

**Aus der Klinik und Poliklinik für  
Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert**

**Früherkennung Alzheimer-Demenz: Untersuchung zur  
Korrelation von Vagus-evozierten Potenzialen mit dem  
Aufmerksamkeitsblinzeln (Attentional Blink)**

**Inauguraldissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Salome Kratz**

**aus Schmalkalden**

**Würzburg, Mai 2020**

**Referent:** Prof. Dr. phil. Martin J. Herrmann

**Korreferent:** Prof. Dr. med. Marcel Romanos

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 08. Juni 2021

**Die Promovendin ist Ärztin**

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	1
1.1	Demenz, Alzheimer-Krankheit und MCI .....	1
1.1.1	Epidemiologie und Bedeutung .....	1
1.1.2	Definition.....	2
1.1.3	Ätiopathogenese.....	4
1.1.4	Diagnose .....	10
1.1.5	Therapie der Alzheimer-Krankheit .....	13
1.1.6	Prävention der Alzheimer-Krankheit .....	14
1.2	Aufmerksamkeitsblinzeln (Attentional Blink, ATB).....	17
1.2.1	Definition.....	17
1.2.2	Hintergrund und Erklärungsmodelle .....	18
1.2.3	Potenzial als Früherkennungsinstrument der Alzheimer-Krankheit.....	22
1.3	Somatosensibel evozierte Potenziale des Nervus vagus (VSEP) .....	23
1.3.1	Definition.....	24
1.3.2	Hintergrund und Erklärungsmodelle .....	25
1.3.3	Potenzial als Früherkennungsinstrument der Alzheimer-Krankheit.....	26
1.4	Zielsetzung und Hypothesen.....	28
2.	Material und Methoden .....	31
2.1	„Vogel-Studie“ .....	31
2.1.1	Studiendesign .....	31
2.1.2	Rekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien .....	31
2.1.3	Ablauf der „Vogel-Studie“ .....	32
2.1.4	Ablauf einer Studienvisite .....	33

2.2	Stichprobenbeschreibung.....	34
2.3	Untersuchungsdurchführung .....	36
2.3.1	ATB.....	36
2.3.2	VSEP.....	40
2.3.3	PANAS-Fragebogen.....	43
2.4	Datenanalyse und statistische Auswertung.....	44
2.4.1	Erstauswertung.....	45
2.4.2	Gruppenvergleich zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI.....	45
2.4.3	Untersuchung auf Korrelationen.....	46
2.4.4	Analyse der PANAS-Daten.....	47
3.	Ergebnisse.....	48
3.1	Erstauswertung .....	48
3.1.1	Erstauswertung der ATB-Daten.....	48
3.1.2	Erstauswertung der VSEP-Daten .....	51
3.2	Gruppenvergleich zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI.....	52
3.2.1	Vergleich der ATB-Daten.....	53
3.2.2	Vergleich der VSEP-Daten .....	54
3.3	Untersuchung auf Korrelationen.....	56
3.3.1	Korrelationen zwischen VSEP- und ATB-Parametern .....	56
3.3.2	Korrelationen zwischen VSEP- sowie ATB-Parametern und Tests des allgemeinen Demenzscreenings .....	58
3.3.3	Korrelationen zwischen VSEP- sowie ATB-Parametern und Parametern der erweiterten neuropsychologischen Testung.....	59
3.4	Analyse der PANAS-Daten .....	71
4.	Diskussion .....	73

4.1	Diskussion der Ergebnisse.....	73
4.1.1	ATB-Daten.....	73
4.1.2	VSEP-Daten.....	77
4.1.3	Gruppenvergleich zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI.....	81
4.1.4	Korrelationen.....	86
4.1.5	PANAS-Daten.....	94
4.2	Diskussion der Methoden und Limitationen.....	95
4.2.1	Studiendesign.....	95
4.2.2	ATB.....	96
4.2.3	VSEP.....	98
4.3	Bedeutung und Ausblick.....	101
5.	Zusammenfassung.....	104
6.	Literaturverzeichnis.....	106
7.	Anhang.....	127

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Engpass-Modell zur Erklärung des ATB-Phänomens.....	20
<b>Abbildung 2:</b> Refraktärperiode des LC als Erklärungsansatz des ATB-Phänomens .....	21
<b>Abbildung 3:</b> Ablauf einer RSVP im Rahmen des ATB-Versuchs.....	38
<b>Abbildung 4:</b> Dauer und Stärke des ATB-Effekts.....	39
<b>Abbildung 5:</b> Versuchsaufbau der VSEP-Messung .....	41
<b>Abbildung 6:</b> Graphische Darstellung der VSEP .....	43
<b>Abbildung 7:</b> Darstellung der Mittelwerte der T1-Performance (A), T2-Performance (B), T2 T1-Performance (C) und des Anteils von AME (D) abhängig vom Lag.....	49
<b>Abbildung 8:</b> Lageunterschied des Anteils von AME in Lag 5 zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI .....	54
<b>Abbildung 9:</b> Lageunterschiede der P1-Latenz in Ableitung FzF3 zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI .....	55
<b>Abbildung 10:</b> Lageunterschied der P1N1-Amplitude in Ableitung FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI.....	56
<b>Abbildung 11:</b> Korrelation zwischen der N1-Latenz in Ableitung C4F4 bei linksseitiger Stimulation und der Gesamt-T2-Performance .....	57
<b>Abbildung 12:</b> Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem DemTect-Summscore und der T2-Performance in Lag 7.....	59
<b>Abbildung 13:</b> Zusammenhang zwischen der P2-Latenz in Ableitung T4O2 bei rechtsseitiger Stimulation und dem Mittelwert der t-Wertspanne des VLMT ....	60
<b>Abbildung 14:</b> Zusammenhänge zwischen der N1-Latenz (A) bzw. P2-Latenz (B) in Ableitung FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation und dem Mittelwert der T-Norm-Spanne des Medians der Reaktionszeit inkompatibler Durchgänge im TAP – Subtest Inkompatibilität .....	61
<b>Abbildung 15:</b> Signifikante Zusammenhänge zwischen den ATB-Parametern und dem Mittelwert der t-Wertspanne des VLMT .....	63

<b>Abbildung 16:</b> Signifikante Zusammenhänge zwischen den ATB-Parametern und dem Mittelwert der Perzentilenäquivalentspanne des WMS-R – Subtest Blockspanne.....	65
<b>Abbildung 17:</b> Zusammenhang zwischen dem Gesamtanteil von AME und dem Mittelwert der T-Wertspanne des Gedächtnisrohwerkes im CFT .....	66
<b>Abbildung 18:</b> Zusammenhang zwischen der ATB-Dauer und dem Mittelwert der T-Wertspanne des Gedächtnisrohwerkes im CFT .....	67
<b>Abbildung 19:</b> Zusammenhang zwischen der ATB-Dauer und dem Mittelwert der T-Norm-Spanne der Auslassungsfehler im TAP – Subtest Geteilte Aufmerksamkeit.....	67
<b>Abbildung 20:</b> Signifikante Zusammenhänge zwischen den ATB-Parametern und dem Mittelwert der T-Norm-Spanne des Medians der Reaktionszeit der inkompatiblen Durchgänge im TAP – Subtest Inkompatibilität .....	69
<b>Abbildung 21:</b> Zusammenhang zwischen der Gesamt-T2- (A) bzw. der Gesamt-T2 T1-Performance (B) und dem Mittelwert der T-Norm-Spanne der Fehleranzahl der inkompatiblen Durchgänge im TAP – Subtest Inkompatibilität.....	70
<b>Abbildung 22:</b> Zusammenhang zwischen der ATB-Dauer und dem Mittelwert der T-Norm-Spanne der Fehleranzahl kompatibler Durchgänge im TAP – Subtest Inkompatibilität .....	71
<b>Abbildung 23:</b> Balkendiagramm der durchschnittlichen Punktzahl für den positiven und negativen Affekt im PANAS-Fragebogen vor und nach Durchführung des ATB-Versuchs.....	72
<b>Abbildung A1:</b> Tagesablauf .....	128
<b>Abbildung A2:</b> Ablauf des ATB-Versuchs.....	129
<b>Abbildung B1:</b> Flussdiagramm zum Ausschluss von Probanden aus der Datenanalyse .....	130

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der ATB-Parameter.....	48
<b>Tabelle 2:</b> Paarweise Vergleiche der ATB-Parameter zwischen den Lags....	50
<b>Tabelle 3:</b> Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der VSEP-Parameter sowie die Anzahl aufgrund der Cut-Off-Werte ausgeschlossenen Fälle (n(a)).....	51
<b>Tabelle 4:</b> Tests auf Zusammenhänge zwischen den relevanten VSEP- und ATB-Parametern .....	56
<b>Tabelle A1:</b> Ablauf der „Vogel-Studie“ .....	127
<b>Tabelle A2:</b> Maßnahmen im Rahmen der Studienvisiten V1-V3.....	127
<b>Tabelle B1:</b> Kriterien der Diagnose eines MCI basierend auf Portet und Kollegen (2006) in der durch Pomper (2017) und Katzorke (2018) spezifizierten Form	131
<b>Tabelle C1:</b> Übersicht „relevanter“ Parameter für die hypothesenprüfende Analyse .....	132
<b>Tabelle C2:</b> Übersicht der mit einer Alzheimer-Pathologie assoziierten Veränderungen der VSEP- und ATB-Parameter .....	132
<b>Tabelle C3:</b> Definition und Berechnung der ATB-Parameter .....	132
<b>Tabelle C4:</b> Erwartete Richtung des Zusammenhangs bei Anwendung eines einseitigen Signifikanztests .....	133
<b>Tabelle D1:</b> Einteilung der Parameter nach dem Vorliegen einer Normalverteilung .....	134
<b>Tabelle D2:</b> Gruppenvergleich der ATB-Parameter zwischen Probanden, die nach dem Block 1 des ATB-Tests abbrechen und Probanden, die den ATB-Test vollständig durchführten .....	136
<b>Tabelle D3:</b> Untersuchung der VSEP-Parameter auf Lageunterschiede zwischen den Stimulationsseiten.....	137
<b>Tabelle D4:</b> Untersuchung der VSEP-Latenzen auf Lageunterschiede zwischen den einzelnen Latenzen .....	138
<b>Tabelle D5:</b> Untersuchung auf Lageunterschiede zwischen der logarithmisch transformierten P1N1- und N1P2-Amplitude .....	139

<b>Tabelle D6:</b> Untersuchung der VSEP-Parameter auf Lageunterschiede zwischen den Ableitungen.....	140
<b>Tabelle E1:</b> Gruppenvergleich der ATB-Parameter zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI .....	142
<b>Tabelle E2:</b> Gruppenvergleich der VSEP-Latenzen zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI .....	143
<b>Tabelle E3:</b> Gruppenvergleich der logarithmisch transformierten VSEP-Amplituden zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI.....	144
<b>Tabelle F1:</b> Explorative Analyse auf Zusammenhänge zwischen den Parametern der erweiterten neuropsychologischen Testung und den VSEP- bzw. den Lag-unabhängigen ATB-Parametern.....	145
<b>Tabelle F2:</b> Explorative Analyse auf Zusammenhänge zwischen den Parametern der erweiterten neuropsychologischen Testung und den ATB-Parametern der einzelnen Lags .....	146
<b>Tabelle F3:</b> Post-Hoc-Tests der in der explorativen Analyse gefundenen Zusammenhänge zwischen den Parametern der erweiterten neuropsychologischen Testung und den VSEP- bzw. den Lag-unabhängigen ATB-Parametern .....	147

## Abkürzungsverzeichnis;

---

AD	Alzheimer´s Disease; dt. Alzheimer-Krankheit; syn. Morbus Alzheimer
AME	Attentional Masking Errors; Fehler durch Aufmerksamkeitsmaskierung im ATB-Versuch
APP	Amyloid-Precursor-Protein; dt. Amyloid-Vorläuferprotein
ATB	Attentional Blink; dt. Aufmerksamkeitsblinzeln
b. B.	bei Bedarf
B-ADL	Bayer-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens; Skala zur Erfassung von Beeinträchtigungen der Alltagskompetenz bei älteren Patienten mit kognitiven Einschränkungen
BDI II	Beck Depressions-Inventar II; psychometrisches Verfahren der Depressionsdiagnostik
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent; in der fMRT-Bildgebung verwendetes Verfahren, bei dem das Bildsignal abhängig vom Blutsauerstoffgehalt ist
CERAD	The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer´s Disease; Forschungsverbund, der die CERAD Testbatterie als psychometrisches Verfahren der Demenzdiagnostik entwickelt hat
CFT	Rey Complex Figure Test; neuropsychologischer Test für Exekutivfunktionen und Gedächtnis
DemTect	Demenz-Detection; psychometrischer Test zur Demenz-Detektion
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th Edition; dt. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – 5. Auflage
EOAD	Early Onset Alzheimer´s Disease; Frühform der Alzheimer-Krankheit, die sich vor dem 65. Lebensjahr manifestiert
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie

---

GDS	Geriatrische Depressionsskala; psychometrisches Verfahren der Depressionsdiagnostik
HDL	High density Lipoprotein; dt. Lipoprotein hoher Dichte
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision; dt. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision
LC	Locus coeruleus; syn. Locus caeruleus
LDL	Low density Lipoprotein; dt. Lipoprotein niederer Dichte
LOAD	Late Onset Alzheimer's Disease; Spätform der Alzheimer-Krankheit, die sich ab dem 65. Lebensjahr manifestiert
M	Mittelwert
MCI	Mild Cognitive Impairment; dt. leichte kognitive Beeinträchtigung
MMST	Mini Mental State Test; psychometrisches Verfahren der Demenzdiagnostik
MoCA	Montreal Cognitive Assessment; psychometrisches Verfahren der Demenzdiagnostik
N1	erster negativer Peak der VSEP
NIA-AA	National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Workgroup; gemeinsame Arbeitsgruppe des National Institute on Aging (NIA) und der Alzheimer's Association
NIRS	Nahinfrarot-Spektroskopie
P1	erster positiver Peak der VSEP
P2	zweiter positiver Peak der VSEP
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule, dt. Fragebogen zur Erfassung positiver und negativer Empfindungen
PSEN1	Presenilin-1
PSEN2	Presenilin-2

RSVP	Rapid Serial Visual Presentation; schnell fortlaufende visuelle Präsentation verschiedener Sinnesreize, z. B. im Rahmen des ATB-Versuchs
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test; neuropsychologischer Test für Sprache
SD	Standard Deviation; dt. Standardabweichung
SMI	Subjective Memory Impairment; dt. subjektive Einschränkung der Gedächtnisleistung
SOA	Stimulus Onset Asynchrony; dt. Reizeinsatz Asynchronität
Syn.	Synonym
T1	Target 1; erstes Zielobjekt im ATB-Versuch
T2	Target 2; zweites Zielobjekt im ATB-Versuch
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; neuropsychologischer Test verschiedener kognitiver Teilfunktionen
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
V1	Studiensite 1
V2	Studiensite 2
V3	Studiensite 3
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; neuropsychologischer Test für Gedächtnis
VSEP	Somatosensibel evozierte Potenziale des Nervus vagus; syn. Vagus-evozierte Potenziale
WMS-R	revidierte Edition der Wechsler Memory Scale; neuropsychologischer Test für Gedächtnis
ZNS	zentrales Nervensystem

# **1. Einleitung**

## **1.1 Demenz, Alzheimer-Krankheit und MCI**

### **1.1.1 Epidemiologie und Bedeutung**

Dementielle Erkrankungen sind eines der zentralen, international relevanten gesundheitspolitischen Probleme des 21. Jahrhunderts. Sie stellen unsere Gesellschaft vor eine große wissenschaftliche, soziale und ökonomische Herausforderung. Derzeit leben weltweit 47 Millionen Menschen mit einer Demenz, davon mehr als eine Million in Deutschland. Es wird erwartet, dass sich die globale Prävalenz annähernd alle 20 Jahre verdoppeln wird. Im Jahr 2050 erwartet man infolge dessen 131 Millionen Betroffene (Bickel, 2001; Eschweiler et al., 2010; Ferri et al., 2005; Prince et al., 2016). Die häufigste Demenzursache, die Alzheimer-Krankheit (AD), wird deshalb bereits als sich „rasend ausbreitende weltweite Epidemie“ (Hampel et al., 2011) bezeichnet.

Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Demenz ist das Alter, wobei sich die Prävalenz ab dem 65. Lebensjahr alle fünf Jahre verdoppelt. So war 2010 jeder Zwölfte über 65 Jahren und jeder Dritte über 90 Jahren betroffen (Eschweiler et al., 2010; Reynish et al., 2009). Die Inzidenz steigt hierbei exponentiell mit zunehmendem Alter, wobei sie sich mit jeder Zunahme des Lebensalters um 6,3 Jahre verdoppelt (Prince et al., 2015). Besonders Länder mit geringem und mittlerem Einkommen, in denen die Lebenserwartung deutlich steigt und zunehmend kardiovaskuläre Erkrankungen auftreten, sind für die rasante Prävalenzentwicklung ausschlaggebend (Prince et al., 2015). In den westlichen Ländern steigen die Prävalenzen im Rahmen der demografischen Entwicklung ebenfalls. Jedoch konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz in der westlichen Welt sinkt (Matthews et al., 2013; Scheltens et al., 2016) und sowohl kognitive Funktionen als auch die Alltagsfunktion im Alter besser erhalten bleiben (Christensen et al., 2013).

Demenzen im Allgemeinen und die AD im Speziellen stellen eine bedeutende Ursache für Pflegebedürftigkeit und Mortalität dar. In England und Wales wurde eine Demenz bzw. eine AD in 12.7 % der im Jahr 2017 registrierten Todesfälle als Todesursache angegeben (Office for National Statistics, 2018). Die Kosten

unterstreichen die ökonomische Bedeutung. Sie betragen im Jahr 2015 weltweit schätzungsweise 818 Milliarden US\$ (Prince et al., 2016). Die gesetzlichen Krankenversicherungen Deutschlands bezifferten ihre Ausgaben für die Behandlung von Demenzen 2015 auf 3.943 Millionen € (Statistisches Bundesamt, 2018b). Dennoch wird die gesundheitliche Versorgung der Betroffenen derzeit nur unzureichend gewährleistet. Lediglich 40–50 % der Fälle in Ländern mit hohem und 5–10 % der Fälle in Ländern mit geringem und niedrigem Einkommen sind diagnostiziert. Die große Mehrheit der Betroffenen erhält somit aufgrund der fehlenden Diagnose weder spezialisierte Pflege noch Behandlung (Prince et al., 2016).

Im Rahmen des G8-Demenz Gipfels am 11. Dezember 2013 wurde der dringende Handlungsbedarf zur Verbesserung von Prävention, Versorgung und Behandlung von Demenzen erkannt. Die G8-Gesundheitsminister<sup>1</sup> betonten in einer gemeinsamen Erklärung die Notwendigkeit eines internationalen Vorgehens und einer Entstigmatisierung durch die Zivilgesellschaft (Hunt et al., 2013).

## **1.1.2 Definition**

### **1.1.2.1 Demenz**

Die Begriffe „Demenz“ und „Alzheimer-Krankheit“ werden häufig fälschlich synonym verwendet. Die Alzheimer-Krankheit (AD) ist die häufigste Ursache für eine dementielle Erkrankung. „Demenz“ hingegen beschreibt ein klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie. Hierbei kommt es zu einer erworbenen, chronisch progredient verlaufenden und über den natürlichen Altersprozess hinausgehenden Verschlechterung geistiger Fähigkeiten, die zur Beeinträchtigung des täglichen Lebens führt. Die ICD-10 (Dilling et al., 2015) definiert Demenz unter dem ICD-10-Code F00-F03 als „[...] ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und

---

<sup>1</sup> In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit verallgemeinernd das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden damit selbstverständlich gleichberechtigt angesprochen und mitgemeint.

Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Für die Diagnose einer Demenz müssen die Symptome nach ICD über mindestens 6 Monate bestanden haben.“

#### **1.1.2.2 Alzheimer-Krankheit**

Unter Alzheimer-Krankheit (AD) versteht man eine altersassoziierte, sich schleichend progredient entwickelnde, neurodegenerative Erkrankung, die zur Demenz als Leitsymptom führt. Deshalb wird der Begriff „Alzheimer-Demenz“ häufig synonym verwendet. Dieser beschreibt die Komplexität dieses Krankheitsbildes jedoch nur unzureichend. Denn neben den kognitiven Symptomen prägen auch nicht-kognitive Symptome die Klinik. Diese umfassen psychische Veränderungen – wie Halluzinationen und aggressives Verhalten. Des Weiteren treten besonders in fortgeschrittenen Stadien auch vegetative Störungen – wie ein veränderter Tag-Nacht-Rhythmus oder der Verlust von Blasen- und Mastdarmkontrolle auf. Im Endstadium kann es zudem zu Koordinationsstörungen und Krampfanfällen kommen. Die ICD-10 definiert die AD unter dem Code F00 als „[...] eine primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen“, die sich meist schleichend „langsam aber stetig über einen Zeitraum von mehreren Jahren“ entwickelt (Dilling et al., 2015). Die Definition des DSM-V verlangt neben der progredienten Störung des Gedächtnisses und der Lernleistung mindestens ein weiteres kognitives Defizit. Dabei kann es sich um eine Aphasie, Apraxie, Agnosie oder Störungen der Exekutivfunktionen handeln (American Psychiatric Association, 2013; Eschweiler et al., 2010).

#### **1.1.2.3 MCI**

Mild Cognitive Impairment (MCI) beschreibt den Zwischenzustand zwischen einer gutartigen physiologischen Altersvergesslichkeit und einer Demenz (Petersen & Negash, 2008), in dem sich 10–20 % der Erwachsenen ab dem 65. Lebensjahr befinden (Langa & Levine, 2014). Man kann zwar nicht von einer Prodromalform der Demenz sprechen, da nicht jedes MCI in eine Demenz übergeht, jedoch besteht eine deutlich erhöhte Progressionsrate von 10–12 % pro Jahr. Diese beträgt in der Allgemeinbevölkerung nur 1–2 % (Petersen &

Negash, 2008). In der ICD-10 wird MCI unter dem Code F06.7 als „Leichte kognitive Störung“ geführt (Dilling et al., 2015). Definierend ist eine kognitive Funktion, die mehr als eine Standardabweichung unter der der Normalbevölkerung liegt, ohne dass die Demenzschwelle von mehr als zwei Standardabweichungen erreicht wird (Reischies & Wertenaue, 2011). Klinisches Kriterium ist eine fremd- oder eigenanamnestisch geschilderte und durch neuropsychologische Tests objektivierbare Gedächtnisstörung, die sich im Gegensatz zur Demenz jedoch im Alltag nicht als beeinträchtigend auswirkt (McKhann et al., 2011; Petersen, 2004; Portet et al., 2006).

### **1.1.3 Ätiopathogenese**

#### **1.1.3.1 Demenz**

Einer Demenz können unterschiedliche Krankheitsentitäten zugrunde liegen. Grundsätzlich wird zwischen primären hirnrorganischen und sekundären nicht-hirnrorganischen Demenzen unterschieden. Sekundäre Demenzen, die weniger als 5 % der Demenzfälle verursachen (Eschweiler et al., 2010), treten im Rahmen zahlreicher Erkrankungen wie z. B. Morbus Wilson, Hypo- und Hyperthyreose, Vitamin-B1-Mangel, HIV-assoziiierter Enzephalopathie und Neuroborreliose auf. In mehr als 95 % der Fälle liegt jedoch eine primäre Demenz vor. Häufigste Ursache ist hierbei die Alzheimer-Krankheit (AD), welche insgesamt 60 % der Fälle bedingt. In weiteren 15 % führt diese zusammen mit anderen Demenzursachen, meist vaskulärer Hirnschädigung, zu Mischdemenzen (Eschweiler et al., 2010). Das Alzheimer-Plus Konzept nach Förstl besagt, dass es den einzig an einer AD erkrankten Patienten nur sehr selten gibt und gleichzeitig kaum Demenzpatienten ohne Alzheimer-Pathologie. Man geht daher i. d. R. von einer Kombination verschiedener Pathologien aus, die unterschiedlich gewichtet sind (Förstl, 2003). In weniger als 15 % der Fälle sind vaskuläre Demenzen die führende Ursache. In 5 % liegt eine Frontotemporale Demenz vor, bei der Verhaltensauffälligkeiten und Sprachstörungen klinisch führend sind. Weitere 5 % der Betroffenen erkranken an der Lewy-Körperchen-Demenz (Eschweiler et al., 2010). Fast ausschließlich im Senium ist die Silberkornkrankheit anzutreffen. Sie tritt meistens assoziiert mit der AD auf, wird

jedoch als eigene Entität betrachtet (H. Braak & Braak, 1987; Lang et al., 2005; Thal et al., 2005).

### **1.1.3.2 Alzheimer-Krankheit**

#### Ätiologie und Einteilung

Die Alzheimer-Krankheit (AD) ist bis heute eine ätiologisch unklare Entität. Am ehesten handelt es sich um eine systemische Proteinopathie, die außer in den seltenen monogen bedingten EOAD-Fällen (Early Onset Alzheimer's Disease) multifaktoriell verursacht wird (McKhann et al., 2011). Die EOAD ist eine familiär auftretende Frühform der AD, die meistens zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr beginnt und autosomal dominant vererbt wird (Lane et al., 2018). Sie wird größtenteils durch Mutationen in dem APP-, PSEN1-, oder PSEN2-Gen verursacht (Giri et al., 2016; Scheltens et al., 2016). In 95 % der Fälle liegt jedoch die sporadisch auftretende Spätform der AD (Late Onset Alzheimer's Disease; LOAD) vor. Sie beginnt per definitionem ab dem 65. Lebensjahr und wird am ehesten multifaktoriell durch eine Kombination aus Umweltfaktoren und genetischer Prädisposition verursacht (Giri et al., 2016; Mendiola-Precoma et al., 2016).

#### Risikofaktoren

Im Rahmen der multifaktoriellen Genese der LOAD wird zwischen modifizierbaren und nicht modifizierbaren Risikofaktoren unterschieden. Zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren gehören genetische Faktoren, Schädel-Hirn-Traumata und, wie bereits in Kapitel 1.1.1 beschrieben, als stärkster Risikofaktor das Alter (Eschweiler et al., 2010; Prince et al., 2015; Reynish et al., 2009; Wallesch et al., 2017). Frauen haben zwar ein deutlich erhöhtes Risiko, sowohl im Allgemeinen eine Demenz zu entwickeln als auch im Speziellen an einer AD zu erkranken. Dies ist jedoch maßgeblich auf die längere Lebenserwartung von Frauen zurückzuführen (Podcasy & Epperson, 2016; Prince et al., 2015; Seshadri et al., 1997). Im Rahmen der Gen-Umwelt-Interaktion scheint die genetischen Komponente mit circa 70 % des Alzheimer-Risikos die entscheidende zu sein (Lane et al., 2018; Van Duijn et al., 1991). In genomweiten Assoziationsstudien konnten mehr als 20 Genloci identifiziert werden, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen. Diese sind beteiligt an Signalwegen von

entzündlichen Reaktionen, Fettstoffwechsel und Endozytose (Giri et al., 2016; Scheltens et al., 2016). Der bedeutendste genetische Risikofaktor ist das Apolipoprotein E4, welches 20–30 % der Bevölkerung tragen (Blacker & Tanzi, 1998). Das Lebenszeitrisko für eine AD, welches durchschnittlich 10–15 % beträgt, ist bei Homozygoten auf über 50 % und bei Heterozygoten auf 20–30 % erhöht (Scheltens et al., 2016).

Modifizierbare Risikofaktoren können im Sinne der Primärprävention reduziert werden. Von zentraler Bedeutung sind kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes mellitus Typ 2, Übergewicht, Hypertension, Hypercholesterinämie und Hyperhomozysteinämie. Ebenfalls modifizierbar ist als protektiver kardiovaskulärer Faktor eine regelmäßige körperliche Aktivität (Barnes & Yaffe, 2011; Hazar et al., 2016; Mendiola-Precoma et al., 2016). Auch eine gesunde Ernährung und eine reduzierte Kalorienaufnahme wirken protektiv (Pasinetti & Eberstein, 2008). Für alle kardiovaskulären Faktoren gilt, dass sie Jahrzehnte vorliegen müssen, um eine signifikante Risikoerhöhung bzw. -reduktion hervorzurufen (Wallesch et al., 2017). Weiterhin führt eine Depression als psychischer Risikofaktor zu einem deutlich erhöhten Risiko, besonders wenn sie im jüngeren Lebensalter auftritt (Barnes & Yaffe, 2011; Wallesch et al., 2017). Dagegen wirken Bildung und kognitive Aktivität protektiv. So konnte in der „Bavarian School Sisters Study“ gezeigt werden, dass ein geringer Bildungsgrad und eine fehlende Berufsausbildung mit einem erhöhten Demenzrisiko einhergehen (Bickel & Kurz, 2009). Hierfür gibt es verschiedene Erklärungsansätze. Eine reine Assoziation zwischen Demenz und Bildungsgrad könnte durch eine Störung der Hirnentwicklung erklärt werden. Gleichzeitig könnte durch eine geringere kognitive Reserve die Schwelle der Demenzentstehung gesenkt sein. Auch bildungsassoziierte Unterschiede im Gesundheitsverhalten und von Arbeitsrisiken können zu dieser Assoziation beitragen (Barnes & Yaffe, 2011; Wallesch et al., 2017).

### Pathogenese

Es besteht Evidenz für eine Kausalrelation zwischen der Alzheimer-assoziierten Neurodegeneration und der Akkumulation von abnorm gefaltetem Amyloid-Beta-Peptid und Tau-Protein (Scheltens et al., 2016). Diese manifestieren sich

histopathologisch in Form von extrazellulär lokalisierten senilen Plaques und intrazellulär befindlichen Neurofibrillenbündeln, die erstmals 1906 durch Alois Alzheimer in seinem Tübinger Vortrag vorgestellt wurden (Alzheimer, 1907; Blennow et al., 2006; Eschweiler et al., 2010; Pastorino & Lu, 2006). Das Amyloid-Beta-Peptid, Hauptbestandteil der senilen Plaques, ist ein irreguläres Spaltprodukt des Amyloid-Vorläuferproteins (APP). Dieses ist ein sowohl neuronal als auch nichtneuronal exprimiertes Adhäsionsmolekül. Die Neurofibrillen bestehen hingegen aus unlöslich aggregiertem, z.T. hyperphosphoryliertem Tau-Protein. Dieses ist physiologischerweise an der Stabilisierung von Mikrotubuli beteiligt (Förstl et al., 2011).

Da die für die EOAD ursächlichen Mutationen größtenteils zu einer Störung der APP-Prozessierung führen, wurde auf eine zentrale Rolle dieser in der Alzheimer-Pathogenese geschlossen. So beeinträchtigt die Mutation von APP, dem Vorläuferprotein des Beta-Amyloid-Peptids, dessen korrekte proteolytische Spaltung. PSEN1 und PSEN2 codieren für die katalytische Untereinheit der  $\gamma$ -Sekretase, die das APP spaltet. Folglich wird in der Amyloid-Kaskaden-Hypothese das fehlgefaltete Beta-Amyloid-Protein als direkter Initiator für die Alzheimer-Pathologie verantwortlich gemacht. Hiernach führt ein gestörter APP-Metabolismus zu einer Ablagerung von Amyloid, welche wiederum über die Induktion von phosphoryliertem Tau-Protein zur Entstehung von Neurofibrillenbündeln führt. Diese induzieren dann die Neurodegeneration sowie Neuroinflammation und schlussendlich das klinische Bild der Demenz (Hardy & Allsop, 1991). Aus heutiger Sicht ist ein solches lineares Modell unwahrscheinlich. Obwohl zentral für die Krankheitsentstehung, werden die extrazellulären Amyloidplaques nicht mehr als direkte Ursache der Neurodegeneration bewertet. Man geht davon aus, dass stattdessen intrazelluläre Mechanismen entscheidend sind. Neue Ergebnisse weisen auf eine entscheidende Bedeutung intrazellulärer Amyloidaggregate hin (H. Braak et al., 2011; De Strooper & Karran, 2016; Lista et al., 2016; Puzzo et al., 2015; Wirths & Bayer, 2009).

Neben der Amyloid-Hypothese existieren die Tau-Hypothese (Šimić et al., 2016), die mitochondriale Kaskaden-Hypothese (Cervellati et al., 2016), die cholinerge

Hypothese (Contestabile, 2011; Francis et al., 1999), die metabolische Hypothese (Folch et al., 2015) und die vaskuläre Hypothese (Di Marco et al., 2015). Diesen Hypothesen nach könnten neben Peptid-Ablagerungen auch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke, oxidativer Stress, Mitochondriendysfunktion, Neuroinflammation, eine verminderte cholinerge Neurotransmission und eine reduzierte Hirndurchblutung pathogenetisch relevant sein (Mendiola-Precoma et al., 2016).

Die modifizierte Amyloid-Hypothese bleibt dennoch das bedeutendste Erklärungsmodell (Wirhth & Bayer, 2009). Analog zu den Prionenerkrankungen betrachtet man die toxischen Konformationen von Amyloid-Beta und Tau als „Samen“ der AD. Die Krankheit breitet sich im Gehirn aus, indem sie eben diese pathologischen Konformationen in normalen Proteinen induzieren können (Scheltens et al., 2016). Der Krankheitsprozess verläuft chronisch progredient ohne Remissionen. Dabei folgt die Alzheimer-Pathologie in ihrer topographischen Ausbreitung interindividuell konstant einer vorhersagbaren hierarchischen Gesetzmäßigkeit, die die Neuropathologen H. und E. Braak (1991, 1997) in einem Stadienmodell zusammenfassten. Sie bezogen sich dabei auf die Ausbreitung der neurofibrillären Veränderungen. Diese korrelieren nach heutigem Wissensstand besser mit den kognitiven Veränderungen als die Amyloidstadien nach Thal (Thal et al., 2002), welche die Ausbreitung diffuser Amyloidablagerungen beschreiben (Serrano-Pozo et al., 2016). Das sechsstufige Stadienmodell beginnt mit den transentorhinalen Stadien I und II, die subklinisch verlaufen und meist noch nicht mit Amyloidablagerungen einhergehen. In den limbischen Stadien III und IV sind nun auch Hippocampus und Amygdala betroffen. Entsprechend sind in diesen Stadien häufig Persönlichkeitsveränderungen und kognitive Defizite nachweisbar, welche jedoch durch kognitive Reservekapazitäten kompensiert sein können. Meistens wird eine Demenz erst in den neokortikalen Stadien V und VI diagnostiziert, in denen neben schwerwiegenden Veränderungen des medialen Temporallappens auch die kortikalen Assoziationsfelder (Stadium V) und sensorische Kortexareale (Stadium VI) betroffen sind. In diesen Endstadien besteht eine deutliche

Hirnatrophie mit erweiterten Ventrikeln (E. Braak et al., 1999; H. Braak & Braak, 1997; Diener & Limmroth, 2002; Schröder & Pantel, 2011).

Es besteht weitreichende Evidenz darüber, dass das Einsetzen der ursächlichen pathophysiologischen Prozesse bereits fünf oder mehr Jahrzehnte vor der klinischen Manifestation anzusiedeln ist (H. Braak et al., 2011; Hampel et al., 2011; Scheltens et al., 2016). Dabei gehen die funktionellen Veränderungen den morphologischen voraus (Small, 2001). Vor einer nennenswerten Neurodegeneration besteht zunächst eine Synapsendysfunktion und später ein Synapsenverlust (Coleman et al., 2004). In einer Gruppe von 20- bis 25-Jährigen Individuen fanden E. Braak und Kollegen (1999) circa bei 20 % Veränderungen, die dem transentorhinalen Stadium entsprachen. Schon präpubertär konnte abnormes hyperphosphoryliertes Tau-Protein identifiziert werden, welches nicht mehr ubiquitinyliert und proteolytisch abgebaut werden kann. Am häufigsten findet man diese frühen Veränderungen in den noradrenergen Projektionsneuronen des Locus coeruleus (LC), der dann im Verlauf der Erkrankung einen starken Zellverlust aufweist. Deshalb geht man heute davon aus, dass die frühen pathogenetischen Prozesse ihren Ursprung im unteren Hirnstamm und nicht in der transentorhinalen Region nehmen (Attems et al., 2012; H. Braak et al., 2011; H. Braak & Del Tredici, 2012; Mravec et al., 2014; Vonck et al., 2014). Dabei scheinen einzelne Kerne des Hirnstamms besonders vulnerabel zu sein. Diese sind vor allem im oberen dorsalen Hirnstamm lokalisiert und stellen die Hauptquelle serotonerger, cholinерger und adrenerger Projektionen zum Thalamus dar. Nicht betroffen sind die Hirnnervenkerne mit Ausnahme der viszeroefferenten Nuclei dorsalis nervi vagi, ambiguus et accessorius nervi oculomotorii (Edinger-Westphal-Kern) sowie der viszeroafferenten Nuclei tractus solitarii (Parvizi et al., 2001).

### **1.1.3.3 MCI**

Wie bei der Demenz handelt es sich bei dem MCI um ein Syndrom heterogener Ätiologie. Hierbei lässt sich MCI als „latente Demenzerkrankung“ mit den in Kapitel 1.1.3.1 genannten Ursachen beschreiben (Reischies & Wertenaue, 2011). Das MCI mit führender Störung des Gedächtnisses, auch amnestisches

MCI genannt, ist mit einem Progress, insbesondere zur Alzheimer-Demenz assoziiert (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009; Petersen et al., 2001).

#### **1.1.4 Diagnose**

##### **1.1.4.1 Demenz**

Für die Diagnosestellung einer Demenz werden kognitive und verhaltensbezogene neuropsychiatrische Symptome verlangt. Diese müssen erstens die Alltagsfunktion betreffen und zweitens eine Verschlechterung gegenüber dem normalen Zustand darstellen. Sie dürfen drittens nicht auf ein Delir oder eine andere psychische Erkrankung zurückzuführen sein. Viertens müssen diese sowohl in der Eigen- als auch in der Fremdanamnese berichtet werden und durch kognitive Tests objektiviert werden. Hierbei müssen mindestens zwei der Bereiche Gedächtnis, Sprache, Verhalten, visuospatiale Fähigkeiten und exekutive Funktionen betroffen sein (McKhann et al., 2011). Die Verdachtsdiagnose wird anhand einer Fremd- und Eigenanamnese über das Beschwerdebild gestellt. Zur Ausschlussdiagnostik und Detektion von Komorbiditäten sollte eine ausführliche Anamnese zu zeitlichem Verlauf, Begleitsymptomen, Vorerkrankungen, medikamentöser Therapie sowie Genuss- und Suchtmitteln erfolgen. Weiterhin ist eine orientierende neurologische, internistische und psychiatrische Untersuchung indiziert. Es sollten Routinelaborparameter wie Blutbild, Elektrolyte, Entzündungsparameter, Leber-, Nieren- und Schilddrüsenwerte sowie der Vitamin B12-Status bestimmt werden (Deuschl & Maier, 2016). Als Differenzialdiagnosen kommen depressive Pseudodemenz, MCI, physiologische Altersvergesslichkeit, Delir sowie sekundäre und andere primäre Demenzen in Frage.

Zur Objektivierung der Beschwerden wird ein möglichst standardisierter psychopathologischer Befund erhoben. Unterstützend stehen zahlreiche neuropsychologische Tests zur Verfügung. Im Screening sind zur Quantifizierung kognitiver Funktionen unter anderem der Mini Mental State Test (MMST), der Demenz Detektions Test (DemTect) und der Uhrentest etabliert (Tsoi et al., 2015; Velayudhan et al., 2014). Auch ausführlichere Tests wie die neuropsychologische Testbatterie des amerikanischen "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease" (CERAD) stehen zur Verfügung (Moms et al., 1989). Die

Alltagskompetenz kann mit unterschiedlichen Assessment-Tools wie z. B. der Skala für instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) nach Lawton und Brody (1969) oder der Bayer-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens (B-ADL) nach Hindmarch und Kollegen (1998) erfasst werden. Weitere Diagnostik ist je nach Befund indiziert.

Es wird zwischen drei Stadien bzw. Schweregraden der Demenz unterschieden. Während im leichten Stadium noch ein unabhängiges Leben möglich ist, ist im mittleren Stadium eine Unterstützung im Alltag notwendig und im Endstadium besteht eine umfassende Pflegebedürftigkeit (Beyreuther et al., 2002).

#### **1.1.4.2 Alzheimer-Krankheit**

Die Diagnose der Alzheimer-Krankheit (AD) erfolgt nach den ICD-10 – Kriterien rein syndromal. Jedoch wurden für die Forschung durch das National Institute on Aging und die Alzheimer's Association (NIA-AA) biologische Kriterien in Form von Bildgebungsmarkern und Biomarkern entwickelt. Während im syndromalen Ansatz der ICD-10 nur manifeste Folgen der Erkrankung erfasst werden, können durch diese Marker Alzheimer-assoziierte pathophysiologische Prozesse nachgewiesen werden (Deuschl & Maier, 2016). Somit steigt die diagnostische Sicherheit und die Abgrenzung gegenüber Differenzialdiagnosen wird erleichtert. Hauptkriterium der NIA-AA für die Diagnose einer wahrscheinlichen Demenz vom Alzheimerstyp ist eine sich schleichend progredient über Monate bis Jahre entwickelnde Demenz (McKhann et al., 2011). Um der variablen klinischen Präsentation Rechenschaft zu tragen, wird zwischen einer amnestischen Variante und einer non-amnestischen Variante unterschieden (McKhann et al., 2011). Bei der häufigeren amnestischen Variante ist die Störung des episodischen Gedächtnisses führend. Hingegen unterscheidet man bei der non-amnestischen Variante nach dem vorherrschenden Defizit nochmals zwischen sprachbezogener, exekutiver und räumlich-visueller Form (McKhann et al., 2011). Die Sensitivität einer klinischen Diagnose nach den NIA-AA-Kriterien für eine mögliche oder wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ beträgt 70.9–87.3 % bei einer Spezifität zwischen 44.3–70.8 % (Beach et al., 2012).

Diese Diagnose kann nun durch supportive Kriterien gestützt werden, die assoziierte pathophysiologische Vorgänge nachweisen. Dies erhöht die

Sensitivität und Spezifität auf circa 80–90 % (Gaugler et al., 2013). Möglich ist hierbei der Nachweis von Amyloidpathologien oder neuronaler Degeneration. Eine vorliegende Amyloidpathologie lässt sich mit einer Erniedrigung des Amyloid-beta 1-42 im Liquor (Chételat et al., 2009) oder einer positiven PET-Amyloid-Bildgebung (Jack et al., 2008) nachweisen. Die neuronale Degeneration kann mit einer Erhöhung von Tau-Protein oder phosphoryliertem Tau-Protein im Liquor nachgewiesen werden (Engelborghs et al., 2008; Mitchell, 2009). Zudem ist ein bildgebender Nachweis möglich, indem mittels PET ein Hypometabolismus im temporo-parietalen Kortex oder mittels kranialer Magnetresonanztomographie eine Atrophie im medialen, basalen und lateralen Temporallappen sowie im medialen Parietallappen festgestellt wird (Bloudek et al., 2011; Krueger et al., 2010; Zakzanis et al., 2003).

Eine definitive Diagnose ist bisher jedoch nur mittels Histopathologie aus Hirnbiopsie und Autopsie oder durch Nachweis der für die EOAD typischen autosomal dominanten Mutationen im APP, PSEN1 oder PSEN2-Gens möglich (Deuschl & Maier, 2016; McKhann et al., 2011).

