

Aus dem Clinical Research Center am
Experimental & Clinical Research Center (ECRC)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Charakterisierung des Energiestoffwechsels
bei neurologischen Erkrankungen

Vergleichende Untersuchungen an Patienten mit
Multipler Sklerose und Spinocerebellärer Ataxie Typ 1

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Anja Mähler
aus Gera

Datum der Promotion: 04.09.2015

1. Inhaltsverzeichnis	2
2. Zusammenfassung der Publikationspromotion	
2.1 Abstract, deutsch	3
2.2 Abstract, englisch	4
2.3 Einleitung	6
2.4 Methoden	7
2.5 Ergebnisse	9
2.6 Diskussion	12
2.7 Literaturverzeichnis	16
3. Anteilserklärung	18
4. Eidesstattliche Versicherung	19
5. Ausgewählte Publikationen	20
5.1 <i>Is metabolic flexibility altered in multiple sclerosis patients?</i>	20
5.2 <i>Metabolic response to epigallocatechin-3-gallate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial</i>	30
5.3 <i>Increased catabolic state in spinocerebellar ataxia type 1 patients</i>	40
6. Lebenslauf	48
7. Publikationsliste	
7.1 Originalarbeiten	49
7.2 Übersichtsartikel	50
7.3 Kongress-Abstracts	50
8. Danksagung	53

2. Zusammenfassung der Publikationspromotion

2.1 Abstract, deutsch

Neurologische Erkrankungen können zu strukturellen und funktionellen Veränderungen von motorischen, sensorischen und vegetativen Neuronen führen. Über die Auswirkungen einer autonomen Dysfunktion auf den Energiestoffwechsel von neurologischen Patienten und mögliche Vorteile diätetischer Interventionen ist derzeit wenig bekannt. Deshalb soll in dieser Arbeit der Energiestoffwechsel bei einer zentralen und einer spinocerebellären neurodegenerativen Erkrankung modellhaft charakterisiert werden.

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Zahlreiche Betroffene leiden unter einem subjektiven Mangel körperlicher und mentaler Energie (Fatigue), der ihre Leistungsfähigkeit und aktive Teilnahme am sozialen Leben deutlich beeinträchtigt. Von Grüntee-Extrakten ist bekannt, dass sie den Energiestoffwechsel gesunder Probanden in Ruhe und während körperlicher Aktivität verbessern. Spinocerebelläre Ataxie Typ 1 (SCA1) ist eine seltene, erblich bedingte neurodegenerative Erkrankung. Bei der klinischen Beobachtung von Personen mit SCA1 (PSCA1) fällt häufig ein nachteiliger Gewichtsverlust im Verlauf der Erkrankung auf.

Daher sollten folgende Hypothesen geprüft werden: a) systemischer und lokaler Energiestoffwechsel von Personen mit MS (PMS) sind gestört und beeinträchtigen die Leistungsfähigkeit während körperlicher Aktivität; b) ein Grüntee-Extrakt reich an Epigallocatechin-3-Gallat (EGCG) verbessert den Energiestoffwechsel in PMS; c) in PSCA1 liegt eine durch verminderte Energieaufnahme oder erhöhten Energieumsatz hervorgerufene, negative Energiebilanz vor, die den häufig beobachteten Gewichtsverlust teilweise erklärt.

In zwei Pilotstudien wurde der Energiestoffwechsel in Ruhe und während körperlicher Aktivität von 16 PMS bzw. 10 PSCA1 im Vergleich zu jeweils alters-, geschlechts-, und anthropometrisch-angepassten, gesunden Kontrollen charakterisiert. Im Rahmen einer doppelblinden, randomisierten, cross-over Studie nahmen 18 PMS über drei Monate 600 mg EGCG/d und Placebo ein.

Bei PMS war in Ruhe, nach 12h Nahrungskarenz sowie nach einem Glucose-Trunk, die systemische Lipidoxidation im Vergleich zu Kontrollen vermindert. Die

Lipidmobilisation war im abdominal subkutanen Fettgewebe gesteigert. Während moderater körperlicher Aktivität deuteten der systemische Energieumsatz und die Substratoxidation auf eine verminderte Leistungsfähigkeit der PMS hin. Interessanterweise führte die Einnahme von EGCG insbesondere bei Männern mit MS zu einer Harmonisierung dieser Befunde auf das Kontroll-Niveau. Bei PSCA1 vs. Kontrollen waren der Ruhe-Nüchtern-Umsatz um 22 % und die Lipidoxidation um 28 % erhöht.

Zusammengefasst zeigten sich auch in gering bis moderat fortgeschrittenen Stadien der hier untersuchten neurologischen Erkrankungen deutliche Veränderungen des Energiestoffwechsels im Vergleich zu Gesunden. Die positive Wirkung von EGCG auf den Energiestoffwechsel während körperlicher Aktivität könnten PMS im Alltag ebenso durch das Trinken von grünem Tee erzielen. Bei PSCA1 scheint eine regelmäßige Kontrolle von Körpergewicht und Körperzusammensetzung aufgrund ihrer katabolen Stoffwechsellage sinnvoll, besonders im Hinblick auf ihren erhöhten Energieverbrauch während körperlicher Aktivität (Gehen).

2.2 Abstract, englisch

Neurological diseases can lead to structural and functional changes in motoric, sensory and vegetative neurons. However, little is known how autonomic dysfunction affects energy metabolism in neurological patients and if they could benefit from dietary interventions. Therefore, we characterized energy metabolism in a central and a spinocerebellar neurodegenerative disease.

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune inflammatory disorder of the central nervous system. The commonly experienced subjective lack of physical and mental energy (fatigue) in persons with MS (PMS) has a negative impact on their physical activity level as well as their social life. Green tea extracts are known to improve energy metabolism at rest and during exercise in healthy subjects. Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) is a rare hereditary neurodegenerative disease. Within the disease course, clinicians often observe a detrimental weight loss in persons with SCA1 (PSCA1).

Thus, we tested the hypotheses that: a) systemic and local energy metabolism in PMS are impaired which affects working efficiency during physical activity, b) a green tea extract rich in epigallocatechin-3-gallate (EGCG) improves energy metabolism in PMS, and c) PSCA1 present a negative energy balance, either caused by decreased

energy intake or increased energy expenditure, partly explaining the often observed weight loss.

We characterized resting and physical activity energy metabolism of 16 PMS and 10 PSCA1 compared to healthy controls matched for age, sex, and body composition. In a randomized, double-blind, cross-over trial, 18 PMS took 600 mg EGCG/d and placebo for three months.

