in „fett“ formatiert.

**12.1.5. Tabelle 4: Kurzkettige Fettsäuren (SCFA) Konzentration vor und nach Intervention**

	Parkinsongruppe		Kontrollgruppe	
	Vor Intervention	Nach Intervention	Vor Intervention	Nach Intervention
<b>Butyrat</b> (mmol/g) Mittelwert ± SD Median [Spannweite]	0.32 ± 0.25 0.24 [0.00-1.00]	0.48 ± 0.51 0.25 [0.01-1.92]	0.59 ± 0.52 0.46 [0.04-2.10]	0.54 ± 0.55 0.32 [0.07-2.45]
	<b>p 0,029</b>		p 0,223	
<b>Butyrat</b> (%) Mittelwert ± SD Median [Spannweite]	10.2 ± 4.6 10.5 [0.9-22.2]	11.5 ± 5.2 11.3 [0.9-21.4]	12.8 ± 5.2 12.8 [4.5-21.1]	11.4 ± 4.0 11.2 [4.8-22.5]
	<b>p 0,026</b>		p 0,260	
<b>Acetat</b> (mmol/g) Mittelwert ± SD Median [Spannweite]	1,80 ± 1,13 1,39 [0,15-4,91]	2,20 ± 1,57 1,80 [0,23-6,55]	2,63 ± 1,69 1,99 [0,57-6,78]	2,76 ± 1,89 2,04 [0,38-9,54]
	p 0,165		p 0,891	
<b>Propionat</b> (mmol/g) Mittelwert ± SD Median [Spannweite]	0,52 ± 0,43 0,36 [0,03-1,74]	0,65 ± 0,57 0,55 [0,06-2,22]	0,58 ± 0,38 0,48 [0,08-1,50]	0,61 ± 0,44 0,49 [0,12-2,16]
	p 0,145		p 0,785	
<b>Valerat</b> (mmol/g) Mittelwert ± SD Median [Spannweite]	0,09 ± 0,07 0,07 [0,01-0,29]	0,07 ± 0,04 0,07 [0,02-0,18]	0,08 ± 0,06 0,06 [0,02-0,26]	0,08 ± 0,05 0,07 [0,02-0,20]
	p 0,647		p 0,703	
<b>Isobutyrat</b> (mmol/g) Mittelwert ± SD Median [Spannweite]	0,06 ± 0,06 0,05 [0,01-0,26]	0,05 ± 0,03 0,05 [0,01-0,15]	0,06 ± 0,04 0,05 [0,02-0,19]	0,06 ± 0,04 0,05 [0,02-0,16]
	p 0,829		p 0,715	

**Fortsetzung: Tabelle 4: Kurzkettige Fettsäuren (SCFA) Konzentration vor und nach Intervention**

<b>Isovalerat</b> (mmol/g) Mittelwert ± SD Median [Spannweite]	0,06 ± 0,06	0,05 ± 0,05	0,07 ± 0,05	0,06 ± 0,05
	0,04 [0,00-0,18]	0,04 [0,00-0,19]	0,06 [0,00-0,20]	0,04 [0,00-0,22]
	p 0,461		p 0,584	
<b>Gesamt-SCFA</b> (mmol/g) Mittelwert ± SD Median [Spannweite]	2,85 ± 1,91	3,51 ± 2,69	4,00 ± 2,59	4,11 ± 2,89
	2,08 [0,21-8,02]	2,72 [0,41-10,58]	3,17 [0,76-10,50]	2,96 [0,64-14,64]
	p 0,142		p 0,973	

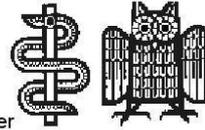
Um die Werte vor und nach Interventionsphase innerhalb der Gruppen zu vergleichen, wurde der Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben angewendet. Die Datenerhebung wurde vor Intervention, nach 4 Wochen und nach 8 Wochen durchgeführt. Im Falle von fehlenden 8-Wochen Daten, von denen zum 4-Wochen Zeitpunkt Daten vorlagen, wurde die Last-Observation-Carried-Forward (LOCF) Methode angewendet. Statistisch signifikante Werte sind unterstrichen und in „fett“ formatiert.