#### **1.1.4.3 MCI**

Die Diagnose eines MCI erfolgt klinisch unter Einbezug neuropsychologischer Testverfahren. Derzeit bestehen keine allgemeingültigen Diagnosekriterien. In der „Vogel-Studie“ wurden die Kriterien analog Portet und Kollegen (2006) in der durch Pomper (2017) und Katzorke (2018) spezifizierten Form angewendet (siehe Tabelle B1 im Anhang). Hierbei wurde eine subjektive kognitive Beeinträchtigung verlangt, die anhand definierter Fragen erfasst wurde. Weiterhin musste die klinische Untersuchung mindestens einen pathologischen Befund in den Teilbereichen Bewusstseinslage, Orientierung, Aufmerksamkeit, Auffassung, Konzentration, Kurz- oder Langzeitgedächtnis ergeben. Zusätzlich war für die Diagnose ein objektivierbares kognitives Defizit in den Tests des allgemeinen Demenzscreenings (MMST, DemTect) oder anderen neuropsychologischen Tests notwendig. Diese ergänzen die wenig sensitiven Tests des allgemeinen Demenzscreenings und evaluieren die kognitiven Teilfunktionen Gedächtnis (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) nach Helmstaedter und Kollegen (2001), revidierte Wechsler Memory Scale (WMS-R)

nach Wechsler (1987), Rey Complex Figure Test (CFT) nach J. und K. Meyers (1995)), Aufmerksamkeit (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) – Subtests Wachsamkeit und Geteilte Aufmerksamkeit nach Zimmermann und Fimm (2009)), Exekutivfunktionen (CFT, TAP – Subtests Inkompatibilität und Go/NoGo) und Sprache (Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT) nach Aschenbrenner und Kollegen (2000)) genauer. Überdies musste eine manifeste Demenz ausgeschlossen werden und eine Abgrenzung zur depressiven Pseudodemenz erfolgen (Geriatrische Depressionsskala (GDS) nach Yesavage und Sheikh (1986), Beck Depressions-Inventar II (BDI-II) nach Beck und Kollegen (1996)). Zuletzt wurde eine Beeinträchtigung der Alltagskompetenz sowohl anamnestisch anhand definierter Fragen als auch unter Anwendung der Bayer-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens (B-ADL) nach Hindmarch und Kollegen (1998) ausgeschlossen.

Die NIA-AA definiert zudem ein MCI im Kontext einer Alzheimer-Krankheit. Hierbei können die biologischen Marker der Alzheimer-Diagnostik supportiv eingesetzt werden. Ziel ist es, eine genauere Risikokalkulation bezüglich des Progressionsrisikos zur Alzheimer-Demenz zu ermöglichen (Andreasen & Blennow, 2005; Deuschl & Maier, 2016; Rivas-Vazquez et al., 2004).

### **1.1.5 Therapie der Alzheimer-Krankheit**

Eine krankheitsmodifizierende Therapie der Alzheimer-Krankheit (AD) ist bisher nicht verfügbar, sodass weder eine Heilung noch eine Verminderung der Progression möglich ist. Kausal orientierte Therapieansätze wie Sekretase-Inhibitoren, Tau-Therapien und Amyloid-Binder existieren, scheiterten jedoch spätestens in Phase III-Studien (Mendiola-Precoma et al., 2016; Viña & Sanz-Ros, 2018). Als symptomatische pharmakologische Therapie stehen Cholinesteraseinhibitoren, zugelassen für die leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz und Memantine, zugelassen für die mittelschwere bis schwere Alzheimer-Demenz zur Verfügung. Korrespondierend zur cholinergen Hypothese erhöhen Cholinesteraseinhibitoren den Acetylcholin Spiegel, der bei einer AD reduziert ist (Lane et al., 2018). Memantine sind NMDA-Rezeptor-Antagonisten und wirken der Neurotoxizität durch den im Rahmen der Krankheit erhöhten Glutamatspiegel entgegen. Sowohl Cholinesteraseinhibitoren als auch

Memantine beeinflussen Kognition, Alltagsfunktionen, psychische und Verhaltenssymptome in geringem Maße positiv (Birks, 2006; McShane et al., 2006; Winblad et al., 2007). Die pharmakologische Therapie sollte durch nicht-pharmakologische Maßnahmen ergänzt werden. Evidenzbasiert sind hierbei kognitive Stimulation (Woods et al., 2012) sowie autobiographische Arbeit (Pinquart & Forstmeier, 2012; Woods et al., 2005).

### **1.1.6 Prävention der Alzheimer-Krankheit**

Das Fehlen kausaler, krankheitsmodifizierender Therapieoptionen macht die Notwendigkeit einer Krankheitsprävention deutlich. Die WHO unterscheidet nach dem Zeitpunkt der Präventionsmaßnahme im Krankheitsverlauf zwischen Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention. Primärprävention setzt vor dem Krankheitsbeginn an und hat das Ziel, Gesundheit zu erhalten. Sekundärprävention dient der Früherkennung einer noch nicht manifesten Erkrankung mit dem Ziel, durch rechtzeitige Behandlung den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Tertiärprävention versucht hingegen, eine Progression und Komplikationen bei einer bereits symptomatischen Erkrankung zu verhindern (Habermann-Horstmeier & Lippke, 2019).

#### **1.1.6.1 Primärprävention**

Primärprävention zielt darauf ab, durch Reduktion von modifizierbaren Risikofaktoren und Aufbau protektiver Faktoren eine Erkrankung zu vermeiden. Der AD geht, wie im Kapitel 1.1.3.2 beschrieben, eine Jahrzehnte andauernde präklinische Phase voraus. Entsprechend muss eine Primärprävention schon sehr früh ansetzen.

Generell steht ein gesunder, aktiver Lebensstil im Vordergrund. Es wird geschätzt, dass hierdurch eine bis zu fünfzigprozentige Reduktion der Alzheimer-Inzidenz erreicht werden könnte (Barnes & Yaffe, 2011; Luck & Riedel-Heller, 2016; Scheltens et al., 2016). Zentral ist die Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren durch eine ausgewogene Ernährung, Verzicht auf Tabakrauchen und regelmäßige körperliche Aktivität. Treten Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas, arterielle Hypertonie oder Hypercholesterinämie auf, sollten diese leitliniengerecht behandelt werden. Zusätzlich wird ein lebenslanges Lernen bzw. kognitives Training empfohlen (Baumgart et al., 2015; Féart, 2009;

Mendiola-Precoma et al., 2016; Scarmeas et al., 2009). Außerdem könnte sich soziales Engagement protektiv auswirken (Fratiglioni et al., 2004). Da ein niedrigeres Bildungsniveau mit einer erhöhten Prävalenz assoziiert ist (siehe Kapitel 1.1.3.2), sollte auch die globale gesundheitspolitische Bedeutung von Bildung adressiert werden. Obengenannte primärpräventive Ansätze ergeben sich aus der aktuellen Evidenz für Risikofaktoren. Jedoch sollte die Wirksamkeit spezifischer Lebensstiländerungen in randomisierten kontrollierten Studien überprüft werden.

#### **1.1.6.2 Sekundärprävention**

Sekundärprävention zielt auf eine Früherkennung einer Erkrankung und darauf aufbauend auf das Verhindern ihrer Progredienz ab. Auf diese Weise soll das Outcome gegenüber dem natürlichen Verlauf verbessert werden.

Derzeit ist ein Ansatz hierfür die Diagnose eines amnestischen MCI, welches ätiologisch mit einer Alzheimer-Pathologie assoziiert ist (siehe Kapitel 1.1.3.3). Ein generelles Screening der Bevölkerung wird nicht empfohlen, stattdessen sollten Screeningtests bei klinischen Anzeichen wie einer subjektiv eingeschränkten kognitiven Funktion erfolgen (Prince et al., 2016). Hierfür stehen das Montreal Cognitive Assessment (MoCA) mit einer Sensitivität von 80–100 % und einer Spezifität von 50–76 % (A. D. Cohen & Klunk, 2014; Lin et al., 2013), der MMST mit einer Sensitivität von 45–60 % und einer Spezifität von 65–90 % (Lin et al., 2013) sowie der DemTect mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 92 % (Kalbe et al., 2004) zur Verfügung. Da das MCI in 50 % der Fälle nicht in eine Demenz übergeht (Eschweiler et al., 2010), sollten eine Risikoabschätzung der Progression und eine ätiologische Abklärung erfolgen. Diese Risikoabschätzung und kausale Zuordnung kann anhand biologischer Parameter der Alzheimerdiagnostik erfolgen. So kann bei einem amnestischen MCI eine AD anhand von Liquorparametern und Bildgebung mit einer Sensitivität und Spezifität von über 80 % diagnostiziert werden (Eschweiler et al., 2010). Dieses Vorgehen wird laut Leitlinie aktuell jedoch nicht generell empfohlen (Deuschl & Maier, 2016), da keine wirksame pharmakologische oder nicht-pharmakologische Therapie zur Verfügung steht, um die Progression des MCI zu einer Demenz zu verhindern. Das Outcome könnte hier jedoch durch Umsetzung

der allgemeinen Maßnahmen der Primärprävention verbessert werden (Ngandu et al., 2015). Einzig diese primärpräventiven Maßnahmen und regelmäßige klinische Kontrollen werden generell empfohlen.

Da bereits im Stadium subklinischer kognitiver Defizite von einer irreversiblen Neurodegeneration auszugehen ist, sollte es das Ziel sein, frühe präklinische Stadien unabhängig von klinischen Zeichen oder Symptomen zu diagnostizieren (Hampel et al., 2011). Diagnostische Tests sind hierbei nur dann als Screeningtests geeignet, wenn sie kostengünstig und nicht invasiv sind. Denkbar wären ein Assessment von Risikofaktoren, neurophysiologische Parameter und Blut-Tests. Blut-Biomarker sind den bereits in der Demenzdiagnostik etablierten Liquor-Biomarkern für die Früherkennung aufgrund der geringeren Invasivität vorzuziehen. Neben der Amyloid-Beta 42/Amyloid-Beta 40-Ratio korrelieren auch zahlreiche weitere Parameter wie Entzündungsparameter mit dem Alzheimer-Risiko (Laske et al., 2015). Neurophysiologische Verfahren könnten die Detektion funktioneller Veränderungen ermöglichen, die bei der AD den morphologischen vorausgehen (Small, 2001). Neben den in dieser Arbeit untersuchten somatosensibel evozierten Potenzialen des Nervus vagus (VSEP) und dem Aufmerksamkeitsblinzeln (Attentional Blink, ATB) kommen auch EEG-Marker in Betracht (Laske et al., 2015).

Aus den Ergebnissen der Screeningtests könnte ein Risikoprofil gebildet werden, welches dann zur Indikationsstellung weiterer invasiverer und kostenintensiverer diagnostischer Maßnahmen herangezogen werden könnte. In einer Stufendiagnostik könnten so risikoadaptiert beispielsweise weitere zeitintensivere neuropsychologische Tests kognitiver Teilfunktionen, genetische Tests, Neuroimaging und Liquordiagnostik erfolgen (Hampel et al., 2011; Laske et al., 2015).

Erfolgt eine Frühdiagnose, resultiert im Sinne der Sekundärprävention eine Therapie zur Verhinderung oder Verzögerung einer Progression. Zur Progressionsvermeidung sollten zunächst die primärpräventiven Maßnahmen (siehe Kapitel 1.1.6.1) umgesetzt bzw. optimiert werden. Außerdem ist dies der Ansatzpunkt der verlaufsmodifizierenden Therapien, die zwar Gegenstand intensiver Forschung, aber derzeit noch nicht verfügbar sind (siehe Kapitel 1.1.5).

Als Grund für die negativen Ergebnisse der Phase III-Studien wird in Betracht gezogen, dass der Einsatz bei einer manifesten AD, zu spät ist. Ein Effekt in den präklinischen Stadien ist also denkbar. Gleichzeitig sind bei einem präventiven Einsatz die Anforderungen hinsichtlich Nebenwirkungsprofil und Wirkraten ungleich größer.

### **1.1.6.3 Tertiärprävention**

Zur Progressionsvermeidung bei bereits manifester AD sind ebenfalls primärpräventive Maßnahmen (siehe Kapitel 1.1.6.1) zu ergreifen. Wie im Kapitel 1.1.5 beschrieben, existieren derzeit keine die Progression beeinflussenden Therapien. Zu den Komplikationen, die im Sinne der Tertiärprävention verhindert werden sollen, gehören Stürze, Schmerzen, Epileptische Anfälle, Restless-Legs-Symptomatik, Delir, Depressionen, Dysphagie und Mangelernährung (Günnewig, 2012).

## **1.2 Aufmerksamkeitsblinzeln (Attentional Blink, ATB)**

Im Folgenden wird das ATB, eine potenzielle Methode zur Früherkennung der AD, vorgestellt.

### **1.2.1 Definition**

Das ATB ist eine auf Raymond und Kollegen (1992) zurückgehende Bezeichnung für eine zeitlich begrenzte Beeinträchtigung der Wahrnehmung. Diese tritt auf, wenn zwei relevante Sinnesreize in einem Abstand von 100–600 ms präsentiert werden. In diesem Zeitfenster wird der zweite relevante Sinnesreiz mit einer reduzierten Genauigkeit wahrgenommen. Klassisch wird der ATB-Effekt mittels einer schnell fortlaufenden visuellen Präsentation (rapid serial visual presentation, RSVP) verschiedener Objekte, z. B. Ziffern und Buchstaben, untersucht. Der Proband soll hierbei zwei Zielobjekte, sogenannte Targets, erkennen. Neben den Zielobjekten werden auch irrelevante Störobjekte, die sogenannten Distraktoren, präsentiert. Das ATB-Phänomen manifestiert sich hierbei darin, dass das zweite Zielobjekt (T2) mit verringerter Genauigkeit erkannt wird, wenn es 100–600 ms nach einem ersten Zielobjekt (T1) erscheint (Warren et al., 2009; Zylberberg et al., 2012). Somit zeigt das ATB-Phänomen die „Limitation der Aufmerksamkeit, bei der Prozessierung schnell präsentierter Stimuli“ (Zylberberg et al., 2012).

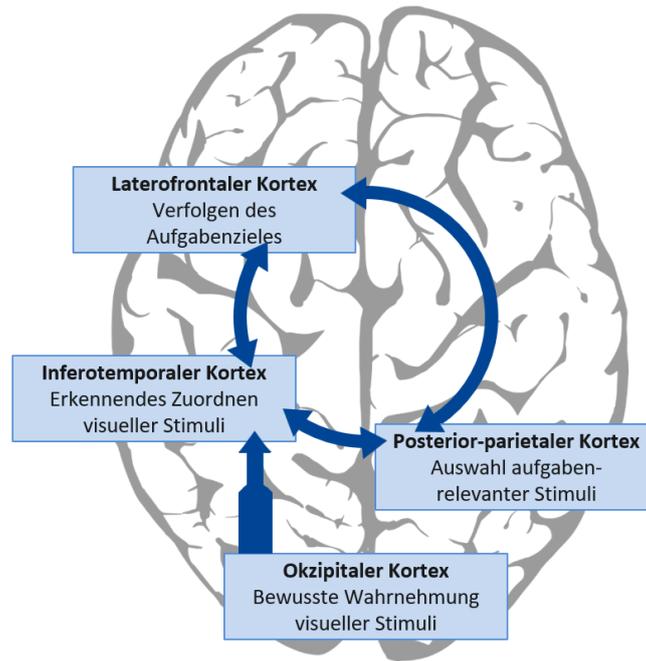
### 1.2.2 Hintergrund und Erklärungsmodelle

Nach dem Dreistufenmodell nach Atkinson und Shiffrin (1968) durchwandern zukünftige Gedächtnisinhalte auf dem Weg zur Konsolidierung im Langzeitgedächtnis zunächst das sensorische Gedächtnis und anschließend das Kurzzeitgedächtnis. Das sensorische Gedächtnis wird auch als Ultrakurzzeitgedächtnis bezeichnet und speichert die Sinneseindrücke zunächst flüchtig und unselektiert. Aus ihm gewinnt das Kurzzeitgedächtnis Umgebungsinformationen. Dieses wiederum wird weniger als ein Speicherort verstanden, sondern vielmehr als eine „aktive Arbeitsfläche“ (Myers & Wilson, 2014). Aufgrund dieser Funktionsweise wird heute an Stelle des Kurzzeitgedächtnis-Konzeptes das des Arbeitsgedächtnisses präferiert (Baddeley, 2001; Baddeley & Hitch, 1974; Engle, 2002). Im Arbeitsgedächtnis werden die momentanen Umgebungsinformationen aus dem Ultrakurzzeitgedächtnis im Kontext von bereits bestehenden Langzeitgedächtnisinhalten verarbeitet (Cowan, 2010). Somit ermöglicht das Arbeitsgedächtnis, „aufgabenrelevante Informationen aktiv aufrechtzuerhalten, zu bearbeiten und abzurufen“ (Unsworth & Robison, 2017). Die Inhalte des Ultrakurzzeitgedächtnisses zerfallen sehr schnell, wenn sie nicht in das Arbeitsgedächtnis enkodiert werden. Während das Ultrakurzzeitgedächtnis über eine sehr große Kapazität verfügt, ist die des Arbeitsgedächtnisses stark begrenzt. Zurückgehend auf G. A. Miller (1956) wird die Arbeitsgedächtniskapazität mit nur  $7 \pm 2$  Gedächtnisinhalten beziffert.

Bezogen auf den ATB-Versuch werden im Ultrakurzzeitgedächtnis alle wahrgenommenen Objekte, also sowohl Ziel- als auch Störobjekte, kurzfristig gespeichert. Um die Zielobjekte später wiedergeben zu können, ist jedoch eine Enkodierung in das Arbeitsgedächtnis notwendig. Diese Enkodierung und Weiterverarbeitung durch das Arbeitsgedächtnis ist ein aktiver Prozess, der Aufmerksamkeit erfordert (Sperling, 1960). Aufmerksamkeit wird hierbei als Mechanismus verstanden, der es ermöglicht, relevante Stimuli bevorzugt zu verarbeiten (C. Spence, 1999). Das ATB-Phänomen legt nahe, dass die Aufmerksamkeitsressourcen begrenzt sind. Wird das zweite Zielobjekt (T2) 100–600 ms nach dem ersten Zielobjekt (T1) präsentiert, sind die

Aufmerksamkeitsressourcen bereits auf die Prozessierung von T1 fokussiert. Dies führt zu einer herabgesetzten Aufmerksamkeit für die Prozessierung von T2 (Dux & Marois, 2009), sodass dieses mit verringerter Genauigkeit erkannt und wiedergegeben wird.

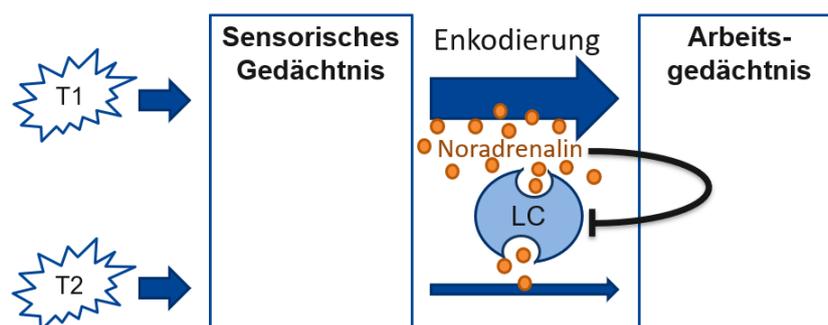
Mögliches neuronales Korrelat hierfür ist nach Hommel und Kollegen (2006) sowie Marois und Ivanoff (2005) ein Engpass zwischen frontoparietalem und visuell-kortikalem Netzwerk. Demnach werden im okzipitalen Kortex zunächst alle visuellen Stimuli registriert, sodass dieser während des ATB-Versuchs sowohl durch Ziel- als auch durch Störobjekte aktiviert wird. Nur durch aufgabenspezifische Zielreize werden hingegen die im Folgenden beschriebenen Hirnareale aktiviert. Im inferotemporalen Kortex werden die bereits selektierten visuellen Informationen mit Langzeitgedächtnisinhalten abgeglichen (Milner, 1968). Auf diese Weise werden im Rahmen des ATB-Versuchs die Buchstaben und Ziffern als solche erkannt. Im rechten posterior-parietalen Kortex, Sitz der visuospatialen Aufmerksamkeit, werden aufgabenrelevante Stimuli ausgewählt (Behrmann et al., 2004). Ebenfalls daran beteiligt sind laterofrontale Strukturen, die zentral für das Arbeitsgedächtnis sind. Hier wird das Aufgabenziel verfolgt, indem die eingehenden Stimuli mit aufgabenrelevanten Informationen abgeglichen und so Ziel- und Störobjekte als solche identifiziert werden (Desimone & Duncan, 1995; Duncan, 1996). Das Auftreten des ATB weist nach diesem Erklärungsmodell auf einen Engpass im Informationsaustausch zwischen frontoparietalem und visuell-kortikalem Netzwerk hin.



**Abbildung 1:** Engpass-Modell zur Erklärung des ATB-Phänomens (Eigene Abbildung)

Ein weiteres Erklärungsmodell macht den autoinhibitorischen Charakter des Locus coeruleus (LC) für das ATB-Phänomen verantwortlich. Der LC ist ein Kerngebiet im Tegmentum pontis und stellt die größte Ansammlung noradrenerger Neurone im ZNS dar. Er verfügt über weitreichende Projektionen, insbesondere in den frontalen Kortex, aber auch in andere kortikale Areale, Amygdala, Thalamus, Hypothalamus, Hippocampus und Zerebellum (Swanson & Hartman, 1975). Ein besonders großer Anteil seiner Neurone projiziert in den präfrontalen Kortex (Chandler et al., 2014). Dieser ist als Teil des frontoparietalen Kontrollsystems von zentraler Bedeutung für Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeitskontrolle (Berridge & Waterhouse, 2003; Chamberlain & Robbins, 2013; Sara, 2015; Unsworth & Robison, 2017). Die noradrenerge Innervation durch den LC bewirkt eine erhöhte Responsibilität der Zielneurone und erleichtert so die Verarbeitung eingehender Stimuli (Waterhouse & Woodward, 1980). So wird im Hippocampus und präfrontalen Kortex die Langzeit-Potenzierung erleichtert, welche eine Form der synaptischen Plastizität darstellt und als ein wesentlicher Mechanismus für die Gedächtnisbildung angesehen wird (Vonck et al., 2014).

Wird der LC durch motivational relevante Stimuli aktiviert, führt dies zur Ausschüttung von Noradrenalin durch die Projektionsneurone und somit zur Erleichterung der Enkodierung und Verarbeitung des Stimulus im Arbeitsgedächtnis. 200–400 ms nach einem solchen Stimulus folgt der Antwort des LC jedoch eine autoinhibitorisch bedingte Refraktärperiode mit reduzierter Aktivität (Usher et al., 1999). Nieuwenhuis und Kollegen (2005) konnten nachweisen, dass diese Refraktärperiode mit dem ATB-Phänomen zusammenfällt. Darauf fußt das Erklärungsmodell, welches den ATB als Manifestation der reduzierten Aktivität des LC während dieser Refraktärperiode versteht. Während die Enkodierung und Speicherung von T1 durch eine Aktivierung des LC-Noradrenalin-Systems erleichtert wird, befindet sich der LC zum Zeitpunkt der Präsentation von T2 in seiner Refraktärperiode. Dies hat zur Folge, dass die Prozessierung von T2 erschwert und dieses mit einer reduzierten Genauigkeit wiedergegeben wird (Pincham et al., 2016).



**Abbildung 2:** Refraktärperiode des LC als Erklärungsansatz des ATB-Phänomens  
(Eigene Abbildung)

Als Argument gegen diese Hypothese wird in der Literatur angebracht, dass bei pharmakologischer Hemmung des noradrenergen Systems durch den  $\alpha$ 2-Adrenorezeptoragonisten Clonidin keine Verstärkung des ATB provoziert werden konnte (Martens & Wyble, 2010; Nieuwenhuis et al., 2007). Dies spricht allerdings bei genauerer Analyse nicht gegen die Hypothese, da Clonidin die Noradrenalinausschüttung aus dem LC unabhängig von der autoinhibitorischen Phase hemmen und so die Detektion beider Zielobjekte gleichermaßen verschlechtern würde. Genau zu diesem Ergebnis kamen auch Nieuwenhuis und Kollegen (2007), denn die T1-Detektion fiel in der Testgruppe schlechter aus,

ohne dass die T2-Detektion beeinflusst wurde. Um die Hypothese zu unterstützen wäre vielmehr ein Versuch zielführend, in dem die Autoinhibition über den  $\alpha$ 2-Adrenorezeptor nicht verstärkt, sondern unterdrückt wird. In diesem Fall käme der autoinhibitorische Charakter des LC nicht zum Tragen, weshalb beide Zielobjekte mit gleicher Genauigkeit prozessiert werden müssten und somit kein ATB-Phänomen auftreten dürfte.

### **1.2.3 Potenzial als Früherkennungsinstrument der Alzheimer-Krankheit**

Wie in Kapitel 1.1.3.2 beschrieben, besteht Evidenz dahingehend, dass die Alzheimer-Pathologie ihren Ursprung in den Kernen des unteren Hirnstamms nimmt. Hierbei ist besonders in den noradrenergen Projektionsneuronen des LC sehr früh, z. T. bereits im Kindesalter, abnormes Tau nachweisbar (H. Braak & Del Tredici, 2012; Vonck et al., 2014). Im Verlauf kommt es zur Neurodegeneration mit Verlust der noradrenergen Projektionsneurone. Dieser ist mit dem Frühstadium der AD und mit einem MCI assoziiert (Grudzien et al., 2007; Takahashi et al., 2015). Noradrenalin wirkt als endogene antiinflammatorische Substanz und reguliert die Aktivierung von Mikrogliazellen, die möglicherweise einen zentralen Motor der Alzheimer-Pathogenese darstellen (Gavrilyuk et al., 2002). Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass Noradrenalin die Amyloid-Clearance fördert (Heneka et al., 2010). Eine noradrenerge Dysfunktion führt somit nicht nur zur Störung kognitiver Prozesse, sondern befeuert zudem die Alzheimer-Pathogenese und -Progression (Gannon et al., 2015; Heneka, 2006; Marien et al., 2004). Auf dem Boden dieser Evidenz bezeichneten Mravec und Kollegen (2014) den LC auch als Locus minoris resistentiae und Epizentrum der AD.

In Anbetracht dessen, dass der LC für das ATB-Phänomen verantwortlich sein könnte und frühzeitig im Krankheitsverlauf verändert ist, wird der ATB-Versuch in dieser Arbeit als potenzielles Screeninginstrument für die AD untersucht. Auch unabhängig von diesem ATB-Erklärungsmodell ist allerdings bekannt, dass das Arbeitsgedächtnis und die Aufmerksamkeitskontrolle schon im Frühstadium der AD und im Rahmen eines MCI Defizite aufweisen und diese somit manifesten Störungen der Gedächtnisleistung vorausgehen (Kirova et al., 2015; Perry & Hodges, 1999; Rosen et al., 2002; Saunders & Summers, 2010). Generell gehen

funktionelle Veränderungen morphologischen Veränderungen voraus (Small, 2001). Das Outcome von Alzheimer-Patienten wird weniger vom Neuronenverlust bestimmt, als vielmehr von der Anzahl überlebender Neurone mit eingeschränkter Funktion (H. Braak & Del Tredici, 2012). Der ATB-Versuch könnte folglich als funktionelle Früherkennungsmethode rein bildgebenden Verfahren überlegen sein. Als Screeningmethode qualifiziert den ATB-Versuch zudem, dass es sich um ein einfaches, nicht-invasives und kostengünstiges Verfahren handelt.

Kavcic und Duffy (2003) sowie Peters und Kollegen (2012) wiesen bei Probanden mit einer AD eine Verstärkung sowie Verlängerung des ATB nach. Zudem traten Attentional Masking Errors (AME) auf, bei denen durch eine Aufmerksamkeitsmaskierung T2 zwar erkannt, aber T1 übersehen wird. Dieses Phänomen war bei gesunden Kontrollen nicht nachweisbar. Ein naheliegendes Erklärungsmodell der AME beruht ebenfalls auf einer Störung der Enkodierung in das Arbeitsgedächtnis. Ist die Enkodierung von T1 nicht abgeschlossen besteht die Gefahr, dass die Wahrnehmung von T2 zu einem Überschreiben von T1 führt (Kavcic & Duffy, 2003). Peters und Kollegen (2012) konnten AME auch bei Probanden mit Lewy-Body-Demenz nachweisen. Dies kann als Hinweis dafür gedeutet werden, dass diese Auffälligkeit weniger spezifisch für die AD, sondern vielmehr allgemein mit einer Degeneration von Hirnstammkernen assoziiert ist. Hierbei ist anzumerken, dass der LC im Rahmen der Lewy-Body-Demenz ebenfalls eine starke Degeneration zeigt (Mills et al., 2016; Szot et al., 2006). Zum Einsatz des ATB zur Früherkennung in präklinischen Phasen existieren bisher keine Studien. In einer Studie von Perry und Hodges (2003) wurde der ATB-Versuch bei neun Probanden mit MCI und neun Kontrollen untersucht. Hierbei konnten, möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahl, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

### **1.3 Somatosensibel evozierte Potenziale des Nervus vagus (VSEP)**

Im Folgenden wird die Messung der VSEP, eine zweite potenzielle Methode zur Früherkennung der AD, vorgestellt.

### 1.3.1 Definition

Evozierte Potenziale sind Reizantworten, die auf einen modalitätsspezifischen Reiz bzw. auf eine elektrische Stimulation sensibler Afferenzen folgen (Stöhr, 1996). Das Prinzip ist von den klinisch etablierten visuell, akustisch und somatosensibel evozierten Potenzialen bekannt. Der von Extern zugeführte transiente Reiz führt zu Spannungsänderungen im Nervengewebe, die mittels EEG-Elektroden aufgezeichnet werden können. Damit ist eine Messung der Leitfähigkeit von Nervenbahnen möglich. Bei Schäden dieser verlängern sich als wichtigste Messgröße die Latenzen. Zusätzlich tritt eine Amplitudenreduktion auf. Die Amplitudengröße und -Form hängt jedoch neben der Leitfähigkeit der Nervenbahnen auch vom Grad der Synchronizität und der Anzahl erregter Neuronen ab (Stöhr, 1996).

Die VSEP wurden 2003 durch Fallgatter entwickelt und beruhen auf einer transkutanen Vagusnervstimulation als modalitätsspezifischen Reiz. Hierbei kann durch elektrische Stimulation an der Innenseite des Tragus der sensible Ramus auricularis nervi vagi erregt werden. Die hierbei an der Schädelkalotte bipolar ableitbaren evozierten Potenziale wurden als somatosensorisch evozierte Potenziale des Vagusnerven (VSEP) bezeichnet (Fallgatter et al., 2003, 2006). Die Latenzen und Amplituden der VSEP ähneln denen der frühen akustisch evozierten Potenziale, die im Hirnstamm gebildet werden (Fallgatter et al., 2005; Picton et al., 1974). Die unter lokalanästhetischer Behandlung des Tragus auftretende Amplitudenminderung und Latenzverlängerung spricht für die neurogene Generation der Potenziale (Fallgatter et al., 2006), womöglich in den im unteren Hirnstamm gelegenen Kernen des Nervus vagus (Metzger et al., 2012). In einer Studie von Leutzow und Kollegen (2013) verschwanden die VSEP unter neuromuskulärer Blockade, was eher für einen muskulären Ursprung spricht. Jedoch gibt es hinreichend Evidenz aus fMRT-Studien, dass die transkutane Stimulation am gleichen Stimulationsort zu einer Aktivierung der zentralen vagalen Projektionen führt (Badran et al., 2018; Frangos et al., 2015). So konnte eine Deaktivierung limbischer Areale nachgewiesen werden, die auch von der invasiven Vagusnervstimulation bekannt ist (Kraus et al., 2007). Unter Anwendung des BOLD-Kontrastes konnte zusätzlich die Aktivierung zerebraler

Strukturen des Vagusnervensystems einschließlich Hirnstammkernen wie dem LC nachgewiesen werden (Dietrich et al., 2008).

### **1.3.2 Hintergrund und Erklärungsmodelle**

Das Konzept der VSEP hat seinen Ursprung in der invasiven Vagusnervstimulation. Diese wird bei Patienten mit medikamentenresistenter Epilepsie, bei denen epilepsiechirurgische Maßnahmen kontraindiziert sind, seit 1994 eingesetzt (Ben-Menachem, 2002). Hierbei wird der linke Faszikel des Nervus vagus zervikal durch ein implantierbares Stimulationsgerät stimuliert. Eine Weiterentwicklung ist die transkutane Vagusnervstimulation in der Cymba conchae, die die Anfallsfrequenz jedoch nur im geringeren Maße reduziert (Bauer et al., 2016). Neben der Reduktion der Anfallsfrequenz wurden bei Patienten mit invasiver Vagusnervstimulation weitere positive Effekte beobachtet wie die Reduktion depressiver Symptomatik und die Verbesserung kognitiver Funktionen bei Patienten mit endogener Depression und Alzheimer-Demenz (Merrill et al., 2006; Sackeim et al., 2001; Sjogren et al., 2002). Außerdem konnte eine Verbesserung der Gedächtniskonsolidierung im Allgemeinen und der Arbeitsgedächtnisfunktion im Speziellen während einer kurzzeitigen Aktivierung der Vagusstimulation nachgewiesen werden (Vonck et al., 2014).

Der Nervus vagus ist der zehnte Hirnnerv und als solcher Teil des peripheren Nervensystems mit Kernen im Hirnstamm. Circa 80 % seiner Fasern sind viszeroafferent mit Sitz des zweiten Neurons in den Nuclei tractus solitarii. Außerdem enthält der Nervus vagus circa 20 % viszeroafferente und wenige somatoafferente Fasern (Bonaz et al., 2016). Die somatoafferenten Fasern bilden den Ramus meningeus zur Versorgung der Dura mater in der hinteren Schädelgrube sowie den Ramus auricularis nervi vagi zur Innervation der Haut an der Hinterwand des äußeren Gehörgangs und in der Cymba conchae (Benninghoff et al., 2008; Berthoud & Neuhuber, 2000; Peuker & Filler, 2002). Fallgatter und Kollegen (2003) wiesen nach, dass nur bei Stimulation eines kleinen Hautareals an der Innenseite des Tragus, welches zu dem oben beschriebenen Innervationsgebiet gehört, Fernfeldpotenziale im Sinne von VSEP erzeugt werden konnten. Die Perikarya des somatoafferenten ersten Neurons befinden sich im Ganglion superius auf Höhe des Foramen jugulare und die des

zweiten Neurons im Nucleus spinalis nervi trigemini im Tegmentum der Medulla oblongata (Schünke et al., 2012).

Insbesondere von den Nuclei tractus solitarii ziehen exzitatorische und inhibitorische Projektionen zum LC, von dem unter anderem noradrenerge Projektionen in den Hippocampus und Kortex ausgehen (Vonck et al., 2014). Roosevelt und Kollegen (2006) konnten an Ratten nachweisen, dass durch invasive Vagusnervstimulation eine transiente Erhöhung des hippocampalen und kortikalen Noradrenalinspiegels induziert werden kann, die wahrscheinlich durch eine Aktivierung des LC vermittelt wird. Es besteht also eine Verbindung zwischen vagalem und dem LC-Noradrenalin-System. Dieses nimmt, wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben, eine zentrale Bedeutung für Gedächtnisbildung und Aufmerksamkeitskontrolle ein.

### **1.3.3 Potenzial als Früherkennungsinstrument der Alzheimer-Krankheit**

Wie bereits im Kapitel 1.1.3.2 festgestellt, gehören die dem Nervus vagus zugehörigen viszeroefferenten Nuclei dorsalis nervi vagi und ambiguus sowie die viszeroafferenten Nuclei tractus solitarii zu den im Frühstadium der AD betroffenen Hirnstammkernen. Diese Kerne sind wichtige Regulatoren des parasympathischen Nervensystems. Ihr Befall könnte die neuropathologische Grundlage für die autonome Dysfunktion im Rahmen der AD sein (Parvizi et al., 2001).

Es besteht wissenschaftlicher Konsens dahingehend, dass Neuroinflammation ein zentraler Motor der Alzheimer-Pathologie ist (Holmes, 2003). In Tierexperimenten konnte bereits gezeigt werden, dass systemische Inflammation zu einer Neuroinflammation mit Mikrogliahyperaktivität führt (Godbout et al., 2005; Henry et al., 2009). Daulatzai (2012) schlug in einer Hypothese zur Alzheimer-Pathogenese vor, dass die Nuclei tractus solitarii hierbei als Eintrittspforte dienen könnten. Diese würden aufgrund ihrer Funktion als primäre Detektoren des ZNS für Zytokine (Emch et al., 2001) als erstes Kerngebiet geschädigt werden. Bei anhaltender Neuroinflammation würden auch negative Auswirkungen auf die Ziele der zahlreichen Projektionen der Nuclei tractus solitarii auftreten und zu kognitiven und neuropsychiatrischen Symptomen führen.

Zur Schädigung der Strukturen des vagalen Systems bei der AD passt es, dass Betroffene signifikante Latenzverlängerung der VSEP gegenüber gesunden Kontrollen zeigen (Metzger et al., 2012; Polak et al., 2007; Polak, Dresler, et al., 2014; Polak, Metzger, et al., 2014). Eine signifikante Amplitudenreduktion konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Auch bei anderen Hirnstamm-schädigenden Prozessen, wie bei Multipler Sklerose mit Hirnstammbefall (Polak et al., 2013), Morbus Parkinson und Lewy-Body-Demenz (Fallgatter et al., 2006), konnten Latenzverlängerung und teilweise Amplitudenminderungen nachgewiesen werden. Differenzialdiagnostisch wertvoll könnten die VSEP bei der Unterscheidung zwischen Alzheimer-Demenz und kognitiven Defiziten, die ohne Schäden des Hirnstamms einhergehen, werden. So fanden sich bei Probanden mit einer vaskulären Demenz und Major Depression im Gegensatz zu Probanden mit Alzheimer-Demenz keine signifikanten Unterschiede zu gesunden Kontrollen (Polak, Dresler, et al., 2014; Polak, Markulin, Ehlis, Metzger, et al., 2009).

Durch die frühzeitigen Veränderungen in den Hirnstammkernen stellt die Messung der Latenzen der VSEP eine mögliche Früherkennungsuntersuchung für die AD dar. Per transkutaner Stimulation über dem somatoafferenten Versorgungsgebiet an der Innenseite des Tragus besteht ein gut erreichbarer, nicht-invasiver Zugang zum vagalen System. Zusätzlich qualifiziert sich die VSEP-Messung als potenzielles Frühdiagnoseinstrument, weil sie nicht-zeitintensiv, kosteneffizient und beliebig oft wiederholbar ist.

Hagen und Kollegen (2015) fanden bei Probanden mit subjektiven, nicht-objektivierbaren Einschränkungen der Gedächtnisleistung gegenüber gesunden Kontrollen signifikant verlängerte Latenzen. Subjektive Einschränkungen der Gedächtnisleistung sind eines der Kriterien für die Diagnose eines MCI. Metzger und Kollegen (2012) fanden konsistent hierzu signifikante Unterschiede der Latenzen zwischen Probanden mit MCI und gesunden Kontrollen. Zur Anwendung der VSEP zur Früherkennung im präklinischen Stadium existieren bisher keine Studien. Allerdings konnten Fallgatter und Kollegen (2005) in einem Kollektiv gesunder Probanden signifikante Korrelationen zwischen Alter und VSEP-Latenzen zeigen. Die Gruppe 51- bis 73-Jähriger, bei denen vermehrt

Alzheimer-assoziierte Pathologien zu erwarten sind, unterschied sich hierbei signifikant von einer Gruppe 20- bis 40-Jähriger Probanden.

#### **1.4 Zielsetzung und Hypothesen**

Mit dem Titel „Alzheimer´s disease: Only prevention makes sense“ betitelten Viña und Sanz-Ros 2018 ihr Review über Ansätze zur Kontrolle einer der derzeit zentralen gesundheitspolitischen und gesellschaftlichen Herausforderungen, der Alzheimer-Krankheit (AD; siehe Kapitel 1.1.1). Aufgrund fehlender kausaler Therapieoptionen (siehe Kapitel 1.1.5) sollte die AD möglichst früh im Krankheitsverlauf beeinflusst werden. Hierbei sind die ursächlichen pathogenetischen Prozesse bereits Jahrzehnte vor der Manifestation als MCI oder Alzheimer-Demenz anzusiedeln (siehe Kapitel 1.1.3.2). Um die für den Patienten, dessen Angehörige und die Gesellschaft belastende Manifestation der AD zu vermeiden, sollte es das Ziel sein, Betroffene schon in der präklinischen Phase zu erkennen und zu behandeln. Kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Erkrankungen sollten mittels Lebensstiländerungen kontrolliert und wenn nötig medikamentös behandelt werden (siehe Kapitel 1.1.6). Zusätzlich existieren krankheitsmodifizierende Therapieansätze, die bei manifester AD zwar keinen Therapieeffekt zeigten (siehe Kapitel 1.1.5), jedoch möglicherweise einen Einfluss auf die Progression in früheren Krankheitsstadien haben könnten. Allerdings existiert bisher keine etablierte Screeningmethode zur Detektion der präklinischen Phase (siehe Kapitel 1.1.6.2). Eine solche sollte möglichst wenig belastend und kosteneffizient sein.

Zwei Ansätze zur Detektion der frühen Krankheitsphase sind die Messung der VSEP und der ATB-Parameter. Sowohl ATB als auch VSEP könnten durch den LC vermittelt werden (siehe Kapitel 1.2.2 und 1.3.2), welcher sehr früh von Alzheimer-assoziierten Pathologien betroffen ist (siehe 1.1.3.2). Passend hierzu finden sich bei Personen mit einer AD sowohl charakteristische Veränderungen der ATB-Parameter als auch der VSEP-Latenzen (siehe Kapitel 1.2.3 und 1.3.3). Folgende Veränderungen könnten hiernach mit einer Alzheimer-Pathologie assoziiert sein: Längere Latenzen und kleinere Amplituden der VSEP, ein längeres und stärkeres ATB-Phänomen sowie das vermehrte Auftreten von AME im ATB-Versuch (siehe Tabelle C2 im Anhang).

Hauptanliegen dieser Arbeit ist es Zusammenhänge zwischen VSEP-Latenzen und ATB-Parametern zu untersuchen. Dazu werden diese Verfahren bei den Probanden der Studie „Frühdiagnostik dementieller Erkrankungen (Vogel-Studie)“ durchgeführt. Hieraus ergibt sich die Hypothese 1:

*H1 (a) Es besteht eine positive Korrelation zwischen den Latenzen der VSEP und der Stärke sowie Länge des ATB.*

*H1 (b) Auch treten bei Probanden mit längeren Latenzen der VSEP vermehrt AME auf, bei denen nur T2 erkannt wird.*

Explorativ soll zudem der Zusammenhang der ATB-Parameter mit den VSEP-Amplituden untersucht werden, bei denen sich in bisherigen Studien kein signifikanter Unterschied zwischen gesunden Kontrollen und Probanden mit Alzheimer-Demenz gezeigt hatte (siehe Kapitel 1.3.3). Außerdem sollen in der explorativen Analyse Zusammenhänge zwischen sowohl VSEP-Amplituden als auch -Latenzen und weiteren ATB-Parametern untersucht werden. Hierbei werden weitere Subhypothesen der Hypothese 1 untersucht:

*H1 (c) Es besteht eine negative Korrelation zwischen den Amplituden der VSEP und der Stärke sowie Länge des ATB.*

*H1 (d) Auch treten bei Probanden mit niedrigeren Amplituden der VSEP vermehrt AME auf, bei denen nur T2 erkannt wird.*

*H1 (e) Die Performance im ATB-Versuch korreliert negativ mit den VSEP-Latenzen und positiv mit den VSEP-Amplituden.*

Zudem soll untersucht werden, ob eine Korrelation der VSEP- und ATB-Parameter mit den Tests des allgemeinen Demenzscreenings besteht. Explorativ werden zusätzlich Zusammenhänge mit den im Rahmen der „Vogel-Studie“ erhobenen Parametern der erweiterten neuropsychologischen Testung untersucht. Hieraus ergibt sich die Hypothese 2:

*H2 (a) Die mit einer Alzheimer-Pathologie assoziierten Veränderungen der VSEP- und ATB-Parameter gehen mit einer geringeren Punktzahl in den Tests des allgemeinen Demenzscreenings wie dem DemTect und dem MMST einher.*

*H2 (b) Es gibt einen Zusammenhang zwischen VSEP- und ATB-Parametern und den neuropsychologischen Tests für die kognitiven Teilfunktionen Gedächtnis (VLMT, CFT und WMS-R), Aufmerksamkeit (TAP-Subtests Wachsamkeit und Geteilte Aufmerksamkeit), Exekutivfunktionen (CFT, TAP – Subtests Inkompatibilität und Go/NoGo) und Sprache (RWT).*

Zusätzlich werden Unterschiede der ATB- und VSEP-Parameter zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI untersucht. Ein MCI ist hierbei ein Syndrom, welches unter anderem durch eine AD verursacht sein kann und geht somit mit einem signifikant erhöhten Risiko an Alzheimer-Demenz zu erkranken einher (siehe Kapitel 1.1.2.3). Die Untersuchung auf Unterschiede bezüglich des kognitiven Status erfolgt unter der Hypothese 3:

*H3 Probanden mit MCI zeigen gegenüber gesunden Probanden vermehrt die mit einer Alzheimer-Pathologie assoziierten Veränderungen der VSEP- und ATB-Parameter.*

Zu Beginn der Untersuchungen für diese Arbeit meldeten viele Probanden zurück, dass sie den ATB-Versuch als belastend und anstrengend empfanden. Um diese Rückmeldungen zu objektivieren, wurden die verbleibenden Probanden gebeten, vor und nach dem ATB-Versuch den PANAS-Fragebogen (Positive and Negative Affect Schedule) nach Watson und Kollegen (1988) in seiner durch Janke und Glöckner-Rist (2014) ins Deutsche übertragenen Version zu beantworten. In dieser Arbeit wird schließlich also auch die in Hypothese 4 formulierte Annahme überprüft:

*H4 Im Vergleich zu vor dem ATB-Versuch lässt sich mittels PANAS-Fragebogen nach dem ATB-Versuch eine Verstärkung des negativen sowie eine Abnahme des positiven Affekts messen.*

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 „Vogel-Studie“**

Diese Doktorarbeit wurde im Rahmen der Studie „Frühdiagnostik dementieller Erkrankungen“, auch „Vogel-Studie“ genannt, erstellt. Diese untersucht in erster Linie elektrophysiologische und neurokognitive Parameter an einer nicht-repräsentativen Stichprobe älterer Probanden mit dem Ziel, deren prädiktiven Wert für die Entwicklung dementieller Prozesse zu überprüfen. Kernbestandteil der Studie sind die elektrophysiologischen Untersuchungen, zum einen die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) und zum anderen die VSEP. Bei den Probanden, die im Studienverlauf an einer Alzheimer-Demenz erkranken werden, erwartet man hier frühzeitig funktionelle Auffälligkeiten.