At rest, both after a 12h overnight fast and an oral glucose load, systemic lipid oxidation was decreased while adipose tissue lipid mobilization was increased in PMS vs. controls. During moderate physical activity, systemic energy expenditure and substrate oxidation indicated a decreased working efficiency in PMS vs. controls. Interestingly, intake of EGCG vs. placebo ameliorated these findings, especially in men with MS. PSCA1 presented with 22% and 28% higher resting energy expenditure and lipid oxidation rate, respectively, compared to closely-matched healthy controls.

Taken together, energy metabolism was considerably altered in mild to moderate stages of MS and SCA1 compared with healthy controls. By drinking green tea on a regular basis, PMS could benefit from the effects of EGCG on physical activity energy metabolism in everyday life. Owing to the increased catabolic state in PSCA1, it seems useful to monitor body weight and body composition regularly, particularly because of their increased energy expenditure during physical activity (walking).

2.3 Einleitung

Neurologische Erkrankungen können zu strukturellen und funktionellen Veränderungen von motorischen, sensorischen und vegetativen Neuronen führen. Inwiefern sich eine autonome Dysfunktion auf den Energiestoffwechsel neurologischer Patienten auswirkt und ob dies möglicherweise mit diätetischen Interventionen positiv beeinflusst werden könnte, wurde bisher allerdings kaum beschrieben.

MS ist die häufigste nicht-traumatische, neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters in westlichen Ländern. Verlauf und Ausprägung der Erkrankung sind sehr variabel. Der irreversible Verlust von Myelinscheiden und die axonale Schädigung können zu einer Vielzahl von Symptomen führen, wie z.B. Muskelschwäche, mangelnde körperliche Belastbarkeit, Gang- und Gleichgewichtsstörungen (1). Inzwischen gibt es Hinweise auf eine zentrale (2) und periphere (3) mitochondriale Dysfunktion bei MS, die die Regulation des Energiestoffwechsels systemisch und lokal beeinflussen könnte. Daher charakterisierten wir in einer kontrollierten Pilotstudie den Energiestoffwechsel von PMS in Ruhe und während körperlicher Aktivität. Das entsprechende Studienprotokoll hatten wir zuvor für Personen mit Muskeldystrophie entwickelt (4). Abgeleitet von diesen Befunden prüften wir in einer doppelblinden, randomisierten, cross-over Studie, ob ein standardisierter Grüntee-Extrakt reich an EGCG bei PMS die postprandiale Lipidoxidation steigert und folglich die Leistungsfähigkeit während moderater körperlicher Aktivität verbessert. Dies wurde zuvor für gesunde adipöse Männer gezeigt (5).

Vergleichend untersuchten wir Veränderungen des Energiestoffwechsels in gering bis moderat fortgeschrittenen Stadien einer spinocerebellären, neurodegenerativen Erkrankung. Die SCA1 ist sehr selten und wird autosomal-dominant vererbt. Sie gehört zu den sogenannten Polyglutamin-Erkrankungen, bei der eine instabile CAG-repeat Extensionsmutation dazu führt, dass das Protein Ataxin-1 einen verlängerten Polyglutamin-Schwanz aufweist. Das mutierte Protein bildet bevorzugt Aggregate in den Purkinje Zellen des Kleinhirns und Neuronen des Hirnstamms (6). Der resultierende progressive Untergang dieser Neuronen führt zu Störungen der Bewegungskoordination (Gangataxie), verwaschener Sprache, Dysphagie und Spastizität sowie kognitiven Einschränkungen im fortgeschrittenen Stadium (7). Aufgrund des häufig in der Klinik beobachteten, überproportionalen Gewichtsverlustes im Verlauf der Erkrankung, der in

der Literatur jedoch nur selten beschrieben wurde (8;9), untersuchten wir die Energiebalance (Energieaufnahme vs. Energieumsatz) von PSCA1 im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

In der vorliegenden Arbeit soll der Energiestoffwechsel modellhaft in frühen Erkrankungsstadien einer zentralen und einer spinocerebellären neurodegenerativen Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollen charakterisiert sowie potentiell negativen Veränderungen mit einer einfachen diätetischen Intervention entgegengewirkt werden.

2.4 Methoden

Studienteilnehmer: Es wurden zwei Pilotstudien mit 16 PMS bzw. 10 PSCA1 (Studien I und III) und jeweils geeigneten Kontrollen mit angepasstem Alter, Geschlecht und Body Mass Index sowie eine doppelblinde, randomisierte, cross-over Studie mit 18 PMS (Studie II) durchgeführt. Für diese Studie wurde ein Großteil der Teilnehmer der Pilotstudie erneut rekrutiert. Die Rekrutierung der PMS und PSCA1 erfolgte über die entsprechenden Hochschulambulanzen der Charité. Die Studien wurden durch die Ethikkommission der Charité bewilligt (I: EA1/147/10; II: EA1/035/11; III: EA1/252/11) und alle Studienteilnehmer gaben nach Aufklärung über Zweck und Risiken der Untersuchungen ihr schriftliches Einverständnis. Studie II war bei ClinicalTrials.gov unter der Nummer NCT01417312 registriert.

Studienprotokolle: Die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen erfolgten basal (nach 12h Nahrungskarenz) und postprandial (Studie I: Glucose-Trunk mit 75 g Glucose, Studie II: standardisierte Testmahlzeit) in Ruhe und während körperlicher Aktivität (auf Fahrradergometer bei 0,5 Watt/kg Körpergewicht). PMS der Studie II wurden in randomisierter Reihenfolge jeweils nach dreimonatiger Einnahme von 600 mg/d EGCG und Placebo untersucht.

Anthropometrie: Zur anthropometrischen Charakterisierung wurden Körpergröße, Körpergewicht und Taillen- und Hüftumfang in standardisierter Weise gemessen und zwei verschiedene Methoden zur Bestimmung des Körperfettgehaltes eingesetzt: Verhältnis Fettmasse / fettfreie Masse mittels „Air-Displacement-Plethysmographie“ (Bod Pod, Life Measurements, Inc., Concord, CA, USA) und Messung der Hautfaldendicken an vier definierten Messpunkten (Bizeps, Trizeps, Rücken, Bauch)

mittels eines standardisierten Calipers (Lange Skinfold Caliper, Beta Technology Inc., Cambridge, Maryland, USA).

Indirekte Kalorimetrie: Zur Beurteilung des basalen und postprandialen Energieumsatzes sowie der Umsatzraten von Kohlenhydraten und Fetten wurden Sauerstoffverbrauch (VO_2) und Kohlendioxidproduktion (VCO_2) mittels indirekter Kalorimetrie gemessen. Der respiratorische Quotient ($\text{RQ} = \text{VCO}_2/\text{VO}_2$) repräsentiert das Verhältnis zwischen Kohlenhydratoxidation (1,0 bei 100 %) und Lipidoxidation (0,7 bei 100 %). Für die Messung in Ruhe befand sich der Proband in Rückenlage mit einer ventilierten Haube (Canopy) über dem Gesicht und für die Messung während körperlicher Aktivität in einer Stoffwechselkammer; einem komfortablen 2,0 x 2,5 x 2,2 m großen, abgeschlossenen Raum, der über eine kontinuierliche Zufuhr von Frischluft bzw. Abfuhr von verbrauchter Luft verfügt (Stoffwechselkammer). Innerhalb der Stoffwechselkammer wurde die spontane Aktivität der Probanden mittels drei passiver Infrarotsensoren aufgezeichnet.