## 12.2. Probandenaufklärung und Einwilligungserklärung

### UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Neurologische Klinik

Direktor:  
Prof. Dr. med. K. Faßbender



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

Homburg, den 04.08.2015

Neurologische Klinik

☎ 06841 / 16 - 2 41 00 (Pforte)

Dr. med. Marcus Unger

\* marcus.unger@uks.eu

#### Probandeninformation zur Studie

#### **Einfluss resistenter Stärke auf 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 und Sie um Ihre Teilnahme

[ ] als Parkinson Patient(in)

[ ] als Kontrollperson

bitten.

#### **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 Gewebeprobe 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 wird untersucht, ob sich durch die Einnahme resistenter Stärke (als Nahrungsergänzungsmittel) über 8 Wochen die Zusammensetzung der Darmbakterien, die Anteile kurzkettiger Fettsäuren im Stuhl und die Stuhlgewohnheiten ändern.

Resistente Stärke kommt unter anderem in Vollkomprodukten und Gemüse vor. Kennzeichnend für resistente Stärke ist, dass sie unverdaut vom Dünndarm in den Dickdarm gelangt, also vom Körper nicht wie andere Nahrungsbestandteile zerlegt und aufgenommen wird. Im Dickdarm kann resistente Stärke von bestimmten Bakterien abgebaut werden. Als Stoffwechselprodukte entstehen dabei unter anderem kurzkettige Fettsäuren. Kurzkettige Fettsäuren, können über unterschiedliche Mechanismen die Bewegungen des Dickdarms steigern und haben so Einfluss auf die Stuhlgewohnheiten. Außerdem werden weitere positive Effekte kurzkettiger Fettsäuren auf die Darmschleimhaut diskutiert. Die Darmschleimhaut stellt im intakten Zustand eine wichtige Barriere gegenüber Krankheitserregern und Schadstoffen dar. Es gibt Hinweise, dass diese Barriere bei der Parkinson Erkrankung gestört sein könnte.

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, werden Sie gebeten, über einen Zeitraum von 8 Wochen zweimal täglich ein frei verkäufliches Nahrungsergänzungsmittel einzunehmen, welches resistente Stärke enthält. Die resistente Stärke liegt als Pulver vor, wird in einem Glas Wasser aufgelöst und dann getrunken. Im Rahmen der Studie wird Ihnen das Präparat für die Dauer der Studie kostenlos zur Verfügung gestellt.

Um den Effekt der Einnahme resistenter Stärke auf die mikrobielle Besiedelung des Darms und die Anteile kurzkettiger Fettsäuren im Stuhl beurteilen zu können, werden Sie gebeten zwei Stuhlproben (jeweils ca. 5 g Stuhl) abzugeben bevor Sie mit der achtwöchigen Einnahme resistenter Stärke beginnen, zwei Stuhlproben nach einer vierwöchigen Einnahme resistenter Stärke und zwei weitere Stuhlproben nach einer achtwöchigen Einnahme resistenter Stärke. 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 Einnahme resistenter Stärke auf die Stuhlgewohnheiten sowie weitere Veränderungen (z.B. Wohlbefinden) zu erfassen, werden Sie gebeten bevor Sie mit der achtwöchigen Einnahme der resistenten Stärke beginnen sowie jeweils nach vier 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 Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt eine Ballaststoffzufuhr von mindestens 30 g pro Tag. Selbst dieser angegeben Mindestwert wird im Allgemeinen nicht erreicht. Im Rahmen der Studie erfolgte eine zusätzliche Einnahme von 10 g resistenter Stärke am Tag. Diese Erhöhung der Ballaststoffzufuhr liegt damit im Rahmen der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung. Es ist nicht mit gesundheitsschädigenden Auswirkungen durch die Einnahme resistenter Stärke zu rechnen. Die in der Studie eingesetzte resistente Stärke (retrogradierte Stärke, RS3) ist sehr gut verträglich. Diese Form der resistenten Stärke entsteht beispielsweise auch wenn man Nahrungsmittel die viel Stärke enthalten (z.B. Kartoffeln oder Nudeln) kocht und dann erkalten lässt. Selbst harmlose Nebenwirkungen, die sonst unter einer ballaststoffreichen Ernährung gelegentlich auftreten können (z.B. Blähungen oder leichte Bauchkrämpfe) treten unter der Einnahme resistenter Stärke selten auf.