#### **2.1.1 Studiendesign**

Die „Vogel-Studie“ ist eine prospektive Längsschnittstudie mit einer Gesamtdauer von zehn Jahren. Jeder Proband stellt sich innerhalb von sechs Jahren insgesamt dreimal im Abstand von jeweils drei Jahren vor (Studienvisiten V1-3). Für die vorliegende Arbeit wurden 108 Probanden im Rahmen ihrer zweiten Vorstellung untersucht. Alle Untersuchungen erfolgten nach Prüfung durch die Ethikkommission der Universität Würzburg in Übereinstimmung mit der 1964 erschienenen Deklaration von Helsinki sowie deren späteren Änderungen (Ethikvotum Nummer 23/11). Durchführungsort war die Klinik und Poliklinik mit Institutsambulanz für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg, Margarete-Höppel-Platz 1 in 97080 Würzburg. An der Durchführung war ein Studienteam aus Studienärzten, einer Studienassistentin, Psychologen, Medizindoktoranden und wissenschaftlichen Hilfsmitarbeitern beteiligt. Die Finanzierung erfolgte durch die „Vogel Stiftung Dr. Eckernkamp“.

#### **2.1.2 Rekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien**

Rekrutiert wurden Einwohner des Stadtgebietes Würzburg und der umliegenden Gemeinden des Landkreises Würzburg, die zwischen dem 01.04.1936 und dem 31.03.1941 geboren wurden. Die Probanden mussten einwilligungsfähig sein und nach ausführlicher Aufklärung eine Einverständniserklärung unterzeichnen. Es erfolgte keine Vergütung der Teilnahme, jedoch wurde die Verpflegung

sichergestellt und Park- bzw. Fahrtkosten erstattet. Ausgeschlossen wurden Personen mit schwerwiegenden psychiatrischen (z. B. schizophrenen Psychosen), neurologischen (z. B. Morbus Parkinson, Hirninfarkt, Hirnblutungen) oder internistischen Erkrankungen (z. B. aktuellen oder weniger als zwölf Monate zurückliegenden Tumorerkrankungen). Auch Personen mit schweren, unkorrigierten Seh- oder Hörstörungen konnten nicht an der Studie teilnehmen. Diese Ausschlusskriterien waren notwendig, um eine Beeinflussung der neuropsychologischen Tests, der NIRS oder der VSEP zu vermeiden. Hingegen wurden Personen mit MCI, depressiven Symptomen oder vaskulären Risikofaktoren nicht ausgeschlossen. Wenn bei einer beliebigen Studienvsiste die Testergebnisse ein dementielles Syndrom zeigten, war der Studienendpunkt erreicht. Betroffenen wurde empfohlen, sich außerhalb der Studie im Rahmen der kassenärztlichen Versorgung in der Gedächtnisambulanz der Poliklinik der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg vorzustellen. Bei Einverständnis wurden die dort erhobenen Befunde in der Auswertung der „Vogel-Studie“ berücksichtigt. Auch Probanden mit MCI wurde die Vorstellung in der Gedächtnisambulanz angeraten, jedoch ohne sie von der Studie auszuschließen.

### **2.1.3 Ablauf der „Vogel-Studie“**

Ab dem Studienbeginn im Juni 2011 wurden jährlich circa 200 Probanden rekrutiert, die sich hierfür im Rahmen der Erstuntersuchung (Studienvsiste V1) vorstellten. Dazu wurden in Zusammenarbeit mit dem örtlichen Einwohnermeldeamt die Kontaktdaten ermittelt. In einem Anschreiben an die potenziellen Probanden wurde die „Vogel-Studie“ vorgestellt, Ein- und Ausschlusskriterien genannt und zu einer Informationsveranstaltung eingeladen. Zudem erfolgte eine Vorstellung der Studie in einer Regionalzeitung. Auf diese Weise konnten innerhalb der ersten drei Jahre insgesamt 604 Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Zur Folgeuntersuchung war dann im Jahr 4 bis 6 die zweite Visite (V2) und im Jahr 7 bis 10 die dritte Visite (V3) geplant. Dafür erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme durch die Studienassistentin. Auf diese Weise sollten sich alle Probanden bis zum Dezember 2020 dreimal vorgestellt haben (siehe Tabelle A1 im Anhang).

#### **2.1.4 Ablauf einer Studienvisite**

Jede Studienvisite erfolgte nach einem exakten zeitlichen Plan und dauerte von 8.00 Uhr morgens bis circa 16.00 Uhr am Nachmittag (zur Übersicht über die Maßnahmen während der Studienvisiten V1-V3 siehe Abbildung A1 und Tabelle A2 im Anhang). Der Studientag begann mit einer ausführlichen mündlichen und schriftlichen Aufklärung, gefolgt von einer mündlichen und schriftlichen Einverständniserklärung bezüglich der geplanten Untersuchungen, der Datenspeicherung und der erneuten Kontaktierung für die weiteren Studienvisiten. Danach wurde die Eingangsdagnostik mit Prüfung von Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen. Hierzu wurde eine Anamnese mittels eines standardisierten Screeningfragebogens erhoben. Nach der darauffolgenden nüchternen Blutentnahme ging der Proband 8.30 Uhr in eine halbstündige Frühstückspause. Im Rahmen der ersten Studienvisite wurden hieraus eine Routinelaboruntersuchung (kleines Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Elektrolyte, Kreatinin, Kreatinkinase, Leberwerte, TSH, Glucose, HbA1c, Cholesterin, LDL, HDL, Vitamin B12, Folsäure und Homocystein) sowie genomische und proteomische Analysen durchgeführt. Bei den Folgevisiten V2 und V3 wurden hingegen nur die Routineparameter kleines Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Kreatinkinase und Leberwerte bestimmt. Nach der Frühstückspause wurden eine Anamnese und die klinische Untersuchung durch den Prüfarzt anhand standardisierter Protokolle bzw. Fragebögen durchgeführt. Die klinische Untersuchung beinhaltete bei der Erstvorstellung eine vollständige neurologische, internistische und psychiatrische Untersuchung. Bei den Folgevorstellungen wurde routinemäßig nur die psychiatrische Untersuchung wiederholt, eine körperliche Untersuchung fand nur bei Bedarf statt. Bei jeder Visite wurden jedoch die Vitalparameter Puls, Körpertemperatur und arterieller Blutdruck ermittelt. Daraufhin erfolgte das allgemeine Demenzscreening anhand des MMST (Folstein et al., 1975) und des DemTect (Kalbe et al., 2004). Zusätzlich wurde der Hachinski – Test (Hachinski et al., 1974) zur Differenzierung primär degenerativer und vaskulärer Demenzformen vorgenommen und die Alltagsfunktion mit der B-ADL (Hindmarch et al., 1998) eingeschätzt. Um eine Depression zu detektieren, wurden die GDS (Yesavage et al., 1982; Yesavage &

Sheikh, 1986) und das BDI II (Beck et al., 1996; Hautzinger et al., 2006) bearbeitet. Eine Angstsymptomatik wurde anhand des Anxiety Sensitivity Index-Fragebogens (ASI-3) nach Taylor und Kollegen (2007) eingeschätzt. Zudem wurde die Händigkeit mit dem Edinburgh-Händigkeitstest (Oldfield, 1971) festgestellt.

Mit einer erweiterten neuropsychologischen Testung wurden ab 11.00 Uhr die kognitiven Teilfunktionen Gedächtnis, Sprache, Exekutivfunktionen sowie Aufmerksamkeit exploriert. Zum Einsatz kamen dabei der VLMT (Helmstaedter et al., 2001) für die Einschätzung des Lang- und Kurzzeitgedächtnisses, die WMS-R (Härting et al., 2000; Wechsler, 1987) für die Einschätzung des Arbeitsgedächtnisses sowie die CFT – Bedingung „Gedächtnis“ (Meyers & Meyers, 1995) für die Einschätzung des Figuralgedächtnisses. Die Sprache wurde mittels RWT (Aschenbrenner et al., 2000) evaluiert. Zur Untersuchung der Exekutivfunktionen wurde der CFT mit der Bedingung „Abzeichnen“ (Meyers & Meyers, 1995) eingesetzt. Außerdem wurden hierfür aus der TAP (Zimmermann & Fimm, 2002, 2009) die Subtests zur Inkompatibilität und zum Go/Nogo-Paradigma geprüft. Die Aufmerksamkeit wurde in zwei weiteren Subtests zur geteilten Aufmerksamkeit und Alertness untersucht, die ebenfalls Teil der TAP sind. Im Anschluss an die Neuropsychologie fand eine lange Mittagspause statt. In einem letzten Block wurde am Nachmittag die NIRS, der ATB-Versuch und die Messung der VSEP durchgeführt. Der ATB-Versuch wurde im Rahmen dieser Arbeit in den Tagesablauf der „Vogelstudie“ integriert und fand somit erst ab dem 12.01.2016 während der zweiten Studienvisite statt. Weil viele Probanden den ATB-Versuch als belastend empfanden und teilweise abbrachen, wurde um dies zu objektivieren der PANAS-Fragebogen (Krohne et al., 1996; Watson et al., 1988) eingeführt. Dieser wurde von den verbleibenden 21 Probanden ab dem 13.12.2017 vor Beginn und nach Abschluss des ATB-Versuchs beantwortet. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden auf Wunsch in einem Arztbrief zusammengefasst und dem Hausarzt zur Verfügung gestellt.

## **2.2 Stichprobenbeschreibung**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 108 Probanden untersucht (siehe Abbildung B1 im Anhang), die sich zwischen dem 12.01.2016 und dem

04.10.2017 im Rahmen ihrer zweiten Studienvisite vorstellten. Alle Probanden wurden zum Zeitpunkt der ersten Visite entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien in die „Vogel-Studie“ eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der zweiten Vorstellung war bei 19 der untersuchten Probanden (17.6 %) eines der Ausschlusskriterien eingetreten, sodass sie von der Auswertung nachträglich ausgeschlossen werden mussten. Sieben Probanden (6.5 %) hatten eine mittlere bis schwere Depression (Summenscore BDI-II  $\geq$  20 oder GDS  $\geq$  6) entwickelt. Drei Probanden (2.8 %) erfüllten nun die Kriterien eines Demenzverdacht (Summenscore MMST  $<$  24 oder DemTect  $<$  9). Weitere drei Probanden (2.8 %) hatten eine schwerwiegende neurologische Erkrankung und sechs Probanden (5.6 %) eine schwerwiegende internistische Erkrankung entwickelt. Auf diese Weise wurden 89 Probanden (82.4 %) in die statistische Auswertung des ATB-Versuchs eingeschlossen.

In die statistische Auswertung der VSEP sowie der Korrelationen zwischen VSEP und ATB wurden jedoch nur 86 Probanden (79.6 %) eingeschlossen. Hierbei wurden drei weitere Probanden ausgeschlossen (2.8 %), die die VSEP-Messung abbrachen.

Die 89 bzw. 86 Probanden waren zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 75 und 80 Jahre alt und hatten ein Durchschnittsalter von  $78.01 \pm 1.80$  bzw.  $77.99 \pm 1.83$  Jahren. Davon waren 50 (56.2 %) bzw. 47 (54.7 %) männlich. 30 (33.7 %) bzw. 29 (33.7 %) hatten eine Volks- oder Hauptschule besucht, 27 (30.3 %) bzw. 26 (30.2 %) eine Realschule und sechs (6.7 % bzw. 7.0 %) das Gymnasium. Ein (1.1 % bzw. 1.2 %) Proband hatte mit einem Fachabitur abgeschlossen und 25 (28.1 %) bzw. 24 (27.9 %) Probanden ein Hochschulstudium absolviert. 83 (93.3 %) bzw. 81 (94.2 %) der Probanden waren Rechtshänder, drei (3.4 %) bzw. zwei (2.3 %) Probanden Linkshänder und ein (1.1 % bzw. 1.2 %) Proband war Beidhänder. Bei zwei (2.2 % bzw. 2.3 %) Probanden wurde der Edinburgh-Händigkeitstest nicht durchgeführt, weshalb eine Zuordnung nicht möglich war. Von den Probanden erfüllten 15 (16.9 %) bzw. 14 (16.3 %) die Kriterien einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) nach den Kriterien von Portet und Kollegen (2006).

## **2.3 Untersuchungsdurchführung**

### **2.3.1 ATB**

Das Design dieses Experiments basiert auf dem von Zylberberg und Kollegen (2012) etablierten Versuchsablauf.

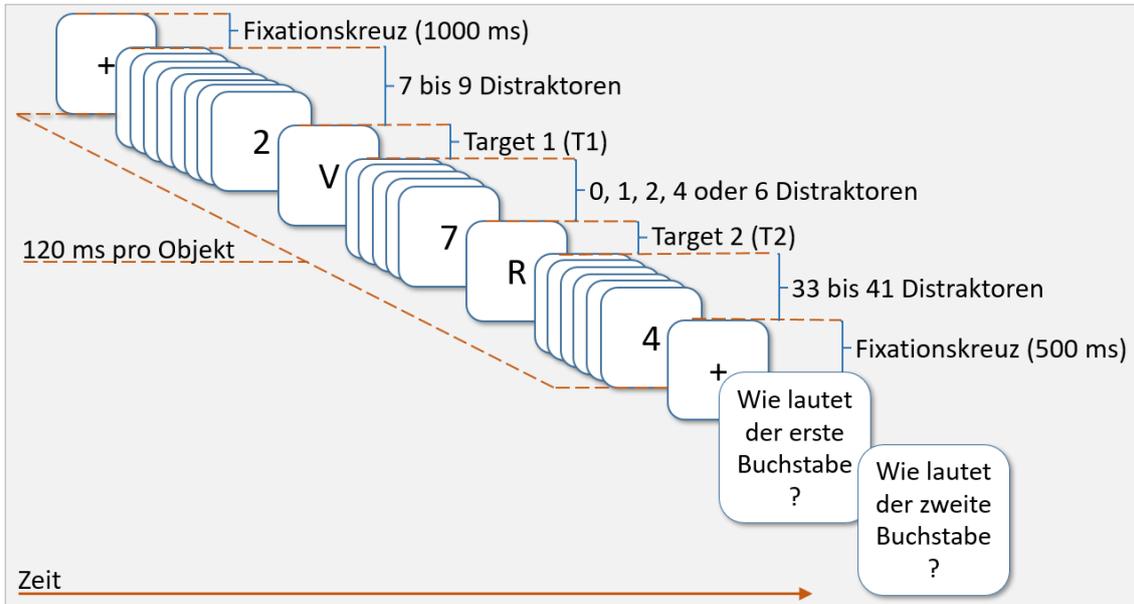
Das Experiment fand in einem angenehm temperierten Raum statt. Der Proband saß auf einem Stuhl in einer schallgeschützten Kabine vor einem Tisch. Auf diesem befand sich ein 19" NEC MultiSync 90F – Monitor (NEC-Mitsubishi Electronics Display-Europe GmbH, München) und ein Gegensprechgerät der Aiphone LEM-Reihe (Aiphone Corporation, USA). Über dieses Gerät stand der Proband mit dem Versuchsleiter in Kontakt, der außerhalb der Schallschutzkabine das Experiment auf einem EIZO FlexScan L768 – Monitor (Eizo Corporation, Japan) verfolgte und die Antworten des Probanden dokumentierte. Ausgeführt wurde der ATB-Versuch durch einen Fujitsu Esprimo P910 E85+ Desktop PC (FUJITSU Technology Solutions GmbH, München) unter Verwendung der Software Presentation Version 16.5 (Neurobehavioral Systems, USA).

Bei dem ATB-Versuch wurden nacheinander insgesamt fünfzig Objekte dargestellt. Diese setzten sich aus zwei Buchstaben und 48 Ziffern zusammen. Die Probanden hatten die Aufgabe, die jeweiligen Buchstaben zu erkennen und nach Beendigung der Präsentation wiederzugeben. Bei den beiden zu identifizierenden Buchstaben handelte es sich um die Zielobjekte T1 und T2. Verwendet wurden hierfür zwei der großgeschriebenen Buchstaben A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y und Z. Um Verwechslungen zu vermeiden, waren die Buchstaben I, M, N und O ausgeschlossen. Die Zielobjekte T1 und T2 wurden jeweils zufällig durch das Programm festgelegt. Einschränkend galt die Bedingung, dass T1 und T2 niemals identisch sein durften. Präsentiert wurden die Zielobjekte eingebettet zwischen 48 Distraktoren, die aus den zufällig gewählten Ziffern Zwei bis Neun bestanden.

Die Distraktoren und Zielobjekte wurden in einer schnell fortlaufenden visuellen Präsentation (rapid serial visual presentation, RSVP) jeweils 120 ms lang angezeigt, bevor sie durch das nächste Objekt ohne Interstimulusintervall abgelöst wurden. So wurde eine Präsentationsrate von 8.33 Objekten pro

Sekunde erzeugt. Die Darstellung erfolgte stets im Zentrum des Bildschirms. Dieses Zentrum wurde für 1000 ms zu Beginn und 500 ms am Ende der RSVP mit einem Fixationskreuz markiert. Alle Objekte wurden in schwarzer Schrift auf weißem Hintergrund dargestellt. In den Testdurchgängen wurde als Hauptvariable der Abstand zwischen den Zielobjekten verändert, indem die Anzahl der zwischen den Zielobjekten präsentierten Distraktoren variiert wurde. Es wurden fünf verschiedene Abstände verwendet. Diese werden als Lag 1 (kein Distraktor zwischen den Zielobjekten), Lag 2 (ein Distraktor zwischen den Zielobjekten), Lag 3 (zwei Distraktoren zwischen den Zielobjekten), Lag 5 (vier Distraktoren zwischen den Zielobjekten) und Lag 7 (sechs Distraktoren zwischen den Zielobjekten) bezeichnet. Die RSVP begann stets mit Distraktoren. Das erste Zielobjekt T1 wurde dann an Position 8 bis 10 präsentiert, wobei die genaue Position durch das Programm zufällig festgelegt wurde. Aus dieser Position und der Länge des Lags ergab sich die Position des zweiten Zielobjekts T2 im Bereich 9 bis 17. Darauf folgten weitere Distraktoren, bis insgesamt fünfzig Objekte erschienen waren.

Nach jeder RSVP erschien auf dem Bildschirm die Frage: „Wie lautet der erste Buchstabe?“. Der Proband hatte die Anweisung, erst bei Erscheinen dieser Frage zu antworten. Der Versuchsleiter gab die genannte Antwort ein. Daraufhin wurde die Frage nach dem zweiten Buchstaben angezeigt, worauf die Antwort und Eingabe wie oben beschrieben erfolgte. Auf jede Frage konnte nur mit einem Buchstaben geantwortet werden. Kannte der Proband die Antwort nicht, wurde das Antwortfeld leer gelassen.



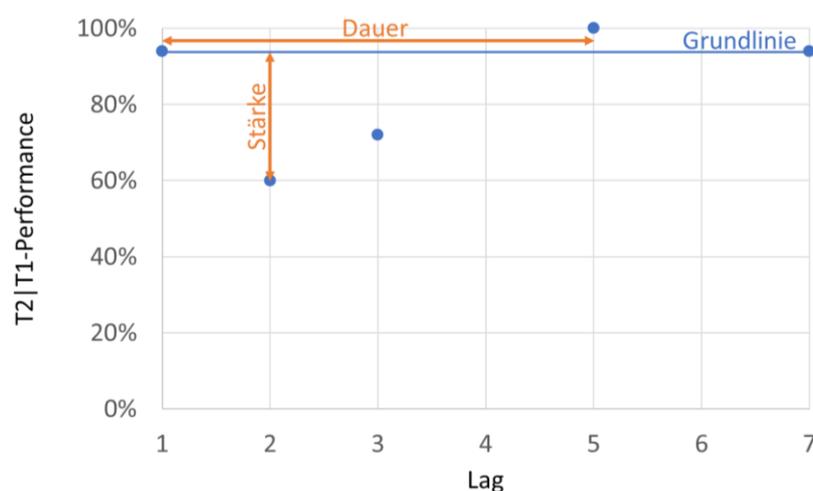
**Abbildung 3:** Ablauf einer RSVP im Rahmen des ATB-Versuchs (Eigene Abbildung in Anlehnung an Zylberberg und Kollegen (2012))

Zu Beginn des Experiments erfolgte eine mündliche Einweisung zu dem ATB-Versuch durch den Versuchsleiter. Nachdem der Proband die Möglichkeit hatte offene Fragen zu stellen, verließ der Versuchsleiter die Schallschutzkammer. Der Proband wurde gebeten, die Testanleitung zu lesen. Daraufhin erfolgten zehn Übungsversuche. Bevor das Experiment begann, hatte der Proband nun die Option, etwaige Fragen zu stellen und er wurde gebeten, nochmals eine Zusammenfassung der Anleitung zu lesen. Das Experiment bestand aus hundert Versuchen, in denen jedes der fünf Lags zwanzigmal geprüft wurde. Nach fünfzig Versuchen war eine Pause vorgesehen, deren Dauer der Proband selbst bestimmen konnte. In Ausnahmefällen konnte der Versuch hier abgebrochen werden, da die Versuchsteile vor und nach der Pause identisch aufgebaut waren (siehe Abbildung A2 im Anhang).

Die Probanden verfolgten die Präsentation binokular. Sehhilfen waren erlaubt. Der Abstand zum Bildschirm wurde von den Probanden frei gewählt. Der Versuchsleiter verfolgte die Präsentation über eine identische Bildschirmskopie von außerhalb der Schallschutzkammer, ohne die korrekten Antworten zu kennen.

Nach Durchführung des Versuchs wurde für jeden Probanden automatisch eine Logdatei über alle einhundert RSVP-Durchgänge erstellt. Diese enthielt die

Position und den korrekten Buchstaben der Zielobjekte T1 und T2 sowie die als Antwort eingegebenen Buchstaben. Mittels Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, USA) wurden die Logdateien zusammengefasst und relevante Variablen berechnet (siehe Tabelle C3 im Anhang). Hierbei wurden zunächst die T1- und T2-Performance als Anteil der Versuche mit korrekter Angabe von T1 bzw. T2 an der Gesamtzahl der Versuche bestimmt. Um die Dauer des ATB zu bestimmen, wurde für jedes Lag die T2|T1-Performance berechnet. Diese bezieht die Anzahl der Versuche mit korrekter Angabe von sowohl T2 als auch T1 auf die Anzahl der Versuche mit korrekter Angabe von T1. T1-Performance. Nun wurde die T2|T1-Performance des Lag 1 als Grundlinie festgelegt und mit den T2|T1-Performances der anderen Lags verglichen. Die Dauer des ATB wurde durch das Lag definiert, an dem die T2|T1-Performance wieder die Grundlinie erreicht. Als weiterer Parameter wurde die Stärke des ATB bestimmt. Diese wurde als maximale prozentuale Minderung der T2|T1-Performance gegenüber der Grundlinie definiert. Attentional Masking Errors (AME) wurden analog Kavcic und Duffy (2003) dadurch definiert, dass T1 nicht erkannt wurde, während T2 jedoch korrekt erkannt wurde. Auch hier wurde der Anteil der Versuche mit AME auf die Gesamtzahl der Versuche bezogen. Die T1-, T2- und T2|T1-Performance sowie der Anteil von AME wurde für jedes Lag einzeln als auch als Gesamt-Performance bzw. Gesamtanteil von AME bezogen auf alle Lags bestimmt.



**Abbildung 4:** Dauer und Stärke des ATB-Effekts (eigene Abbildung anhand der Messwerte eines Probanden)

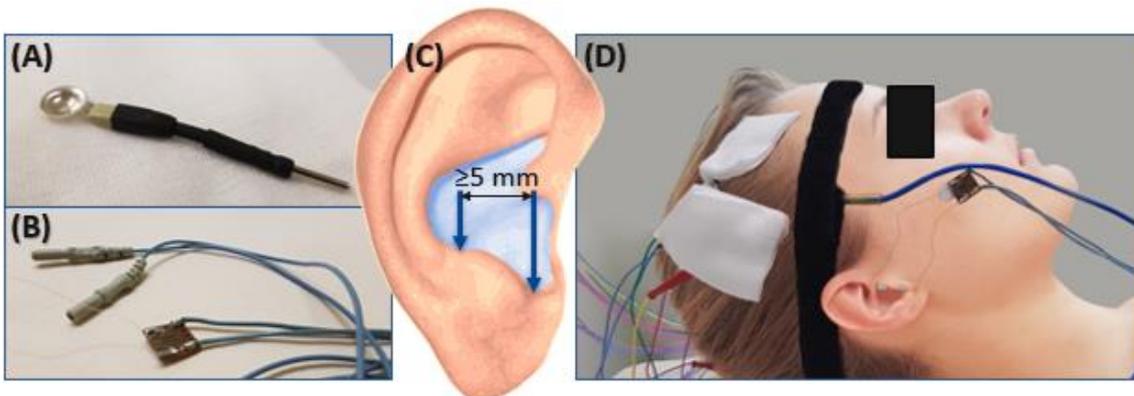
### 2.3.2 VSEP

Zur Bestimmung der VSEP wurde die durch Fallgatter und Kollegen (2003) entwickelte Technik eingesetzt.

Die Untersuchungsvorbereitung und Messung der VSEP fanden in einem angenehm klimatisierten Raum statt. Während der Vorbereitungen saß der Proband auf einem Stuhl. Mit Hilfe eines Maßbandes wurden gemäß dem internationalen 10-20 System (Jasper, 1958) die Elektrodenpositionen Fz, F3, F4, T3, T4, C3, C4, O1 und O2 bestimmt und mit einem roten hautverträglichen Stift (Faber-Castell, Stein) auf der Kopfhaut markiert. Die so gekennzeichneten Punkte wurden daraufhin mit Nuprep Skin Prep Gel (Weaver and Company, USA) durch behutsames Reiben mit einem hölzernen Mundspatel gereinigt. So vorbehandelt konnten nun die aus Silber gefertigten Oberflächenelektroden auf der Kopfhaut fixiert werden. Diese hatten einen im Durchmesser 10 mm großen Teller, der nun großzügig mit Ten 20 Conductive Neurodiagnostic Electrode Paste (Weaver and Company, USA) gefüllt wurde. Unter Verwendung handelsüblicher Baumwollkompressen wurden die Elektroden angedrückt, bis die Paste aus dem Teller quoll. Als nächstes wurde eine als Erdung dienende Bandelektrode mit Leitungswasser angefeuchtet und unmittelbar über dem oberen Ohrmuschelansatz möglichst fest um den Kopf gewickelt. Dabei musste kontrolliert werden, dass die Bandelektrode keine der Oberflächenelektroden, besonders nicht jene an den Positionen T3 und T4, berührte.

Nun wurde der Proband gebeten sich auf eine Untersuchungsfläche zu legen. Kissen, Nacken- und Knieerollen wurden zur Lagerung angeboten. Jede Oberflächenelektrode sowie die Bandelektrode wurden daraufhin mit dem Stimulationsgerät Medelec Synergy (Viasys Healthcare, United Kingdom und USA) verbunden. Als nächstes wurde der Tragus mit einem angefeuchteten Wattestäbchen sanft gereinigt. Im Anschluss wurde die Stimulationselektrode an der Wange auf der Seite des jeweils zu stimulierenden Ohres mit einem doppelseitigen EKG-Klebering fixiert und mit dem Stimulationsgerät verbunden. Diese Stimulationselektrode bestand aus einem ein Zentimeter im Quadrat messenden Stück Epoxid-Harz. Dieses war an der Eingangsseite über Kupferklammern mit zwei konventionellen bipolaren Elektrodendrähten

verbunden. An der Ausgangsseite waren zwei feine, circa 0,05 mm im Durchmesser messende Kupferdrähte von circa 10 cm Länge befestigt. Zunächst musste die Funktion der Stimulationselektrode an der Hand getestet werden, um sicherzustellen, dass diese intakt war. Das Ende der feinen Kupferdrähte wurde dann mit Genuine Grass EC2 Electrode Cream (Natus Manufacturing Limited, Ireland) an der Innenseite des Tragus befestigt. Ein Drahtende wurde dabei am kranialen Tragus befestigt, das andere am kaudalen Tragus. Dabei galt es zu beachten, dass sich die Drähte in ihrem gesamten Verlauf nicht mehr als 5 mm aneinander annäherten. Außerdem war wichtig, dass die Drahtenden in Kontakt zur Haut standen und in der gesamten Länge des Tragus bis an den Boden der Ohrmuschel fixiert wurden.



**Abbildung 5:** Versuchsaufbau der VSEP-Messung

Dargestellt ist eine der verwendeten Oberflächen-elektroden (A) und die selbstgefertigte Stimulationselektrode (B). In (C) ist hellblau das Innervationsgebiet des Nervus vagus an der Ohrmuschel dargestellt. Zusätzlich markieren die Pfeile die Befestigungsstellen der Kupferdrähte der Stimulationselektrode am kranialen und kaudalen Tragus, welche einen Mindestabstand von 5 mm hatten. (D) zeigt eine auf der Untersuchungsliege gelagerte Person mit von Kompressen bedeckten Oberflächen-elektroden, angebrachter Bandedelektrode und Stimulationselektrode. (Eigene Abbildung)

Die Ableitung erfolgte bipolar von den Elektrodenpositionen C3-F3, C4-F4, Fz-F3, Fz-F4 und T4-O2. Vor Beginn der Messung wurden die Elektrodenimpedanzen geprüft und dokumentiert. Diese sollten immer weniger als 8,0 k $\Omega$  betragen. Wenn dies zutraf, wurde die Stimulationselektrode eingeschaltet und die Stromstärke langsam auf 8,01 mA erhöht. Dabei wurde der Proband gebeten anzugeben, ab wann er die elektrische Stimulation am Ohr wahrnahm. Als Stimuli dienten elektrische Rechteckimpulse von 0,1 ms Dauer

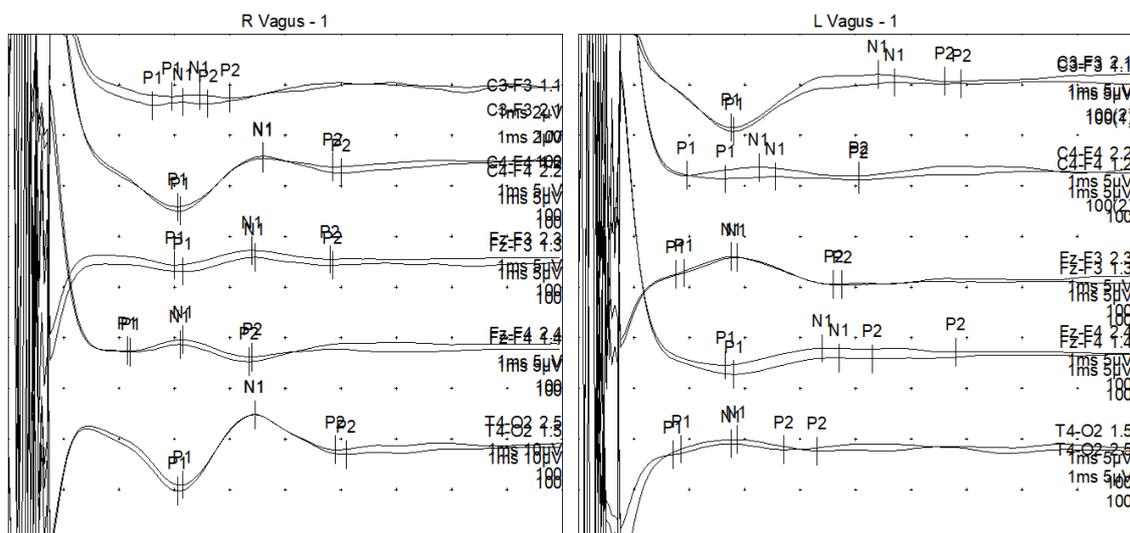
und der Stromstärke von 8,01 mA. Zwischen den einzelnen Stimuli lag jeweils ein Intervall von 2 Sekunden.

Vor Beginn der Messung wurde der Proband angewiesen, ruhig und entspannt mit geschlossenen Augen zu liegen und nicht zu sprechen. Während der circa siebenminütigen Messung wurde der Raum abgedunkelt. Nach der ersten Messung wurde das helle Licht wieder eingeschaltet und die Stimulationselektrode wie oben beschrieben auf der noch nicht stimulierten Gegenseite befestigt. Nach einer erneuten Prüfung der Impedanzen wurde die Stimulationselektrode wieder eingeschaltet. Auch hier wurde die Stromstärke langsam bis auf 8,01 mA erhöht und der Proband teilte mit, sobald er die Stimulation wahrnahm. Danach konnte analog die Messung der Gegenseite durchgeführt werden.

Das Medelec Synergy Gerät (Viasys Healthcare, United Kingdom und USA) ermöglicht neben der Stimulation auch die Aufzeichnung der Potenziale mit einem Bandpass von 0,1 Hz bis 1 kHz und einer Analysezeit von 10 ms. Auf jeder Seite wurden jeweils zweimal hundert artefaktfreie Ereignisse gemittelt. Das Artefakt-Kriterium war auf  $\pm 40 \mu\text{V}$  festgelegt.

Zur Auswertung wurden für jeden Kanal sowohl die Peak-Latenzen der verschiedenen VSEP-Komponenten (P1, N1, P2) als auch die Peak-To-Peak-Amplituden (P1-N1 und N1-P2) semiautomatisch bestimmt. Das Medelec Synergy Gerät schlug dazu einen Punkt vor, der dann in einer Grafik manuell korrigiert werden konnte (siehe Abbildung 6). Dabei handelt es sich bei P1 und P2 um den ersten bzw. zweiten positiven Peak, der sich in der Grafik als erstes bzw. zweites Tal darstellt. N1 beschreibt den ersten negativen Peak, der zwischen P1 und P2 liegt und sich in der Grafik als Gipfel darstellt. So wurden die VSEP-Parameter anhand der beiden Potenzialkurven pro Seite zweimalig ermittelt. Die Parameter der ersten und zweiten Messung wurden anschließend auf in Voruntersuchungen definierte Cut-Off-Werte untersucht. Latenzen von  $P1 > 4,5 \text{ ms}$ ,  $N1 > 6 \text{ ms}$  und  $P2 > 8 \text{ ms}$  sowie Amplituden  $> 10 \mu\text{V}$  wurden von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen (Metzger et al., 2012; Schneider, 2015). Befanden sich beide Werte innerhalb der definierten Grenzen wurden die Parameter gemittelt. Wenn sich einer der Werte außerhalb dieser Cut-Off-

Grenzen befand, wurde nur der andere Wert in die weitere Auswertung einbezogen. Überstiegen beide Werte die Cut-Off-Grenzen, wurde der jeweilige VSEP-Parameter als fehlend definiert und war von einer weiteren Auswertung ausgeschlossen.



**Abbildung 6:** Graphische Darstellung der VSEP  
 Dargestellt sind die Potenzialkurven nach Stimulation des rechten (R Vagus - 1) und linken (L Vagus - 1) Tragus bei bipolarer Ableitung an den Elektrodenpositionen C3-F3, C4-F4, Fz-F3, Fz-F4 und T4-O2 (von oben nach unten). Jede Potenzialkurve wurde aus der Mittelung von einhundert VSEP gebildet. Die Peaks P1, N1, P2 wurden semiautomatisch auf den Potenzialkurven positioniert. (Originalgrafik eines Probanden)

### 2.3.3 PANAS-Fragebogen

Der PANAS-Fragebogen nach Watson und Kollegen (1988) wurde in seiner durch Janke und Glöckner-Rist (2014) ins Deutsche übertragenen Version verwendet. Hierfür wurden die Probanden vor Beginn und nach Abschluss des ATB-Versuchs gebeten (siehe Abbildung A2 im Anhang), an einem Tisch außerhalb der schallgeschützten Kabine Platz zu nehmen. Sie wurden angehalten, die auf dem Fragebogen befindliche Instruktion gründlich zu lesen und den Fragebogen bezogen auf den Gemütszustand zum Untersuchungszeitpunkt zu beantworten. So wurden jeweils zehn Items für den positiven und negativen Affekt abgefragt. Die Items des negativen Affekts beschrieben aversive Gefühle und Unzufriedenheit (z. B. bekümmert, schuldig, durcheinander), die des positiven Affekts Freude und Aktivität (z. B. wach, interessiert, stolz). Neben jedem der insgesamt zwanzig Items befand sich eine

verbale Rating-Skala mit fünf Antwortstufen, die von „gar nicht“ (Stufe 1) über „ein bisschen“ (Stufe 2), „einigermaßen“ (Stufe 3) und „erheblich“ (Stufe 4) bis „äußerst“ (Stufe 5) reichte. Durch Ankreuzen ordnete der Proband jedem Item die Intensität der Empfindung zu. Die Beantwortung des Fragebogens dauerte circa fünf Minuten. Durch Addition der in der verbalen Rating-Skala gewählten Intensitäten wurde jeweils ein Score für den positiven und negativen Affekt berechnet.

## **2.4 Datenanalyse und statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Computerprogramms SPSS Statistics 25.0 (IBM SPSS Inc., USA). Zunächst erfolgte die Prüfung aller Parameter auf Normalverteilung unter Zusammenschau von Schiefe, Kurtosis, Histogramm, Kolmogorov-Smirnov-Index, Shapiro-Wilk-Index und Q-Q-Diagramm (siehe Tabelle D1 im Anhang). Ausschlaggebend für die Festlegung der Normalverteilung war der Shapiro-Wilk-Index. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde hier und bei den anderen Tests dieser Arbeit auf 5 % festgesetzt. Im Rahmen dieser Analyse fiel eine logarithmische Normalverteilung der VSEP-Amplituden auf. In Folge dessen wurden diese mittels einer logarithmischen Funktion für die weitere statistische Auswertung linearisiert.

Für den Gruppenvergleich zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI sowie für die Untersuchung auf Korrelationen (Hypothesen 1, 2 und 3) wurde die Zahl der untersuchten Parameter eingeschränkt, um dem multiplen Testproblem entgegenzuwirken. Als relevante ATB-Parameter wurden die Länge und Stärke des ATB sowie der über alle Lags gemittelte Gesamtanteil von AME ausgewählt. Als relevante VSEP-Parameter wurden analog Fallgatter und Kollegen (2005), Metzger und Kollegen (2012) sowie Polak und Kollegen (2007) die P1-, P2- und N1-Latenz in den rechtshemisphärischen Ableitungen C4F4 und FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation ausgewählt (siehe Tabelle C1 im Anhang). Die Analyse weiterer ATB- und VSEP- Parameter erfolgte explorativ. Aus Gründen der Lesbarkeit wird im Ergebnisteil (Kapitel 3) auch in der explorativen Analyse von signifikanten Ergebnissen gesprochen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit das jeweils definierte Signifikanzniveau unterschreitet.

Formal handelt es sich hierbei selbstverständlich nicht um signifikante Ergebnisse, sondern um Ergebnisse mit auffällig kleinem p-Wert.

Bei der Prüfung gerichteter Hypothesen wurden einseitige Signifikanztests angewendet, wobei die erwartete Richtung der Zusammenhänge in Tabelle C4 im Anhang zusammengefasst wurde.

#### **2.4.1 Erstauswertung**

Zunächst wurden Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameter berechnet. Von den ATB-Daten wurden die T1-, T2- und T2|T1-Performance sowie der prozentuale Anteil von AME auf Lageunterschiede zwischen den einzelnen Lags untersucht. Hierbei wurde der Friedman-Test mit anschließenden Post-hoc-Dunn-Bonferroni-Tests eingesetzt.

Zur Erstauswertung der VSEP-Daten wurde auf Lageunterschiede zwischen der Stimulationsseite, den verschiedenen Latenzen und Amplituden sowie den Ableitungen untersucht. Für die Untersuchung auf Lageunterschiede zwischen der Stimulationsseite und den beiden Amplituden kamen je nach Normalverteilung Wilcoxon-Tests oder t-Tests mit verbundenen Stichproben zum Einsatz. Das Signifikanzniveau wurde hierbei nach Bonferroni korrigiert. Um Lageunterschiede zwischen den Ableitungen und Latenzen zu identifizieren, wurde zunächst ein Friedman-Test durchgeführt. Bei Signifikanz erfolgten anschließend paarweise Vergleiche und eine Korrektur für multiples Testen mittels Post-hoc-Dunn-Bonferroni-Tests.

#### **2.4.2 Gruppenvergleich zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI**

Um Lageunterschiede sozialstatistischer Merkmale zwischen den Gruppen auszuschließen, erfolgte bei kategorialen Variablen ein Fischers Exakter- oder ein Pearson Chi-Quadrat-Test. Bei metrischen Variablen wurde aufgrund fehlender Normalverteilung ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Die Frage, ob sich ATB- und VSEP- Parameter zwischen Probanden mit MCI und gesunden Probanden unterscheiden (Hypothese 3), wurde je nach Normalverteilung mittels Mann-Whitney-U-Test bzw. t-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Der „kognitive Status“ wurde als Gruppierungsvariable verwendet. Als Testvariablen wurden obengenannte relevante ATB- und VSEP-

Parameter eingesetzt. Aufgrund der gerichteten Hypothese war ein einseitiger Signifikanztest gerechtfertigt. Das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni korrigiert. Für die explorative Untersuchung weiterer Parameter erfolgte keine Korrektur. Für signifikante Unterschiede erfolgte eine Bestimmung der Effektstärke nach J. Cohen (1992). Unterschiede bezüglich der ATB-Dauer wurden mittels Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest nach Pearson untersucht.

### **2.4.3 Untersuchung auf Korrelationen**

Zur Untersuchung von Zusammenhängen wurden die Daten zunächst explorativ in Streudiagrammen dargestellt. Danach wurde, abhängig davon ob Normalverteilung vorlag, der Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman berechnet. Im Falle signifikanter Korrelationen erfolgte eine verfeinerte Nachtestung mit paarweisen Vergleichen zwischen Quartilgruppen. Hierbei kam bei metrischen Variablen ein Dunn-Bonferroni-Test unter Angabe der angepassten Signifikanz und bei ordinalskalierten Variablen ein Mann-Whitney-U-Test unter Angabe der asymptotischen Signifikanz zum Einsatz.