Blutentnahmen: Blutproben wurden aus einer großen Vene im Bereich der Ellenbeuge mittels Kanüle (einmalig) oder peripherem Venenkatheter (wiederholt) entnommen. Von besonderem Interesse waren basale und postprandiale Konzentrationen von Glucose, Insulin und freien Fettsäuren.

Mikrodialyse: In Studie I und II wurde der lokale Stoffwechsel des abdominal subkutanen Fettgewebes und des *M. quadriceps femoris vastus lateralis* mit der eleganten, minimal-invasiven Mikrodialyse-Technik untersucht. Dafür wird eine sehr feine flexible Sonde, deren Membran über eine bestimmte Distanz semipermeabel ist, in leicht zugängliche Gewebe eingebracht und mit einer der interstitiellen Flüssigkeit ähnlichen Lösung (Ringer-Lösung) perfundiert. Entsprechend des molekularen Cut-offs der Dialyse-Membran (hier 20.000 DA, CMA/60, Dipylon Medical, Solna, Schweden) diffundieren Substanzen entlang ihres Konzentrationsgradienten aus dem Interstitium in das Perfusat und umgekehrt. Das Perfusat wird damit zum Dialysat.

In den Dialysaten wurden die Konzentrationen von Marker-Metaboliten des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels (Glucose, Lactat, Pyruvat, Glycerol) bestimmt. Hämodynamische Veränderungen wurden mit der Ethanol-Dilutions-Technik erfasst, welche auf dem Fick'schen Prinzip basiert. Dazu wurden dem Perfusat 50 mM Ethanol zugesetzt. Der Quotient aus den Ethanol-Konzentrationen in Dialysat und Perfusat (Ethanol-Ratio) erlaubte eine semi-quantitative Beurteilung der lokalen Durchblutung.

Ernährungs- und Bewegungsanalyse: In Studie III wurden Energieaufnahme (Ernährungsprotokolle) und Energieumsatz (SenseWear® Armband, Bodymedia, Inc., Pittsburgh, PA, USA) simultan über vier Tage aufgezeichnet.

Statistik: Graphische Darstellung und statistische Auswertung erfolgten mit GraphPad Prism 5.01. Daten wurden entweder als Mittelwerte ± Standardabweichung (Charakteristika) oder als Mittelwerte ± Standardfehler (häufige intraindividuelle Messwiederholungen) angegeben. Hinsichtlich begrenzter Stichprobenumfänge wurden der nichtparametrische Mann-Whitney-Test (PMS, PSCA1 vs. Kontrollen), der Wilcoxon-Test (EGCG vs. Placebo) und die Brunner-Analyse (R Project 2.14.1, Macro F1_LD_F1) herangezogen. Auf Unterschiede bei der Verwertung der Testmahlzeit (EGCG vs. Placebo) wurde mit Varianzanalyse (Mixed Model) geprüft. Ein $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant bewertet.

2.5 Ergebnisse

Demographische und anthropometrische sowie MS und SCA1-spezifische Charakteristika der Studienteilnehmer sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tab.1. Demographische und anthropometrische Charakteristika^a

Studie	Gruppe	Schweregrad (MS: EDSS, SCA1: SARA) ^b	Männer / Frauen (n)	Alter (Jahre)	BMI (kg/m ²)	Körper- fettanteil (%)
I	MS	2,0 (1,0 - 4,5)	8 / 8	45 (6)	25 (5)	n.e.
	Ruhe Kontrolle	n.z.	8 / 8	40 (12)	23 (2)	n.e.
I	MS	2,0 (1,0 - 4,5)	6 / 6	46 (7)	24 (5)	31 (12)
	Aktivität Kontrolle	n.z.	6 / 6	48 (9)	23 (2)	26 (12)
II	MS Männer Placebo	2,3 (0,0 - 3,5)	8	41 (8)	24 (3)	22 (7)
	MS Männer EGCG	2,0 (0,0 - 3,5)	8	41 (8)	25 (3)	23 (7)
	MS Frauen Placebo	3,0 (2,0 - 3,5)	10	45 (7)	26 (3)	40 (7)
	MS Frauen EGCG	3,3 (2,0 - 4,0)	10	45 (7)	26 (3)	39 (6)
III	SCA1	14 (8,5 - 26,5)	7 / 3	43 (10)	24 (5)	31 (11)
	Kontrolle	n.z.	7 / 3	42 (10)	24 (4)	27 (11)

^aDaten als Mittelwerte (Standardabweichung). BMI: *body mass index*, EDSS: *extended disability status scale*, EGCG: Epigallocatechin-3-Gallat, SARA: *scale for assessment and rating of ataxia*. ^bMedian (Min - Max)

Studie I: Metabolische Flexibilität in PMS

In Ruhe fanden sich systemisch keine Hinweise auf eine verminderte Glucose-Toleranz oder Insulinresistenz in PMS vs. Kontrollen. Sowohl basal als auch postprandial (nach Glucose-Trunk) wiesen PMS vs. Kontrollen eine erhöhte Kohlenhydrat- und somit verminderte Lipidoxidation auf. Die postprandiale Thermogenese (Anstieg des Energieumsatzes nach Nahrungsaufnahme) unterschied sich allerdings nicht signifikant zwischen den Gruppen. Auffällig war die basal und postprandial erhöhte lipolytische Aktivität des Fettgewebes, die durch signifikant bzw. tendenziell erhöhte Lactat- und Glycerol-Konzentrationen gekennzeichnet war. Im Skelettmuskel waren Durchblutung und Kohlenhydratstoffwechsel nicht signifikant verändert, die Glycerol-Konzentrationen waren wie im Fettgewebe tendenziell erhöht.

Der Anstieg des Energieumsatzes während moderater körperlicher Aktivität war steiler in PMS vs. Kontrollen, was auf eine geringere Effizienz des Energiestoffwechsels hindeutet (Abb. 1 I). Der anfänglich rasch ansteigende RQ (gesteigerte Kohlenhydratoxidation) fiel nach 20 min ohne zwischenzeitliches metabolisches Steady State stark ab (gesteigerte Lipidoxidation) und war in der Erholungsphase niedriger in PMS vs. Kontrollen.