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 Probandenversicherung versichert. Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der Studie Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer

**Allianz Versicherungs-AG, München, Versicherungsscheinnummer: AS-9100160962**

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Arzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Arzt. Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern. Während der Dauer der klinischen Prüfung dürfen Sie sich einer anderen medizinischen Behandlung – außer in Notfällen – nur nach vorheriger Rücksprache mit dem Prüfarzt unterziehen. Von einer erfolgten Notfallbehandlung müssen Sie den Prüfarzt unverzüglich unterrichten.

Darüber hinaus sind Sie als Studienteilnehmer über eine Wegeunfallversicherung versichert.

**Versicherer: CHUBB INSURANCE Company of Europe SE**

**XXX**

**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 Schlüsseliste 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



Dr. Marcus Unger

Einwilligungserklärung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie

**Einfluss resistenter Stärke auf 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

## 12.3. Anamnesebogen

### UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Neurologische Klinik

Direktor:  
Prof. Dr. med. K. Faßbender



#### STUDIE:

Einfluss resistenter Stärke  
auf 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 [ ]

Probanden ID:

**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?



# 12.4. Probandentagebuch

Name:

## Probandentagebuch

Bitte erst NACH dem Versand der ersten beiden Stuhlproben mit der Einnahme von Symbiolntest® beginnen!

Tag	Datum	Einnahme Symbiolntest®		Stuhlgang		Bemerkung
		Morgens	Abends	Nein	Ja	
1.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
14.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
15.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
17.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
18.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Tag	Datum	Einnahme Symbiolntest®		Stuhlgang		Bemerkung
		Morgens	Abends	Nein	Ja	
38.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
39.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
40.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
41.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
42.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
43.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
44.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
45.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
46.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
47.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
48.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
49.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
50.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Denken Sie nun bitte an das Versenden der 2 Stuhlproben

versendet am:

51.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
52.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
53.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
54.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
55.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
56.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Tag	Datum	Einnahme Symbiolntest®		Stuhlgang		Bemerkung
		Morgens	Abends	Nein	Ja	
19.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
20.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
21.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
22.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
23.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
24.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
25.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
26.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
27.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
28.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Denken Sie nun bitte an das Versenden der 2 Stuhlproben

versendet am:

29.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
30.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
31.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
32.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
33.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
34.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
35.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
36.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
37.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

## 12.5. Fragebögen

### 12.5.1. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (I-III) (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 | Hilflos.   | 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 | Hilflos.   | 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 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*

	G	RH	LH	RF	LF
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*

	R	L
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 Fehlt.	0	0	0	0	0
1 Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.	1	1	1	1	1
2 Leicht bis mäßig.	2	2	2	2	2
3 Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.	3	3	3	3	3
4 Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.	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*

	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

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

Patienten-ID

### 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 |

## 12.5.2. 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 \_\_\_\_\_

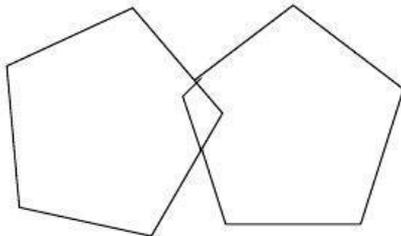
			Punkte		
<b>I. Orientierung</b>  <b>Zeit</b> (z.B. Welchen Tag haben wir heute?)  <b>Ort</b> (z.B. Wo sind wir jetzt?)	(1)	Datum	1	0	
	(2)	Jahr	1	0	
	(3)	Jahreszeit	1	0	
	(4)	Wochentag	1	0	
	(5)	Monat	1	0	
	(6)	Bundesland	1	0	
	(7)	Landkreis/Stadt	1	0	
	(8)	Stadt/Stadtteil	1	0	
	(9)	Klinik/Praxis/Pflegeheim	1	0	
	(10)	Station/Stockwerk	1	0	
Summe (max. 10):					
<b>II. Merkfähigkeit</b> (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):				
<b>III. Aufmerksamkeit und Rechenfertigkeit</b>  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):				
<b>IV. Erinnerungsfähigkeit</b>  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):				