Um auf Zusammenhänge mit der ATB-Dauer zu untersuchen, wurden die Probanden zunächst anhand dieser in Gruppen eingeteilt. Zwischen den Gruppen wurde dann mittels Kruskal-Wallis-Test für nicht normalverteilte und mittels einfaktorieller Varianzanalyse für normalverteilte Parameter auf Lageunterschiede getestet. Fielen diese signifikant aus, erfolgten paarweise Vergleiche mittels Dunn-Bonferroni-Test unter Angabe der angepassten Signifikanz. Bei ordinalskalierten Variablen kam ein Mann-Whitney-U-Test unter Angabe der asymptotischen Signifikanz zum Einsatz.

Zur Untersuchung der Korrelationen zwischen VSEP- und ATB-Parametern sowie den Summenscores der Tests des allgemeinen Demenzscreenings (Hypothese 1 und 2) wurde ein einseitiger Signifikanztest durchgeführt. Um die  $\alpha$ -Fehler-Inflation im Rahmen des multiplen Testens zu korrigieren, wurde die Bonferroni-Korrektur angewandt.

Explorativ wurde auf Korrelationen zwischen weiteren VSEP- und ATB-Parametern sowie Korrelationen dieser mit den Parametern der Tests des allgemeinen Demenzscreenings und der erweiterten neuropsychologischen Testung untersucht. Aufgrund des hieraus resultierenden multiplen Testens

wurden zugunsten der Übersichtlichkeit nur Korrelationen mit einem auffällig kleinen Signifikanzwert  $p < .005$  und mit einem Korrelationskoeffizienten  $r > |0.2|$  berücksichtigt. Korrelationen mit einem solchen auffällig kleinen p-Wert werden im Folgenden aus Gründen der Lesbarkeit dennoch als „signifikant“ bezeichnet. Die Effektstärke signifikanter Korrelationen wurde analog J. Cohen (1992) eingeteilt. Hierbei bestand ein schwacher Effekt bei  $r = |0.1|$ , ein mittelstarker Effekt bei  $r = |0.3|$  und ein starker Effekt bei  $r = |0.5|$ .

#### **2.4.4 Analyse der PANAS-Daten**

Um nachzuweisen, dass sich nach dem ATB-Versuch im PANAS-Fragebogen eine Verstärkung des negativen sowie eine Abnahme des positiven Affekts nachweisen lässt (Hypothese 4), erfolgte je nach Normalverteilung ein Wilcoxon-Test bzw. ein t-Test abhängiger Stichproben mit einseitigem Signifikanztest. Zur explorativen Untersuchung von Zusammenhängen zwischen der ATB-Performance und der Gesamtpunktzahl der Attribute des positiven und negativen Affekts wurde je nach Normalverteilung der Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman berechnet. Hierbei wurde ebenfalls ein einseitiger Signifikanztest durchgeführt. Mittels zweiseitigem Signifikanztest wurde zusätzlich explorativ auf einen Zusammenhang der PANAS-Daten mit der ATB-Stärke und -Dauer untersucht.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Erstausswertung

##### 3.1.1 Erstausswertung der ATB-Daten

Mittelwerte und Standardabweichungen der im folgenden analysierten ATB-Daten sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1:** Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der ATB-Parameter

ATB-Parameter	Lag 1		Lag 2		Lag 3		Lag 5		Lag 7		Gesamt	
	M [%]	SD [%]	M [%]	SD [%]								
T1-Performance	51.80	22.34	74.94	17.51	79.27	17.72	79.94	16.25	81.24	15.53	73.44	14.57
T2-Performance	50.96	25.83	50.79	28.97	41.80	27.48	51.40	25.09	63.09	24.52	51.61	22.21
T2 T1-Performance	77.77	26.97	57.91	30.21	46.92	29.17	58.94	27.21	70.38	23.43	62.39	22.61
AME	30.28	19.16	11.29	11.29	6.24	7.36	5.84	6.84	7.75	7.23	12.28	7.64

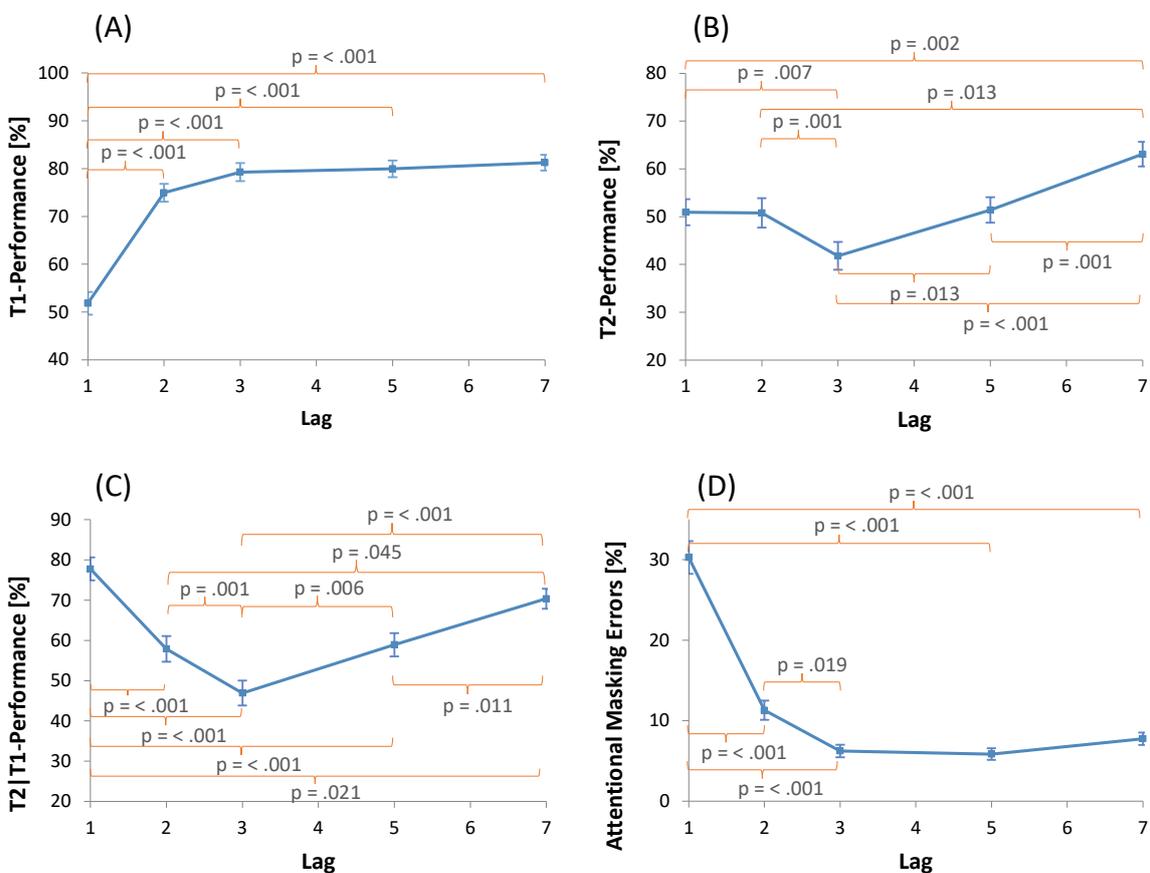
Die über alle Lags gemittelte Gesamt-T1-Performance betrug  $73.44 \pm 14.57$  %. Zwischen den Lags bestanden signifikante Unterschiede (Friedman-Test:  $\chi^2(4) = 12.60$ ,  $p < .001$ ,  $n = 89$ ). Zunächst stieg die T1-Performance signifikant von Lag 1 zu Lag 2 an, um dann auf gleichbleibendem Niveau zu stagnieren. Entsprechend fanden sich zwischen den Lags 2, 3, 5 und 7 keine weiteren signifikanten Lageunterschiede (siehe Tabelle 2 und Abbildung 7 (A)).

Die Gesamt-T2-Performance betrug  $51.61 \pm 22.21$  %. Auch die T2-Performance zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Lags (Friedman-Test:  $\chi^2(4) = 55.14$ ,  $p < .001$ ,  $n = 89$ ). Nachdem die T2-Performance in Lag 1 und 2 gleichbleibend etwa 50 % betrug, fiel sie zum Lag 3 signifikant auf durchschnittlich  $41.80 \pm 27.48$  % ab. Anschließend stieg sie wieder signifikant von Lag 3 zu Lag 5 und weiter von Lag 5 zu Lag 7 an (siehe Tabelle 2 und Abbildung 7 (B)).

Die Gesamt-T2|T1-Performance betrug  $62.39 \pm 22.61$  %. Sie unterschied sich signifikant zwischen den Lags (Friedman-Test:  $\chi^2(4) = 21.70$ ,  $p < .001$ ,  $n = 89$ ). Die Post-hoc-Dunn-Bonferroni-Tests ergaben außer zwischen Lag 2 und 5 signifikante Lageunterschiede (siehe Tabelle 2 und Abbildung 7 (C)). Zunächst fiel die T2|T1-Performance signifikant von Lag 1 zu Lag 2 und weiter von Lag 2 zu Lag 3 ab. Nach dem Tiefpunkt von  $46.92 \pm 29.17$  % in Lag 3 kam es wiederum zu einem signifikanten Anstieg der T2|T1-Performance von Lag 3 zu Lag 5 und

weiter von Lag 5 zu Lag 7, wobei der Ausgangswert von Lag 1 jedoch nicht wieder erreicht wurde.

Der über alle Lags gemittelte Gesamtanteil von AME betrug  $12.28 \pm 7.64 \%$ . Auch hier zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Lags (Friedman-Test:  $\chi^2(4) = 147.17$ ,  $p < .001$ ,  $n = 89$ ). Der Anteil von AME war im Lag 1 mit  $30.28 \pm 19.16 \%$  am höchsten. Danach kam es zu einem signifikanten Abfall von Lag 1 zu Lag 2 und weiter von Lag 2 zu Lag 3. Zwischen Lag 3, 5 und 7 verblieb der Anteil von AME auf gleichbleibend niedrigem Niveau (siehe Tabelle 2 und Abbildung 7 (D)).



**Abbildung 7:** Darstellung der Mittelwerte der T1-Performance (A), T2-Performance (B), T2|T1-Performance (C) und des Anteils von AME (D) abhängig vom Lag.

Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler. Signifikante Lageunterschiede sind unter Angabe der angepassten Signifikanz  $p$  mittels Klammern dargestellt.

**Tabelle 2:** Paarweise Vergleiche der ATB-Parameter zwischen den Lags  
Es wurden Post-hoc-Dunn-Bonferroni-Tests eingesetzt. Angegeben ist die angepasste Signifikanz. Signifikante Lageunterschiede ( $p < .05$ ) sind blau dargestellt.

	Lag 1 – Lag 2	Lag 1 – Lag 3	Lag 1 – Lag 5	Lag 1 – Lag 7	Lag 2 – Lag 3	Lag 2 – Lag 5	Lag 2 – Lag 7	Lag 3 – Lag 5	Lag 3 – Lag 7	Lag 5 – Lag 7
<b>T1-Performance</b>										
z	-6.731	-7.988	-8.462	-9.528	-1.256	-1.730	-2.797	-0.474	-1.541	-1.067
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	1.000	0.836	0.052	1.000	1.000	1.000
<b>T2-Performance</b>										
z	-0.521	-3.389	-0.166	-3.745	-3.911	-0.687	-3.224	-3.224	-7.124	-3.911
p	1.000	0.007	1.000	0.002	0.001	1.000	0.013	0.013	< 0.001	0.001
<b>T2 T1-Performance</b>										
z	-5.926	-9.765	-6.352	-3.081	-3.840	-0.427	-2.844	-3.413	-6.684	-3.271
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.021	0.001	1.000	0.045	0.006	< 0.001	0.011
<b>Prozentualer Anteil von AME</b>										
z	-6.566	-9.671	-9.291	-8.485	-3.105	-2.726	-1.920	-0.379	-1.185	-0.806
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.019	0.640	0.549	1.000	1.000	1.000

Die Stärke und Dauer des ATB konnte bei vier Probanden (4.5 %) nicht berechnet werden (siehe Tabelle C3 im Anhang). Bei diesen Probanden betrug die T2|T1-Performance im Lag 1 0 %. Die dadurch definierte Grundlinie (siehe Abbildung 4) konnte folglich in den nachfolgenden Lags nicht unterschritten werden. Bei den verbleibenden 85 Probanden (95.5 %) betrug die Stärke des ATB durchschnittlich  $51.4 \pm 28.6$  %. Die Berechnung der ATB-Dauer war insgesamt nur bei 38 Probanden (42.7 %) möglich. Der ATB dauerte bei sechs Probanden (6.7 %) bis zum Lag 3 an, bei 14 Probanden (15.7 %) bis zum Lag 5 und bei 18 Probanden (20.2 %) bis zum Lag 7. Bei den verbleibenden 47 Probanden (52.8 %) war eine Bestimmung nicht möglich, da bei diesen Probanden die T2|T1-Performance des Lag 1 in den nachfolgenden Lags nicht überschritten wurde.

Von den 89 Probanden brachen 13 (14.6 %) nach dem ersten Block mit fünfzig ATB-Versuchen ab. Vollständig abgeschlossen wurden beide identisch aufgebauten Blöcke mit insgesamt einhundert ATB-Versuchen von 76 (85.4 %) Probanden. Zwischen der Gruppe der Abbrecher und der Gruppe jener Probanden, die den ATB-Versuch vollständig abgeschlossen hatten, wurden die ATB-Parameter auf Lageunterschiede untersucht. Hierzu kamen je nach Normalverteilung der Mann-Whitney-U- oder ein t-Test unabhängiger Stichproben zum Einsatz. Für alle normalverteilten, mit dem t-Test untersuchten Parameter war nach dem Levene-Test Varianzgleichheit anzunehmen. Das

Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni auf  $p < .002$  korrigiert. Hierunter fanden sich keine signifikanten Lageunterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle D2 im Anhang). Auch in einem Pearson Chi-Quadrat-Test bezüglich der ATB-Dauer fand sich kein signifikanter Lageunterschied ( $\chi^2(4, n = 89) = 1.416$ ,  $p = .841$ ).

### 3.1.2 Erstauswertung der VSEP-Daten

Zunächst wurden explorativ Mittelwerte, Standardabweichungen und die jeweilige Anzahl der aufgrund der Cut-Off-Werte ausgeschlossenen Fälle ermittelt (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der VSEP-Parameter sowie die Anzahl aufgrund der Cut-Off-Werte ausgeschlossenen Fälle (n(a))

Latenzen	Ableitung	rechtsseitige Stimulation			linksseitige Stimulation		
		M [ms]	SD [ms]	n(a)	M [ms]	SD [ms]	n(a)
P1	C3F3	2.52	0.43	0	2.46	0.53	1
	C4F4	2.37	0.44	0	2.52	0.38	1
	FzF3	2.31	0.61	0	2.45	0.64	0
	FzF4	2.55	0.44	0	2.30	0.46	1
	T4O2	2.24	0.65	1	2.49	0.75	2
P2	C3F3	5.05	1.08	0	5.49	0.95	2
	C4F4	5.25	1.08	1	5.09	0.95	1
	FzF3	5.03	0.87	0	5.13	1.12	1
	FzF4	5.29	1.16	0	4.91	1.05	0
	T4O2	5.26	1.14	1	5.05	1.03	2
N1	C3F3	3.89	0.90	3	4.02	0.82	2
	C4F4	3.94	0.90	0	4.09	0.79	2
	FzF3	3.41	0.82	0	3.70	0.98	3
	FzF4	4.07	0.99	3	3.59	0.84	1
	T4O2	3.38	0.82	1	3.46	0.99	2
Amplituden	Ableitung	M [ $\mu$ V]	SD [ $\mu$ V]	n(a)	M [ $\mu$ V]	SD [ $\mu$ V]	n(a)
P1N1	C3F3	0.61	0.56	0	1.47	1.60	0
	C4F4	1.34	1.25	0	0.69	0.60	1
	FzF3	0.53	0.38	0	0.86	0.93	0
	FzF4	1.05	1.03	0	0.57	0.52	1
	T4O2	2.73	2.48	5	0.82	1.25	1
N1P2	C3F3	0.35	0.34	0	0.84	0.92	0
	C4F4	0.83	0.85	0	0.35	0.48	1
	FzF3	0.73	0.60	0	0.62	0.60	0
	FzF4	0.51	0.75	0	0.43	0.36	1
	T4O2	3.27	2.67	8	1.16	1.48	1

Die Untersuchung der VSEP-Parameter auf Unterschiede zwischen rechts- und linksseitiger Stimulation (siehe Tabelle D3 im Anhang) erfolgte mit einem nach Bonferroni auf  $p < .002$  korrigierten Signifikanzniveau. Hierbei traten bei 8 der 25 VSEP-Parameter zwischen der Stimulationsseite signifikante Lageunterschiede

auf. Diese Unterschiede bestanden zwischen der P1-Latenz in Ableitung FzF4 (Wilcoxon-Test:  $z = -3.468$ ,  $p = .001$ ,  $n = 85$ ) und der P2-Latenz in Ableitung C3F3 (t-Test:  $t(83) = -3.231$ ,  $p = .002$ ). Die logarithmisch transformierte P1N1-Amplitude unterschied sich in Ableitung C3F3 (t-Test:  $t(85) = -4.690$ ,  $p = < .001$ ), C4F4 (t-Test:  $t(84) = 3.669$ ,  $p = < .001$ ) und T4O2 (t-Test:  $t(80) = 8.705$ ,  $p = < .001$ ) signifikant zwischen den Stimulationsseiten und die logarithmisch transformierte N1P2-Amplitude in der Ableitung C3F3 (t-Test:  $t(85) = -5.332$ ,  $p = < .001$ ), C4F4 (t-Test:  $t(84) = 6.213$ ,  $p = < .001$ ) und T4O2 (Wilcoxon-Test:  $z = -5.262$ ,  $p = < .001$ ,  $n = 78$ ).

Zwischen den P1-, P2- und N1-Latenzen konnten in allen Ableitungen sowohl bei rechts- als auch bei linksseitiger Stimulation signifikante Lageunterschiede nachgewiesen werden (Friedman-Tests sowie Post-hoc-Dunn-Bonferroni-Tests:  $p = < .001$ , siehe Tabelle D4 im Anhang).

Zwischen den logarithmisch transformierten P1N1- und N1P2-Amplituden fanden sich hingegen unter Bonferroni-Korrektur auf  $p < .005$  nicht generell signifikante Lageunterschiede. Diese bestanden bei rechtsseitiger Stimulation ausschließlich in den Ableitungen C3F3, C4F4, FzF3 und FzF4 sowie bei linksseitiger Stimulation in den Ableitungen C3F3, C4F4 und T4O2 (Wilcoxon- bzw. t-Tests:  $p = < .001$ , siehe Tabelle D5 im Anhang). Außer in Ableitung FzF3 bei rechtsseitiger Stimulation und in Ableitung T4O2 bei linksseitiger Stimulation war dabei die P1N1-Amplitude höher als die N1P2-Amplitude.

Außerdem wurden Lageunterschiede zwischen den einzelnen Ableitungen nachgewiesen. So war der Friedman-Test für alle Latenzen und Amplituden bei sowohl rechts- als auch linksseitiger Stimulation signifikant. Als Post-hoc-Tests erfolgten Dunn-Bonferroni-Tests (siehe Tabelle D6 im Anhang). Hierbei fiel auf, dass zwischen den Ableitungen C3F3 und C4F4 generell keine signifikanten Unterschiede für die Latenzen bestanden.

### **3.2 Gruppenvergleich zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI**

Zwischen der Gruppe von Probanden mit MCI und der Gruppe jener Probanden, die die MCI-Kriterien von Portet und Kollegen (2006) nicht erfüllten, ergaben sich keine signifikanten Lageunterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Muttersprache

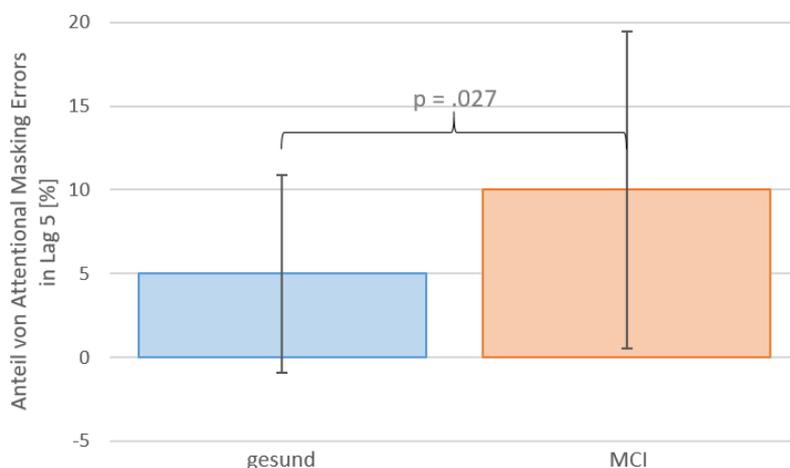
und Bildung. Auf Lageunterschiede wurde hierbei sowohl die Auswahl der 89 Probanden untersucht, die in die statistische Auswertung des ATB-Versuchs eingeschlossen wurden, als auch die Auswahl der 86 Probanden, die für die statistische Auswertung der VSEP relevant war. Bezüglich der Händigkeit ergab sich jedoch ein signifikanter Lageunterschied in der Auswahl der 89 Probanden (Pearson Chi-Quadrat-Test:  $p = .049$ ). In der Gruppe der 74 gesunden Probanden waren zwei Linkshänder (2.7 %), 71 Rechtshänder (95.9 %) und bei einem Probanden wurde der Edinburgh-Händigkeitstest nicht durchgeführt, weshalb eine Zuordnung nicht möglich war. In der Gruppe der 15 Probanden mit MCI waren hingegen ein Linkshänder (6.7 %), zwölf Rechtshänder (80.0 %), ein Beidhänder (6.7 %) und bei einem fehlte wiederum der Edinburgh-Händigkeitstest (6.7 %). In der Auswahl der 86 Probanden bestand hingegen kein signifikanter Lageunterschied bezüglich der Händigkeit (Pearson Chi-Quadrat-Test:  $p = .054$ ). Die Gruppe der Probanden mit MCI erreichte in der Auswahl der 89 Probanden für die Auswertung des ATB-Versuchs im MMST durchschnittlich  $28.33 \pm 0.90$  Punkte. Bei der Auswahl der 86 Probanden für die Auswertung der VSEP-Parameter waren es  $28.21 \pm 0.80$  Punkte. Im DemTect erreichten die Probanden mit MCI durchschnittlich eine Gesamtpunktzahl von  $15.13 \pm 2.17$  bzw.  $15.29 \pm 2.16$  Punkten. Im Vergleich dazu schnitten die Probanden, die die MCI-Kriterien nicht erfüllten, nur unwesentlich besser ab. Sie erreichten eine Gesamtpunktzahl von  $29.30 \pm 1.03$  bzw.  $29.29 \pm 1.04$  im MMST und von  $16.39 \pm 1.92$  bzw.  $16.43 \pm 1.93$  im DemTect.

### **3.2.1 Vergleich der ATB-Daten**

Die Häufigkeit eines Abbruchs des ATB-Tests unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (Fischers Exakter Test:  $p = .681$ ). Von den Probanden mit MCI brach einer nach Block 1 ab (7.1 %) und von den gesunden Probanden waren es elf Abbrecher (15.3 %).

Ein Mann-Whitney-U-Test mit einseitigem Signifikanztest ergab keine signifikanten Unterschiede der ATB-Stärke und des Gesamtanteils von AME zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI. Explorativ wurden weitere ATB-Parameter untersucht (siehe Tabelle E1 im Anhang). Hierbei zeigte sich einzig der Anteil von AME in Lag 5 bei Probanden mit MCI ( $M = 10.00$  %,

SD = 9.45 %) gegenüber gesunden Probanden (M = 5.00 %, SD = 5.91 %) signifikant erhöht (Mann-Whitney-U-Test: U = 388.0, p = .027). Die Effektstärke nach J. Cohen (1992) betrug hierbei r = .204 und entspricht einem schwachen bis mittelstarken Effekt.



**Abbildung 8:** Lageunterschied des Anteils von AME in Lag 5 zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI

Die Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichungen. Lageunterschiede sind unter Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit p mittels Klammern dargestellt.

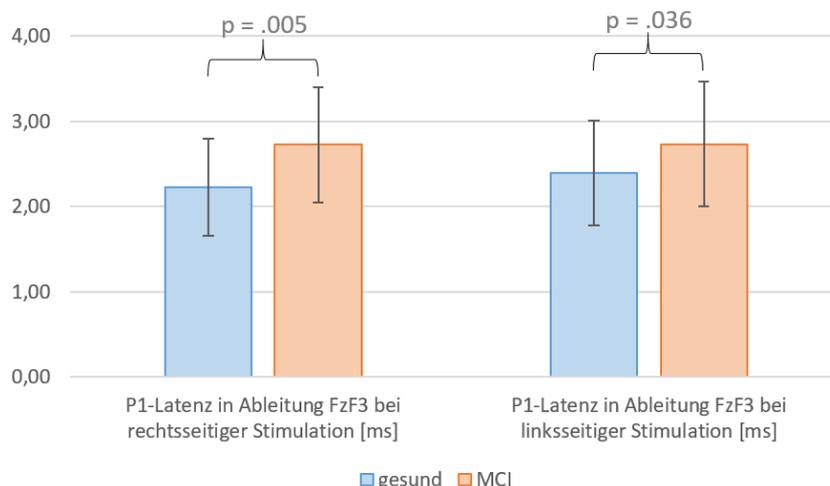
Auch die ATB-Dauer unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Dies zeigte ein Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest ( $\chi^2(4, n = 89) = 3.400, p = .493$ ).

### 3.2.2 Vergleich der VSEP-Daten

Bei der Analyse der VSEP-Parameter auf Lageunterschiede, war für alle normalverteilten Parameter gleichzeitig das Kriterium der Varianzhomogenität nach dem Levene-Test gegeben. Es wurde einseitig auf Signifikanz getestet, da bei Probanden mit MCI längere Latenzen und kleinere Amplituden erwartet wurden. Hierbei fanden sich keine signifikanten Lageunterschiede zwischen Probanden mit MCI und gesunden Probanden bezüglich der relevanten VSEP-Parameter (siehe Tabelle E2 im Anhang).

In der explorativen Analyse der verbleibenden VSEP-Parameter zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede (siehe Tabelle E2 und Tabelle E3 im Anhang). Probanden mit MCI (M = 2.73 ms, SD = .68 ms) wiesen im Vergleich zu gesunden Probanden (M = 2.22 ms, SD = .57 ms) eine längere P1-Latenz in der Ableitung FzF3 bei rechtsseitiger Stimulation auf (Mann-Whitney-U-Test:

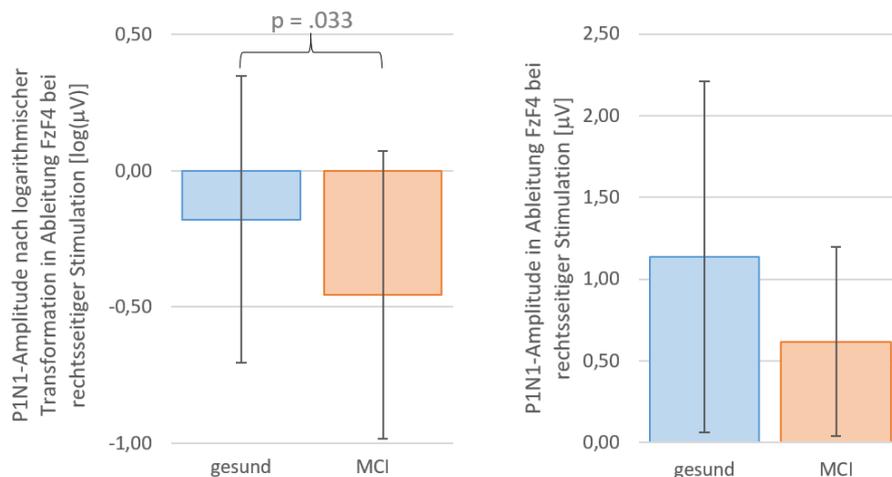
$U = 281.5$ ,  $p = .005$ ). Die Effektstärke nach J. Cohen (1992) betrug  $r = .281$  und entsprach einem mittelstarken Effekt. Auch bei linksseitiger Stimulation unterschied sich die P1-Latenz in der Ableitung FzF3 signifikant zwischen den Gruppen (t-Test unabhängiger Stichproben:  $t(84) = -1.831$ ,  $p = .036$ ). Auch hier wiesen Probanden mit MCI ( $M = 2.73$  ms,  $SD = .73$  ms) eine längere Latenz als gesunde Probanden ( $M = 2.39$  ms,  $SD = .61$  ms) auf. Die Effektstärke nach J. Cohen (1992) betrug  $r = .196$  und entsprach einem schwachen bis mittelstarken Effekt.



**Abbildung 9:** Lageunterschiede der P1-Latenz in Ableitung FzF3 zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI

Die Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichungen. Lageunterschiede sind unter Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  mittels Klammern dargestellt.

Außerdem fand sich ein signifikanter Unterschied der logarithmisch transformierten P1N1-Amplitude in Ableitung FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation (Mann-Whitney-U-Test:  $U = 346.0$ ,  $p = .033$ ). Hierbei zeigten Probanden mit MCI signifikant kleinere Amplituden ( $M = .62\mu V$ ,  $SD = 1.07\mu V$ , logarithmisch transformiert:  $M = -.46 \log(\mu V)$ ,  $SD = .53 \log(\mu V)$ ) als Probanden ohne MCI ( $M = 1.13\mu V$ ,  $SD = .58\mu V$ , logarithmisch transformiert:  $M = -.18 \log(\mu V)$ ,  $SD = .53 \log(\mu V)$ ). In der Untersuchung der P1- und N1-Latenz in Ableitung C3F3 bei linksseitiger Stimulation ergaben sich zwar  $p$ -Werte kleiner 5 %, jedoch verhielten sich die Ergebnisse konträr zur Hypothese. Im Rahmen des durchgeführten einseitigen Signifikanztests besteht daher kein signifikanter Lageunterschied.



**Abbildung 10:** Lageunterschied der P1N1-Amplitude in Ableitung FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI

Die Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichungen. Lageunterschiede sind unter Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit p mittels Klammern dargestellt.

### 3.3 Untersuchung auf Korrelationen

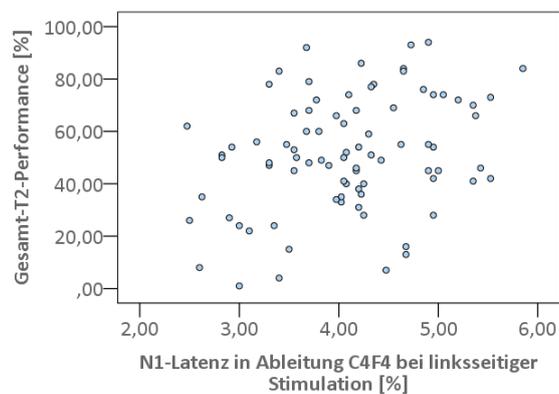
#### 3.3.1 Korrelationen zwischen VSEP- und ATB-Parametern

Zunächst wurden die relevanten VSEP- und ATB-Parameter (siehe Tabelle C1 im Anhang) auf Korrelationen untersucht. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung wurde die nichtparametrische Spearman-Korrelationsanalyse angewandt. Unter Anwendung der Bonferroni-Korrektur wurde das Signifikanzniveau auf  $p < .004$  korrigiert. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge (siehe Tabelle 4). Auch bestand kein Zusammenhang mit der ATB-Dauer. Hierbei wurden anhand der ATB-Dauer fünf Gruppen gebildet und zwischen diesen mittels Kruskal-Wallis-Test auf Lageunterschiede getestet (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Tests auf Zusammenhänge zwischen den relevanten VSEP- und ATB-Parametern

Latenz	Ableitung	Korrelation nach Spearman						Kruskal-Wallis-Test			
		Gesamtanteil von AME			ATB-Stärke			ATB-Dauer			
		r	p	n	r	p	n	$\chi^2$	df	p	n
P1	C4F4	0.161	0.069	86	0.058	0.306	80	6.488	4	0.166	86
	FzF4	-0.157	0.074	86	0.024	0.416	80	7.942	4	0.094	86
P2	C4F4	-0.157	0.076	85	-0.035	0.379	80	0.706	4	0.951	85
	FzF4	-0.265	0.007	86	-0.103	0.182	80	1.630	4	0.803	86
N1	C4F4	-0.104	0.169	86	0.003	0.489	80	1.534	4	0.821	86
	FzF4	-0.269	0.007	83	-0.051	0.329	78	0.622	4	0.961	83

Im Rahmen einer explorativen Analyse wurden weitere Zusammenhänge aller VSEP-Parameter mit den Lag-unabhängigen ATB-Parametern untersucht. Unter diese fielen der Gesamtanteil von AME und die Gesamt-Performances sowie die ATB-Stärke und -Dauer. Dabei ergab sich unter den in Kapitel 2.4.3 beschriebenen Bedingungen lediglich eine Korrelation. Diese hatte eine mittlere Effektstärke und bestand zwischen der N1-Latenz in Ableitung C4F4 bei linksseitiger Stimulation und der Gesamt-T2-Performance ( $r = .309$ ,  $p = .004$ ,  $n = 84$ ). In der verfeinerten Nachtestung wurden die Probanden anhand der Latenz in Quartilgruppen eingeteilt. Zwischen diesen bestanden jedoch keine signifikanten Lageunterschiede der Gesamt-T2-Performance (Welch-Test:  $F(3) = 2.525$ ,  $p = .070$ ).

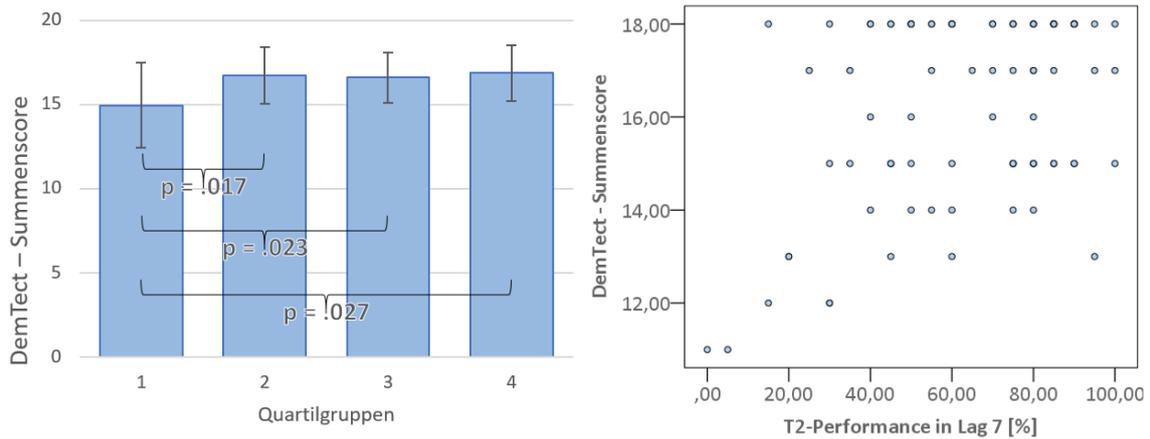


**Abbildung 11:** Korrelation zwischen der N1-Latenz in Ableitung C4F4 bei linksseitiger Stimulation und der Gesamt-T2-Performance  
Das Streudiagramm zeigt die Wertepaare.

### **3.3.2 Korrelationen zwischen VSEP- sowie ATB-Parametern und Tests des allgemeinen Demenzscreenings**

Es erfolgte eine Untersuchung auf Korrelationen zwischen relevanten VSEP- bzw. ATB-Parametern (siehe Tabelle C1 im Anhang) und dem Summenscore des MMST- sowie des DemTect-Tests. Bei fehlender Normalverteilung wurde die nichtparametrische Spearman-Korrelationsanalyse angewandt. Bei gerichteter Hypothese erfolgte ein einseitiger Signifikanztest mit einem nach Bonferroni korrigierten Signifikanzniveau von  $p < .002$ . Hierbei ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Weiterführend wurde explorativ auf Korrelationen des MMST- und DemTect-Summscores mit den übrigen VSEP- und ATB-Parametern untersucht. Auch hierbei erfolgte die Spearman-Korrelationsanalyse mit einseitigem Signifikanz-Test. Zugunsten der Übersichtlichkeit wurden hierbei nur Korrelationen mit einem auffällig kleinen Signifikanzwert  $p < .005$  und mit einem Korrelationskoeffizienten  $r > |0.2|$  berücksichtigt. Unter diesen Voraussetzungen fanden sich keine signifikanten Korrelationen mit dem MMST-Summscore. Der DemTect-Summscore korrelierte signifikant mit der T2-Performance in Lag 7 ( $r = .290$ ,  $p = .003$ ,  $n = 86$ ) sowie der T2|T1-Performance in Lag 7 ( $r = .283$ ,  $p = .004$ ,  $n = 86$ ). Dabei handelte es sich jeweils um eine schwache bis mittlere Effektstärke nach J. Cohen (1992). In der verfeinerten Nachtestung bestanden lediglich signifikante Lageunterschiede zwischen den Quartilgruppen, die anhand der T2-Performance in Lag 7 eingeteilt worden waren (Kruskal-Wallis-Test:  $\chi^2(3) = 8.728$ ,  $p = .033$ ). In paarweisen Vergleichen mittels Mann-Whitney-U-Test fanden sich signifikante Lageunterschiede des DemTect-Summscores zwischen der Quartilgruppe 1 ( $M = 14.95$ ,  $SD = 2.54$ ) und 2 ( $M = 16.70$ ,  $SD = 1.69$ ; Mann-Whitney-U-Test:  $U = 152.000$ ,  $z = -2.377$ ,  $p = .017$ ), 1 und 3 ( $M = 16.59$ ,  $SD = 1.50$ ; Mann-Whitney-U-Test:  $U = 187.500$ ,  $z = -2.278$ ,  $p = .023$ ) sowie 1 und 4 ( $M = 16.86$ ,  $SD = 1.66$ ; Mann-Whitney-U-Test:  $U = 86.500$ ,  $z = -2.270$ ,  $p = .027$ ).



**Abbildung 12:** Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem DemTect-Summenscore und der T2-Performance in Lag 7

Das Balkendiagramm zeigt für jede Quartilgruppe die Mittelwerte des DemTect-Summenscores. Diese wurden anhand der T2-Performance in Lag 7 eingeteilt. Fehlerbalken repräsentieren Standardabweichungen. Signifikante Lageunterschiede werden unter Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit p mittels Klammern dargestellt. Das Streudiagramm zeigt die Wertepaare.

Für die Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen MMST- bzw. DemTect-Summenscore und der ATB-Dauer wurde ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Hierfür wurden die Probanden anhand der ATB-Dauer in fünf Gruppen eingeteilt. Zwischen diesen Gruppen bestanden jedoch keine signifikanten Lageunterschiede.

### 3.3.3 Korrelationen zwischen VSEP- sowie ATB-Parametern und Parametern der erweiterten neuropsychologischen Testung

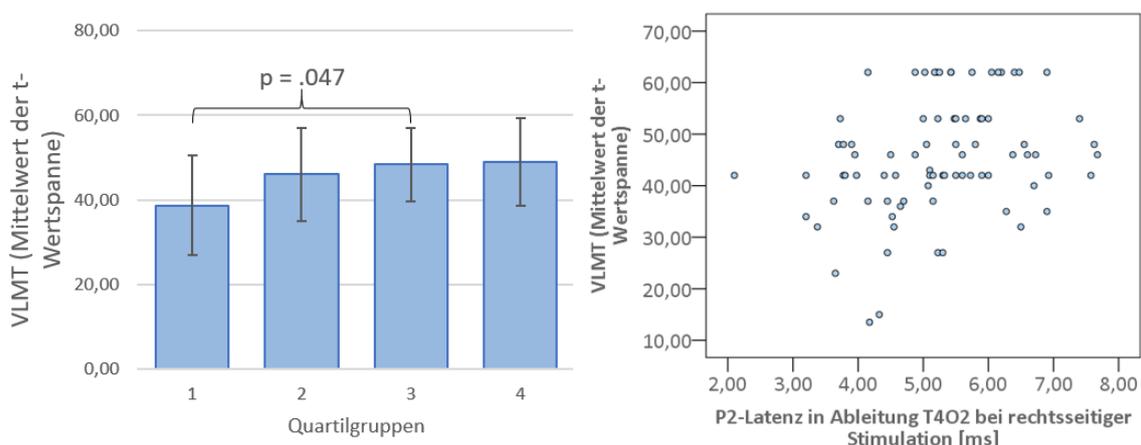
Im Rahmen einer explorativen Analyse wurde wie im Kapitel 2.4.3 beschrieben vorgegangen. Es wurden Zusammenhänge aller VSEP-Parameter und ATB-Parameter mit in der „Vogel-Studie“ erhobenen Parametern der erweiterten neuropsychologischen Testung untersucht, wobei sich in den folgenden Ausführungen zugunsten der Übersichtlichkeit auf die Lag-unabhängigen ATB-Parameter beschränkt wurde. Hierzu wurden für die kognitive Teilfunktion Gedächtnis die Parameter des VLMT, der WMS-R und der CFT – Bedingung „Gedächtnis“ herangezogen. Die kognitive Teilfunktion Sprache wurde durch die Parameter des RWT repräsentiert. Mit der TAP wurde durch die Subtests Wachheit und Geteilte Aufmerksamkeit die kognitive Teilfunktion Aufmerksamkeit abgedeckt. Die TAP – Subtests Go/NoGo und Inkompatibilität

sowie die CFT – Bedingung „Abzeichnen“ wurden für die Untersuchung des Zusammenhangs mit Exekutivfunktionen eingesetzt.

Die im Folgenden beschriebenen Korrelationen wurden samt den Ergebnissen der verfeinerten Nachtestung in Tabelle F1, Tabelle F2 und Tabelle F3 im Anhang zusammengefasst, wobei eine verfeinerte Nachtestung nur für die Lag-unabhängigen ATB-Parameter erfolgte. Für alle signifikanten Korrelationen erfolgte eine Darstellung der Wertepaare in Streudiagrammen. Bestanden in der verfeinerten Nachtestung Lageunterschiede zwischen den Gruppen, wurden die durchschnittlichen Mittelwerte in einem Balkendiagramm veranschaulicht. In diesen wurden zusätzlich die Standardabweichungen mittels Fehlerbalken und die signifikanten Lageunterschiede unter Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  mittels Klammern dargestellt.