Studie II: Metabolische Antwort auf EGCG in PMS

Die primäre Zielvariable dieser Studie war die Zunahme der Lipidoxidation nach einer Testmahlzeit infolge dreimonatiger Einnahme von EGCG. Interessanterweise änderte sich die primäre Zielvariable signifikant verschieden in Männern und Frauen mit MS. Während sie sich bei Männern um 40 % erhöhte, verringerte sie sich bei Frauen um 21 %. Deshalb wurden Männer und Frauen hier getrennt voneinander ausgewertet. In Ruhe waren postprandialer (nach Testmahlzeit) Energieumsatz und Kohlenhydratoxidation in Männern niedriger und in Frauen höher nach EGCG vs. Placebo. In Fettgewebe und Skelettmuskel waren Durchblutung und somit Anlieferung von Glucose bei Männern geringer und bei Frauen höher nach EGCG vs. Placebo. Diese Unterschiede waren im Fettgewebe deutlicher ausgeprägt als im Skelettmuskel. Die basalen Lactat-Konzentrationen der Männer waren nach Placebo etwa doppelt so hoch wie bei gesunden Kontrollen (Studie I). Nach EGCG hingegen lagen die Werte auf dem Niveau dieser Kontrollen. Die basalen Glycerol-Konzentrationen beider Gewebe waren sowohl bei Männern als auch bei Frauen unabhängig von der Intervention im

Vergleich zu gesunden Kontrollen (Studie I) erhöht, was erneut auf eine erhöhte lipolytische Aktivität hinweist.

Während körperlicher Aktivität war der Energieumsatz bei gleicher Trainingsbelastung geringer nach EGCG vs. Placebo, was für einen effizienteren Energiestoffwechsel spricht. Dieser Effekt war bei den Männern deutlicher ausgeprägt als bei den Frauen (Abb. 1 II). Die Effektivität der Muskelarbeit (Trainingsbelastung / Energieumsatz während Belastung) stieg bei den Männern von 21 ± 3 % nach Placebo auf 27 ± 6 % nach EGCG ($P = 0,02$) und bei den Frauen von 20 ± 3 % nach Placebo auf 25 ± 7 % nach EGCG (NS). Interessanterweise konnten die gleichen Veränderungen des Energiestoffwechsels während körperlicher Aktivität in PMS wie in Studie I gezeigt werden. Darüber hinaus führte die Einnahme von EGCG zu einer Harmonisierung des Energiestoffwechsels auf das Kontrollniveau (Abb. 1).

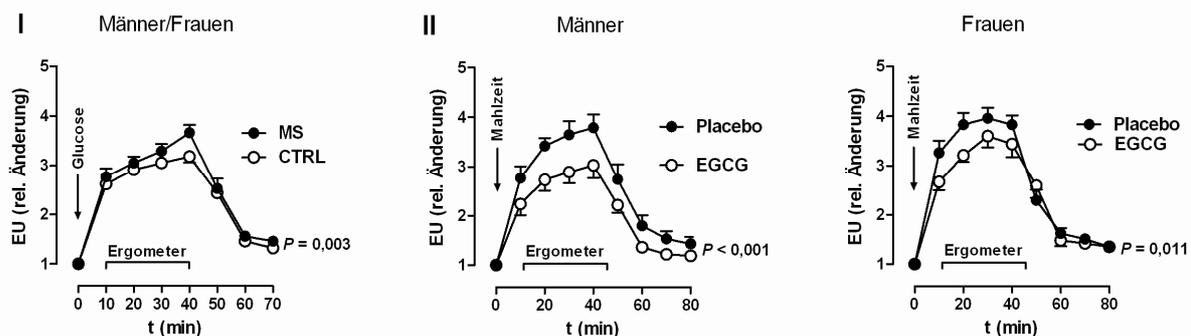


Abb. 1. Relative Änderung des Energieumsatzes (EU) während Fahrradergometer-Belastung. Studie I: Nach Glucose-Trunk bei Männern und Frauen mit MS (n 6/6) vs. Kontrollen (n 6/6). Studie II: Nach fettbetonter Testmahlzeit bei Männern (n 8) und Frauen (n 10) mit MS nach EGCG vs. Placebo. P Werte mit Mixed Model

Studie III: Katabole Stoffwechsellage in PSCA1

Die Personen der SCA1- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht in den relevanten Parametern für den Ruhe-Nüchtern-Umsatz (Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, fettfreie Masse; Tab. 1). Dennoch waren Ruhe-Nüchtern-Umsatz pro kg fettfreie Masse und Lipidoxidation in PSCA1 vs. Kontrollen um 22 % bzw. 28 % erhöht, was auf eine katabole Stoffwechsellage hindeutet (Abb. 2). Die Signalstärke der drei passiven Infrarotsensoren innerhalb der Stoffwechselkammer war

in beiden Gruppen vergleichbar, weswegen diese Unterschiede nicht durch vermehrte spontane Aktivität der PSCA1 während der Messung verursacht wurden (Abb. 2). Der außerhalb der klinischen Umgebung gemessene 24h-Energieumsatz hingegen war in PSCA1 niedriger (PSCA1: 2363 ± 282 kcal/d vs. CTRL: 2642 ± 376 kcal/d; $P = 0,05$), was sich gut durch deren signifikant verminderte Schrittzahl erklären ließ (PSCA1: 2248 ± 1248 vs. CTRL: 8848 ± 3408 ; $P < 0,001$). Obwohl der Aktivitätsumsatz von PSCA1 nur leicht vermindert (*NS*) war, war das Verhältnis aus Aktivitätsumsatz und Schrittzahl interessanterweise vierfach erhöht (PSCA1: $0,41 \pm 0,36$ vs. CTRL: $0,10 \pm 0,03$; $P < 0,01$). Die aus Ernährungs- und Bewegungsanalyse gezogene Energiebilanz ergab, dass Energieaufnahme und Energieumsatz bei den meisten PSCA1 im Untersuchungszeitraum ausgeglichen waren.