Quelle: Arbeitsgruppe Psychogeriatric, ZI Mannheim, J 5,68159 Mannheim

<b>V. Sprache</b>					
Was ist das? (Der Untersucher zeigt zwei Gegenstände und fordert die Testperson auf diese zu benennen)	(22)	Armbanduhr	1 0		
	(23)	Bleistift	1 0		
	Sprechen Sie nach: (Der Untersucher fordert die Testperson auf, nachzusprechen)		(24)	„Sie leiht ihm kein Geld mehr“ (max. 3 Wdh.)	1 0
	Kommandos befolgen		(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

### 12.5.3. Constipation Scoring System (CSS)

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)

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

Total Score: \_\_\_\_\_ (Minimum Score = 0; Maximum Score = 30)

#### 12.5.4. Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ)

	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.		

## 12.5.5. Beck Depressions Inventar (BDI)

### 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 schieflieft.

**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.

\_\_\_     \_\_\_ Summenwert

## 12.5.6. Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I)

(bezogen auf die Stuhlgewohnheiten / Obstipation)

<b>nach 4 Wochen</b>	<b>nach 8 Wochen</b>
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

## 12.6. Inhaltsstoffe Symbio Intest®

Quelle: Symbio Pharm GmbH, <https://www.symbiopharm.de/de/produkte/symbio-intestr.html>, Zugriff am 31.07.2019

PZN: <b>03647989</b>	Datum: 08.11.2017
Produktname: <b>SymbioIntest – 30 Beutel</b>	Name und Anschrift des Unternehmens: <b>SymbioPharm GmbH</b> Auf den Lüppen 10, 35745 Herborn

### Verkehrsbezeichnung:

Ballaststoffhaltiges Nahrungsergänzungsmittel mit resistenter Stärke, Zucker, Süßungsmittel und Biotin zur Aufrechterhaltung einer normalen Darmschleimhaut.

### Zutaten:

Resistente Stärke, Isomaltulose\*, Glucomannan (enthält Sulphite), Trennmittel Siliciumdioxid, Süßungsmittel Steviolglycoside, Biotin

\*Isomaltulose ist eine Glukose- und Fruktosequelle

SymbioIntest ist frei von Laktose und Gluten.

Nährwertangaben	Pro 100 g	1 Stick = 10 g
Energie	1.428,0 kJ / 339,0 kcal	142,8 kJ / 33,9 kcal
Fett	0,3 g	0,03 g
davon gesättigte Fettsäuren	< 0,3 g	< 0,03 g
Kohlenhydrate	73,2 g	7,3 g
davon Zucker	25,6 g	2,6 g
Eiweiß	0,3 g	0,03 g
Salz	0,03 g	0,003 g
<b>Vitamine</b>		
Biotin	600,0 µg	60,0 µg (120 %*)
<b>Sonstiges</b>		
Resistente Stärke	50,0 g	5,0 g

\*Prozent der Referenzmenge für die tägliche Zufuhr laut LMIV (Lebensmittelinformationsverordnung)

**Nettofüllmenge:** 30 Sticks mit je 10 g = 300 g

### Verzehrempfehlung:

Täglich den Inhalt eines Beutels (10 g) SymbioIntest in ein Glas Wasser ohne Kohlensäure einrühren und zu der Hauptmahlzeit trinken.

### Hinweise:

Die täglich empfohlene Verzehrmenge beträgt 1-2 Beutel und sollte nicht überschritten werden. Nahrungsergänzungsmittel sollten nicht als Ersatz für eine ausgewogene und abwechslungsreiche Ernährung verwendet werden. Das Produkt ist außerhalb der Reichweite von Kindern zu lagern.

### Aufbewahrungshinweise:

SymbioIntest sollte bei Raumtemperatur gelagert werden. Bitte beachten Sie das Mindesthaltbarkeitsdatum (Monat/Jahr) auf der Packung.

## **13. Lebenslauf**