### 3.3.3.1 Korrelationen mit VSEP-Parametern

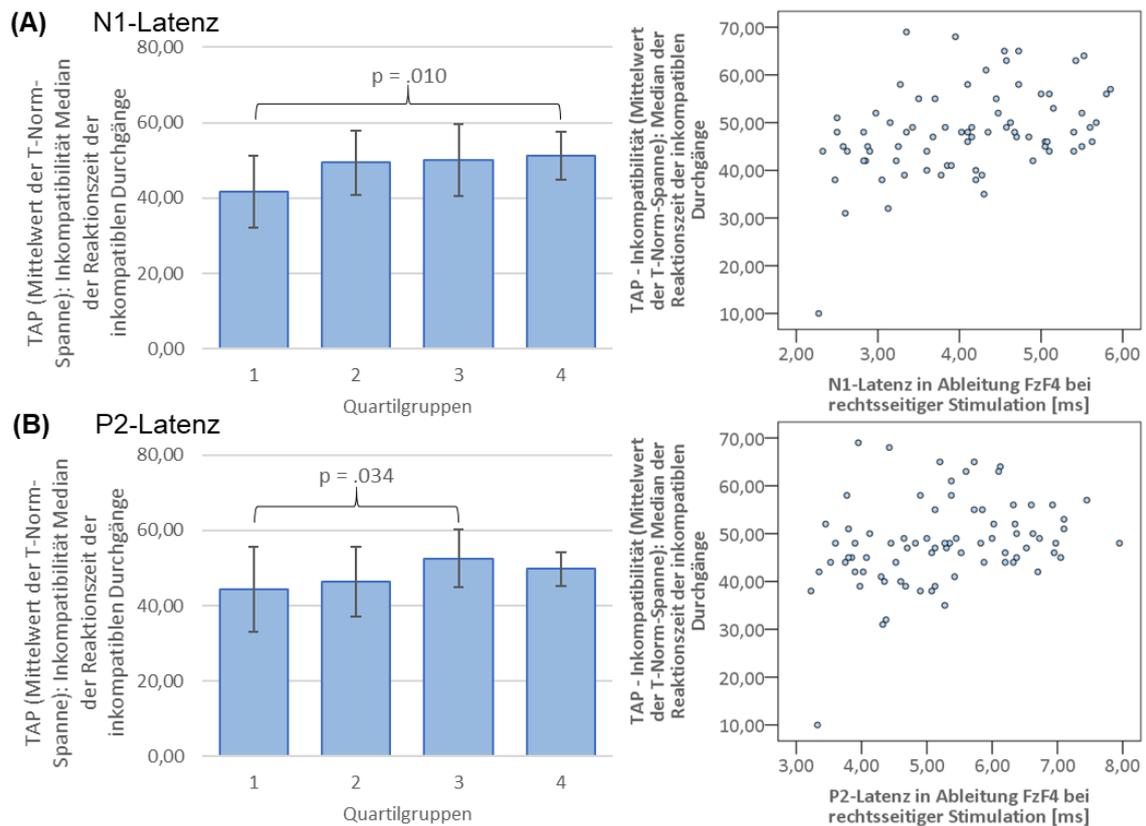
Mit den VSEP-Parametern fanden sich nur wenige signifikante Korrelationen. Diese bestanden mit Parametern für die kognitiven Teilfunktionen Gedächtnis und Exekutivfunktionen. So fand sich eine mittelstarke Korrelation zwischen der P2-Latenz in Ableitung T4O2 bei rechtsseitiger Stimulation und dem Mittelwert der t-Wertspanne des VLMT ( $r = .315$ ,  $p = .004$ ,  $n = 81$ ). Hierbei bestanden Lageunterschiede zwischen der Quartilgruppe 1 ( $M = 38.69$ ,  $SD = 11.79$ ) und 3 ( $M = 48.35$ ,  $SD = 8.68$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -19.331$ ,  $p = .047$ ).



**Abbildung 13:** Zusammenhang zwischen der P2-Latenz in Ableitung T4O2 bei rechtsseitiger Stimulation und dem Mittelwert der t-Wertspanne des VLMT

Weiterhin fanden sich Korrelationen der N1- sowie P2-Latenz in Ableitung FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation mit dem Mittelwert der T-Norm-Spanne des

Medians der Reaktionszeit inkompatibler Durchgänge des TAP – Subtests Inkompatibilität. Die N1-Latenz korrelierte dabei mittelstark bis stark ( $r = .388$ ,  $p = .001$ ,  $n = 76$ ) und die P2-Latenz mittelstark ( $r = .334$ ,  $r = .003$ ,  $n = 78$ ). Es bestanden Lageunterschiede zwischen den anhand der N1-Latenz eingeteilten Quartilgruppen 1 ( $M = 41.63$ ,  $SD = 9.52$ ) und 4 ( $M = 51.11$ ,  $SD = 6.36$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -22.756$ ,  $p = .010$ ) bzw. zwischen den anhand der P2-Latenz eingeteilten Quartilgruppen 1 ( $M = 44.20$ ,  $SD = 11.27$ ) und 3 ( $M = 52.53$ ,  $SD = 7.75$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -20.059$ ,  $p = .034$ ).



**Abbildung 14:** Zusammenhänge zwischen der N1-Latenz (A) bzw. P2-Latenz (B) in Ableitung FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation und dem Mittelwert der T-Norm-Spanne des Medians der Reaktionszeit inkompatibler Durchgänge im TAP – Subtest Inkompatibilität

### 3.3.3.2 Korrelationen mit ATB-Parametern

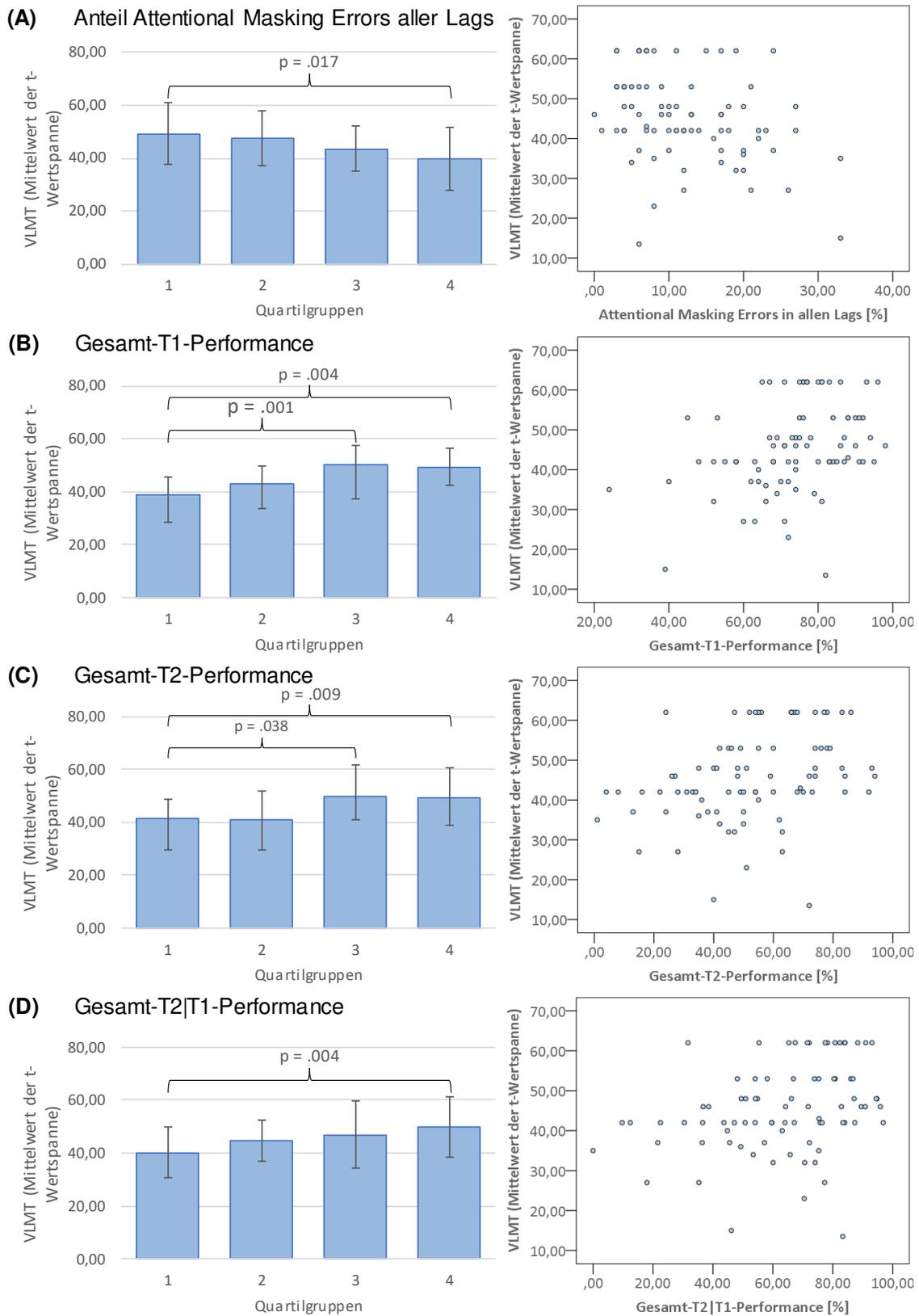
Es fanden sich Korrelationen mit den Parametern der kognitiven Teilfunktionen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen. Mit den Parametern des RWT als Parameter für die Sprachfunktion bestanden keine signifikanten Korrelationen.

#### Zusammenhänge mit den Parametern für Gedächtnis

Zunächst wurden Korrelationen mit dem Mittelwert der t-Wertspanne des VLMT untersucht. Dieser korrelierte negativ mit dem Gesamtanteil von AME ( $r = -.356$ ,  $p = .001$ ,  $n = 82$ ) und positiv mit den ATB-Gesamt-Performances (Gesamt-T1-Performance:  $r = .394$ ,  $p < .001$ ,  $n = 82$ ; Gesamt-T2-Performance:  $r = .391$ ,  $p < .001$ ,  $n = 82$ ; Gesamt-T2|T1-Performance:  $r = .376$ ,  $p = .001$ ,  $n = 82$ ). Alle Korrelationen entsprachen einem mittleren bis starken Effekt.

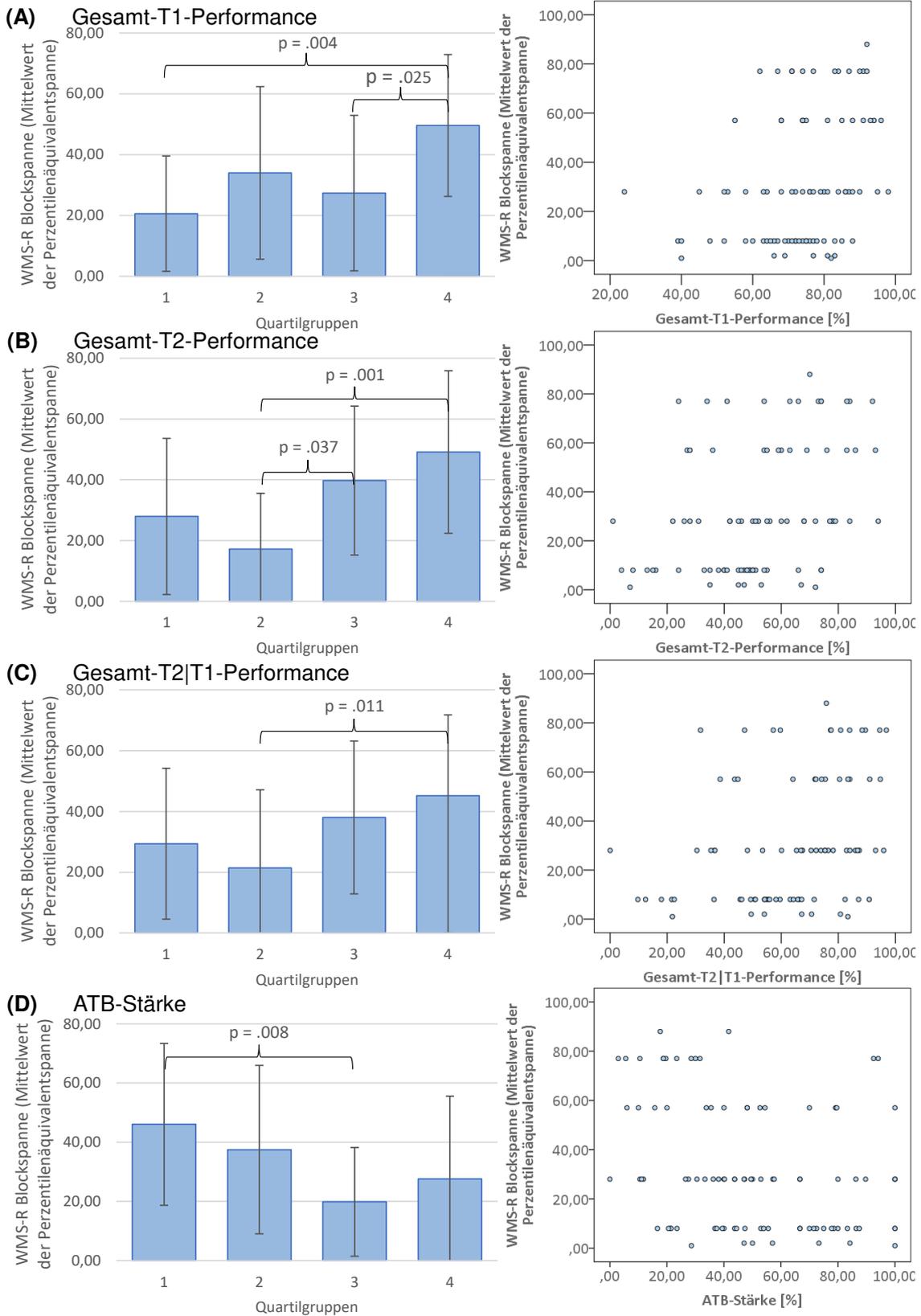
Ein höherer Gesamtanteil von AME ging mit einem schlechteren Abschneiden im VLMT einher. So fiel der Mittelwert der t-Wertspanne des VLMT von der Quartilgruppe 1 bis 4 kontinuierlich. Zwischen der Quartilgruppe 1 ( $M = 49.15$ ,  $SD = 11.59$ ) und 4 ( $M = 39.83$ ,  $SD = 11.95$ ) bestand ein signifikanter Lageunterschied (Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -22.136$ ,  $p = .017$ ).

Eine bessere Performance im ATB-Versuch ging hingegen mit einem besseren Abschneiden im VLMT einher. Für die Gesamt-T1-Performance bestanden signifikante Lageunterschiede zwischen den Quartilgruppen 1 ( $M = 38.75$ ,  $SD = 10.19$ ) und 3 ( $M = 50.30$ ,  $SD = 12.93$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -27.059$ ,  $p = .001$ ) sowie 1 und 4 ( $M = 49.37$ ,  $SD = 7.05$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -25.821$ ,  $p = .004$ ). Auch die T2-Performance unterschied sich signifikant zwischen den Quartilgruppen 1 ( $M = 41.39$ ,  $SD = 7.07$ ) und 3 ( $M = 49.65$ ,  $SD = 11.85$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -20.300$ ,  $p = .038$ ) sowie 1 und 4 ( $M = 49.28$ ,  $SD = 11.22$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -23.249$ ,  $p = .009$ ). Die T2|T1-Performance unterschied sich nur zwischen der Quartilgruppe 1 ( $M = 40.17$ ,  $SD = 9.73$ ) und 4 signifikant ( $M = 49.73$ ,  $SD = 11.56$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -24.844$ ,  $p = .004$ ).



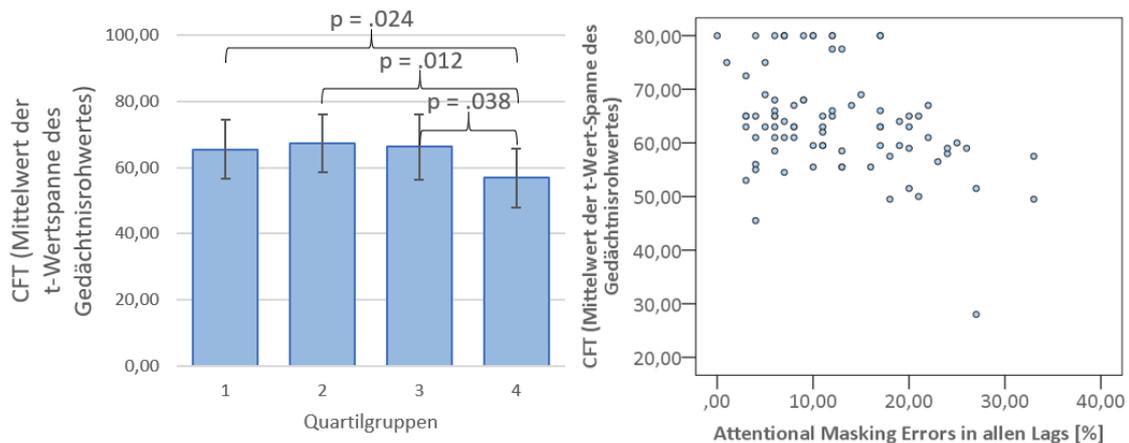
**Abbildung 15:** Signifikante Zusammenhänge zwischen den ATB-Parametern und dem Mittelwert der t-Wertspanne des VLMT

Als nächstes erfolgte die Untersuchung auf Korrelationen mit den Parametern des WMS-R. Hier fanden sich nur Korrelationen zum Subtest Blockspanne, nicht jedoch zum Subtest Zahlenspanne. So korrelierte der Mittelwert der Perzentilenäquivalentspanne positiv mit den Gesamt-ATB-Performances und der ATB-Stärke. Alle Korrelationen waren mittelstark bis stark. Die Korrelation mit der Gesamt-T1-Performance ( $r = .321$ ,  $p = .003$ ,  $n = 85$ ) ging mit einem signifikanten Lageunterschied zwischen den Quartilgruppen 1 ( $M = 20.60$ ,  $SD = 18.95$ ) und 4 ( $M = 49.58$ ,  $SD = 23.34$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -25.443$ ,  $p = .004$ ) sowie 3 ( $M = 27.36$ ,  $SD = 25.59$ ) und 4 (Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -20.909$ ,  $p = .025$ ) einher. Die Korrelation mit der Gesamt-T2-Performance ( $r = .381$ ,  $p < .001$ ,  $n = 85$ ) zeigte in der verfeinerten Nachtestung einen signifikanten Lageunterschied zwischen den Quartilgruppen 2 ( $M = 17.24$ ,  $SD = 18.34$ ) und 3 ( $M = 39.75$ ,  $SD = 24.46$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -19.964$ ,  $p = .037$ ) sowie 2 und 4 ( $M = 49.15$ ,  $SD = 26.71$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -27.536$ ,  $p = .001$ ). Bei der Korrelation mit der T2|T1-Performance ( $r = .350$ ,  $p = .001$ ,  $n = 85$ ) bestanden signifikante Lageunterschiede zwischen den Quartilgruppen 2 ( $M = 21.44$ ,  $SD = 25.70$ ) und 4 ( $M = 45.15$ ,  $SD = 26.57$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -22.929$ ,  $p = .011$ ). Auch die Korrelation mit der ATB-Stärke ( $r = -.368$ ,  $p = .001$ ,  $n = 85$ ) ging mit einem Lageunterschied zwischen den Quartilgruppen einher. Dieser bestand zwischen Quartilgruppe 1 ( $M = 46.05$ ,  $SD = 27.32$ ) und 3 ( $M = 19.86$ ,  $SD = 18.38$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -22.786$ ,  $p = .008$ ).



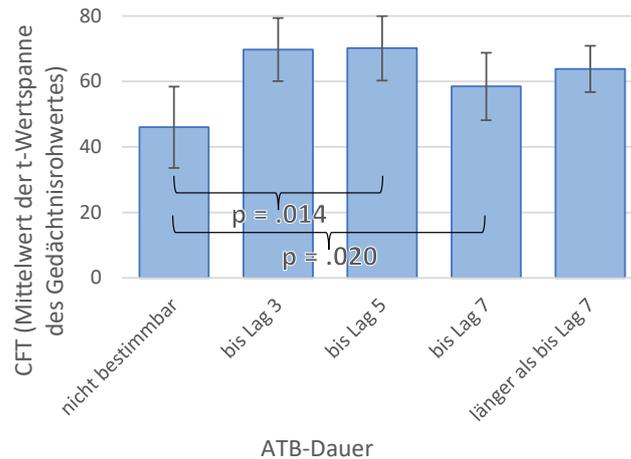
**Abbildung 16:** Signifikante Zusammenhänge zwischen den ATB-Parametern und dem Mittelwert der Perzentilenäquivalentspanne des WMS-R – Subtest Blockspanne

Zuletzt wurden auch Zusammenhänge mit den Parametern der CFT – Bedingung „Gedächtnis“ untersucht. Hierbei fand sich eine signifikante Korrelation mit dem Mittelwert der T-Wertspanne des Gedächtnisrohwertes. Diese bestand mit dem über alle Lags gemittelten Gesamtanteil von AME ( $r = -.329$ ,  $p = .002$ ,  $n = 85$ ), war negativ und entsprach einem mittelstarken Effekt. Signifikante Lageunterschiede bestanden zwischen den Quartilgruppen 1 ( $M = 65.59$ ,  $SD = 8.85$ ) und 4 ( $M = 56.89$ ,  $SD = 8.93$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -21.770$ ,  $p = .024$ ), 2 ( $M = 67.33$ ,  $SD = 8.87$ ) und 4 (Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -23.895$ ,  $p = .012$ ) sowie 3 ( $M = 66.28$ ,  $SD = 9.87$ ) und 4 (Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -21.520$ ,  $p = .038$ ).



**Abbildung 17:** Zusammenhang zwischen dem Gesamtanteil von AME und dem Mittelwert der T-Wertspanne des Gedächtnisrohwertes im CFT

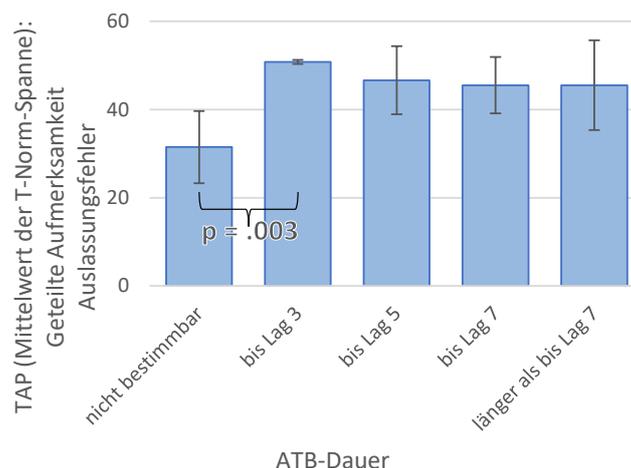
Zusätzlich bestand ein Zusammenhang mit der ATB-Dauer. Zwischen den anhand der ATB-Dauer eingeteilten Gruppen bestanden signifikante Lageunterschiede (Kruskal-Wallis-Test:  $\chi^2(3) = 10.965$ ,  $p = .027$ ). In paarweisen Vergleichen unterschied sich der Mittelwert der T-Wertspanne des Gedächtnisrohwertes im CFT signifikant zwischen der Gruppe mit nicht bestimmbarer ATB-Dauer ( $M = 46.00$ ,  $SD = 12.42$ ) und der Gruppe mit einem bis zum Lag 5 ( $M = 70.13$ ,  $SD = 9.72$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -46.232$ ,  $p = .014$ ) bzw. Lag 7 ( $M = 58.46$ ,  $SD = 10.28$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -43.542$ ,  $p = .020$ ) anhaltenden ATB-Effekt.



**Abbildung 18:** Zusammenhang zwischen der ATB-Dauer und dem Mittelwert der T-Wertspanne des Gedächtnisrohwerthes im CFT

Zusammenhänge mit den Parametern für Aufmerksamkeit

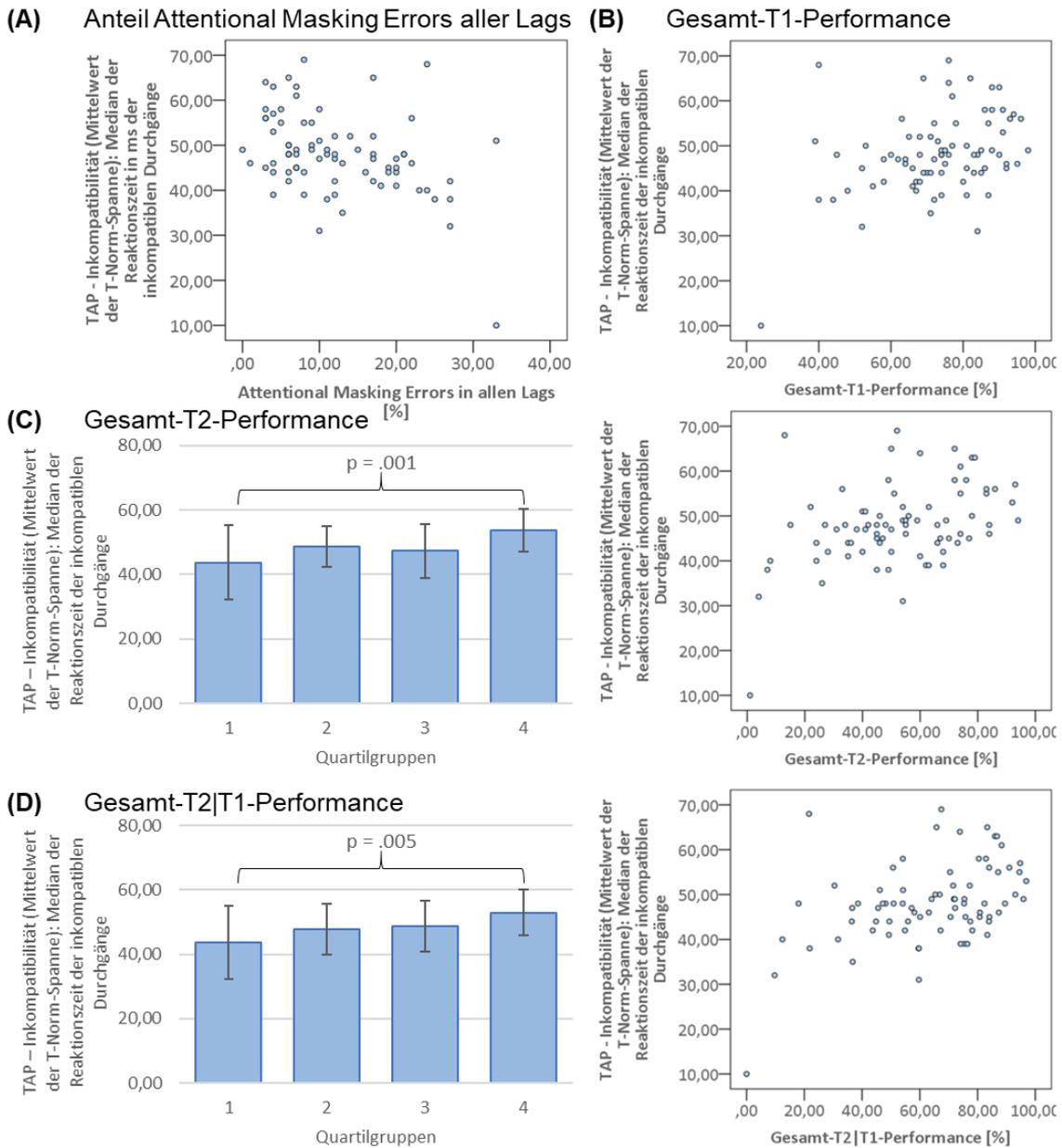
Mit den Parametern des TAP – Subtests Wachsamkeit fanden sich keine Korrelationen. Jedoch fand sich ein möglicher Zusammenhang zwischen ATB-Dauer und dem Mittelwert der T-Norm-Spanne der Auslassungsfehler im TAP – Subtest Geteilte Aufmerksamkeit (Kruskal-Wallis-Test:  $\chi^2(3) = 11.935$ ,  $p = .018$ ). Hierbei befand sich der signifikante Lageunterschied zwischen der Gruppe mit nicht bestimmbarer ATB-Dauer ( $M = 31.50$ ,  $SD = 8.19$ ) und der Gruppe mit einem bis zum Lag 3 anhaltenden ATB-Effekt ( $M = 50.80$ ,  $SD = .45$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -50.65$ ,  $p = .003$ ).



**Abbildung 19:** Zusammenhang zwischen der ATB-Dauer und dem Mittelwert der T-Norm-Spanne der Auslassungsfehler im TAP – Subtest Geteilte Aufmerksamkeit

### Zusammenhänge mit den Parametern für Exekutivfunktionen

Es fanden sich keine Korrelationen mit den Parametern des TAP – Subtests Go/NoGo und der CFT – Bedingung „Abzeichnen“. Gleichzeitig zeigte sich jedoch ein Zusammenhang mit den Parametern des TAP – Subtests Inkompatibilität. Der Mittelwert der T-Norm-Spanne des Medians der Reaktionszeit der inkompatiblen Durchgänge korrelierte hierbei negativ mit dem Gesamtanteil von AME ( $r = -.383$ ,  $p = .001$ ,  $n = 78$ ). Diese Korrelation entsprach einem mittleren bis starken Effekt, ging aber nicht mit signifikanten Unterschieden zwischen den Quartilgruppen einher (Kruskal-Wallis-Test:  $\chi^2(3) = 10.832$ ,  $p = .130$ ). Auch die Gesamt-T1- ( $r = .337$ ,  $p = .003$ ,  $n = 78$ ), Gesamt-T2- ( $r = .388$ ,  $p = < .001$ ,  $n = 78$ ) und Gesamt-T2|T1-Performance ( $r = .376$ ,  $p = .001$ ,  $n = 78$ ) korrelierten mit dem Mittelwert der T-Norm-Spanne des Medians der Reaktionszeit der inkompatiblen Durchgänge. Diese Korrelationen waren positiv und entsprachen einer mittleren bis starken Effektstärke nach J. Cohen (1992). In der verfeinerten Nachtestung unterschieden sich die anhand der T1-Performance eingeteilten Quartilgruppen nicht signifikant (Kruskal-Wallis-Test:  $\chi^2(3) = 9.559$ ,  $p = .230$ ). Zwischen den anhand der Gesamt-T2- und Gesamt-T2|T1-Performance eingeteilten Quartilgruppen bestanden hingegen signifikante Lageunterschiede. Diese befanden sich zwischen der Quartilgruppe 1 ( $M = 43.67$ ,  $SD = 11.57$  bzw.  $M = 43.61$ ,  $SD = 11.36$ ) und 4 ( $M = 53.65$ ,  $SD = 6.68$  bzw.  $M = 52.95$ ,  $SD = 7.02$ ; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -26.834$ ,  $p = .001$  bzw.  $z = -24.23$ ,  $p = .005$ ).

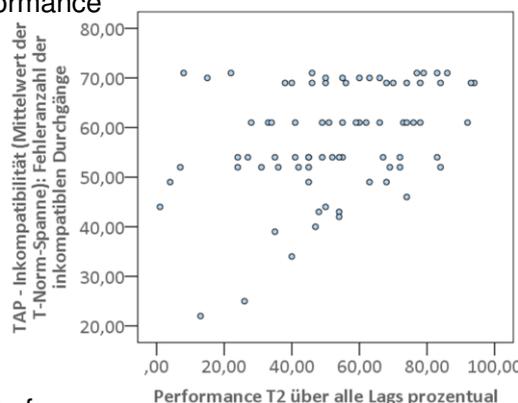


**Abbildung 20:** Signifikante Zusammenhänge zwischen den ATB-Parametern und dem Mittelwert der T-Norm-Spanne des Medians der Reaktionszeit der inkompatiblen Durchgänge im TAP – Subtest Inkompatibilität

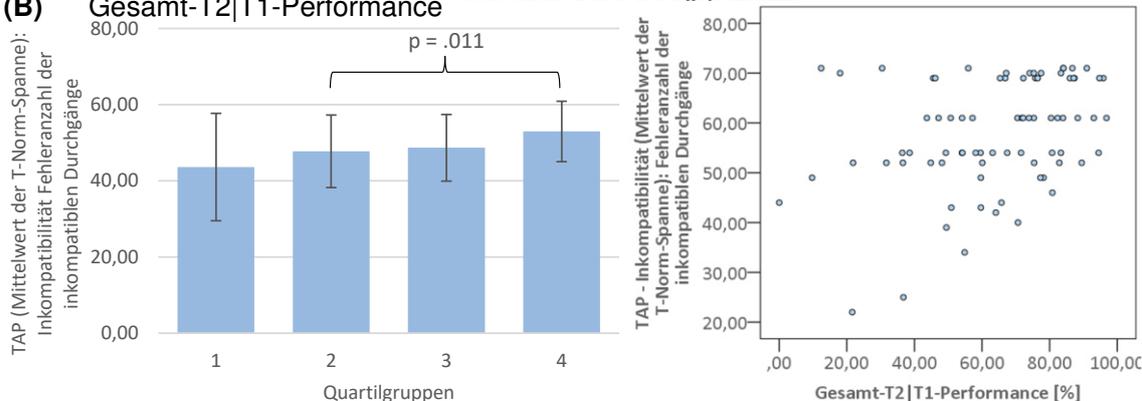
Weitere mittelstarke Korrelationen fanden sich mit dem Mittelwert der T-Norm-Spanne der Fehleranzahl inkompatibler Durchgänge im TAP – Subtest Inkompatibilität. Eine der Korrelationen bestand mit der Gesamt-T2-Performance ( $r = .324$ ,  $p = .004$ ,  $n = 78$ ). Signifikante Unterschiede zwischen den Quartilgruppen bestanden hier jedoch nicht (Kruskal-Wallis-Test:  $\chi^2(3) = 6.986$ ,  $p = .072$ ). Eine weitere Korrelation bestand mit der Gesamt-T2|T1-Performance ( $r = .327$ ,  $p = .004$ ,  $n = 78$ ). Hier unterschied sich der Mittelwert der T-Norm-

Spanne signifikant zwischen den Quartilgruppen 2 (M = 51.19, SD = 9.52) und 4 (M = 63.10, SD = 7.94; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -22.714$ ,  $p = .011$ ).

**(A) Gesamt-T2-Performance**

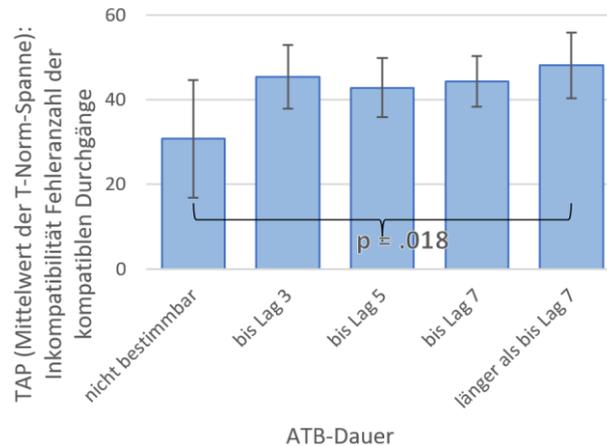


**(B) Gesamt-T2|T1-Performance**



**Abbildung 21:** Zusammenhang zwischen der Gesamt-T2- (A) bzw. der Gesamt-T2|T1-Performance (B) und dem Mittelwert der T-Norm-Spanne der Fehleranzahl der inkompatiblen Durchgänge im TAP – Subtest Inkompatibilität

Zuletzt fand sich ein Zusammenhang der ATB-Dauer mit dem Mittelwert der T-Norm-Spanne der Fehleranzahl kompatibler Durchgänge im TAP – Subtest Inkompatibilität (Kruskal-Wallis-Test:  $\chi^2(3) = 14.401$ ,  $p = .006$ ). Paarweise Vergleiche zeigten einen signifikanten Lageunterschied zwischen der Gruppe mit nicht bestimmbarer ATB-Dauer (M = 30.75, SD = 13.87) und der Gruppe mit einem ATB-Effekt, der länger als bis zum Lag 7 anhielt (M = 48.13, SD = 7.73; Dunn-Bonferroni-Test:  $z = -38.352$ ,  $p = .018$ ).

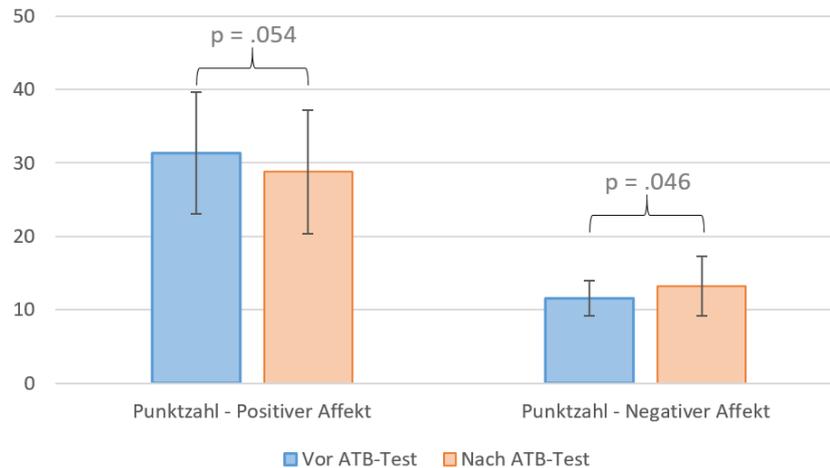


**Abbildung 22:** Zusammenhang zwischen der ATB-Dauer und dem Mittelwert der T-Norm-Spanne der Fehleranzahl kompatibler Durchgänge im TAP – Subtest Inkompatibilität

### 3.4 Analyse der PANAS-Daten

Im Rahmen dieser Arbeit beantworteten insgesamt 21 Probanden den PANAS-Fragebogen. Unter Anwendung der im Kapitel 2.1.2 beschriebenen Ausschlusskriterien wurden zwei Probanden (9.5 %) aufgrund einer mittelschweren bis schweren Depression ausgeschlossen und ein Proband (4.8 %) aufgrund einer neu aufgetretenen schwerwiegenden internistischen Erkrankung. Die verbleibenden 18 Probanden entsprechen einem Anteil von 20.2 % der insgesamt eingeschlossenen Probanden. Von ihnen entsprach kein Proband den MCI-Kriterien.

Vor dem ATB- Versuch ergab sich eine gemittelte Gesamtpunktzahl von  $31.39 \pm 8.31$  Punkten für den positiven Affekt und von  $11.56 \pm 2.38$  Punkten für den negativen Affekt. Nach Durchführung des ATB-Versuchs zeigte sich bei erneuter Beantwortung des PANAS-Fragebogens im Trend eine reduzierte Gesamtpunktzahl von  $28.78 \pm 8.36$  Punkten für den positiven Affekt (t-Test:  $t(17) = 1.697$ ,  $p = .054$ ). Gleichzeitig ergab sich eine signifikant erhöhte Gesamtpunktzahl von  $13.22 \pm 4.07$  Punkten für den negativen Affekt (Wilcoxon-Test:  $z = -1.688$ ,  $p = .046$ ,  $n = 18$ ).



**Abbildung 23:** Balkendiagramm der durchschnittlichen Punktzahl für den positiven und negativen Affekt im PANAS-Fragebogen vor und nach Durchführung des ATB-Versuchs

Die Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichungen. Lageunterschiede sind unter Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  mittels Klammern dargestellt.

Je besser die Gesamt-T2- oder die Gesamt-T2|T1-Performance ausfiel, desto höher war die Gesamtpunktzahl für den positiven Affekt nach dem ATB-Versuch ( $r = .469$ ,  $p = .025$ ,  $n = 18$  und  $r = .442$ ,  $p = .031$ ,  $n = 18$ ). Eine niedrigere Gesamtpunktzahl für den negativen Affekt vor Durchführung des ATB-Versuchs ging ebenfalls mit einer besseren Gesamt-T2- und Gesamt-T2|T1-Performance einher ( $r = -.431$ ,  $p = .037$ ,  $n = 18$  und  $r = -.422$ ,  $p = .033$ ,  $n = 18$ ). Zudem zeigte sich bei einer besseren Gesamt-T2- oder Gesamt-T2|T1-Performance eine niedrigere Gesamtpunktzahl für den negativen Affekt nach dem ATB-Versuch ( $r = -.634$ ,  $p = .002$ ,  $n = 18$  und  $r = -.594$ ,  $p = .005$ ,  $n = 18$ ). Außerdem korrelierte die Gesamtpunktzahl für den negativen Affekt nach Durchführung des ATB-Versuchs positiv mit der ATB-Stärke ( $r = -.464$ ,  $p = .030$ ,  $n = 17$ ). Mit der T1-Performance und ATB- Dauer fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge.

## 4. Diskussion

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse

#### 4.1.1 ATB-Daten

In diesem Kapitel sollen die Ergebnisse des ATB-Versuchs (siehe Kapitel 3.1.1) im Kontext bekannter Literatur besprochen werden. Die Probanden wurden gebeten, in einer schnell fortlaufenden visuellen Präsentation (rapid serial visual presentation, RSVP) verschiedener Objekte die zwei Zielobjekte T1 und T2 zu identifizieren. Um die genaue zeitliche Abhängigkeit der ATB-Parameter besser vergleichbar zu machen, wird in der Literatur die Reizeinsatz Asynchronität (Stimulus Onset Asynchrony, SOA) verwendet. Diese beschreibt das Zeitintervall zwischen dem jeweiligen Beginn der Anzeige von T1 und T2. In Studien mit gesunden, jungen Probanden wird i. d. R. ein Interstimulusintervall von 100 ms oder weniger verwendet (Chun & Potter, 1995; Martin & Shapiro, 2008; Nieuwenhuis et al., 2005; Zylberberg et al., 2012). In dieser Arbeit wurde das Interstimulusintervall jedoch wie in anderen Studien mit älteren, z.T. kognitiv eingeschränkten Probanden (Kavcic & Duffy, 2003; Perry & Hodges, 2003; Peters et al., 2012) verlängert. Bei dem verwendeten Interstimulusintervall von 120 ms betrug die SOA in dieser Arbeit in Lag 1 120 ms, in Lag 2 240 ms, in Lag 3 360 ms usw.

#### T2|T1-Performance, ATB-Stärke und -Dauer

Ein wichtiger ATB-Parameter ist die T2|T1-Performance, die als Anteil der Versuche mit korrekter Angabe von sowohl T2 als auch T1 in Bezug auf die Anzahl der Versuche mit korrekter Angabe von T1 definiert ist. Das ATB-Phänomen manifestiert sich hierbei als Abfall der T2|T1-Performance gegenüber der Grundlinie, die durch die T2|T1-Performance in Lag 1 definiert wird (siehe Abbildung 4). Zur Untersuchung des ATB-Phänomens wurde die T2|T1-Performance in Abhängigkeit der Anzahl intervenierender Störobjekte in den unterschiedlichen Lags betrachtet. So fand sich in dieser Arbeit ein signifikanter Effekt des Lags auf die T2|T1-Performance (siehe Abbildung 7 (C)). Hierbei fiel diese zunächst signifikant von Lag 1 zu Lag 2 und weiter von Lag 2 zu Lag 3 ab. Danach stieg die T2|T1-Performance von Lag 3 zu Lag 5 und weiter von Lag 5 zu Lag 7 signifikant an. Der ATB-Effekt erreichte somit bei einer SOA von 360 ms

mit einer T2|T1-Performance von durchschnittlich 46.92 % seine stärkste Ausprägung, was einer Minderung von 39.67 % gegenüber Lag 1 darstellt. Die ATB-Stärke, die der maximalen Minderung der T2|T1-Performance gegenüber der durch die T2|T1-Performance in Lag 1 definierten Grundlinie des einzelnen Probanden entspricht (siehe Abbildung 4), betrug im Mittel 51.4 %. Die durchschnittliche T2|T1-Performance erholte sich gegenüber dem Lag 1 bis zum längsten gemessenen Lag, dem Lag 7 mit einer SOA von 840 ms, nicht vollständig. Ursächlich hierfür könnte sein, dass der ATB-Effekt in dem untersuchten Studienkollektiv länger als 840 ms andauert. Die individuell berechnete ATB-Dauer unterstützt diese Annahme. Bei 6.7 % erreichte die T2|T1-Performance in Lag 3 bei einer SOA von 360 ms bereits wieder den Ausgangswert aus Lag 1, bei 15,7 % in Lag 5 bei einer SOA von 600 ms und bei 20,2 % in Lag 7 bei einer SOA von 840 ms. In 52.8 % der Fälle erholte sich die T2|T1-Performance bis zum Lag 7 nicht. Dies weist darauf hin, dass bei dieser Gruppe der ATB-Effekt länger als 840 ms anhält.

Der Verlauf der T2|T1-Performance entspricht dem klassischen ATB-Effekt, der wie auch in dieser Arbeit typischerweise maximal in Lag 3 ausgeprägt ist. In jungen Studienkollektiven fand sich dieses Maximum in Lag 3 bei einer SOA von 300 ms, während sich die T2|T1-Performance in Lag 4 bei einer SOA von 400 ms bereits erholte (Chun & Potter, 1995; Nieuwenhuis et al., 2005). Auch in einer Studie von Peters und Kollegen (2012) befand sich sowohl bei Probanden mit Alzheimer-Demenz als auch in der gesunden Kontrollgruppe mit einem Durchschnittsalter von 74.8 bzw. 70.6 Jahren der maximale ATB-Effekt in Lag 3, welches hier wie auch in der vorliegenden Arbeit einer SOA von 360 ms entsprach. In dieser Studie wurden die ATB-Parameter jedoch nur für jedes zweite Lag bestimmt, sodass es möglich ist, dass der ATB-Effekt in Lag 2 oder 4 noch stärker war. Kavcic und Duffy (2003) untersuchten den ATB-Effekt an Probanden mit einer AD und gesunden Kontrollen mit einem Durchschnittsalter von 78 bzw. 79 Jahren. Die maximale Ausprägung des ATB-Effekts fand sich bei den Kontrollen in Lag 1, welches hier einer SOA von 360 ms entsprach, sodass auch hier der Zeitpunkt mit dem der vorliegenden Arbeit übereinstimmt. Bei den

Probanden mit einer AD fand sich diese hingegen in Lag 2, welches einer SOA von 540 ms entsprach.