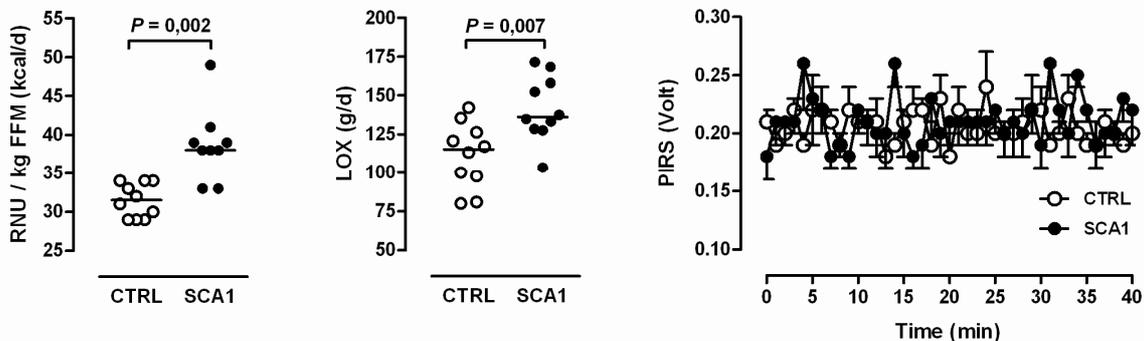


Abb. 2 Ruhe-Nüchtern-Umsatz (RNU) pro kg fettfreie Masse (FFM), Lipidoxidation (LOX) und Signalstärke drei passiver Infrarotsensoren (PIRS) während der Messung in Personen mit SCA1 ($n = 10$) vs. Kontrollen ($n = 10$). P Werte mit Mann-Whitney-U-Test

2.6 Diskussion

In den durchgeführten Pilotstudien zeigten sich deutliche Veränderungen des Energiestoffwechsels in PMS und PSCA1 im Vergleich zu Gesunden, welche im Falle der PMS durch dreimonatige Einnahme von EGCG zum Teil normalisiert werden konnten. Dabei waren die metabolischen Antworten bei Männern und Frauen mit MS zumeist gegenläufig und unterschiedlich stark ausgeprägt. PSCA1 befanden sich in Ruhe in einer katabolen Stoffwechsellage, gekennzeichnet durch signifikant erhöhten Energieumsatz und Lipidoxidation.

Eine Reihe jüngerer Studien legt nahe, dass ein dysregulierter Energiestoffwechsel das Erkrankungsrisiko sowie Schwere und Verlauf von MS ungünstig beeinflusst. So haben adipöse Jugendliche ein zweifach höheres Risiko an MS zu erkranken als Normalgewichtige (10;11). Das von Adipozyten sezernierte Hormon Leptin, das Energieaufnahme und -umsatz entsprechend der Größe der Körperfettspeicher reguliert, war sowohl im Mausmodell als auch in Patienten mit MS positiv mit Krankheitsaktivität assoziiert (12). Darüber hinaus könnten Übergewicht und Adipositas die durch neurologische Ausfälle eingeschränkte Mobilität weiter verschlechtern sowie das Risiko für Begleiterkrankungen wie koronare Herzkrankheit und metabolisches Syndrom erhöhen.

In Übereinstimmung mit anderen Studien (13) waren Körperfettanteil und Glucose-Toleranz unserer PMS mit angepassten Kontrollen vergleichbar (Studie I). In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurde eine positive Korrelation von EDSS und Blutglucose-Konzentration gezeigt (14). Zunehmende Immobilität und daraus resultierende Muskelatrophie limitiert den wichtigsten Weg postprandialer Glucose-„Entsorgung“ und kann so Glucose-Toleranz und Insulinsensitivität vermindern. Das war bei unseren PMS bei einem Median EDSS von 2,0 noch nicht der Fall.

Die gesteigerte Lipidmobilisierung im subkutanen Fettgewebe von PMS könnte im Zusammenhang mit chronischer Entzündung bei MS stehen. In einer Fall-Kontrollstudie waren Leptin, Resistin und Visfatin im Plasma von Männern und Frauen mit MS trotz Normalgewicht signifikant erhöht. Möglicherweise schaffen im Rahmen der MS vermehrt gebildete, pro-inflammatorische Cytokine ein entzündliches Milieu, wodurch wiederum vermehrt Adipocytokine produziert werden (15). Folglich könnten Adipocytokin-Wirkungen wie Insulinresistenz (Resistin), Appetitminderung und Erhöhung des Energieumsatzes (Leptin) auch bei PMS ohne übermäßige Fettspeicher auftreten.

Der lokale Stoffwechsel des Skelettmuskels in Ruhe lieferte keine Hinweise auf das Vorliegen einer mitochondrialen Dysfunktion in PMS ohne nennenswert beeinträchtigte Mobilität (Studie I und II). Das unterstützt eher die Annahme einer sekundären Veränderung der Muskelfaserverteilung (und folglich des Stoffwechsels) durch Immobilität (16;17) als das Vorliegen einer bereits für die Pathogenese bedeutsamen mitochondrialen Störung im Skelettmuskel (3).

Die metabolischen Antworten auf EGCG waren bei Männern anders und zum Teil stärker ausgeprägt als bei Frauen mit MS. Bspw. stiegen nach der Testmahlzeit die Lipidoxidation der Männer und die Kohlenhydratoxidation der Frauen an. Möglicherweise beeinflusst EGCG bei Männern autonome und bei Frauen endokrine Regulationsmechanismen. Innerhalb der letzten 50 Jahre wurde für MS ein Anstieg des Frauenanteils von 2:1 auf 3:1 beobachtet, dessen Ursache bisher ungeklärt ist (18). Demnach sollten Untersuchungen bei MS immer auch auf geschlechtsspezifischer Ebene erfolgen. Wie von Hodgson et al. in gesunden, körperlich aktiven Männern nach 7-tägiger Einnahme eines Grüntee-Extraktes beschrieben (19), war auch in unserer Studie bei Männern mit MS die Lipidoxidation in Ruhe und die Kohlenhydratoxidation während moderater körperlicher Aktivität erhöht.

Grüner Tee und seine Inhaltsstoffe sind laut epidemiologischer Studien integraler Bestandteil der menschlichen Ernährung. Grüntee-Extrakte werden bereits von vielen Gesunden sowie PMS genutzt, um ihre Ernährung sinnvoll zu ergänzen. Viele der biologischen Wirkungen von grünem Tee werden seinem Catechin-Gehalt zugeschrieben, an dem EGCG den größten Anteil hat. Für eine Steigerung der Lipidoxidation scheint eine Dosis von 300 mg EGCG optimal zu sein, da eine Erhöhung auf 600 mg zu keiner weiteren Wirkung führte (5). Um neuroprotektive und therapeutische Effekte bei neurologischen Patienten zu erzielen, werden jedoch deutlich höhere Dosen (900-1200 mg) verwendet, die verzehrsübliche Mengen von Teeaufgüssen weit überschreiten (20). Im Gegensatz zu übergewichtigen Männern zeigten sich bei den hier untersuchten normalgewichtigen PMS metabolische Effekte bei einer Dosis von 600 mg/d, die allerdings bei Männern und Frauen unterschiedlich waren. Ob und in welcher Stärke diese Effekte auch in anderen Dosierungen auftreten, ist derzeit noch unklar. Bevor PMS demnach die Einnahme von EGCG empfohlen werden kann, bedarf es weiterer klinischer Studien in denen Dosis-Wirkungsbeziehungen, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von EGCG in größeren und hinsichtlich Krankheitsdauer und Schwere gut standardisierten Patienten-Gruppen charakterisiert werden.