Die maximale Minderung der T2|T1-Performance, die der ATB-Stärke entspricht, variiert in der Literatur bei methodischen Unterschieden stark. Bei vergleichbarem Versuchsaufbau ergaben sich ähnliche Werte von 18–58 % (Chun & Potter, 1995; Kavcic & Duffy, 2003). Hingegen fielen diese bei Peters und Kollegen (2012) deutlich geringer aus. Ursächlich könnte hierbei das Hervorheben der Zielobjekte durch eine farbige Darstellung im Gegensatz zu den schwarz dargestellten Distraktoren sein. Dies erleichtert die Stimulus-Identifizierung und vereinfacht den Prozess der selektiven Enkodierung in das Arbeitsgedächtnis (Wright, 1972).

In dem jungen Studienkollektiv von Chun und Potter (1995) hatte sich die T2|T1-Performance bis zum Lag 6 mit einer SOA von 600 ms erholt. Eine gleiche ATB-Dauer ergab sich in der Studie von Peters und Kollegen (2012) in einem älteren Kollektiv aus gesunden Kontrollen sowie Probanden mit Alzheimer-Demenz. Bei Kavcic und Duffy (2003) war die ATB-Dauer bei den gesunden Kontrollen auf 720 ms verlängert. Wie in dieser Arbeit fand jedoch bei den Probanden mit Alzheimer-Demenz bis zum längsten untersuchten Lag keine vollständige Erholung der T2|T1-Performance statt. Diese wurde gemäß einer Trendanalyse erst nach 1200 ms erwartet.

Zusammenfassend lässt sich daraus schließen, dass der klassische ATB-Effekt durch den in dieser Arbeit verwendeten Versuchsaufbau erfasst wird. Der Zeitpunkt der maximalen Ausprägung des ATB-Effekts entspricht dem eines älteren gesunden Studienkollektivs und tritt gegenüber jungen Studienkollektiven verzögert ein. Es fand sich eine Verlängerung der ATB-Dauer gegenüber den in der Literatur beschriebenen Daten gesunder Kontrollen vergleichbaren Alters. Diese Verlängerung ist jedoch schwächer ausgeprägt als bei den Probanden mit Alzheimer-Demenz in der Studie von Kavcic und Duffy (2003). Dies könnte für eine beginnende Alzheimer-Pathologie bei einem Teil der hier untersuchten Probanden sprechen, bei der man von einem prolongierten ATB-Effekt ausgeht.

### T1-Performance und Attentional Masking Errors (AME)

Die T1-Performance stellt den Anteil korrekter Angaben von T1 dar. Sie war in dieser Arbeit in Lag 1 signifikant schlechter als in den übrigen Lags, zwischen denen keine signifikanten Lageunterschiede bestanden (siehe Abbildung 7 (A)). Dieses Ergebnis steht in Kontrast zu dem von Martin und Shapiro (2008), die bei einer Studienpopulation von zwanzig Psychologie-Studenten keinen Effekt des Lags auf die T1-Performance fanden. Bei einer ähnlichen Studienpopulation beschrieben Zylberberg und Kollegen (2012) jedoch wie in der vorliegenden Arbeit eine gegenüber den anderen Lags reduzierte T1-Performance in Lag 1. Hierbei wurden jedoch keine Aussagen zur Signifikanz dieser Abweichung getroffen. Eine mögliche Ursache für die reduzierte T1-Performance in Lag 1 ist das Phänomen der Attentional Masking Errors (AME), bei denen T2 erkannt und T1 übersehen wird. Der Anteil von AME war im Lag 1 mit 30.28 % am höchsten und fiel dann signifikant zu Lag 2 und weiter zu Lag 3 ab, um dann auf gleichbleibend niedrigem Niveau zu stagnieren (siehe Abbildung 7 (D)). Kavcic und Duffy (2003) sowie Peters und Kollegen (2012) beschrieben dieses Phänomen, als einen charakteristischen Befund bei Probanden mit AD und Lewy-Body-Demenz, der bei den gesunden Kontrollen nicht nachgewiesen werden konnte. Ein Erklärungsmodell hierfür ist, dass durch die frühe Degeneration noradrenerger Projektionsneurone des LC die Enkodierung und Verarbeitung der Zielobjekte im Arbeitsgedächtnis gestört ist (siehe Kapitel 1.2.2). Durch eine langsamere Prozessierung von T1 und eine gestörte Aufmerksamkeitskontrolle könnte T1 durch T2 überschrieben werden und so ein AME entstehen. Somit spricht das Auftreten von AME ebenfalls für eine beginnende Alzheimer-Pathologie bei einem Teil der in dieser Arbeit untersuchten Probanden.

### T2-Performance und Lag 1-Sparing

Die T2-Performance, also der Anteil korrekter Angaben von T2, betrug in Lag 1 durchschnittlich 50.96 % und wurde nur in Lag 3 signifikant unterschritten. In Lag 7, in dem das Ende des ATB-Effekts möglicherweise nicht einmal erreicht wurde, lag die T2-Performance signifikant höher als im Lag 1 (siehe Abbildung 7 (B)). Ein Lag 1-Sparing, welches eine ähnlich gute T2-Performance in Lag 1 wie

in den Lags nach Ende des ATB-Phänomens beschreibt, war folglich nicht nachweisbar. In der Literatur besteht allerdings keine allgemeingültige Definition hierfür. Das Lag 1-Sparing wird als mögliche Umgehung des ATB-Effekts bei zeitlich sehr eng aufeinander folgenden Zielobjekten beschrieben, die durch Kombination beider Zielobjekte in eine einzige perzeptuelle Einheit erfolgt (Raymond et al., 1992). Hierbei werden beide Zielobjekte in einem gemeinsamen Aufmerksamkeitsfenster verarbeitet (Dux & Marois, 2009). Ursächlich für das Fehlen eines klassischen Lag 1-Sparing könnte die erhöhte SOA in Lag 1 von 120 ms sein, da man ein klassisches Lag 1-Sparing nur bis zu einer SOA von 100 ms erwartet (Martin & Shapiro, 2008). Allerdings beschrieben Kavcic und Duffy (2003) ein Lag 1-Sparing bei einer SOA von 180 ms, ohne jedoch die angewandte Definition oder zugrundeliegende Ergebnisse anzugeben, sodass ein Vergleich in dieser Hinsicht nicht möglich ist. Schlussfolgernd wären für die Untersuchung des Lag 1-Sparing zum einen zusätzliche Messungen mit einer SOA von 100 ms notwendig, zum anderen wäre eine Untersuchung späterer Lags sinnvoll, um das Ende des ATB-Effekts sicher erfassen zu können.

Die Diskussion der ATB-Daten zeigt zusammenfassend, dass in dieser Arbeit durch den verwendeten Versuchsaufbau der klassische ATB-Effekt erfasst werden konnte. Die Ausprägung der einzelnen Parameter, insbesondere die verlängerte ATB-Dauer und das Auftreten von AME, spricht für das Vorliegen Alzheimer-assoziiertes Pathologien im untersuchten Studienkollektiv.

#### **4.1.2 VSEP-Daten**

In diesem Kapitel sollen die Ergebnisse der VSEP-Messung (siehe Kapitel 3.1.2) im Kontext bekannter Literatur besprochen werden. Durchschnittlich ergab sich eine P1-Latenz von 2.37 ms in der Ableitung C4F4 bzw. 2.55 ms in der Ableitung FzF4. Die P2-Latenz betrug im Mittel 5.25 bzw. 5.29 ms und die N1-Latenz 3.94 bzw. 4.07 ms. Die P1N1-Amplitude belief sich durchschnittlich auf 1.34 bzw. 1.05  $\mu\text{V}$  und die N1P2-Amplitude auf 0.83 bzw. 0.51  $\mu\text{V}$  (siehe Tabelle 3). Bei der Messung dieser Parameter wurden Werte, die jenseits der in Kapitel 2.3.2 genannten Cut-Off-Werte lagen, nicht in die Auswertung einbezogen. Die Anzahl der ausgeschlossenen Werte war mit maximal drei ausgeschlossenen Werten pro Parameter gering. Ausnahme waren die Amplituden in der Ableitung T4O2,

die sich mit bis zu acht ausgeschlossenen Werten besonders anfällig für Ausreißer zeigten (siehe Tabelle 3). Trotz des Cut-Offs sind die Amplituden in der Ableitung T4O2 am höchsten. Hierbei ist der Größenunterschied, außer bei der P1N1-Amplitude bei linksseitiger Stimulation, gegenüber allen anderen Ableitungen signifikant. Auch Leutzow und Kollegen (2013) sowie Polak, Markulin, Ehlis, Langer und Kollegen (2009) fanden signifikant größere Amplituden in der Ableitung T4O2.

Bei jüngeren Probanden waren die Latenzen unter vergleichbaren Versuchsbedingungen erwartungsgemäß kürzer (Fallgatter et al., 2005; Hagen et al., 2014; Polak et al., 2013). Die Probandengruppe mit dem Durchschnittsalter von 27.7 Jahren in einer Studie zur Altersabhängigkeit der VSEP von Fallgatter und Kollegen (2005) wies generell kürzere Latenzen auf. Ausnahme war die P1-Latenz in C4F4, die mit 2.42 ms gegenüber dem in dieser Arbeit gemessenen Wert geringfügig verlängert war. In letzterer Studie gelang der Nachweis einer Altersabhängigkeit der Latenzen mit signifikanter Verlängerung in der älteren Probandengruppe. Auch die Latenzen der in dieser Arbeit getesteten Probanden zeigten sich gegenüber denen jener jungen Probandengruppe verlängert. Zusätzlich untersuchten Fallgatter und Kollegen (2005) in dieser Studie die Altersabhängigkeit der Amplituden. Erwartet wurden hierbei entsprechend der Ausführungen in Kapitel 1.3 verkleinerte Amplituden. Hierbei ergab sich jedoch kein signifikanter Alters-Effekt. Lediglich in Ableitung FzF4 zeigte die P1N1-Amplitude einen Trend zur Reduktion in der älteren Probandengruppe. In diesem Kontext erbrachte auch der Literaturvergleich der Amplituden dieser Arbeit keine richtungsweisenden Resultate.

Anhand der älteren Probandengruppen der oben behandelten Studie von Fallgatter und Kollegen (2005) sowie gesunder Kontrollgruppen mehrerer weiterer Studien (Metzger et al., 2012; Polak et al., 2007; Polak, Dresler, et al., 2014; Polak, Markulin, Ehlis, Metzger, et al., 2009) liegen Vergleichswerte von älteren Studienkollektiven unter vergleichbaren Messbedingungen vor. Das Durchschnittsalter dieser Probandengruppen lag zwischen 61.5 und 72.0 Jahren und damit in allen Fällen unter dem Durchschnittsalter von 78.0 Jahren in dieser Arbeit. Folglich würde man in jenen Studien ähnliche Werte mit tendenziell jedoch

kürzeren Latenzen und größeren Amplituden erwarten. Tatsächlich lässt sich dieser Zusammenhang jedoch nur teilweise beobachten. In der Studie von Fallgatter und Kollegen (2005) sind die Latenzen wider Erwarten länger und die P1N1-Amplitude kleiner. Nur die N1P2-Amplitude war erwartungsgemäß im geringen Maß größer. Relevante methodische Unterschiede bestanden nicht. Im Gegenteil widerspricht das Ergebnis zusätzlich den Erwartungen, da in dieser Studie Probanden ausgeschlossen waren, die in den Tests des allgemeinen Demenzscreenings eine Punktzahl entsprechend eines MCI erfüllten. In der vorliegenden Arbeit erfüllten hingegen 14 der 86 Probanden die MCI-Kriterien nach Portet und Kollegen (2006), sodass man umso mehr eine Latenzverlängerung und Amplitudenreduktion in den vorliegenden Daten erwarten würde. Mit den Erwartungen konform gehen hingegen die durchschnittlichen Latenzen bei Polak und Kollegen (2007) sowie Polak, Dresler und Kollegen (2014). Die durchschnittlichen Amplituden bei Polak und Kollegen (2007) unterscheiden sich nur wenig von den in dieser Arbeit gemessenen. Zuletzt befinden sich die durchschnittlichen Latenzen in den Studien von Metzger und Kollegen (2012) sowie Polak, Markulin, Ehlis, Metzger und Kollegen (2009) in einem vergleichbaren Bereich ohne eindeutige Richtung der Abweichung. Die Amplituden der gesunden Kontrollen bei Polak, Markulin, Ehlis, Metzger und Kollegen (2009) liegen jedoch deutlich über den in dieser Arbeit gemessenen, was wiederum den oben beschriebenen Erwartungen entspricht. Im Vergleich mit der Literatur bezüglich der VSEP-Parameter in älteren, gesunden Studienkollektiven ergibt sich folglich keine relevante Abweichung der erhobenen Daten.

Zusätzlich zu dem Vergleich mit gesunden Studienkollektiven wurden die gemessenen Werte mit denen von Probanden mit Alzheimer-Demenz und MCI verglichen. Es ist bekannt, dass Probanden mit Alzheimer-Demenz signifikant längere Latenzen aufweisen (Metzger et al., 2012; Polak et al., 2007; Polak, Metzger, et al., 2014). Eine signifikante Amplitudenreduktion konnte trotz entsprechender Erwartungen anhand mechanistischer Überlegungen bisher nicht nachgewiesen werden. Bei einem MCI werden vergleichbare Veränderungen im geringeren Maß erwartet. Der Vergleich mit den Ergebnissen

der Gruppen von Probanden mit sowohl MCI als auch Alzheimer-Demenz in der Studie von Metzger und Kollegen (2012) zeigt erwartungsgemäß eine Latenzverlängerung gegenüber den Durchschnittswerten dieser Arbeit. Genauso ist es im Vergleich mit einer Gruppe von Probanden mit Alzheimer-Demenz oder MCI in einer Studie von Polak und Kollegen (2007). Hingegen ergaben sich bei Polak, Dresler und Kollegen (2014) für eine Gruppe von Patienten mit Alzheimer-Demenz wider Erwarten niedrigere Latenzen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass diese Probanden durchschnittlich mehr als 10 Jahre jünger waren. Eine Altersabhängigkeit der VSEP-Parameter ist wie oben beschrieben bekannt. Methodische Unterschiede, die diese Abweichung erklären würden, waren nicht eruiert. Da die gemessenen Latenzen jedoch ebenfalls deutlich unter denen der oben behandelten Pilotstudie von Polak und Kollegen (2007) mit vergleichbarem Durchschnittsalter der Probanden liegen, ist dennoch von einem methodischen Unterschied auszugehen, insbesondere da bei einer Probandengruppe von MCI- und Alzheimer-Demenz-Patienten kürzere Latenzen gegenüber einer Probandengruppe von ausschließlich Alzheimer-Demenz-Patienten erwartet werden. Insgesamt entspricht der Literaturvergleich mit zwei der drei betrachteten Studien bezüglich der Latenzen der oben genannten Erwartung. Für den Vergleich der Amplituden wurden bisher nur Werte von der Gruppe mit MCI oder Alzheimer-Demenz durch Polak und Kollegen (2007) veröffentlicht. Hierbei ähneln die Amplituden in der Ableitung C4F4 denen dieser Arbeit, während die Amplituden in FzF4 wider Erwarten höher sind.

Zusammenfassend liegen die im Rahmen dieser Arbeit gemessenen VSEP-Parameter im aus der Literatur vorbekannten Wertebereich. Dieser Wertebereich ist trotz guter Vergleichbarkeit der Methodik in den vorliegenden Studien innerhalb vergleichbarer Studienpopulationen groß. Die Unterschiede bei der Wahl des Hautvorbereitungsgels, dem Aufzeichnungsgerät und bei der geringeren Impedanzgrenze von 2 k $\Omega$  statt 8 k $\Omega$  sind wahrscheinlich zu vernachlässigen. Relevanter könnte der Ausschluss eines großen Anteils der Probanden aufgrund uneindeutiger VSEP oder dem Überschreiten von Cut-Off-Grenzen sein. Hierdurch wurden beispielsweise bei Hagen und Kollegen (2015) Daten von mehr als 50 % der Probanden nicht in die Auswertung einbezogen. In

der vorliegenden Arbeit wurde hingegen für jeden Proband eine Bestimmung der VSEP-Parameter erzwungen und nur die einzelnen Messwerte bei einer Überschreitung von Cut-Off-Grenzen nicht in die Auswertung einbezogen. Allgemeingültige Cut-Off-Grenzen existieren in der Literatur bisher nicht.

Insgesamt lassen sich die gemessenen Latenzen mit denen älterer, gesunder Probanden vergleichen. In der Gesamtschau sind diese erwartungsgemäß länger als die von jungen gesunden Studienkollektiven und kürzer als die von Probanden mit MCI und Alzheimer-Demenz. Dies spricht für eine Zwischenstellung der untersuchten Studienpopulation bezüglich der Last Alzheimer-assoziierten Veränderungen im Hirnstamm, die mit einer Latenzverlängerung der VSEP einhergehen (Metzger et al., 2012; Polak et al., 2007; Polak, Metzger, et al., 2014). Dies ist damit konform, dass in der untersuchten Studienpopulationen von einer Häufung von Alzheimer-Pathologien ausgegangen wird, die subklinisch sind oder sich bisher allenfalls als MCI präsentieren. Der Literaturvergleich bezüglich der gemessenen Amplituden lässt diese Schlüsse allerdings nicht zu. Zum Verhalten der Amplituden der VSEP bestehen auch in der Literatur trotz einer Vielzahl mechanistischer Theorien bisher keine richtungsweisenden Erkenntnisse. Somit reiht sich auch dieses Ergebnis des Literaturvergleichs in die bisherigen Erfahrungen ein.

#### **4.1.3 Gruppenvergleich zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI**

Im Gruppenvergleich wurden die ATB-Parameter von insgesamt 89 Probanden bzw. die VSEP-Parameter von insgesamt 86 Probanden einbezogen. Von den untersuchten Probanden erfüllten 15 bzw. 14 die Kriterien eines MCI nach Portet und Kollegen (2006). Die Probanden mit MCI unterschieden sich hinsichtlich Alter, Geschlecht, Muttersprache und Bildung nicht von denen ohne MCI. Bezüglich der Händigkeit bestand jedoch ein signifikanter Unterschied in der Auswahl der 89 Probanden, deren VSEP-Parameter mit in die Auswertung einbezogen wurden (siehe Kapitel 3.2). Die Irrtumswahrscheinlichkeit betrug hierbei  $p = .049$  und lag damit an der Grenze zur Signifikanz. Zu einer Abhängigkeit der VSEP-Parameter von der Händigkeit bestehen derzeit keine

Daten. Insgesamt ist ein Einfluss der Händigkeit auf den Gruppenvergleich zwar unwahrscheinlich, aber letztlich nicht auszuschließen.

Das MCI geht mit einem erhöhten Risiko an einer Demenz im Allgemeinen und einer Alzheimer-Demenz im Speziellen zu erkranken einher. Entsprechend ist bei den Betroffenen von vermehrten Alzheimer-assoziierten Pathologien auszugehen, die sich in einem Gruppenunterschied der VSEP- und ATB-Parameter niederschlagen könnten (Hypothese 3, siehe Tabelle C2 im Anhang). In der hypothesenprüfenden Analyse, die sich auf die relevanten VSEP- und ATB-Parameter (siehe Tabelle C1 im Anhang) beschränkte, fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. So muss die Hypothese 3 in dieser Arbeit abgelehnt werden. In der explorativen Analyse konnten jedoch Lageunterschiede einzelner Parameter mit auffällig kleinen p-Werten identifiziert werden.

#### **4.1.3.1 Vergleich der ATB-Daten**

Hierbei unterschied sich der Anteil von AME in Lag 5 bei einer SOA von 600 ms dahingehend, dass Probanden mit MCI diese Fehler doppelt so häufig zeigten. Einen Trend zu mehr AME bei den Probanden mit MCI fand sich zudem in Lag 3 und 7. Die übrigen ATB-Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede. AME wurden als typischer Befund bei Probanden mit Alzheimer- und Lewy-Body-Demenz charakterisiert, deren Auftreten diese von gesunden Probanden unterscheidet (Kavcic & Duffy, 2003; Peters et al., 2012). AME könnten eine Degeneration von Hirnstammkernen, insbesondere des LC widerspiegeln. Entsprechend würde das vermehrte Auftreten von AME bei Probanden mit MCI für eine Häufung dieser degenerativen Veränderungen bei Vorliegen der MCI-Kriterien sprechen. Die Bedeutung dieses Ergebnisses sollte jedoch zurückhaltend bewertet werden. Im Rahmen der explorativen Analyse erfolgte keine Korrektur des p-Wertes, sodass von einer Alpha-Fehler-Kumulierung auszugehen ist. Der Effekt war zudem lediglich schwach bis mittelstark (J. Cohen, 1992).

Auffällig ist, dass sowohl die Gruppe der Probanden mit MCI als auch die Gruppe der Probanden ohne MCI eine Häufung von AME in Lag 1 bis 3 zeigten. Hierbei fiel der Anteil dieser von Lag 1 bis 3 ab, um dann auf gleichbleibend niedrigem

Niveau zu stagnieren. Das Auftreten von AME wurde bisher nie in gesunden Kontrollgruppen beobachtet und galt deshalb als spezifisch für Probanden mit Alzheimer- oder Lewy-Body-Demenz. So fanden Peters und Kollegen (2012) in einer Studie mit Alzheimer-Demenz-Patienten in Lag 1 bei einer SOA von 120 ms eine signifikant niedrigere T1|T2-Performance, die durch AME bedingt wird. Kavcic und Duffy (2003) fanden ebenfalls AME einzig in der Gruppe mit Alzheimer-Demenz-Patienten. Diese traten ebenfalls mit einer Betonung auf die früheren Lags auf. Dabei war deren Auftreten jedoch wie in dieser Arbeit ebenfalls nicht nur auf das erste Lag beschränkt, sondern nahm von Lag 1 bis Lag 4 mit einer SOA von 900 ms sukzessive ab. In diesen Studien zeigten die Probanden mit Alzheimer-Demenz zudem einen verlängerten und verstärkten ATB-Effekt. Diesbezüglich fand sich in dieser Arbeit kein signifikanter Gruppenunterschied. Dies geht konform mit dem Ergebnis einer Studie von Perry und Hodges (2003), die keine Unterschiede des ATB-Phänomens zwischen Probanden mit MCI und gesunden Kontrollen nachweisen konnten.

Eine mögliche Ursache für das Fehlen signifikanter Unterschiede in der hypothesenprüfenden Analyse der vorliegenden Arbeit und in der von Perry und Hodges (2003) könnte eine zu geringe Fallzahl sein. Zusätzlich gilt es zu beachten, dass ein MCI genauso wie eine Demenz ein klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie darstellt. So ließ sich in Autopsien Verstorbener mit einem amnestischen MCI nur in 84% (Morris et al., 2001) bzw. 71% (Jicha et al., 2006) eine Alzheimer-Pathologie nachweisen. In einer großen Autopsie-Serie von Abner und Kollegen (2017) in der nicht zwischen einem amnestischen und non-amnestischen MCI differenziert wurde, ließ sich in 77% der Fälle eine Alzheimer-Pathologie nachweisen, wobei nur 22% eine reine Alzheimer-Pathologie aufwiesen. Folglich erwartet man nur bei einem Teil der Probanden mit MCI eine Alzheimer-Pathologie, die mit entsprechenden Veränderungen der ATB- und VSEP-Parameter einhergeht, was die zu erwartende Effektstärke senkt und so neben der geringen Fallzahl zusätzlich zu einer geringeren Power führt. In dieser Arbeit kommt hinzu, dass die Probanden eher einer Grundgesamtheit entsprachen als zwei unterschiedlichen Gruppen. So unterschied sich die durchschnittliche Gesamtpunktzahl im MMST nur um 1.0 und im DemTect um

1.3 Punkte. Jedoch fanden auch Perry und Hodges (2003) keine Unterschiede des ATB-Phänomens zwischen Probanden mit MCI und gesunden Kontrollen, obwohl der Unterschied der durchschnittlichen Punktzahl im MMST mit vier Punkten deutlicher war. In einem Follow-Up zeigte in dieser Studie jeder der neun Probanden mit MCI eine Progression zur Alzheimer-Demenz innerhalb von drei Jahren. Damit ist es höchstwahrscheinlich, dass zum Untersuchungszeitpunkt in der MCI-Gruppe Alzheimer-assoziierte Pathologien vorlagen. Diese könnten sich aufgrund der geringen Fallzahl nicht in einem signifikanten Gruppenunterschied niedergeschlagen haben. Das Auftreten von AME wurde in dieser Studie nicht untersucht. Als relevanter Unterschied zu den vorgestellten Studien bleibt das Auftreten von AME bei gesunden Kontrollen zu diskutieren. Dieses könnte für ein vermehrtes Vorliegen von Alzheimer-assoziierten Pathologien im Vergleich mit den Kontrollgruppen jener Studien sprechen. Das Durchschnittsalter der Probanden war in allen Studien vergleichbar. Auch in der erreichten Punktzahl im MMST-Test findet sich keine Erklärung, hierbei schnitten die Probanden ohne MCI in dieser Arbeit mit 29.30 Punkten sogar besser ab als die Kontrollen der Vergleichsstudien mit 27.89 (Kavcic & Duffy, 2003) bzw. 28.6 Punkten (Peters et al., 2012). Wahrscheinlicher beruhen die unterschiedlichen Ergebnisse daher auf methodischen Unterschieden. So wurden die Zielobjekte bei Peters und Kollegen (2012) durch eine rote Darstellung gegenüber der schwarzen Darstellung von Distraktoren hervorgehoben, was die Stimulusidentifizierung erleichtert (Wright, 1972). Zur Studie von Kavcic und Duffy (2003) besteht ein relevanter Unterschied dahingehend, dass die Stimulusdauer mit 130 ms zwar nur gering länger war, jedoch zwischen den Objekten jeweils für 50 ms eine leere Seite angezeigt wurde. So wurden statt 8,33 Objekten pro Sekunde wie in dieser Arbeit nur 5,56 Objekte pro Sekunde angezeigt.

Zusammenfassend zeigten die Probanden in dieser Arbeit AME, die bisher ausschließlich bei Patienten mit Alzheimer- oder Lewy-Body-Demenz beobachtet wurden. Dies spricht für eine subklinische oder bereits als MCI manifeste Alzheimer-Pathologie bei den untersuchten Probanden. Ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Probanden mit und ohne MCI bestand analog zu einer Vorstudie nicht. Ursächlich könnte sein, dass sich die durchschnittliche

Gesamtpunktzahl der Gruppen in Tests des allgemeinen Demenzscreenings nur geringfügig unterschied und die Anzahl der Probanden mit MCI zu gering war. Zur weiteren Evaluierung wäre eine Untersuchung von insbesondere den AME an einer höheren Fallzahl und mit Follow-Up bezüglich des Endpunktes Alzheimer-Demenz sinnvoll. Eine solche Untersuchung wäre im Rahmen der „Vogel-Studie“ durch Fortführung des ATB-Versuchs an allen teilnehmenden Probanden mit geringem Aufwand möglich. So könnte das Auftreten von AME als vielversprechender Prädiktor für eine Alzheimer-Demenz evaluiert werden, der ein gutes potenzielles Instrument für die Frühdiagnostik darstellt.

#### **4.1.3.2 Vergleich der VSEP-Daten**

In der explorativen Analyse der VSEP-Daten ergaben sich signifikante Unterschiede der P1-Latenz in der Ableitung FzF3 bei sowohl rechtsseitiger wie auch linksseitiger Stimulation und der logarithmisch transformierten P1N1-Amplitude in Ableitung FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation zwischen Probanden mit und ohne MCI. Entsprechend den Erwartungen, auf deren Grundlage ein einseitiger Signifikanztest durchgeführt wurde, waren bei der Gruppe mit MCI die Latenzen länger und die Amplituden kleiner. Auch diese Gruppenunterschiede sollten vorsichtig bewertet werden, weil im Rahmen der explorativen Analyse keine Korrektur des p-Wertes erfolgte und zudem ein einseitiger Signifikanztest angewendet wurde. So ergaben sich zwei weitere Lageunterschiede mit einem p-Wert kleiner 5 %, die aufgrund eines konträren Verhaltens gegenüber der Hypothese im einseitigen Signifikanztest als nicht signifikant gewertet wurden. In der hypothesenprüfenden Untersuchung, in der eine Einschränkung auf die relevanten VSEP-Parameter erfolgte, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Wie bereits im Kapitel 4.1.3.1 diskutiert, könnte hierfür ein zu geringer Unterschied der Gruppen bezüglich ihrer kognitiven Funktion ursächlich sein. Jedoch fanden selbst Metzger und Kollegen (2012) keine signifikanten Unterschiede zwischen Probanden mit MCI und gesunden Kontrollen, obwohl diese sich durchschnittlich um mehr als vier Punkte im MMST unterschieden. Hierbei wurde sich allerdings auf die Analyse der VSEP-Parameter in den Ableitungen C4F4 und FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation beschränkt. Ursache für das Fehlen signifikanter Unterschiede könnte in dieser

Arbeit sowie in der Studie von Metzger und Kollegen (2012) mit zwölf MCI-Patienten eine zu geringe Fallzahl bei einer im Verhältnis geringen Power der VSEP sein. In einer Studie mit einer deutlich höheren Fallzahl konnte eine signifikante Verlängerung der P2-Latenz in Ableitung FzF4 an 54 Probanden mit einer subjektiven Einschränkung der Gedächtnisleistung (SMI) nachgewiesen werden (Hagen et al., 2015). Eine SMI gilt als Prodromalstadium eines MCI und im Verlauf auch einer Alzheimer-Demenz. Folglich könnte das Ergebnis dieser Studie für die Beeinflussung der VSEP-Latenzen durch frühe Stadien der AD sprechen. Weitere Daten zum Zusammenhang der VSEP-Latenzen mit dem Endpunkt einer Alzheimer-Demenz sollten angestrebt werden. Weiterführende Ergebnisse zu Veränderungen von VSEP-Parametern in subklinischen Stadien und im Stadium des SMI und MCI in einem großen Studienkollektiv sind im Verlauf der „Vogel-Studie“ zu erwarten.

#### **4.1.4 Korrelationen**

##### **4.1.4.1 Korrelationen zwischen VSEP- und ATB-Parametern**

Da sowohl die VSEP-Latenzen als auch die ATB-Parameter als potenzielle Verfahren zur Detektion früher Krankheitsstadien der AD in Betracht kommen, liegt eine Korrelation zwischen diesen nahe, insbesondere weil es Indizien dafür gibt, dass sowohl das ATB-Phänomen als auch die VSEP über den LC vermittelt werden (siehe Kapitel 1.2.2 und 1.3.2). Um dem multiplen Testen entgegenzuwirken, wurde die hypothesenprüfende Analyse auf die relevanten Parameter beschränkt, die anhand der vorbestehenden Literatur ausgewählt wurden (siehe Kapitel 2.4 und Tabelle C1 im Anhang). So wurde eine positive Korrelation zwischen den VSEP-Latenzen und dem Anteil von AME (Hypothese 1 (b)), der ATB-Stärke sowie -Länge (Hypothese 1 (a)) erwartet. Hingegen wurde eine negative Korrelation mit der Performance im ATB-Versuch angenommen (Hypothese 1 (e)). Zusätzlich wurden auch die Korrelationen der VSEP-Amplituden mit den ATB-Parametern explorativ untersucht, da eine Reduktion dieser im Rahmen einer AD zwar bisher nicht nachgewiesen werden konnte, jedoch mechanistisch nahe liegt. Hier wurden im Vergleich zu den VSEP-Latenzen entgegengesetzte Zusammenhänge erwartet (Hypothesen 1 (c, d, e)).

In der hypothesenprüfenden Analyse, die sich auf die relevanten VSEP- und ATB-Parametern beschränkte, fanden sich keine signifikanten Korrelationen, sodass die Hypothesen 1 (a) und 1 (b) abgelehnt werden müssen. In der explorativen Analyse konnte eine einzelne Korrelation identifiziert werden. Diese bestand zwischen der N1-Latenz in Ableitung C4F4 bei linksseitiger Stimulation und der Gesamt-T2-Performance. Trotz mittlerer Effektstärke bestanden keine signifikanten Lageunterschiede der Gesamt-T2-Performance zwischen den anhand der Latenz eingeteilten Quartilgruppen. Da sich in dieser explorativen Untersuchung lediglich ein einzelner Zusammenhang mit einem p-Wert  $< 0.05$  fand, sollte auch hier ein Fehler erster Art in Betracht gezogen werden, insbesondere weil von einer Alpha-Fehler-Kumulierung auszugehen ist und der Vergleich der Quartilgruppen keine signifikanten Unterschiede erbrachte. Folglich sollten in dieser Arbeit alle Subhypothesen der Hypothese 1 abgelehnt werden. Bisher wurde der Zusammenhang zwischen VSEP-Parametern und ATB-Parametern nicht untersucht, sodass kein Literaturvergleich möglich ist. Einen Zusammenhang zwischen VSEP- und ATB-Parametern generell abzulehnen wäre jedoch voreilig. Das Studienkollektiv, war aufgrund des Studiendesigns sehr homogen. Um einen Zusammenhang mit höherer Sicherheit ablehnen zu können, wäre eine Untersuchung in einem heterogeneren Studienkollektiv sinnvoll. Hierbei wäre die Einbeziehung von Probanden unterschiedlicher Altersgruppen und Ausprägung kognitiver Einschränkungen sinnvoll, denn sowohl für die Latenzen der VSEP als auch für die ATB-Parameter konnte eine Altersabhängigkeit (Fallgatter et al., 2005; Georgiou-Karistianis et al., 2007; Lahar et al., 2001) sowie ein Unterschied zwischen Alzheimer-Demenz-Patienten und gesunden Kontrollen (Kavcic & Duffy, 2003; Metzger et al., 2012; Peters et al., 2012; Polak et al., 2007; Polak, Dresler, et al., 2014) nachgewiesen werden.

#### **4.1.4.2 Korrelationen zwischen VSEP- sowie ATB-Parametern und Tests des allgemeinen Demenzscreenings**

Mit der Hypothese 2 (a) wurde die Annahme untersucht, dass die Alzheimer-Pathologie assoziierten Veränderungen der VSEP- und ATB-Parameter (siehe Tabelle C2 im Anhang) mit einer geringeren Punktzahl in den Tests des

allgemeinen Demenzscreenings wie dem DemTect und dem MMST einhergehen. Auch hier fanden sich keine signifikanten Korrelationen in der hypothesenprüfenden Analyse. Folglich muss die Hypothese 2 (a) abgelehnt werden. Bei der explorativen Analyse wurden zugunsten der Übersichtlichkeit nur Korrelationen mit einem auffällig kleinen Signifikanzwert  $p < .005$  und mit einem Korrelationskoeffizienten  $r > |0.2|$  berücksichtigt. Unter diesen Bedingungen ergab sich kein Zusammenhang der Tests des allgemeinen Demenzscreenings mit den VSEP-Parametern. Jedoch bestand eine schwache bis mittelstarke Korrelation zwischen dem DemTect-Summenscore und der T2-Performance in Lag 7 sowie der T2|T1-Performance in Lag 7. In der verfeinerten Nachtestung, bei der die Probanden anhand des jeweiligen ATB-Parameters in Quartilgruppen eingeteilt wurden, bestand lediglich ein signifikanter Lageunterschied bei erstgenannter Korrelation. Hierbei unterschied sich die Quartilgruppe 1 mit einem durchschnittlichen Summenscore von 14.95 Punkten im DemTect signifikant von den übrigen Quartilgruppen. In diesen Gruppen wurden durchschnittliche Summenscores zwischen 16.59 und 16.86 Punkten erreicht. Betrachtet man das Streudiagramm in Abbildung 12 scheint dieser Zusammenhang vornehmlich durch die fünf Wertepaare mit einer T2-Performance kleiner 40 % und einem Summenscore von weniger als 14 Punkten auszugehen. Die Wertepaare der besser abschneidenden Probanden, zeigen hingegen keine Beziehung.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der bestehenden Literatur. So konnten auch Metzger und Kollegen (2012) sowie Polak, Dresler und Kollegen (2014) keinen Zusammenhang zwischen VSEP-Parametern und MMST-Summenscore nachweisen. Auch ein Zusammenhang mit den ATB-Parametern, insbesondere auch den AME, konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Kavcic & Duffy, 2003). Zur Untersuchung eines Zusammenhangs mit dem DemTect-Summenscore bestehen bisher weder für VSEP- noch ATB-Parameter vergleichbare Daten. Allerdings ist bekannt, dass der DemTect insbesondere im Bereich beginnender und leichter kognitiver Störungen dem MMST weit überlegen ist (Kohn et al., 2007). Dies könnte bei dem vorliegenden Studienkollektiv dazu geführt haben, dass sich Korrelationen mit auffällig kleinem p-Wert lediglich für den DemTect ergaben. Interessant wäre es, diesen

Zusammenhang in einer Studie zu prüfen, in der das Patientenkollektiv das Kontinuum zwischen Alzheimer-Demenz, MCI und gesunden Kontrollen umfassender repräsentiert als in dieser Arbeit.

#### **4.1.4.3 Korrelationen zwischen VSEP- sowie ATB-Parametern und Parametern der erweiterten neuropsychologischen Testung**

Die Analyse der Zusammenhänge zwischen den VSEP- und ATB-Parametern und den Parametern der erweiterten neuropsychologischen Testung (Hypothese 2 (b)) erfolgte explorativ zur Hypothesengenerierung. Die untersuchten psychometrischen Parameter erfassen kognitive Teilfunktionen, von denen mindestens zwei für die Diagnose Demenz beeinträchtigt sein müssen. Um trotz des hieraus resultierenden multiplen Testens eine Überschaubarkeit zu wahren, wurden nur Korrelationen mit einem auffällig kleinen Signifikanzwert  $p < .005$  und mit einem Korrelationskoeffizienten  $r > |0.2|$  berücksichtigt. Trotzdem müssen alle nachfolgenden Ergebnisse bei unzureichender Alpha-Fehler-Korrektur kritisch betrachtet werden.

##### **Korrelationen mit VSEP-Parametern**

Für die VSEP-Parameter fanden sich nur drei Korrelationen mit auffällig kleinem p-Wert, die jeweils positiv waren. Hierbei korrelierte der Mittelwert der T-Wertspanne des VLMT mittelstark mit der P2-Latenz in Ableitung T4O2 bei rechtsseitiger Stimulation. Damit besteht ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Latenzverlängerung der VSEP und einem schlechteren Verbalgedächtnis. Der VLMT detektiert valide hippocampale Funktionsstörungen, die ebenfalls früh im Rahmen einer AD auftreten (Lutz et al., 2005). Zudem bestand eine mittelstarke bis starke Korrelation zwischen dem Mittelwert der T-Norm-Spanne des Medians der Reaktionszeit inkompatibler Durchgänge des TAP – Subtests Inkompatibilität und sowohl der N1-Latenz als auch der P2-Latenz in Ableitung FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation. Demnach könnte ein Zusammenhang zwischen einer Latenzverlängerung und einer reduzierten Interferenzkontrolle bestehen, die Teil einer exekutiven Dysfunktion sein kann (Rüssler, 2010). Dennoch sollten diese Ergebnisse hinsichtlich einer zu erwartenden Alpha-Fehler-Inflation vorsichtig beurteilt werden, da von zahlreichen getesteten Korrelationen nur diese drei Korrelationen einen auffällig

kleinen Signifikanzwert von  $p < .005$  aufwiesen. So fanden Metzger und Kollegen (2012) keine Korrelationen zwischen VSEP-Parametern und den Parametern der CERADplus Testbatterie, die neben dem MMST auch weitere Einzeltests enthält und Orientierung, Sprache, konstruktive Praxis und Gedächtnis differenziert evaluiert.

### **Korrelationen mit ATB-Parametern**

Die ATB-Parameter korrelierten vielfach mit den Parametern der erweiterten neuropsychologischen Testung. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde sich auf die Lag-unabhängigen Parameter, das heißt die Gesamt-Performances, den Gesamtanteil von AME sowie die ATB-Länge und -Dauer beschränkt. Keine Zusammenhänge bestanden hierunter mit den Parametern des RWT, der zur Einschätzung der kognitiven Teilfunktion Sprache herangezogen wurde und die formallexikalische und semantische Wortflüssigkeitsleistung testet (Schneider, 2015). Hingegen fanden sich Korrelationen mit den kognitiven Teilfunktionen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen.

#### Zusammenhänge mit den Parametern für Gedächtnis

Zu den Tests der kognitiven Teilfunktion Gedächtnis bestanden zahlreiche Korrelationen. Hierbei schnitten die Probanden in diesen Tests umso besser ab, desto höher die ATB-Performances ausfielen und je weniger AME vorlagen. Bei dem Vergleich der Korrelationen der auf die einzelnen Lags bezogenen ATB-Parameter (siehe Tabelle F2 im Anhang) fiel ein Verteilungsmuster auf. Naheliegenderweise war die Korrelation mit dem Anteil der AME jeweils in den frühen Lags, in denen die Aufmerksamkeitsmaskierung am ausgeprägtesten ist, am stärksten. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei der T2- und T2|T1-Performance die stärksten Korrelationen in den späten Lags. Diese Betonung auf die späten Lags mutet zunächst paradox an, da auch der ATB-Effekt am stärksten in den frühen Lags ausgeprägt ist. Jedoch könnte die verschiedene ATB-Dauer, diese Verteilung erklären, denn die niedrigere T2- und T2|T1-Performance in den späten Lags weist auf ein verlängertes ATB-Phänomen hin (siehe Kapitel 4.1.1).

Der Mittelwert der t-Wertspanne des VLMT, ein Parameter für das Verbalgedächtnis, korrelierte negativ mit dem Anteil von AME und positiv mit der

T1-, T2- und T2|T1-Performance. Bezüglich des WMS-R, eines Tests zur Einschätzung der Arbeitsgedächtnisfunktion, fanden sich zwar Korrelationen mit dem Subtest Blockspanne, jedoch nicht mit dem Subtest Zahlenspanne. Hierbei korrelierte der Mittelwert der Perzentilenäquivalentspanne positiv mit der T1-, T2- und T2|T1-Performance. Eine negative Korrelation fand sich mit der ATB-Stärke. Einen entsprechenden Trend zwischen einem besseren Abschneiden im WMS-R und einer geringeren ATB-Stärke konnten auch Kavcic und Duffy (2003) nachweisen. Mit dem über alle Lags gemittelten Anteil von AME bestand zwar keine Korrelation, jedoch sehr wohl mit dem Anteil von AME in Lag 1 und 3. Analog hierzu fanden Kavcic und Duffy (2003) eine Korrelation zwischen WMS-R-Scores und den AME, die wie in dieser Arbeit negativ ausfiel. Als dritte Untersuchungsmethode für die kognitive Teilfunktion Gedächtnis wurde die CFT – Bedingung „Gedächtnis“ eingesetzt, die insbesondere das Figuralgedächtnis erfasst (Rüssler, 2010). Mit dem Mittelwert der T-Wertspanne des Gedächtnisrohwerkes des CFT korrelierte der Anteil von AME negativ. Zwar bestanden keine Korrelationen mit den Gesamt-ATB-Performances, jedoch korrelierte die T2|T1-Performance der späten Lags 5 und 7, was wie oben beschrieben auf ein verlängertes ATB-Phänomen hinweist. Außerdem wiesen die Probanden, bei denen die ATB-Dauer aufgrund einer T2|T1-Performance von 0 % in Lag 1 nicht bestimmbar war, einen auffällig niedrigen CFT-Wert auf. Zusammenfassend waren ein besseres Verbal-, Arbeits- sowie Figuralgedächtnis mit besseren Performances, weniger AME und einer geringeren ATB-Stärke assoziiert. Die Verteilung der Korrelationen in den einzelnen Lags weist zudem auf einen Zusammenhang mit einem verlängerten ATB-Effekt hin. Die Korrelation mit dem WMS-R legt hierbei nahe, dass die beschränkte Kapazität des Arbeitsgedächtnisses eine zentrale Rolle bei der Entstehung des ATB spielt. De Loof und Kollegen (2015) sowie Colzato und Kollegen (2007) fanden Anzeichen dafür, dass die ATB-Stärke von der Arbeitsgedächtnisleistung abhängt, jedoch die Performance selbst die fluide Intelligenz widerspiegelt. Hierbei beeinflussen sich Arbeitsgedächtnisleistung und fluide Intelligenz stark wechselseitig. Der Zusammenhang mit den

Parametern für Figuralgedächtnis und Verbalgedächtnis könnte also sowohl durch die Arbeitsgedächtnisleistung als auch die fluide Intelligenz vermittelt sein.

#### Zusammenhänge mit den Parametern für Aufmerksamkeit

Mit den Tests der kognitiven Teilfunktion Aufmerksamkeit ergab sich lediglich ein Zusammenhang zwischen dem TAP – Subtest Geteilte Aufmerksamkeit und der ATB-Dauer. Hierbei lag der durchschnittliche Mittelwert der T-Norm-Spanne der Auslassungsfehler bei der Gruppe der Probanden mit einer aufgrund einer T2|T1-Performance von 0 % mathematisch nicht bestimmbarer ATB-Dauer signifikant unter denen mit einer kurzen ATB-Dauer bis Lag 3. Dieses Ergebnis weist folglich weniger auf einen Zusammenhang mit der ATB-Dauer hin, sondern vielmehr auf einen Zusammenhang mit einer schlechten T2|T1-Performance in Lag 1.

Ein in der Literatur vorbeschriebener Zusammenhang zwischen einer längeren Reaktionszeit im TAP-Subtest Geteilte Aufmerksamkeit und geringeren ATB-Stärke konnte nicht nachgewiesen werden (Krancioch & Thorne, 2013).

#### Zusammenhänge mit den Parametern für Exekutivfunktionen

In der Untersuchung des Zusammenhangs mit der kognitiven Teilfunktion Exekutivfunktion fielen zahlreiche Zusammenhänge mit den Parametern des TAP – Subtest Inkompatibilität auf. In diesem Subtest wird die Fähigkeit zur Interferenzkontrolle untersucht. Der Mittelwert der T-Norm-Spanne des Medians der Reaktionszeit der inkompatiblen Durchgänge korrelierte hierbei negativ mit dem Gesamtanteil von AME und positiv mit der T1-, T2- und T2|T1-Performance. Zudem korrelierte der Mittelwert der T-Norm-Spanne der Fehleranzahl inkompatibler Durchgänge positiv mit der T2- sowie der T2|T1-Performance. Dieser war zudem in der Gruppe mit einer mathematisch nicht bestimmbarer ATB-Dauer aufgrund einer T2|T1-Performance von 0 % in Lag 1 gegenüber den übrigen Probanden deutlich erniedrigt. Dieses Ergebnis weist wie oben beschrieben eher auf einen Zusammenhang mit einer schlechten T2|T1-Performance in Lag 1 hin als auf einen Zusammenhang mit der ATB-Dauer selbst. Dieser Zusammenhang fiel auch im Muster der Korrelationsstärke mit den ATB-Performances der verschiedenen Lags auf. Im Gegensatz zu den Korrelationen mit der kognitiven Teilfunktion Gedächtnis waren die Korrelationen hier am stärksten in Lag 1, in dem der ATB-Effekt allenfalls erst beginnt oder

noch nicht eingetreten ist. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Interferenzkontrolle stärker mit der Performance in einem RSVP zusammenhängt als mit dem ATB-Effekt selbst.

Der negative Zusammenhang mit der Häufigkeit von AME liegt nahe, da dieser auf dem Zielkonflikt der beiden Zielobjekte zu beruhen scheint. Hierbei kommt es zum Überschreiben des ersten Zielobjekts T1 durch das zweite kompetitive Zielobjekt T2. Ursächlich könnte die Kombination aus folgenden zwei Faktoren sein. Bei einer reduzierten Kapazität des Arbeitsgedächtnisses gelingt es nicht gleichzeitig T1 zu enkodieren und T2 zu behalten. Durch eine gestörte Interferenzkontrolle bei der Enkodierung von T1 wird anstelle von T1 T2 abgespeichert.

Die Bedeutung der Interferenzkontrolle geht jedoch deutlich weiter. Sie beeinflusst sowohl die mit der ATB-Stärke assoziierte Arbeitsgedächtnisleistung als auch die mit der Performance im ATB-Versuch assoziierte fluide Intelligenz (Burgess et al., 2011). Die Interferenzkontrolle ermöglicht hierbei die Selektion aufgabenrelevanter von irrelevanten Informationen und reduziert dadurch die Störung aufgabenrelevanter Prozesse, wodurch diese effizienter bearbeitet werden können. Hierbei scheinen insbesondere lateral präfrontale und parietale Regionen eine entscheidende Funktion zu haben (Gray et al., 2003; Samrani et al., 2019). Baddeley (2001) beschreibt in seinem Arbeitsgedächtnismodell diese „zentrale Exekutive“ als einen zentralen Bestandteil des Arbeitsgedächtnisses, der die begrenzte Aufmerksamkeitskapazität fokussiert. Nach Colzato und Kollegen (2007) ist die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses umso höher, je besser die Aufmerksamkeit hierbei fokussiert wird. Folglich könnten die Korrelationen zwischen ATB-Performances und dem TAP – Subtest Inkompatibilität auf den Einfluss der Interferenzkontrolle als zentrale Exekutive des Arbeitsgedächtnisses hindeuten, welche die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses und so den ATB-Effekt beeinflusst. Die Verteilung der Stärke der Korrelationen legt jedoch nahe, dass die Interferenzkontrolle stärker die reine Performanceleistung im ATB-Versuch beeinflusst, welche vornehmlich von der fluiden Intelligenz abhängig zu sein scheint.

Zusammenfassend weisen die Daten auf einen Zusammenhang zwischen Interferenzkontrolle und ATB-Performances hin, welche in der Literatur als Manifestation der fluiden Intelligenz betrachtet wird (Colzato et al., 2007; De Loof et al., 2015). Zusätzlich besteht ein Zusammenhang mit der Häufigkeit von AME. Ein Zusammenhang mit dem ATB-Effekt selbst wurde nicht nachgewiesen.

#### **4.1.5 PANAS-Daten**

Der PANAS ist ein Fragebogen zur Erfassung positiver und negativer Gemütszustände. Er beruht auf dem Zweifaktorenmodell, welches menschliche Gemütszustände in positive und negative Affektivität unterteilt. Ein hoher positiver Affekt geht mit Begeisterung und Aktivität einher, ein niedriger positiver Affekt mit Trauer. Ein hoher negativer Affekt führt zu Angst und Aggression, ein niedriger negativer Affekt zu Entspannung (Watson et al., 1988; Watson & Tellegen, 1985). Der Fragebogen wurde angewendet, um das situational bedingte Befinden der Probanden vor und nach Durchführung des ATB-Versuchs zu untersuchen. Hiermit sollten Stimmungsänderungen erfasst werden und so Äußerungen der Probanden objektiviert werden, die den Versuch als sehr belastend und anstrengend beschrieben hatten. So wurde nach dem ATB-Versuch eine Zunahme des negativen sowie eine Abnahme des positiven Affekts erwartet (Hypothese 4). Dies ist von Relevanz, da der ATB-Versuch als ein potenzielles Screeninginstrument evaluiert wurde, welches möglichst wenig belastend sein sollte.

Die Gesamtpunktzahl des negativen Affekts war nach Durchführung des ATB-Versuchs signifikant höher im Vergleich zum davor ermittelten Ausgangswert. Zusätzlich ergab sich ein deutlicher, jedoch nicht signifikanter Trend zur Abnahme der Punktzahl für den positiven Affekt. Die Hypothese 4 wird somit zumindest teilweise angenommen. In einer explorativen Analyse ergaben sich Hinweise auf einen wechselseitigen Zusammenhang zwischen Affekt und der erbrachten Performance. Hierbei korrelierte die Gesamt-T2- sowie Gesamt-T2|T1-Performance positiv mit dem positiven Affekt vor dem ATB-Versuch und negativ mit dem negativen Affekt vor und nach dem ATB-Versuch. Außerdem zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der ATB-Stärke und der

Gesamtpunktzahl für den negativen Affekt nach Durchführung des ATB-Versuchs.

Zusammenfassend konnten die Äußerungen der Probanden objektiviert werden. Die Durchführung des ATB-Versuchs führte zu einer negativen Beeinflussung der Stimmung der Probanden. Eine mögliche Erklärung sind mangelnde Erfolgserlebnisse während der ATB-Testung, bei der beispielsweise die T1-Performance durchschnittlich lediglich 51.61 % betrug. Zusätzlich hat vermutlich die Anstrengung durch die lange Untersuchungsdauer mit permanenter Konzentration auf den Bildschirm einen Einfluss.

## **4.2 Diskussion der Methoden und Limitationen**

### **4.2.1 Studiendesign**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um ein korrelatives Querschnittsdesign, welches keine Aussage zu Kausalitäten oder zum zeitlichen Verlauf zulässt. Durch die Einbettung in die „Vogel-Studie“, die als prospektive Längsschnittstudie designt wurde, ist jedoch eine Überprüfung der in dieser Arbeit generierten Hypothesen im Längsschnitt möglich.

Von einem gewissen Selektionsbias ist im Rahmen der im Kapitel 2.1 beschriebenen Rekrutierung auszugehen. Die Auswahl der potenziellen Probanden erfolgte zwar dank der Zusammenarbeit mit dem örtlichen Einwohnermeldeamt repräsentativ für die Grundgesamtheit, jedoch ist von einer unterschiedlichen Teilnahmebereitschaft abhängig von sozialem Status, Bildungsgrad und kognitiven Defiziten auszugehen. Beispielsweise hatten im Vergleich mit dem Bevölkerungsdurchschnitt deutlich mehr Probanden eine Hochschulreife erreicht und ein geringerer Anteil lediglich einen Volks- und Hauptschulabschluss (Statistisches Bundesamt, 2018a).

Die Probandenzahl wurde ausreichend groß gewählt, um Effektstärken zu erfassen, die für die Evaluierung der Testverfahren als potenzielle Screeninginstrumente relevant sind. Der Anteil der Probanden mit MCI war für den Gruppenvergleich (siehe Kapitel 3.2) grenzwertig gering. Allerdings lag die Anzahl der Probanden mit MCI in dieser Arbeit dennoch über der anderer Studien mit Gruppenvergleichen zwischen Probanden mit MCI und gesunden Kontrollen (Metzger et al., 2012; Perry & Hodges, 2003). Eine Möglichkeit die statistische

Power des Gruppenvergleichs zu erhöhen, wäre eine Selektion von Probanden mit einem amnestischen MCI, welches häufiger durch eine AD bedingt ist. Ein weiterer limitierender Faktor war, dass die Probanden mit und ohne MCI eher einer Grundgesamtheit entsprachen als zwei unterschiedlichen Gruppen. So unterschied sich die durchschnittliche Gesamtpunktzahl im MMST lediglich um 1.0 und im DemTect um 1.3 Punkte. Für die Fragestellung des Gruppenunterschieds wäre eine Rekrutierungsstrategie mit gezielter Rekrutierung von Probanden mit MCI und gesunder, altersgemachter Kontrollen besser geeignet. Diese Homogenität des Studienkollektivs war auch bei der Untersuchung der Korrelationen (siehe Kapitel 3.3) limitierend. So sind Korrelationen bei einem heterogenen Studienkollektiv mit Probanden mit manifester Alzheimer-Demenz, Probanden mit MCI, gesunden jungen und alten Kontrollen wahrscheinlich. Diese konnten jedoch bei relativ kleinen Effektgrößen in dem vorliegenden homogenen Studienkollektiv nicht erfasst werden. Allerdings entspricht dieses relativ homogene Kollektiv genau dem, welches es in der Screeningsituation zu diversifizieren gilt. Aussagen zur Vorhersagekraft der untersuchten Parameter sind im Follow-Up der „Vogel-Studie“ bezüglich des Endpunktes Alzheimer-Demenz zu erwarten.

#### **4.2.2 ATB**

Für die Untersuchung des ATB-Effekts wurde ein an den Versuchsablauf von Zylberberg und Kollegen (2012) angelehntes Design verwendet. Wie in vergleichbaren Studien mit älteren oder kognitiv eingeschränkten Probanden (Kavcic & Duffy, 2003; Perry & Hodges, 2003; Peters et al., 2012) wurde hierbei das Interstimulusintervall von 100 ms auf 120 ms erhöht. Mit diesem Untersuchungsaufbau gelang es den klassischen ATB-Effekt zu erfassen. Es wurde bis zu einer maximalen SOA von 840 ms in Lag 7 untersucht. Zu diesem Zeitpunkt war nur eine teilweise Erholung der T2|T1-Performance eingetreten. Das Ende des ATB-Effekts mit vollständiger Erholung wurde in 52,8 % der Fälle nicht erreicht, sodass in diesen Fällen keine Bestimmung der ATB-Dauer möglich war. Eine Bestimmung der T2|T1-Performance in späteren Lags sollte daher in Folgestudien umgesetzt werden, was jedoch die Testdauer verlängern wird. Dies könnte dazu führend, dass der ATB-Test durch die Probanden als noch

belastender wahrgenommen wird. Gleichzeitig könnte diese Modifikation jedoch auch den Effekt haben, dass durch die Erholung der Performance vermehrt Erfolgserlebnisse durch korrektes Identifizieren der Targets generiert werden und die Testung in Folge dessen als weniger belastend wahrgenommen wird. Da dies im Rahmen des angewendeten Designs jedoch der Fall war, hatten 14.6 % der Probanden nach dem ersten Block mit fünfzig ATB-Versuchen abgebrochen und den zweiten identisch aufgebauten Test-Block nicht durchgeführt. Hieraus ergaben sich jedoch keine Lageunterschiede der ATB-Parameter, sodass auch die Resultate der Abbrecher gleichwertig in die Auswertung einbezogen wurden. Folglich könnte man zukünftig ein Design wählen, in dem weniger Wiederholungen der einzelnen Lags durchgeführt, dafür jedoch mehr Lags getestet werden. Hierdurch könnte das Ende des ATB-Effekts miterfasst werden, ohne die Test-Dauer verlängern zu müssen. Gleichzeitig weisen die ATB-Parameter jedoch eine hohe Streuung auf, weshalb eine ausreichende Wiederholungsanzahl entscheidend ist, um die Fehlerspanne möglichst gering zu halten. Ein weiterer Ansatz, um die Untersuchungsdauer zu kürzen, ist eine Reduktion der Distraktoren-Anzahl in der RSVP. Statt wie in dieser Arbeit 48 Distraktoren präsentierten Chun und Potter (1995) lediglich 14 und Nieuwenhuis und Kollegen (2005) zehn Distraktoren. Insbesondere könnte hierfür die Anzahl der nach den beiden Zielobjekten gezeigten 32–40 Distraktoren drastisch gesenkt werden.

Eine Herausforderung in dieser Arbeit war die Bestimmung individueller ATB-Parameter, die Voraussetzung für eine Untersuchung von Korrelationen sind. Bisher wurde der ATB-Effekt lediglich in Probandengruppen untersucht und zu Gruppenvergleichen herangezogen. Daher wurde bisher die ATB-Dauer, ATB-Stärke und auch der Attentional Masking Effekt lediglich als Funktion der Performances gegenüber der SOA bzw. Lags im Gruppenschnitt betrachtet. In dieser Arbeit wurden nun Definitionen für diese individuellen Parameter entwickelt, die in Kapitel 2.3.1 beschrieben werden und deren Berechnung in Tabelle C3 im Anhang angegeben ist. Im Gegensatz zu vorbestehenden Studien wurde auf eine Single-Target-Kondition mit lediglich einem Zielobjekt zur Bestimmung einer Grundlinie verzichtet. Diese wurde

stattdessen anhand der T2|T1-Performance in Lag 1 definiert, zu dessen Zeitpunkt der ATB-Effekt bekanntermaßen noch nicht eingesetzt hat. Dies vereinfacht und verkürzt den ATB-Versuch zwar, schränkt jedoch die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ein. Gleichzeitig führte diese Definition der Grundlinie dazu, dass mathematisch keine Bestimmung der ATB-Stärke und -Dauer bei einer T2|T1-Performance von 0 % in Lag 1 möglich war.

Bisher existieren in der Literatur keine allgemeingültigen Definitionen der ATB-Parameter und kein standardisierter Versuchsaufbau. Zur Entwicklung des idealen Designs sind weitere Arbeiten notwendig. Hierbei sollte das Design immer an das untersuchte Kollektiv angepasst werden. Dies gilt insbesondere für die Wahl des Interstimulusintervalls und der getesteten Lags. Zusätzlich sollte der Nutzen einer Single-Target-Kondition kritisch reevaluiert werden und in Abhängigkeit davon einheitliche Definitionen der ATB-Parameter festgelegt werden. Außerdem sollte die Anzahl der Wiederholungsmessungen einerseits in Hinblick auf die Reduktion der Fehlerspanne und andererseits in Hinblick auf die Belastung für den Probanden diskutiert und festgelegt werden.

#### **4.2.3 VSEP**

Die VSEP wurden nach der durch Fallgatter (2003) entwickelten Technik untersucht. Diese Technik gilt als Standard in der VSEP-Forschung und ermöglicht eine gute Vergleichbarkeit mit vorbestehender Literatur. Für jeden Probanden wurden in einer VSEP-Messung insgesamt 100 Parameter erzeugt, indem die Potenziale sowohl bei rechts- als auch linksseitiger Stimulation in insgesamt zehn Ableitungen aufgezeichnet wurden und jeweils durch die P1-, N1- und P2-Latenzen sowie die P1N1- und N1P2-Amplituden charakterisiert wurden. Um dem Problem des multiplen Testens entgegenzutreten, hat sich in der Literatur eine Beschränkung auf lediglich die rechtshemisphärischen Ableitungen C4F4 und FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation etabliert. Grund sind Hinweise für eine bessere Test-Retest-Reliabilität und weniger uneindeutige VSEP in diesen Ableitungen (Fallgatter et al., 2003, 2005; Metzger et al., 2012; Polak et al., 2007; Polak, Dresler, et al., 2014; Polak, Markulin, Ehlis, Metzger, et al., 2009). Zusätzlich wurde sich auf die Untersuchung der Latenzen beschränkt, sodass in dieser Arbeit lediglich sechs relevante VSEP- Parameter verblieben.

Allerdings ergaben sich Lageunterschiede zwischen der Stimulationsseite in der P1-Latenz in Ableitung FzF4 und der P2-Latenz in Ableitung C3F3. Häufiger waren Lageunterschiede zwischen der Stimulationsseite bei den Amplituden, hierbei fanden sich signifikante Lageunterschiede beider Amplituden in der temporookzipitalen Ableitung T4O2 und in den zentrofrontalen Ableitungen C3F3 und C4F4. Auch zwischen den einzelnen Ableitungen bestanden signifikante Lageunterschiede. Bei der Auswertung obengenannter Latenzen könnten folglich Informationen verloren gehen. Dieser Gefahr wird jedoch in dieser Arbeit mit dem Einbezug aller Parameter in die explorative Analyse begegnet. Sollte sich weiterhin die Beschränkung auf die oben beschriebenen relevanten VSEP-Parameter etablieren, könnte dies die Messung vereinfachen, indem lediglich eine rechtsseitige Stimulation und eine Ableitung von den Elektrodenpositionen F4, C4 und Fz erfolgt. Alternativ könnte das multiple Testen durch die Entwicklung eines Scores umgangen werden, der aus mehreren VSEP-Parametern gebildet wird.

Die Amplituden wurden in dieser Arbeit nicht als relevante VSEP-Parameter herangezogen, weil sich in der Literatur bisher keine konsistenten Ergebnisse bezüglich der VSEP-Amplituden ergeben hatten. In der Regressionsanalyse fiel eine rechtsschiefe Verteilung der Amplitudendaten auf. In Folge dessen wurden die Amplituden logarithmisch transformiert und damit eine Normalverteilung nach dem Shapiro-Wilk-Index in den meisten Ableitungen erreicht (siehe Tabelle D1 im Anhang). Hierdurch wurde die Anwendung parametrischer Tests ermöglicht und Verteilungsprobleme aufgrund der Nicht-Linearität ausgeräumt. Durch dieses Vorgehen ergaben sich im Gruppenvergleich dieser Arbeit genauso für Amplituden wie für Latenzen Unterschiede mit geringer Irrtumswahrscheinlichkeit (siehe Kapitel 3.2.2). Eine statistische Untersuchung zur optimalen Transformation der Amplitudendaten und dahingehende Reevaluierung der bereits bestehenden Literatur erscheint daher vielversprechend.

Die Diskussion über die inkonsistenten Ergebnisse bezüglich der Amplituden sollte jedoch auch pathophysiologisch fortgeführt werden. Fallgatter und Kollegen (2005) zogen in Betracht, dass der Axondegeneration demyelinisierende Prozesse vorausgehen, die zu einer den

Amplitudenveränderungen zuvorkommenden Latenzverlängerung führen. Auch über die Richtung der Amplitudenveränderung besteht derzeit noch Dissens. So diskutierten Polak und Kollegen (2007), dass neben einer Amplitudenreduktion im Rahmen einer Axondegeneration auch eine Amplitudenerhöhung durch Abnahme zentraler inhibitorischer Prozesse im höheren Lebensalter analog zu Ergebnissen aus der Forschung an somatosensibel evozierten Potenzialen (Desmedt & Cheron, 1981) denkbar wäre. Als zusätzlicher mechanistischer Erklärungsansatz sollte auch eine Latenzstreuung in Betracht gezogen werden. Hierbei ist für eine Amplitudenminderung keine Axondegeneration ursächlich, sondern eine erhöhte Variabilität der Erregungsleitungsgeschwindigkeiten der einzelnen leitenden Strukturen. So kommt eine zeitliche Dispersion der einzelnen Potenzialänderungen am Ableitungsort zustande, die zu einer Unschärfe der Amplituden mit Verbreiterung und Reduktion dieser führt. Dieses Phänomen ist von den visuell evozierten Potenzialen bei Optikuskonduktionsstörungen bekannt (Emskötter & Zschocke, 1984).

Die ermittelten VSEP-Parameter unterlagen einer hohen Streuung. Durch die zweimalige Bestimmung der VSEP-Parameter aus zwei Potenzialkurven die jeweils durch Mittelung von einhundert artefaktfreien VSEP gebildet worden waren, wurde versucht die Fehlerspanne zu reduzieren. Die Parameter mit Werten außerhalb von den in Kapitel 2.3.2 definierten Cut-Off-Werten wurden einzeln ausgeschlossen, ohne die betroffenen Probanden wie in der Studie von Hagen und Kollegen (2015) vollständig auszuschließen. Ziel war es, hierdurch möglichst wenige Probanden von der Auswertung auszuschließen, wodurch jedoch potenziell mehr fehlerhafte VSEP-Daten anfielen. Zudem besteht das Problem uneindeutiger Peaks bei atypischem Verlauf der Potenzialkurven. In vergleichbaren Studien wurden bis zu 57 % der Probanden aufgrund von unklaren Peaks ausgeschlossen (Hagen et al., 2015; Metzger et al., 2012). In dieser Arbeit wurde hingegen bei jedem Probanden die Festlegung der Peaks P1, N1 und P2 erzwungen, was notwendig ist für die Evaluation der VSEP als individuellen Screeningparameter. Die ermittelten Parameter lagen hierbei im aus der Literatur vorbekannten Wertebereich (siehe Kapitel 4.1.2). Sinnvoll wäre

in Zukunft die Entwicklung eines Parameters, der die Güte der VSEP-Potenziale festlegt und somit die Wichtung und Interpretation der Daten erleichtert.

### **4.3 Bedeutung und Ausblick**

Die AD ist eine der zentralen globalen gesundheitspolitischen und gesellschaftlichen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts (siehe Kapitel 1.1.1). Derzeit wird händierend an krankheitsmodifizierenden Therapieoptionen geforscht. Um hiermit die irreversible Neurodegeneration im natürlichen Verlauf der AD zu verhindern, ist jedoch eine sichere Diagnosestellung im präklinischen Stadium erforderlich. Hierfür existieren derzeit keine geeigneten Instrumente. In dieser Arbeit wurden die Methoden der VSEP und des ATB als mögliche Instrumente zur Früherkennung der AD evaluiert. Sowohl für ATB-Parameter als auch für VSEP-Latenzen sind charakteristische Veränderungen bei Personen mit Alzheimer-Demenz vorbeschrieben (siehe Kapitel 1.2.3 und 1.3.3). Zusätzlich könnten sowohl die VSEP als auch das ATB über den LC vermittelt werden (siehe Kapitel 1.2.2 und 1.3.2). Dieser wurde bereits als Locus Minoris Resistentiae und Epizentrum der AD bezeichnet (Mravec et al., 2014) und zeigt sich bereits in frühen, präklinischen Stadien der Erkrankung verändert (siehe Kapitel 1.2.3). Um einen Zusammenhang zwischen ATB und VSEP zu erfassen, wurden Korrelationen zwischen Parametern beider Methoden untersucht. In dieser Arbeit konnten jedoch keine signifikanten Korrelationen festgestellt werden. Ein Zusammenhang sollte dennoch nicht ausgeschlossen werden, sondern an einem heterogeneren Studienkollektiv untersucht werden, insbesondere weil sich in der explorativen Analyse Hinweise auf einen Zusammenhang ergaben.

Um beide Methoden als mögliche Verfahren der AD-Früherkennung zu evaluieren, wurden die Daten zwischen Probanden mit MCI und jenen, die die MCI-Kriterien nicht erfüllten verglichen. Für diesen Gruppenvergleich bestanden bereits für beide Methoden Vorstudien mit sehr kleinen Fallzahlen, die jeweils keine signifikanten Unterschiede erbracht hatten (Metzger et al., 2012; Perry & Hodges, 2003). In dieser Arbeit ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Fallzahl war zwar wesentlich größer, jedoch war der Anteil von Probanden mit MCI gering und die Leistungen der Gruppen in den Tests des Demenzscreenings ähnlich. Limitierend war die Rekrutierung der

Probanden als Grundgesamtheit und nicht als Gruppe mit MCI und gesunde Kontrollen. Weitere Arbeiten in entsprechend verändertem Design und mit höheren Fallzahlen wären daher wünschenswert. Weitere Informationen zum Stellenwert der VSEP und des ATB-Effekts als mögliche Früherkennungsinstrumente sind im Rahmen des Follow-Ups der „Vogel-Studie“ zu erwarten, in deren Rahmen diese Arbeit durchgeführt wurde. Für dieses Follow-Up ergaben sich in dieser Arbeit folgende richtungsweisende Aspekte. Zum einen sollten in der VSEP-Forschung neben den Latenzen weiterhin die Amplituden Beachtung finden. Insbesondere eine Transformation der Amplitudendaten entsprechend einer Regressionsanalyse könnte zu neuen Erkenntnissen führen. Des Weiteren wurde im Rahmen dieser Arbeit der ATB-Test als weiteres potenzielles AD-Früherkennungsinstrument in die „Vogel-Studie“ eingebracht. Auffällig war, dass insbesondere die Ergebnisse zur ATB-Dauer und den AME eine Mittelstellung zwischen den Daten gesunder und an Alzheimer-Demenz erkrankter Personen aus der Literatur einnahmen, was für eine beginnende Alzheimer-Pathologie bei einem Teil der getesteten Probanden spricht. Hier wird das Follow-Up der „Vogel-Studie“ weitere Informationen über die Vorhersagekraft dieser Parameter erbringen. Für die Parameter ATB-Dauer, -Stärke und AME mussten neue Definitionen gefunden werden, um zu ermöglichen diese Parameter nicht nur für Probandengruppen, sondern auch für jeden einzelnen Probanden zu quantifizieren. Die Definition der ATB-Stärke und -Dauer gilt es jedoch weiterzuentwickeln. Hierbei sollte eine Single-Target-Kondition zur Definition der Grundlinie in Betracht gezogen werden. Zudem gilt es, das Design dahingehend an das Studienkollektiv anzupassen, dass das Ende des ATB-Effekts durch die Untersuchung späterer Lags miterfasst wird. Zusätzlich sollte es Gegenstand der weiteren Forschung sein, die bestehende Vielzahl von Parametern, insbesondere der VSEP-Messung, zu einem aussagekräftigen Parameter zu bündeln und so dem Problem des multiplen Testens entgegenzuwirken.

Zusammenfassend könnten beide nicht-invasiven und kosteneffizienten Methoden vielversprechende Puzzleteile der AD-Frühdagnostik sein. Die Risikoevaluation zur Indikationsstellung zukünftiger primärpräventiver Therapien

wird jedoch höchstwahrscheinlich auf eine Gesamtschau zahlreicher weiterer Indikatoren angewiesen sein. Abschließend soll jedoch auch die zentrale Bedeutung eines gesunden und aktiven Lebensstils sowie der Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren als primärpräventiver Ansatz, der keiner Indikationsstellung bedarf, hervorgehoben werden.

## 5. Zusammenfassung

**Hintergrund.** Prävention ist der zentrale Hebel, um dem sich im Rahmen des demographischen Wandels zuspitzenden, gesundheitspolitischen und sozialen Problem der Alzheimer-Krankheit (AD) zu begegnen. Die derzeit in der Entwicklung befindlichen krankheitsmodifizierenden Therapieansätze fordern Screeningmethoden zur Früherkennung in der präklinischen Krankheitsphase um einer irreversiblen Neurodegeneration zuvorzukommen. Zwei mögliche Methoden sind die Messung der somatosensibel evozierten Potenziale des Nervus vagus (VSEP) und der Parameter des Aufmerksamkeitsblinzeln (Attentional Blink, ATB). Diese Methoden verbindet, dass sie möglicherweise über den Locus coeruleus (LC) vermittelt werden. Dieser zeigt sich sehr früh im Krankheitsverlauf strukturell verändert. Da funktionelle Veränderungen i.d.R. strukturellen vorausgehen, qualifiziert der funktionelle Ansatz beider Methoden diese zusätzlich als potenzielles Früherkennungsinstrument.

**Ziel der Arbeit** war es, die Korrelation zwischen VSEP- und ATB-Parametern zu untersuchen. Hierfür mussten zunächst individuumspezifische ATB-Parameter entwickelt werden, da diese in der Literatur bisher nur gruppenbezogen definiert waren. Zusätzlich sollten auch Korrelationen mit psychometrischen Parametern der Demenzdiagnostik untersucht und Gruppenunterschiede zwischen Personen mit und ohne Mild Cognitive Impairment (MCI) analysiert werden.

**Methoden.** Diese Arbeit fand im Rahmen der „Vogel-Studie“, einer prospektiven Längsschnittstudie zur Frühdiagnostik dementieller Erkrankungen, statt. Bei insgesamt 108 der Teilnehmer wurden die VSEP mittels der durch Fallgatter und Kollegen (2003) entwickelten Technik untersucht. Zusätzlich erfolgte die ATB-Messung im durch Zylberberg und Kollegen (2012) etablierten Versuchsablauf unter Weglassen der Single-Target-Kondition. Um dem Problem des multiplen Testens entgegenzuwirken, wurde sich in der hypothesenprüfenden Analyse auf ATB-Länge, -Stärke sowie den Gesamtanteil von Attentional Masking Errors (AME) und auf die P1-, P2- und N1-Latenz in den rechtshemisphärischen Ableitungen C4F4 und FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation beschränkt. Die verbleibenden Parameter wurden explorativ untersucht.

**Ergebnisse.** Die gemessenen Parameter siedelten sich zwischen dem aus der Literatur bekannten Wertebereich gesunder und an Alzheimer-Demenz erkrankter Patienten an. Auffallend war das Auftreten von AME, die bisher ausschließlich bei Patienten mit Alzheimer- und Lewy-Body-Demenz beschrieben wurden. Somit sprechen die Ergebnisse für eine beginnende Alzheimer-Pathologie im untersuchten Studienkollektiv. Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen VSEP- und ATB-Parametern in der hypothesenprüfenden Analyse, wobei diese gemäß der explorativen Analyse nicht ausgeschlossen und an einem heterogeneren Studienkollektiv untersucht werden sollten. Die explorative Analyse weist weiterhin auf zahlreiche Zusammenhänge zwischen ATB-Parametern und psychometrischen Tests hin. 16 % der Probanden erfüllten die Kriterien eines MCI (Portet et al., 2006). Wie in der vorbestehenden Literatur ergaben sich auch in dieser Arbeit keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Probanden mit und ohne MCI, was möglicherweise auf eine Homogenität der Probanden bzgl. ihrer kognitiven Funktion zurückzuführen ist.

**Schlussfolgerungen.** Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die bestehende Evidenz dahingehend, dass beide Methoden frühe subklinische Alzheimer-Pathologien detektieren könnten. Insbesondere die AME scheinen ein vielversprechender Parameter zu sein. Weiterführende Ergebnisse zum Vorhersagewert der einzelnen Parameter wird das Follow-Up der „Vogel-Studie“ erbringen. Eine weitere Erforschung und Verbesserung der Methoden erscheint lohnenswert, da es sich potenziell um einfach durchzuführende, nicht-invasive und kostengünstige Verfahren für die Früherkennung der AD handelt.

## 6. Literaturverzeichnis

- Abner, E. L., Kryscio, R. J., Schmitt, F. A., Fardo, D. W., Moga, D. C., Ighodaro, E. T., Jicha, G. A., Yu, L., Dodge, H. H., Xiong, C., Woltjer, R. L., Schneider, J. A., Cairns, N. J., Bennett, D. A., & Nelson, P. T. (2017). Outcomes after diagnosis of mild cognitive impairment in a large autopsy series. *Annals of Neurology*, *81*(4), 549–559. <https://doi.org/10.1002/ana.24903>
- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift Für Psychiatrie Und Psychisch-Gerichtliche Medizin*, *64*, 146–148.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Andreasen, N., & Blennow, K. (2005). CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *107*(3), 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.10.011>
- Aschenbrenner, S., Tucha, O., & Lange, K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)*. Hogrefe.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. In K. W. Spence & J. T. Spence (Eds.), *The Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 2, pp. 89–195). Academic Press. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60422-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60422-3)
- Attems, J., Thal, D. R., & Jellinger, K. A. (2012). The relationship between subcortical tau pathology and Alzheimer's disease. *Biochemical Society Transactions*, *40*(4), 711–715. <https://doi.org/10.1042/BST20120034>
- Baddeley, A. D. (2001). Is Working Memory Still Working? *European Psychologist*, *7*(2), 85–97.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working Memory. In *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 8, pp. 47–89). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60452-1](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60452-1)
- Badran, B. W., Dowdle, L. T., Mithoefer, O. J., LaBate, N. T., Coatsworth, J., Brown, J. C., DeVries, W. H., Austelle, C. W., McTeague, L. M., & George, M. S. (2018). Neurophysiologic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) via electrical stimulation of the tragus: A concurrent taVNS/fMRI study and review. *Brain Stimulation*, *11*(3), 492–500. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.12.009>
- Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, *10*(9), 819–828. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70072-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70072-2)
- Bauer, S., Baier, H., Baumgartner, C., Bohlmann, K., Fauser, S., Graf, W., Hillenbrand, B., Hirsch, M., Last, C., Lerche, H., Mayer, T., Schulze-Bonhage, A., Steinhoff, B. J., Weber, Y., Hartlep, A., Rosenow, F., & Hamer, H. M. (2016). Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical

- Trial (cMPsE02). *Brain Stimulation*, 9(3), 356–363. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.11.003>
- Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia*, 11(6), 718–726. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016>
- Beach, T. G., Monsell, S. E., Phillips, L. E., & Kukull, W. (2012). Accuracy of the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 71(4), 266–273. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31824b211b>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for Beck Depression Inventory - II*. Psychological Corporation.
- Behrmann, M., Geng, J. J., & Shomstein, S. (2004). Parietal cortex and attention. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(2), 212–217. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.03.012>
- Ben-Menachem, E. (2002). Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *The Lancet Neurology*, 1(8), 477–482. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00220-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00220-X)
- Benninghoff, A., Drenckhahn, D., & Waschke, J. (2008). *Taschenbuch Anatomie* (D. Drenckhahn (Ed.); 17th ed.). Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Berridge, C. W., & Waterhouse, B. D. (2003). The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews*, 42(1), 33–84. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00143-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00143-7)
- Berthoud, H.-R., & Neuhuber, W. L. (2000). Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Autonomic Neuroscience*, 85(1–3), 1–17. [https://doi.org/10.1016/S1566-0702\(00\)00215-0](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(00)00215-0)
- Beyreuther, K., Einhäupl, K. M., & Förstl, H. (2002). *Demenzen Grundlagen und Klinik* (K. Beyreuther, K. M. Einhäupl, H. Förstl, & A. Kurz (Eds.)). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-11363>
- Bickel, H. (2001). Demenzen im höheren Lebensalter: Schätzungen des Vorkommens und der Versorgungskosten. *Zeitschrift Für Gerontologie Und Geriatrie*, 34, 108–115.
- Bickel, H., & Kurz, A. (2009). Education, Occupation, and Dementia: The Bavarian School Sisters Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(6), 548–556. <https://doi.org/10.1159/000227781>
- Birks, J. S. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. In J. S. Birks (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005593>
- Blacker, D., & Tanzi, R. E. (1998). The Genetics of Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 55(3), 294. <https://doi.org/10.1001/archneur.55.3.294>

- Blennow, K., de Leon, M. J., & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *The Lancet*, *368*(9533), 387–403. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69113-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69113-7)
- Bloudek, L. M., Spackman, D. E., Blankenburg, M., & Sullivan, S. D. (2011). Review and Meta-Analysis of Biomarkers and Diagnostic Imaging in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *26*(4), 627–645. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110458>
- Bonaz, B., Sinniger, V., & Pellissier, S. (2016). Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *The Journal of Physiology*, *594*(20), 5781–5790. <https://doi.org/10.1113/JP271539>
- Braak, E., Griffing, K., Arai, K., Bohl, J., Bratzke, H., & Braak, H. (1999). Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *249*(S3), S14–S22. <https://doi.org/10.1007/PL00014168>
- Braak, H., & Braak, E. (1987). Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neuroscience Letters*, *76*(1), 124–127. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90204-7](https://doi.org/10.1016/0304-3940(87)90204-7)
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, *82*(4), 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Braak, H., & Braak, E. (1997). Frequency of Stages of Alzheimer-Related Lesions in Different Age Categories. *Neurobiology of Aging*, *18*(4), 351–357. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(97\)00056-0](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(97)00056-0)
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2012). Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer's disease begin? *Current Opinion in Neurology*, *25*(6), 708–714. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835a3432>
- Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., & Del Tredici, K. (2011). Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease: Age Categories From 1 to 100 Years. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *70*(11), 960–969. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318232a379>
- Burgess, G. C., Gray, J. R., Conway, A. R. A., & Braver, T. S. (2011). Neural mechanisms of interference control underlie the relationship between fluid intelligence and working memory span. *Journal of Experimental Psychology: General*, *140*(4), 674–692. <https://doi.org/10.1037/a0024695>
- Cervellati, C., Wood, P. L., Romani, A., Valacchi, G., Squerzanti, M., Sanz, J. M., Ortolani, B., & Zuliani, G. (2016). Oxidative challenge in Alzheimer's disease: state of knowledge and future needs. *Journal of Investigative Medicine*, *64*(1), 21–32. <https://doi.org/10.1136/jim-2015-000017>
- Chamberlain, S. R., & Robbins, T. W. (2013). Noradrenergic modulation of cognition: Therapeutic implications. *Journal of Psychopharmacology*, *27*(8), 694–718. <https://doi.org/10.1177/0269881113480988>

- Chandler, D. J., Gao, W.-J., & Waterhouse, B. D. (2014). Heterogeneous organization of the locus coeruleus projections to prefrontal and motor cortices. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(18), 6816–6821. <https://doi.org/10.1073/pnas.1320827111>
- Chételat, G., Illemagne, V. L., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., Ames, D., Ellis, K. A., Szeke, C., Martins, R. N., O’Keefe, G. J., Salvado, O., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2009). Relationship between atrophy and  $\beta$ -amyloid deposition in Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, *67*(3), NA-NA. <https://doi.org/10.1002/ana.21955>
- Christensen, K., Thinggaard, M., Oksuzyan, A., Steenstrup, T., Andersen-Ranberg, K., Jeune, B., McGue, M., & Vaupel, J. W. (2013). Physical and cognitive functioning of people older than 90 years: a comparison of two Danish cohorts born 10 years apart. *The Lancet*, *382*(9903), 1507–1513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60777-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60777-1)
- Chun, M. M., & Potter, M. C. (1995). A two-stage model for multiple target detection in rapid serial visual presentation. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *21*(1), 109–127. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.21.1.109>
- Cohen, A. D., & Klunk, W. E. (2014). Early detection of Alzheimer’s disease using PiB and FDG PET. *Neurobiology of Disease*, *72*(Part A), 117–122. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.05.001>
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, *112*(1), 155–159. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.112.1.155>
- Coleman, P., Federoff, H., & Kurlan, R. (2004). A focus on the synapse for neuroprotection in Alzheimer disease and other dementias. *Neurology*, *63*(7), 1155–1162. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000140626.48118.0A>
- Colzato, L. S., Spapé, M. M. A., Pannebakker, M. M., & Hommel, B. (2007). Working memory and the attentional blink: Blink size is predicted by individual differences in operation span. *Psychonomic Bulletin & Review*, *14*(6), 1051–1057. <https://doi.org/10.3758/BF03193090>
- Contestabile, A. (2011). The history of the cholinergic hypothesis. *Behavioural Brain Research*, *221*(2), 334–340. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.044>
- Cowan, N. (2010). The Magical Mystery Four. *Current Directions in Psychological Science*, *19*(1), 51–57. <https://doi.org/10.1177/0963721409359277>
- Daulatzai, M. A. (2012). Dysfunctional Nucleus Tractus Solitarius: Its Crucial Role in Promoting Neuropathogenic Cascade of Alzheimer’s Dementia—A Novel Hypothesis. *Neurochemical Research*, *37*(4), 846–868. <https://doi.org/10.1007/s11064-011-0680-2>
- De Loof, E., Poppe, L., Cleeremans, A., Gevers, W., & Van Opstal, F. (2015). Different effects of executive and visuospatial working memory on visual consciousness. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *77*(8), 2523–2528. <https://doi.org/10.3758/s13414-015-1000-8>
- De Strooper, B., & Karran, E. (2016). The Cellular Phase of Alzheimer’s Disease.