PSCA1 hatten einen um 145 kcal/d höheren Ruhe-Nüchtern-Umsatz als Kontrollen, ein Unterschied der auf ein Jahr hochgerechnet dem Energiegehalt von ~6 kg Fettgewebe entspricht (21). Der Ruhe-Nüchtern-RQ ist ein Prädiktor für die langfristige Entwicklung des Körpergewichtes von normalgewichtigen Männern und

Frauen (22;23). Somit könnten die signifikant erniedrigten RQs und damit erhöhte Lipidoxidation unserer PSCA1 langfristig einen Gewichtsverlust begünstigen. Ob dieser Stoffwechsellage wie für die Chorea Huntington vorgeschlagen eine autonome Dysfunktion zugrunde liegt (24), können wir derzeit nur vermuten. Jedenfalls scheint es sinnvoll Körpergewicht und idealerweise auch Körperzusammensetzung von PSCA1 regelmäßig zu kontrollieren, um möglicherweise mit diätetischen und/oder Bewegungs-Interventionen gezielt den Verlust funktioneller Magermasse zu verlangsamen.

Während der Aktivitätsumsatz von PSCA1 nur geringfügig vermindert war, war ihre Schrittzahl 73 % kleiner als die der Kontrollen. Demzufolge war der Aktivitätsumsatz pro Schritt signifikant erhöht, was auf einen erhöhten Energieverbrauch beim Gehen hindeutet, der möglicherweise auf Ataxie-bedingte Störungen der Bewegungskoordination zurückzuführen sein könnte.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass der Energiestoffwechsel von PMS im Vergleich zu Kontrollen durch systemisch normale Glucose-Toleranz und verminderte Lipidoxidation sowie lokal gesteigerter lipolytischer Aktivität des Fettgewebes und unbeeinträchtigter mitochondrialer Funktion des Skelettmuskels gekennzeichnet war. Die dreimonatige Einnahme von EGCG verbesserte die Effizienz der Muskelarbeit und damit die Leistungsfähigkeit während moderater körperlicher Aktivität von PMS. Dieser Effekt war bei Männern deutlicher ausgeprägt als bei Frauen, was wahrscheinlich auf eine geschlechts-spezifisch unterschiedliche, autonome und hormonale Regulation des Energiestoffwechsels zurückzuführen ist. Die positive Wirkung von EGCG auf den Energiestoffwechsel während körperlicher Aktivität könnten PMS im Alltag ebenso durch das Trinken von grünem Tee erzielen.

Der Befund einer katabolen Stoffwechsellage bei PSCA1 trägt zum besseren Verständnis des häufig im Verlauf der Erkrankung beobachteten Gewichtsverlustes bei PSCA1 bei. Der im Vergleich zu Gesunden verminderte 24h Energieumsatz legt eine krankheitsbedingt-reduzierte körperliche Aktivität nahe. Somit scheint eine regelmäßige Kontrolle von Körpergewicht und Körperzusammensetzung bei PSCA1 sinnvoll, besonders im Hinblick auf ihren erhöhten Energieumsatz während körperlicher Aktivität (Gehen).

2.7 Literaturverzeichnis

1. Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Martin Ginis KA, Fenuta AM, MacKibbin KA, Motl RW. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1800-28.
2. Nikic I, Merkler D, Sorbara C, Brinkoetter M, Kreutzfeldt M, Bareyre FM, Bruck W, Bishop D, Misgeld T, Kerschensteiner M. A reversible form of axon damage in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Nat Med* 2011;17:495-9.
3. Kumleh HH, Riazi GH, Houshmand M, Sanati MH, Gharagozli K, Shafa M. Complex I deficiency in Persian multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2006;243:65-9.
4. Boschmann M, Engeli S, Moro C, Luedtke A, Adams F, Gorzelniak K, Rahn G, Mahler A, Dobberstein K, Kruger A, Schmidt S, Spuler S, Luft FC, Smith SR, Schmidt HH, Jordan J. LMNA mutations, skeletal muscle lipid metabolism, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1634-43.
5. Thielecke F, Rahn G, Bohnke J, Adams F, Birkenfeld AL, Jordan J, Boschmann M. Epigallocatechin-3-gallate and postprandial fat oxidation in overweight/obese male volunteers: a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:704-13.
6. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010;9:885-94.
7. Rub U, Schols L, Paulson H, Auburger G, Kermer P, Jen JC, Seidel K, Korf HW, Deller T. Clinical features, neurogenetics and neuropathology of the polyglutamine spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3, 6 and 7. *Prog Neurobiol* 2013;104:38-66.
8. Saute JA, Silva AC, Souza GN, Russo AD, Donis KC, Vedolin L, Saraiva-Pereira ML, Portela LV, Jardim LB. Body mass index is inversely correlated with the expanded CAG repeat length in SCA3/MJD patients. *Cerebellum* 2012;11:771-4.
9. Schmitz-Hubsch T, Coudert M, Bauer P, Giunti P, Globas C, Baliko L, Filla A, Mariotti C, Rakowicz M, Charles P, Ribai P, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg BP, Durr A, Timmann D, Boesch S, Fancellu R, Rola R, Depondt C, Schols L, Zdienicka E, Kang JS, Dohlinger S, Kremer B, Stephenson DA, Melegh B, Pandolfo M, di Donato S, du Montcel ST, Klockgether T. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology* 2008;71:982-9.
10. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology* 2009;73:1543-50.
11. Hedstrom AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler* 2012;18:1334-6.

12. Matarese G, Carrieri PB, Montella S, De R, V, La CA. Leptin as a metabolic link to multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010;6:455-61.
13. Wens I, Dalgas U, Stenager E, Eijnde BO. Risk factors related to cardiovascular diseases and the metabolic syndrome in multiple sclerosis - a systematic review. *Mult Scler* 2013;19:1556-64.
14. Sternberg Z, Leung C, Sternberg D, Li F, Karmon Y, Chadha K, Levy E. The prevalence of the classical and non-classical cardiovascular risk factors in multiple sclerosis patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013;12:104-11.
15. Emamgholipour S, Eshaghi SM, Hossein-Nezhad A, Mirzaei K, Maghbooli Z, Sahraian MA. Adipocytokine profile, cytokine levels and foxp3 expression in multiple sclerosis: a possible link to susceptibility and clinical course of disease. *PLoS One* 2013;8:e76555.
16. Kent-Braun JA, Sharma KR, Miller RG, Weiner MW. Postexercise phosphocreatine resynthesis is slowed in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1994;17:835-41.
17. Kent-Braun JA, Ng AV, Castro M, Weiner MW, Gelinias D, Dudley GA, Miller RG. Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 1997;83:1998-2004.
18. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008;71:129-35.
19. Hodgson AB, Randell RK, Boon N, Garczarek U, Mela DJ, Jeukendrup AE, Jacobs DM. Metabolic response to green tea extract during rest and moderate-intensity exercise. *J Nutr Biochem* 2013;24:325-34.
20. Mahler A, Mandel S, Lorenz M, Ruegg U, Wanker EE, Boschmann M, Paul F. Epigallocatechin-3-gallate: a useful, effective and safe clinical approach for targeted prevention and individualised treatment of neurological diseases? *EPMA J* 2013;4:5.
21. Wishnofsky M. Caloric equivalents of gained or lost weight. *Am J Clin Nutr* 1958;6:542-6.
22. Marra M, Scalfi L, Contaldo F, Pasanisi F. Fasting respiratory quotient as a predictor of long-term weight changes in non-obese women. *Ann Nutr Metab* 2004;48:189-92.
23. Seidell JC, Muller DC, Sorkin JD, Andres R. Fasting respiratory exchange ratio and resting metabolic rate as predictors of weight gain: the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:667-74.
24. Aziz NA, Pijl H, Frolich M, Snel M, Streefland TC, Roelfsema F, Roos RA. Systemic energy homeostasis in Huntington's disease patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1233-7.

3. Anteilserklärung

Anja Mähler hatte folgenden Anteil an den ausgewählten Publikationen:

- **Publikation 1:** Anja Mähler, Jochen Steiniger, Markus Bock, Alexander U. Brandt, Verena Haas, Michael Boschmann, Friedemann Paul. Is metabolic flexibility altered in multiple sclerosis patients? *PLoS ONE*, 2012
Beitrag im Einzelnen: Konzeption, Ethikantrag schreiben und Votum einholen, Rekrutierung, Koordination und Durchführung der Studie, Datenauswertung und Aufbereitung für statistische Analyse, Schreiben der ersten Version der Publikation und Bearbeitung der Revisionen (Ø 84 %)
- **Publikation 2:** Anja Mähler, Jochen Steiniger, Markus Bock, Lars Klug, Nadine Parreidt, Mario Lorenz, Benno Zimmermann, Alexander Krannich, Friedemann Paul, Michael Boschmann. Metabolic response to epigallocatechin-3-gallate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*, in press
Beitrag im Einzelnen: Konzeption, Ethikantrag schreiben, Rekrutierung, Koordination und Durchführung der Studie, Datenauswertung und statistische Analyse, Schreiben der ersten Version der Publikation und Bearbeitung der Revisionen (Ø 77 %)
- **Publikation 3:** Anja Mähler, Jochen Steiniger, Matthias Endres, Friedemann Paul, Michael Boschmann, Sarah Doss. Increased catabolic state in spinocerebellar ataxia type 1 patients. *Cerebellum*, 2014
Beitrag im Einzelnen: Konzeption, Ethikantrag schreiben und Votum einholen, Rekrutierung, Koordination und Durchführung der Studie, Datenauswertung und statistische Analyse, Schreiben der ersten Version der Publikation und Bearbeitung der Revisionen (Ø 88 %)

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

4. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anja Mähler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Charakterisierung des Energiestoffwechsels bei neurologischen Erkrankungen - Vergleichende Untersuchungen an Patienten mit Multipler Sklerose und Spinocerebellärer Ataxie Typ 1“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

5. Ausgewählte Publikationen

5.1 Publikation 1

Mähler A, Steiniger J, Bock M, Brandt AU, Haas V, Boschmann M, Paul F. Is metabolic flexibility altered in multiple sclerosis patients? PLoS One 2012; 7(8): e43675.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0043675>

5.2 Publikation 2

Mähler A, Steiniger J, Bock M, Klug L, Parreidt N, Lorenz M, Zimmermann B, Krannich A, Paul F*, Boschmann M*. Metabolic response to epigallocatechin-3-gallate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr 2015; 101(3):487-95. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.113.075309>

5.3 Publikation 3

Mähler A, Steiniger J, Endres M, Paul F, Boschmann M, Doss S. Increased catabolic state in spinocerebellar ataxia type 1 patients. *Cerebellum*. 2014; 13(4): 440-6.

<http://dx.doi.org/10.1007/s12311-014-0555-6>

6. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7. Publikationsliste

7.1 Originalarbeiten

- 1 **Mähler A**, Steiniger J, Bock M, Klug L, Parreidt N, Lorenz M, Zimmermann B, Krannich A, Paul F, Boschmann M. Metabolic response to epigallocatechin-3-gallate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*, in press
- 2 **Mähler A**, Steiniger J, Endres M, Paul F, Boschmann M, Doss S. Increased catabolic state in spinocerebellar ataxia type 1 patients. *Cerebellum* 2014; 13(4): 440-6
- 3 Pakula A, Schneider J, Janke J, Zacharias U, Schulz H, Hübner N, **Mähler A**, Spuler A, Spuler S, Carlier P, Boschmann M. Altered expression of cyclin A 1 in muscle of patients with facioscapulohumeral muscle dystrophy (FSHD-1). *PLoS ONE* 2013; 8(9): e73573
- 4 Haufe S, Haas V, Utz W, Birkenfeld AL, Jeran S, Böhnke J, **Mähler A**, Luft FC, Schulz-Menger J, Boschmann M, Jordan J, Engeli S. Long-lasting improvements in liver fat and metabolism despite body weight regain after dietary weight loss. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3786-92
- 5 Szabo T, Postrach E, **Mähler A**, Kung T, Turhan G, von Haehling S, Anker SD, Boschmann M, Doehner W. Increased catabolic activity in adipose tissue of patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(10):1131-7
- 6 **Mähler A**, Steiniger J, Bock M, Brandt AU, Haas V, Boschmann M, Paul F. Is metabolic flexibility altered in multiple sclerosis patients? *PLoS ONE* 2012; 7(8): e43675
- 7 Haufe S, Utz W, Engeli S, Kast P, Böhnke J, Pofahl M, Traber J, Haas V, Hermsdorf M, **Mähler A**, Busjahn A, Wiesner S, Otto C, Mehling H, Luft FC, Boschmann M, Schulz-Menger J, Jordan J. Left ventricular mass and function with reduced-fat or reduced carbohydrate hypocaloric diets in overweight and obese subjects. *Hypertension* 2012; 59(1):70-5
- 8 Haufe S, Engeli S, Kast P, Böhnke J, Utz W, Haas V, Hermsdorf M, **Mähler A**, Wiesner S, Birkenfeld AL, Sell H, Otto C, Mehling H, Luft FC, Eckel J, Schulz-Menger J, Boschmann M, Jordan J. Randomized comparison of reduced fat and

reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011; 53(5):1504-14

- 9 Boschmann M, Engeli S, Moro C, Luedtke A, Adams F, Gorzelniak K, Rahn G, **Mähler A**, Dobberstein K, Krüger A, Schmidt S, Spuler S, Luft FC, Smith SR, Schmidt HJ, Jordan J. *LMNA* mutations, skeletal muscle lipid metabolism, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(4):1634-43

7.2 Übersichtsartikel

- 1 **Mähler A**, Mandel S, Lorenz M, Ruegg U, Wanker EE, Boschmann M, Paul F. Epigallocatechin-3-gallate: a useful, effective and safe clinical approach for targeted prevention and individualized treatment of neurological diseases? *EPMA J* 2013; 4(1):5. doi: 10.1186/1878-5085-4-5

7.3 Kongress-Abstracts (Vorträge und Poster)

- 1 **Mähler A**. Energy metabolism in multiple sclerosis – an integrated approach. Clinical Microdialysis Symposium, Berlin, Deutschland, 11. - 12. Dezember 2014
- 2 Boschmann M, **Mähler A**, Steiniger J, Bock M, Klug L, Parreidt N, Lorenz M, Zimmermann BF, Paul F. Multiple Sklerose, Grüner Tee und Energiestoffwechsel. Update Multiple Sklerose 2014, Berlin, 22. November 2014
- 3 **Mähler A**, Steiniger J, Bock M, Klug L, Parreidt N, Lorenz M, Paul F, Boschmann M. Green tea and energy metabolism in multiple sclerosis patients. 29th Congress of the European Committee for Research and Treatment in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) and the 18th Annual Conference of Rehabilitation in MS (RIMS), Kopenhagen, Dänemark, 2. - 5. Oktober 2013
- 4 **Mähler A**, Steiniger J, Endres M, Paul F, Boschmann M, Stricker S. Resting and free-living energy expenditure in spinocerebellar ataxia type 1. International conference organized by SPATAX Network of hereditary forms of SPastic paraplegias and cerebellar ATAXias, ASG Ataxia Study Group, and EFACTS European Friedreich's Ataxia consortium for Translational Studies, Paris, Frankreich, 11. - 13. Juni 2013
- 5 Steiniger J, **Mähler A**, Haas V, Steinke J, Boschmann M. Die neue Stoffwechselkammer in Berlin-Buch: Prinzipien und klinische Anwendungen. 28.

- Jahrestagung der Deutschen Adipositas Gesellschaft, Stuttgart, Deutschland, 4. - 6. Oktober 2012
- 6 **Mähler A**, Steiniger J, Bock M, Brandt AU, Haas V, Boschmann M, Paul F. Altered metabolic flexibility in multiple sclerosis patients. 5th Joint triennial congress of the European and Americas committees for treatment and research in multiple sclerosis, Amsterdam, Niederlande, 19. - 22. Oktober 2011, *600 € Stipendium*
 - 7 Pakula A, **Mähler A**, Schmidt S, Luft FC, Spuler S, Boschmann M. Facioscapulohumeral muscular dystrophy, glucose metabolism and insulin resistance. 4th International Congress of Myology, Lille, Frankreich, 9. - 13. Mai 2011
 - 8 **Mähler A**, Bock M, Steiniger S, Pommer S, Paul F, and Boschmann M. Unbalanced lipid metabolism in multiple sclerosis patients. 63rd AAN Annual Meeting, Honolulu, USA, 9. - 16. April 2011
 - 9 **Mähler A**, Bock M, Rahn G, Paul F, Boschmann M. Multiple sclerosis and muscle metabolism. 1st World Congress on Targeting Mitochondria, Berlin, Deutschland, 18. - 19. November 2010
 - 10 Szabo T, Postrach E, **Mähler A**, Anker SD, Boschmann M, Döhner W. Increased adipose tissue metabolism and insulin resistance and chronic heart failure. 5th Cachexia Conference, Barcelona, Spanien, 5. - 8. Dezember 2009, *First price for the clinical track poster*
 - 11 **Mähler A**, Schmidt S, Luft FC, Spuler S, Boschmann M. Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie, Glucosestoffwechsel und Insulinresistenz. Gemeinsame Tagung der Deutschen Diabetes- und Adipositas-Gesellschaft, Berlin, Deutschland, 5. - 7. November 2009. *Adipositas Spektrum, Kongressausgabe 2009, 5. Jahrgang*
 - 12 **Mähler A**, Schmidt S, Spuler S, Boschmann M. Mutations in caveolin-3 – A contributor for the development of muscle insulin resistance? KFO192/1 Symposium, Berlin, Deutschland, 8. - 9. Dezember 2008
 - 13 **Mähler A**, Schmidt S, Spuler S, Boschmann M. Caveolinopathien – Wegbereiter für die Entwicklung einer Insulinresistenz? Berliner Mikrodialyse-Symposium, Berlin, Deutschland, 18. - 19. September 2008
 - 14 **Mähler A**, Schmidt S, Spuler S, Boschmann M. Metabolic consequences of caveolin-3 mutations. Berlin Neuroscience Forum 2008, Liebenwalde, Deutschland, 5. - 7. Juni 2008

15 Boschmann M, **Mähler A**, Adams F, Jordan J, Luft FC, Spuler S. Caveolinopathien – Wegbereiter für die Entwicklung einer Insulinresistenz? 23. Jahrestagung der DAG, München, Deutschland, 18. - 20. Oktober 2007. *Aktuel Ernaehr 2007*; 32(5):199-286

8. Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Frau Prof. Dr. Simone Spuler für die Möglichkeit, das Thema dieser Arbeit in Kooperation mit ihrer Arbeitsgruppe zu bearbeiten und für ihre vielfältige Unterstützung während meiner gesamten Promotion.

Außerdem möchte ich mich gerne bei den ärztlichen Leitern der Charité Hochschulambulanzen Prof. Dr. Friedemann Paul (Neuroimmunologie) und Dr. Sarah Doss (Ataxie) bedanken, aus deren Vorarbeiten sich das Thema dieser Arbeit entwickelte und die sich um die Rekrutierung ihrer Patienten bemühten. Ihre Kooperation war für den Erfolg dieser Studien ausschlaggebend.

Dr. Michael Boschmann möchte ich herzlich dafür danken, dass er mir ermöglichte diese Studien in seiner Arbeitsgruppe durchzuführen und mich währenddessen stets wissenschaftlich betreute. Sein umfassendes thematisches und methodisches Verständnis trug maßgeblich zur Konzeption dieser Studien sowie zur Interpretation ihrer Ergebnisse bei.

Mein besonderer Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Clinical Research Centers am ECRC für die produktive Zusammenarbeit, insbesondere Gabriele Rahn und Nadine Krüger für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Betreuung der Probanden.

Weiterhin möchte ich allen Studienteilnehmern meinen Dank für ihre gewissenhafte und zuverlässige Teilnahme an diesen anspruchsvollen Untersuchungen aussprechen.

Nicht zuletzt danke ich denen, die mir diejenigen Kräfte gezeigt und attraktiv gemacht haben, die zum Ende allen Lernens führen.