- Cell*, 164(4), 603–615. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.056>
- Desimone, R., & Duncan, J. (1995). Neural mechanisms of selective visual attention. *Annual Review of Neuroscience*, 18, 193–222.
- Desmedt, J. E., & Cheron, G. (1981). Non-cephalic reference recording of early somatosensory potentials to finger stimulation in adult or aging normal: differentiation of widespread N18 and contralateral N20 from the prerolandic p22 and N30 components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 52(6), 553–570. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(81\)91430-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(81)91430-9)
- Deuschl, G., & Maier, W. (2016). S3-Leitlinie Demenzen. In Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Ed.), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. <https://www.dgn.org/leitlinien>
- Di Marco, L. Y., Venneri, A., Farkas, E., Evans, P. C., Marzo, A., & Frangi, A. F. (2015). Vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease — A review of endothelium-mediated mechanisms and ensuing vicious circles. *Neurobiology of Disease*, 82, 593–606. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.08.014>
- Diener, H.-C., & Limmroth, V. (2002). Demenzen. In *NEUROLOGIE für Praktiker* (2nd ed., pp. 141–159). Steinkopff. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-12583-0\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-662-12583-0_5)
- Dietrich, S., Smith, J., Scherzinger, C., Hofmann-Preiß, K., Freitag, T., Eisenkolb, A., & Ringler, R. (2008). A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI. *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering*, 53(3), 104–111. <https://doi.org/10.1515/BMT.2008.022>
- Dilling, H., Mombour, W., & Schmidt, M. H. (Eds.). (2015). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien*. (10th ed.). Hogrefe.
- Duncan, J. (1996). Cooperating brain systems in selective perception and action. In T. Inui & J. L. McClelland (Eds.), *Attention and performance 16: Information integration in perception and communication* (pp. 549–578). The MIT Press.
- Dux, P. E., & Marois, R. (2009). The attentional blink: A review of data and theory. *Attention, Perception & Psychophysics*, 71(8), 1683–1700. <https://doi.org/10.3758/APP.71.8.1683>
- Emch, G. S., Hermann, G. E., & Rogers, R. C. (2001). TNF- $\alpha$ -induced c-Fos generation in the nucleus of the solitary tract is blocked by NBQX and MK-801. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 281(5), R1394–R1400. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.281.5.R1394>
- Emskötter, T., & Zschocke, S. (1984). Statistische VEP-Analyse zur angenäherten Bestimmung der Latenzstreuung visuell evozierter kortikaler Einzelreizantworten. *Klinische Neurophysiologie*, 15(02), 82–87. <https://doi.org/10.1007/BF01178000>

doi.org/10.1055/s-2008-1061001

- Engelborghs, S., De Vreese, K., Van de Casteele, T., Vanderstichele, H., Van Everbroeck, B., Cras, P., Martin, J.-J., Vanmechelen, E., & De Deyn, P. P. (2008). Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiology of Aging*, *29*(8), 1143–1159. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.016>
- Engle, R. W. (2002). Working Memory Capacity as Executive Attention. *Current Directions in Psychological Science*, *11*(1), 19–23. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.00160>
- Eschweiler, G. W., Leyhe, T., Klöppel, S., & Hüll, M. (2010). New Developments in the Diagnosis of Dementia. *Deutsches Ärzteblatt Online*, *107*(39), 677–683. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0677>
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A.-C., Ringel, T. M., & Herrmann, M. J. (2005). Age effect on far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *International Journal of Psychophysiology*, *56*(1), 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.09.007>
- Fallgatter, A. J., Neuhauser, B., Herrmann, M. J., Ehlis, A.-C., Wagener, A., Scheuerpflug, P., Reiners, K., & Riederer, P. (2003). Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *Journal of Neural Transmission*, *110*(12), 1437–1443. <https://doi.org/10.1007/s00702-003-0087-6>
- Fallgatter, A. J., Polak, T., Metzger, F., Richter, M. M., Baehne, C. G., Plichta, M. M., Scheuerpflug, P., & Ehlis, A. C. (2006). Evozierte Potenziale der Vagus-Kerngebiete im Hirnstamm. *Nervenheilkunde*, *25*(08), 669–673. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1626767>
- Féart, C. (2009). Adherence to a Mediterranean Diet, Cognitive Decline, and Risk of Dementia. *JAMA*, *302*(6), 638. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1146>
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P. R., Rimmer, E., & Sczufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*, *366*(9503), 2112–2117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0)
- Folch, J., Patraca, I., Martínez, N., Pedrós, I., Petrov, D., Ettcheto, M., Abad, S., Marin, M., Beas-Zarate, C., & Camins, A. (2015). The role of leptin in the sporadic form of Alzheimer's disease. Interactions with the adipokines amylin, ghrelin and the pituitary hormone prolactin. *Life Sciences*, *140*, 19–28. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.002>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state." *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Förstl, H. (2003). Alzheimer-Plus. *International Psychogeriatrics*, *15*(1), 7–8. <https://doi.org/10.1017/S1041610203008718>
- Förstl, H., Bickel, H., Perneczky, R., Hüll, M., & Daffertshofer, M. (2011).

- Demenzen. In *Klinische Neurologie* (3rd ed., pp. 925–953). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-16920-5\\_40](https://doi.org/10.1007/978-3-642-16920-5_40)
- Francis, P. T., Palmer, A. M., Snape, M., & Wilcock, G. K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *66*(2), 137–147. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.2.137>
- Frangos, E., Ellrich, J., & Komisaruk, B. R. (2015). Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. *Brain Stimulation*, *8*(3), 624–636. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.018>
- Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., & Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *The Lancet Neurology*, *3*(6), 343–353. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00767-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00767-7)
- Gannon, M., Che, P., Chen, Y., Jiao, K., Roberson, E. D., & Wang, Q. (2015). Noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, *9*(June), 220. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00220>
- Gaugler, J. E., Kane, R. L., Johnston, J. A., & Sarsour, K. (2013). Sensitivity and Specificity of Diagnostic Accuracy in Alzheimer's Disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, *28*(4), 337–347. <https://doi.org/10.1177/1533317513488910>
- Gavrilyuk, V., Dello Russo, C., Heneka, M. T., Pelligrino, D., Weinberg, G., & Feinstein, D. L. (2002). Norepinephrine Increases I $\kappa$ B $\alpha$  Expression in Astrocytes. *Journal of Biological Chemistry*, *277*(33), 29662–29668. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203256200>
- Georgiou-Karistianis, N., Tang, J., Vardy, Y., Sheppard, D., Evans, N., Wilson, M., Gardner, B., Farrow, M., & Bradshaw, J. (2007). Progressive Age-Related Changes in the Attentional Blink Paradigm. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *14*(3), 213–226. <https://doi.org/10.1080/13825580500320681>
- Giri, M., Zhang, M., & Lü, Y. (2016). Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status. *Clinical Interventions in Aging*, *11*, 665–681. <https://doi.org/10.2147/CIA.S105769>
- Godbout, J. P., Chen, J., Abraham, J., Richwine, A. F., Berg, B. M., Kelley, K. W., & Johnson, R. W. (2005). Exaggerated neuroinflammation and sickness behavior in aged mice after activation of the peripheral innate immune system. *The FASEB Journal*, *19*(10), 1329–1331. <https://doi.org/10.1096/fj.05-3776fje>
- Gray, J. R., Chabris, C. F., & Braver, T. S. (2003). Neural mechanisms of general fluid intelligence. *Nature Neuroscience*, *6*(3), 316–322. <https://doi.org/10.1038/nn1014>
- Grudzien, A., Shaw, P., Weintraub, S., Bigio, E., Mash, D. C., & Mesulam, M. M. (2007). Locus coeruleus neurofibrillary degeneration in aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *28*(3),

327–335. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.02.007>

- Günnewig, T. (2012). Neurogeriatrische Komplikationen bei (Alzheimer-) Demenz. *NeuroGeriatric, 9*(2), 53–55.
- Habermann-Horstmeier, L., & Lippke, S. (2019). Grundlagen, Strategien und Ansätze der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention. In *Prävention und Gesundheitsförderung* (pp. 1–17). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-55793-8\\_6-1](https://doi.org/10.1007/978-3-662-55793-8_6-1)
- Hachinski, V. C., Lassen, N. A., & Marshall, J. (1974). Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *The Lancet, 304*(7874), 207–209. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91496-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91496-2)
- Hagen, K., Ehlis, A.-C., Haeussinger, F. B., Beeretz, S., Kromer, G. V., Heinzl, S., Maetzler, W., Eschweiler, G. W., Berg, D., Fallgatter, A. J., & Metzger, F. G. (2015). The relation of SMI and the VSEP in a risk sample for neurodegenerative disorders. *Journal of Neural Transmission, 122*(8), 1167–1174. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1351-7>
- Hagen, K., Ehlis, A.-C., Schneider, S., Haeussinger, F. B., Fallgatter, A. J., & Metzger, F. G. (2014). Influence of Different Stimulation Parameters on the Somatosensory Evoked Potentials of the Nervus Vagus—How Varied Stimulation Parameters Affect VSEP. *Journal of Clinical Neurophysiology, 31*(2), 143–148. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000038>
- Hampel, H., Prvulovic, D., Teipel, S., Jessen, F., Luckhaus, C., Frölich, L., Riepe, M. W., Dodel, R., Leyhe, T., Bertram, L., Hoffmann, W., & Faltraco, F. (2011). The future of Alzheimer's disease: The next 10 years. *Progress in Neurobiology, 95*(4), 718–728. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.11.008>
- Hardy, J., & Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences, 12*, 383–388. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90609-V](https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90609-V)
- Härting, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., & Kessler, J. (2000). *Wechsler Gedächtnis Test-Revidierte Fassung (WMS-R)*. Hans Huber.
- Hautzinger, M., Keller, F., & Kühner, C. (2006). *Beck Depressions-Inventar (BDI-II). Revision*. Harcourt Test Services.
- Hazar, N., Seddigh, L., Rampisheh, Z., & Nojomi, M. (2016). Population attributable fraction of modifiable risk factors for Alzheimer disease: A systematic review of systematic reviews. *Iranian Journal of Neurology, 15*(3), 164–172.
- Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). *VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Beltz Test GmbH.
- Heneka, M. T. (2006). Locus Ceruleus Degeneration Promotes Alzheimer Pathogenesis in Amyloid Precursor Protein 23 Transgenic Mice. *Journal of Neuroscience, 26*(5), 1343–1354. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4236-05.2006>

- Heneka, M. T., Nadrigny, F., Regen, T., Martinez-Hernandez, A., Dumitrescu-Ozimek, L., Terwel, D., Jardanhazi-Kurutz, D., Walter, J., Kirchhoff, F., Hanisch, U.-K., & Kummer, M. P. (2010). Locus ceruleus controls Alzheimer's disease pathology by modulating microglial functions through norepinephrine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(13), 6058–6063. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909586107>
- Henry, C. J., Huang, Y., Wynne, A. M., & Godbout, J. P. (2009). Peripheral lipopolysaccharide (LPS) challenge promotes microglial hyperactivity in aged mice that is associated with exaggerated induction of both pro-inflammatory IL-1 $\beta$  and anti-inflammatory IL-10 cytokines. *Brain, Behavior, and Immunity*, *23*(3), 309–317. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.09.002>
- Hindmarch, I., Leffeld, H., de Jongh, P., & Erzigkeit, H. (1998). The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *9*(2), 20–26. <https://doi.org/10.1159/000051195>
- Holmes, C. (2003). Systemic infection, interleukin 1beta, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *74*(6), 788–789. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.6.788>
- Hommel, B., Kessler, K., Schmitz, F., Gross, J., Akyürek, E., Shapiro, K., & Schnitzler, A. (2006). How the brain blinks: towards a neurocognitive model of the attentional blink. *Psychological Research*, *70*(6), 425–435. <https://doi.org/10.1007/s00426-005-0009-3>
- Hunt, J., Ambrose, R., Touraine, M., Fioraso, G., Bahr, D., Ruocco, G., Tsuchiya, S., Skvortsova, V., & Moulds, D. (2013). *Globales Handeln gegen Demenz: Erklärung zum G8-Demenzgipfel*. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/G/G8\\_Demenzgipfel\\_2013/G8\\_Demenz\\_Gipfel\\_Decl\\_dt\\_UEbersetzung\\_20140213.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/G8_Demenzgipfel_2013/G8_Demenz_Gipfel_Decl_dt_UEbersetzung_20140213.pdf)
- Jack, C. R., Lowe, V. J., Senjem, M. L., Weigand, S. D., Kemp, B. J., Shiung, M. M., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Klunk, W. E., Mathis, C. A., & Petersen, R. C. (2008). 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, *131*(3), 665–680. <https://doi.org/10.1093/brain/awm336>
- Janke, S., & Glöckner-Rist, A. (2014). Deutsche Version der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS). *Zusammenstellung Sozialwissenschaftlicher Items Und Skalen*. <https://doi.org/10.6102/zis146>
- Jasper, H. H. (1958). Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *10*, 370–375. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(58\)90053-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(58)90053-1)
- Jicha, G. A., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Johnson, K., Cha, R., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Braak, H., & Petersen, R. C. (2006). Neuropathologic Outcome of Mild Cognitive Impairment Following Progression to Clinical Dementia. *Archives of Neurology*, *63*(5), 674. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.674>

- Kalbe, E., Kessler, J., Calabrese, P., Smith, R., Passmore, A. P., Brand, M., & Bullock, R. (2004). DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 19*(2), 136–143. <https://doi.org/10.1002/gps.1042>
- Katzorke, A. (2018). *Der Einfluss von APOE4, MCI und tDCSaugmentiertem kognitiven Training auf die Leistung und hämodynamische Reaktion während Wortflüssigkeitsaufgaben* [Dissertation, Universität Würzburg]. <https://doi.org/https://doi.org/10.25972/OPUS-16967>
- Kavcic, V., & Duffy, C. J. (2003). Attentional dynamics and visual perception: mechanisms of spatial disorientation in Alzheimer's disease. *Brain, 126*(5), 1173–1181. <https://doi.org/10.1093/brain/awg105>
- Kirova, A.-M., Bays, R. B., & Lagalwar, S. (2015). Working Memory and Executive Function Decline across Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *BioMed Research International, 2015*, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2015/748212>
- Kohn, N., Kalbe, E., Georg, H., & Kessler, J. (2007). Vergleich MMST und DemTect: Spezifität und Sensitivität bei primär kognitiven Störungen. *Aktuelle Neurologie, 34*, P672. <https://doi.org/10.1055/s-2007-987943>
- Kranczioch, C., & Thorne, J. D. (2013). Simultaneous and preceding sounds enhance rapid visual targets: Evidence from the attentional blink. *Advances in Cognitive Psychology, 9*(3), 130–142. <https://doi.org/10.2478/v10053-008-0139-4>
- Kraus, T., Hösl, K., Kiess, O., Schanze, A., Kornhuber, J., & Forster, C. (2007). BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. *Journal of Neural Transmission, 114*(11), 1485–1493. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0755-z>
- Krohne, H. W., Egloff, B., Kohlmann, C.-W., & Tausch, A. (1996). Untersuchungen mit einer deutschen Version der "Positive and Negative Affect Schedule" (PANAS). *Diagnostica, 42*, 139–156.
- Krueger, C. E., Dean, D. L., Rosen, H. J., Halabi, C., Weiner, M., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2010). Longitudinal Rates of Lobar Atrophy in Frontotemporal Dementia, Semantic Dementia, and Alzheimer's Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders, 24*(1), 43–48. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181a6f101>
- Lahar, C. J., Isaak, M. I., & McArthur, A. D. (2001). Age Differences in the Magnitude of the Attentional Blink. *Aging, Neuropsychology, and Cognition, 8*(2), 149–159. <https://doi.org/10.1076/anec.8.2.149.842>
- Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology, 25*(1), 59–70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
- Lang, C. J. G., Dworak, O., & Roggendorf, W. (2005). Demenz mit argyrophilen Granula. *Fortschritte Der Neurologie · Psychiatrie, 73*(9), 495–503. <https://doi.org/10.1007/s00115-005-0001-1>

doi.org/10.1055/s-2004-830281

- Langa, K. M., & Levine, D. A. (2014). The Diagnosis and Management of Mild Cognitive Impairment: A Clinical Review. *Jama*, *312*(23), 2551–2561. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13806>
- Laske, C., Sohrabi, H. R., Frost, S. M., López-de-Ipiña, K., Garrard, P., Buscema, M., Dauwels, J., Soekadar, S. R., Mueller, S., Linnemann, C., Bridenbaugh, S. A., Kanagasingam, Y., Martins, R. N., & O'Bryant, S. E. (2015). Innovative diagnostic tools for early detection of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *11*(5), 561–578. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.06.004>
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist*, *9*(3), 179–186.
- Leutzow, B., Lange, J., Gibb, A., Schroeder, H., Nowak, A., Wendt, M., & Usichenko, T. I. (2013). Vagal Sensory Evoked Potentials Disappear Under the Neuromuscular Block – An Experimental Study. *Brain Stimulation*, *6*(5), 812–816. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.03.005>
- Lin, J. S., O'Connor, E., Rossom, R. C., Perdue, L. A., & Eckstrom, E. (2013). Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, *159*(9), 601–612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-9-201311050-00730>
- Lista, S., Khachaturian, Z. S., Rujescu, D., Garaci, F., Dubois, B., & Hampel, H. (2016). Application of Systems Theory in Longitudinal Studies on the Origin and Progression of Alzheimer's Disease. In J. I. Castrillo & S. G. Oliver (Eds.), *Systems Biology of Alzheimer's Disease* (Vol. 1303, pp. 49–67). Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2627-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2627-5_2)
- Luck, T., & Riedel-Heller, S. G. (2016). Prävention von Alzheimer-Demenz in Deutschland. *Der Nervenarzt*, *87*(11), 1194–1200. <https://doi.org/10.1007/s00115-015-0045-1>
- Lutz, M. T., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2005). Diagnostik von Gedächtnisstörungen. *Aktuelle Neurologie*, *32*(4), 223–231. <https://doi.org/10.1055/s-2004-834680>
- Marien, M. R., Colpaert, F. C., & Rosenquist, A. C. (2004). Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative diseases: a theory. *Brain Research Reviews*, *45*(1), 38–78. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.02.002>
- Marois, R., & Ivanoff, J. (2005). Capacity limits of information processing in the brain. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(6), 296–305. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.04.010>
- Martens, S., & Wyble, B. (2010). The attentional blink: Past, present, and future of a blind spot in perceptual awareness. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*(6), 947–957. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.12.005>
- Martin, E. W., & Shapiro, K. L. (2008). Does failure to mask T1 cause lag-1 sparing in the attentional blink? *Perception & Psychophysics*, *70*(3), 562–

570. <https://doi.org/10.3758/PP.70.3.562>

- Matthews, F. E., Arthur, A., Barnes, L. E., Bond, J., Jagger, C., Robinson, L., & Brayne, C. (2013). A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *The Lancet*, *382*(9902), 1405–1412. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61570-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61570-6)
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *7*(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- McShane, R., Areosa Sastre, A., & Minakaran, N. (2006). Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub5>
- Mendiola-Precoma, J., Berumen, L. C., Padilla, K., & Garcia-Alcocer, G. (2016). Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, *2016*, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2016/2589276>
- Merrill, C. A., Jonsson, M. A. G., Minthon, L., Ejnell, H., Silander, H. C., Blennow, K., Karlsson, M., Nordlund, A., Rolstad, S., Warkentin, S., Ben-Menachem, E., & Sjögren, M. J. C. (2006). Vagus Nerve Stimulation in Patients With Alzheimer's Disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *67*(08), 1171–1178. <https://doi.org/10.4088/JCP.v67n0801>
- Metzger, F. G., Polak, T., Aghazadeh, Y., Ehlis, A.-C., Hagen, K., & Fallgatter, A. J. (2012). Vagus somatosensory evoked potentials - a possibility for diagnostic improvement in patients with mild cognitive impairment? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *33*(5), 289–296. <https://doi.org/10.1159/000339359>
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial*. Psychological Assessment Resources.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, *63*(2), 81–97. <https://doi.org/10.1037/h0043158>
- Mills, K. A., Mari, Z., Bakker, C., Johnson, V., Pontone, G. M., Pantelyat, A., Troncoso, J. C., Pletnikova, O., Dawson, T. M., & Rosenthal, L. S. (2016). Gait function and locus coeruleus Lewy body pathology in 51 Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, *33*, 102–106. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.09.024>
- Milner, B. (1968). Visual recognition and recall after right temporal-lobe excision in man. *Neuropsychologia*, *6*(3), 191–209. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(68\)90019-5](https://doi.org/10.1016/0028-3932(68)90019-5)

- Mitchell, A. J. (2009). CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *80*(9), 966–975. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.167791>
- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *119*(4), 252–265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x>
- Moms, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E. D., & Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assesment of Alzheimer's disease. *Neurology*, *39*(9), 1159–1159. <https://doi.org/10.1212/WNL.39.9.1159>
- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., & Berg, L. (2001). Mild Cognitive Impairment Represents Early-Stage Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, *58*(3), 397–405. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.3.397>
- Mravec, B., Lejavova, K., & Cubinkova, V. (2014). Locus (Coeruleus) Minoris Resistentiae in Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, *11*(10), 992–1001. <https://doi.org/10.2174/1567205011666141107130505>
- Myers, D. G., & Wilson, J. (2014). Gedächtnis. In *Psychologie* (3rd ed., pp. 327–365). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-40782-6\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-642-40782-6_9)
- Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälähti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., Lindström, J., Mangialasche, F., Paajanen, T., Pajala, S., Peltonen, M., Rauramaa, R., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., ... Kivipelto, M. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet*, *385*(9984), 2255–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5)
- Nieuwenhuis, S., Gilzenrat, M. S., Holmes, B. D., & Cohen, J. D. (2005). The Role of the Locus Coeruleus in Mediating the Attentional Blink: A Neurocomputational Theory. *Journal of Experimental Psychology: General*, *134*(3), 291–307. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.134.3.291>
- Nieuwenhuis, S., van Nieuwpoort, I. C., Veltman, D. J., & Drent, M. L. (2007). Effects of the noradrenergic agonist clonidine on temporal and spatial attention. *Psychopharmacology*, *193*(2), 261–269. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0770-7>
- Office for National Statistics. (2018). *Statistical bulletin - Deaths registered in England and Wales (series DR): 2017*. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsregisteredinenglandandwalesseriesdr/2017#dementia-and->

alzheimer-disease-remained-the-leading-cause-of-death-in-2017

- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Parvizi, J., Van Hoesen, G. W., & Damasio, A. (2001). The selective vulnerability of brainstem nuclei to Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 49(1), 53–66. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200101\)49:1<53::AID-ANA30>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200101)49:1<53::AID-ANA30>3.0.CO;2-Q)
- Pasinetti, G. M., & Eberstein, J. A. (2008). Metabolic syndrome and the role of dietary lifestyles in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 106(4), 1503–1514. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05454.x>
- Pastorino, L., & Lu, K. P. (2006). Pathogenic mechanisms in Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmacology*, 545(1), 29–38. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.06.078>
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A critical review. *Brain*, 122(3), 383–404. <https://doi.org/10.1093/brain/122.3.383>
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (2003). Dissociation between top-down attentional control and the time course of visual attention as measured by attentional dwell time in patients with mild cognitive impairment. *European Journal of Neuroscience*, 18(2), 221–226. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02754.x>
- Peters, F., Ergis, A.-M., Gauthier, S., Dieudonné, B., Verny, M., Jolicoeur, P., & Belleville, S. (2012). Abnormal temporal dynamics of visual attention in Alzheimer's disease and in dementia with Lewy bodies. *Neurobiology of Aging*, 33(5), 1012.e1-1012.e10. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.019>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., & Winblad, B. (2001). Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>
- Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild Cognitive Impairment: An Overview. *CNS Spectrums*, 13(1), 45–53. <https://doi.org/10.1017/S1092852900016151>
- Peuker, E. T., & Filler, T. J. (2002). The nerve supply of the human auricle. *Clinical Anatomy*, 15(1), 35–37. <https://doi.org/10.1002/ca.1089>
- Picton, T. W., Hillyard, S. A., Krausz, H. I., & Galambos, R. (1974). Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 36, 179–190. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(74\)90155-2](https://doi.org/10.1016/0013-4694(74)90155-2)

- Pincham, H. L., Bowman, H., & Szucs, D. (2016). The experiential blink: Mapping the cost of working memory encoding onto conscious perception in the attentional blink. *Cortex*, *81*, 35–49. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.007>
- Pinquart, M., & Forstmeier, S. (2012). Effects of reminiscence interventions on psychosocial outcomes: A meta-analysis. *Aging & Mental Health*, *16*(5), 541–558. <https://doi.org/10.1080/13607863.2011.651434>
- Podcasy, J. L., & Epperson, C. N. (2016). Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *18*(4), 437–446.
- Polak, T., Dresler, T., Zeller, J. B. M., Warrings, B., Scheuerpflug, P., Fallgatter, A. J., Deckert, J., & Metzger, F. G. (2014). Vagus somatosensory evoked potentials are delayed in Alzheimer's disease, but not in major depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *264*(3), 263–267. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0415-2>
- Polak, T., Ehlis, A.-C., Langer, J. B. M., Plichta, M. M., Metzger, F., Ringel, T. M., & Fallgatter, A. J. (2007). Non-invasive measurement of vagus activity in the brainstem – a methodological progress towards earlier diagnosis of dementias? *Journal of Neural Transmission*, *114*(5), 613–619. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0625-8>
- Polak, T., Markulin, F., Ehlis, A.-C., Langer, J. B. M., Ringel, T. M., & Fallgatter, A. J. (2009). Far field potentials from brain stem after transcutaneous Vagus nerve stimulation: optimization of stimulation and recording parameters. *Journal of Neural Transmission*, *116*(10), 1237–1242. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0282-1>
- Polak, T., Markulin, F., Ehlis, A.-C., Metzger, F., Langer, J. B., Ringel, T. M., & Fallgatter, A. J. (2009). Auricular vagus somatosensory evoked potentials in vascular dementia. *Journal of Neural Transmission*, *116*(4), 473–477. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0202-4>
- Polak, T., Metzger, F. G., Deckert, J., & Fallgatter, A. J. (2014). Central Neural Versus Peripheral Muscular Origin of Vagus Somatosensory – Evoked Potentials. *Brain Stimulation*, *7*(4), 624–625. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.04.003>
- Polak, T., Zeller, D., Fallgatter, A. J., & Metzger, F. G. (2013). Vagus somatosensory-evoked potentials are prolonged in patients with multiple sclerosis with brainstem involvement. *NeuroReport*, *24*(5), 251–253. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32835f00a3>
- Pomper, L. D. (2017). *Unterschiede in Frontaler Kortex Oxygenierung in zweierlei Risikogruppen der Alzheimer Demenz* [Dissertation, Universität Würzburg]. [urn:nbn:de:bvb:20-opus-156757](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bvb:20-opus-156757)
- Portet, F., Ousset, P. J., Visser, P. J., Frisoni, G. B., Nobili, F., Scheltens, P., Vellas, B., Touchon, J., & (EADC), the M. W. G. of the E. C. on A. D. (2006). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of

- the European Consortium on Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(6), 714–718. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.085332>
- Prince, M., Comas-Herrera, A., Knapp, M., Guerchet, M. M., & Karagiannidou, M. (2016). *World Alzheimer Report 2016 - Improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future*. <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2016.pdf>
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.-C., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). *World Alzheimer Report 2015 - The Global Impact of Dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
- Puzzo, D., Gulisano, W., Arancio, O., & Palmeri, A. (2015). The keystone of Alzheimer pathogenesis might be sought in A $\beta$  physiology. *Neuroscience*, 307, 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.039>
- Raymond, J. E., Shapiro, K. L., & Arnell, K. M. (1992). Temporary suppression of visual processing in an RSVP task: An attentional blink? *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 18(3), 849–860. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.18.3.849>
- Reischies, F. M., & Wertenauer, F. (2011). Leichte kognitive Störung im Alter. *Der Nervenarzt*, 82(11), 1483–1496. <https://doi.org/10.1007/s00115-011-3397-1>
- Reynish, E., Bickel, H., Fratiglioni, L., Caracciolo, B., Von Strauss, E., Georges, J., Kiejna, A., Frydecka, D., & Prince, M. (2009). A new look at the prevalence of dementia in europe. *Dementia in Europe - The Alzheimer Europe Magazine*, 3, 13–14. <https://www.alzheimer-europe.org/Publications/Dementia-in-Europe-magazines>
- Rivas-Vazquez, R. A., Mendez, C., Rey, G. J., & Carrazana, E. J. (2004). Mild cognitive impairment: new neuropsychological and pharmacological target. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(1), 11–27. <https://doi.org/10.1093/arclin/19.1.11>
- Roosevelt, R. W., Smith, D. C., Clough, R. W., Jensen, R. A., & Browning, R. A. (2006). Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. *Brain Research*, 1119(1), 124–132. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.048>
- Rosen, V. ., Bergeson, J. L., Putnam, K., Harwell, A., & Sunderland, T. (2002). Working memory and apolipoprotein E: What's the connection? *Neuropsychologia*, 40(13), 2226–2233. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00132-X](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00132-X)
- Rüssler, J. (2010). Der „kognitive Kern“ der Neuropsychologie. In *Neuropsychologie psychischer Störungen* (pp. 43–65). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-72340-0\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-540-72340-0_4)
- Sackeim, H. A., Keilp, J. G., Rush, A. J., George, M. S., Marangell, L. B., Dormer, J. S., Burt, T., Lisanby, S. H., Husain, M., Cullum, C. M., Oliver, N., & Zboyan,

- H. (2001). The Effects of Vagus Nerve Stimulation on Cognitive Performance in Patients With Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychiatry, Neuropsychology & Behavioral Neurology*, 14(1), 53–62.
- Samrani, G., Bäckman, L., & Persson, J. (2019). Interference Control in Working Memory Is Associated with Ventrolateral Prefrontal Cortex Volume. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 31(10), 1491–1505. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01430](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01430)
- Sara, S. J. (2015). Locus Coeruleus in time with the making of memories. *Current Opinion in Neurobiology*, 35, 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.07.004>
- Saunders, N. L. J., & Summers, M. J. (2010). Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(4), 350–357. <https://doi.org/10.1080/13803390903042379>
- Scarmeas, N., Luchsinger, J. A., Schupf, N., Brickman, A. M., Cosentino, S., Tang, M. X., & Stern, Y. (2009). Physical Activity, Diet, and Risk of Alzheimer Disease. *JAMA*, 302(6), 627. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1144>
- Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M. B., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 388(10043), 505–517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
- Schneider, E. (2015). *Somatosensibel evozierte Potenziale des Nervus vagus und exekutive Hirnfunktionen: Zusammenhang und Möglichkeit als frühes Diagnoseinstrument im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung*. [Dissertation, Universität Würzburg].
- Schröder, J., & Pantel, J. (2011). *Die leichte kognitive Beeinträchtigung: Klinik, Diagnostik, Therapie und Prävention im Vorfeld der Alzheimer-Demenz*. Schattauer.
- Schünke, M., Schulte, E., & Schumacher, U. (2012). *Prometheus - LernAtlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie* (3rd ed.). Thieme.
- Serrano-Pozo, A., Qian, J., Muzikansky, A., Monsell, S. E., Montine, T. J., Frosch, M. P., Betensky, R. A., & Hyman, B. T. (2016). Thal Amyloid Stages Do Not Significantly Impact the Correlation Between Neuropathological Change and Cognition in the Alzheimer Disease Continuum. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 75(6), 516–526. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlw026>
- Seshadri, S., Wolf, P. A., Beiser, A., Au, R., McNulty, K., White, R., & D'Agostino, R. B. (1997). Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease: The impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study. *Neurology*, 49(6), 1498–1504. <https://doi.org/10.1212/WNL.49.6.1498>
- Šimić, G., Babić Leko, M., Wray, S., Harrington, C., Delalle, I., Jovanov-Milošević, N., Bažadona, D., Buée, L., de Silva, R., Di Giovanni, G., Wischik, C., & Hof, P. (2016). Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's

- Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies. *Biomolecules*, 6(1), 6. <https://doi.org/10.3390/biom6010006>
- Sjogren, M. J. C., Hellstrom, P. T. O., Jonsson, M. A. G., Runnerstam, M., C-son Silander, H., Ben-Menachem, E., Sjögren, J. C., & Hellström, P. T. O. (2002). Cognition-Enhancing Effect of Vagus Nerve Stimulation in Patients With Alzheimer's Disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(11), 972–980. <https://doi.org/10.4088/JCP.v63n1103>
- Small, S. A. (2001). Age-Related Memory Decline. *Archives of Neurology*, 58(3), 360–364. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.3.360>
- Spence, C. (1999). The Psychology of Attention. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(1), 41. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01249-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01249-2)
- Sperling, G. (1960). The information available in brief visual presentations. *Psychological Monographs: General and Applied*, 74(11), 1–29. <https://doi.org/10.1037/h0093759>
- Statistisches Bundesamt. (2018a). *Bildungsstand der Bevölkerung - Ergebnisse des Mikrozensus 2017*. [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bildung-Forschung-Kultur/Bildungsstand/Publikationen/Downloads-Bildungsstand/bildungsstand-bevoelkerung-5210002177004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bildung-Forschung-Kultur/Bildungsstand/Publikationen/Downloads-Bildungsstand/bildungsstand-bevoelkerung-5210002177004.pdf?__blob=publicationFile&v=4)
- Statistisches Bundesamt. (2018b). *Statistisches Jahrbuch 2018*. [https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/statistisches-jahrbuch-2018-dl.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=5](https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/statistisches-jahrbuch-2018-dl.pdf?__blob=publicationFile&v=5)
- Stöhr, M. (1996). Physiologie und Pathophysiologie der Impulsleitung. In *Evozierte Potentiale* (4th ed., pp. 1–21). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-07146-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-662-07146-5_1)
- Swanson, L. W., & Hartman, B. K. (1975). The central adrenergic system. An immunofluorescence study of the location of cell bodies and their efferent connections in the rat utilizing dopamine-B-hydroxylase as a marker. *The Journal of Comparative Neurology*, 163(4), 467–505. <https://doi.org/10.1002/cne.901630406>
- Szot, P., White, S. S., Greenup, J. L., Leverenz, J. B., Peskind, E. R., & Raskind, M. A. (2006). Compensatory Changes in the Noradrenergic Nervous System in the Locus Coeruleus and Hippocampus of Postmortem Subjects with Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *Journal of Neuroscience*, 26(2), 467–478. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4265-05.2006>
- Takahashi, J., Shibata, T., Sasaki, M., Kudo, M., Yanezawa, H., Obara, S., Kudo, K., Ito, K., Yamashita, F., & Terayama, Y. (2015). Detection of changes in the locus coeruleus in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: High-resolution fast spin-echo T1-weighted imaging. *Geriatrics & Gerontology International*, 15(3), 334–340. <https://doi.org/10.1111/ggi.12280>
- Taylor, S., Zvolensky, M. J., Cox, B. J., Deacon, B., Heimberg, R. G., Ledley, D.

- R., Abramowitz, J. S., Holaway, R. M., Sandin, B., Stewart, S. H., Coles, M., Eng, W., Daly, E. S., Arrindell, W. A., Bouvard, M., & Cardenas, S. J. (2007). Robust dimensions of anxiety sensitivity: Development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3. *Psychological Assessment, 19*(2), 176–188. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.19.2.176>
- Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A $\beta$ -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology, 58*(12), 1791–1800. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.12.1791>
- Thal, D. R., Schultz, C., Botez, G., Del Tredici, K., Mrak, R. E., Griffin, W. S. T., Wiestler, O. D., Braak, H., & Ghebremedhin, E. (2005). The impact of argyrophilic grain disease on the development of dementia and its relationship to concurrent Alzheimer's disease-related pathology. *Neuropathology and Applied Neurobiology, 31*(3), 270–279. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2005.00635.x>
- Tsoi, K. K. F., Chan, J. Y. C., Hirai, H. W., Wong, S. Y. S., & Kwok, T. C. Y. (2015). Cognitive Tests to Detect Dementia. *JAMA Internal Medicine, 175*(9), 1450–1458. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2152>
- Unsworth, N., & Robison, M. K. (2017). A locus coeruleus-norepinephrine account of individual differences in working memory capacity and attention control. *Psychonomic Bulletin & Review, 24*(4), 1282–1311. <https://doi.org/10.3758/s13423-016-1220-5>
- Usher, M., Cohen, J. D., Servan-Schreiber, D., Rajkowski, J., & Aston-Jones, G. (1999). The Role of Locus Coeruleus in the Regulation of Cognitive Performance. *Science, 283*(5401), 549–554. <https://doi.org/10.1126/science.283.5401.549>
- Van Duijn, C. M., Clayton, D., Chandra, V., Fratiglioni, L., Graves, A. B., Heyman, A., Jorm, A. F., Kokmen, E., Kondo, K., Mortimer, J. A., Rocca, W. A., Shalat, S. L., & Soininen, H. (1991). Familial Aggregation of Alzheimer's Disease and Related Disorders: A Collaborative Re-Analysis of Case-Control Studies. *International Journal of Epidemiology, 20*(Supplement 2), S13–S20. [https://doi.org/10.1093/ije/20.Supplement\\_2.S13](https://doi.org/10.1093/ije/20.Supplement_2.S13)
- Velayudhan, L., Ryu, S., Raczek, M., Philpot, M., Lindesay, J., Critchfield, M., & Livingston, G. (2014). Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia. *International Psychogeriatrics, 26*(8), 1247–1262. <https://doi.org/10.1017/S1041610214000416>
- Viña, J., & Sanz-Ros, J. (2018). Alzheimer's disease: Only prevention makes sense. *European Journal of Clinical Investigation, 48*(10), e13005. <https://doi.org/10.1111/eci.13005>
- Vonck, K., Raedt, R., Naulaerts, J., De Vogelaere, F., Thiery, E., Van Roost, D., Aldenkamp, B., Miatton, M., & Boon, P. (2014). Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 45*, 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.05.005>
- Wallesch, C.-W., Förstl, H., & Bertels, H. (2017). *Demenzen* (3rd ed.). Thieme.

- Warren, C. M., Breuer, A. T., Kantner, J., Fiset, D., Blais, C., & Masson, M. E. J. (2009). Target-distractor interference in the attentional blink implicates the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychonomic Bulletin & Review*, *16*(6), 1106–1111. <https://doi.org/10.3758/PBR.16.6.1106>
- Waterhouse, B. D., & Woodward, D. J. (1980). Interaction of norepinephrine with cerebrocortical activity evoked by stimulation of somatosensory afferent pathways in the rat☆. *Experimental Neurology*, *67*(1), 11–34. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(80\)90159-4](https://doi.org/10.1016/0014-4886(80)90159-4)
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, *54*(6), 1063–1070. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.6.1063>
- Watson, D., & Tellegen, A. (1985). Toward a consensual structure of mood. *Psychological Bulletin*, *98*(2), 219–235. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.98.2.219>
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler memory scale-revised (WMS-R)*. Psychological Corporation.
- Winblad, B., Jones, R. W., Wirth, Y., Stöffler, A., & Möbius, H. J. (2007). Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *24*(1), 20–27. <https://doi.org/10.1159/000102568>
- Wirh's, O., & Bayer, T. A. (2009). Die modifizierte Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Demenz – intraneuronales Abeta induziert Neurodegeneration. *E-Neuroforum*, *15*(3), 76–82. <https://doi.org/10.1515/nf-2009-0302>
- Woods, B., Aguirre, E., Spector, A. E., & Orrell, M. (2012). Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005562.pub2>
- Woods, B., Spector, A. E., Jones, C. A., Orrell, M., & Davies, S. P. (2005). Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001120.pub2>
- Wright, J. M. von. (1972). On the problem of selection in iconic memory. *Scandinavian Journal of Psychology*, *13*(1), 159–171. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.1972.tb00064.x>
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, *17*(1), 37–49. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)
- Yesavage, J. A., & Sheikh, J. I. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS) - Recent Evidence and Development of a Shorter Version. *Clinical Gerontologist*, *5*(1–2), 165–173. [https://doi.org/10.1300/J018v05n01\\_09](https://doi.org/10.1300/J018v05n01_09)
- Zakzanis, K. K., Graham, S. J., & Campbell, Z. (2003). A Meta-Analysis of Structural and Functional Brain Imaging in Dementia of the Alzheimer's

Type: A Neuroimaging Profile. *Neuropsychology Review*, 13, 1–18. <https://doi.org/10.1023/A:1022318921994>

- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2002). A test battery for attentional performance. In M. Leclercq & P. Zimmermann (Eds.), *Applied Neuropsychology of Attention: Theory, Diagnosis and Rehabilitation* (pp. 110–151). Psychology Press.
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2009). *Testatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung-Version 2.2*. Psytest.
- Zylberberg, A., Oliva, M., & Sigman, M. (2012). Pupil Dilation: A Fingerprint of Temporal Selection During the “Attentional Blink.” *Frontiers in Psychology*, 3, 316. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00316>

## 7. Anhang

### A. Ablauf

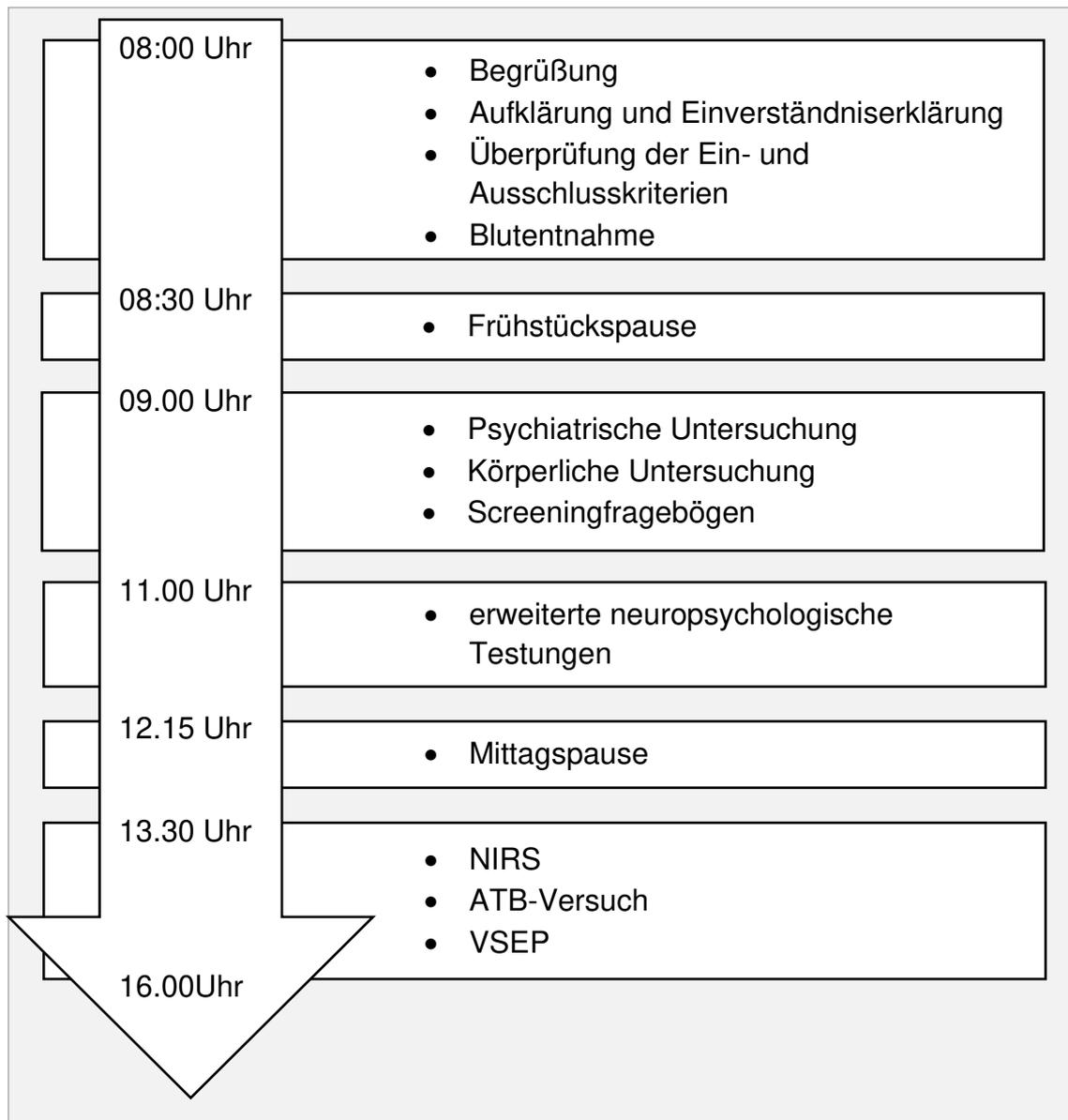
**Tabelle A1:** Ablauf der „Vogel-Studie“

		Studienjahr									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		Studienvisite									Endauswertung
Kohorte	1-200	V1			V2			V3			
	201-400		V1			V2			V3		
	401-600			V1			V2			V3	

**Tabelle A2:** Maßnahmen im Rahmen der Studienvisiten V1-V3

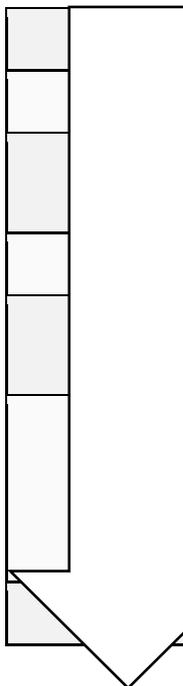
		Studienvisite		
		V1	V2	V3
Untersuchungen	Einladungsschreiben	x	x	x
	Aufklärung mit Einverständniserklärung	x	x	x
	Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien	x	x	x
	Blutentnahme	x	x	x
	Anamnese	x		
	Zwischenanamnese		x	x
	Psychiatrische Untersuchung	x	x	x
	Körperliche Untersuchung	x	b. B.	b. B.
	Vitalparameter (Puls, Blutdruck, Temperatur)	x	x	x
	Screeningfragebögen	x	x	x
	Ärztliche Evaluation aller Befunde	x	x	x
	Gedächtnisambulanz	b. B.	b. B.	b. B.
	Testpsychologie	x	x	x
	VSEP	x	x	x
NIRS	x	x	x	

**Abbildung A1: Tagesablauf**



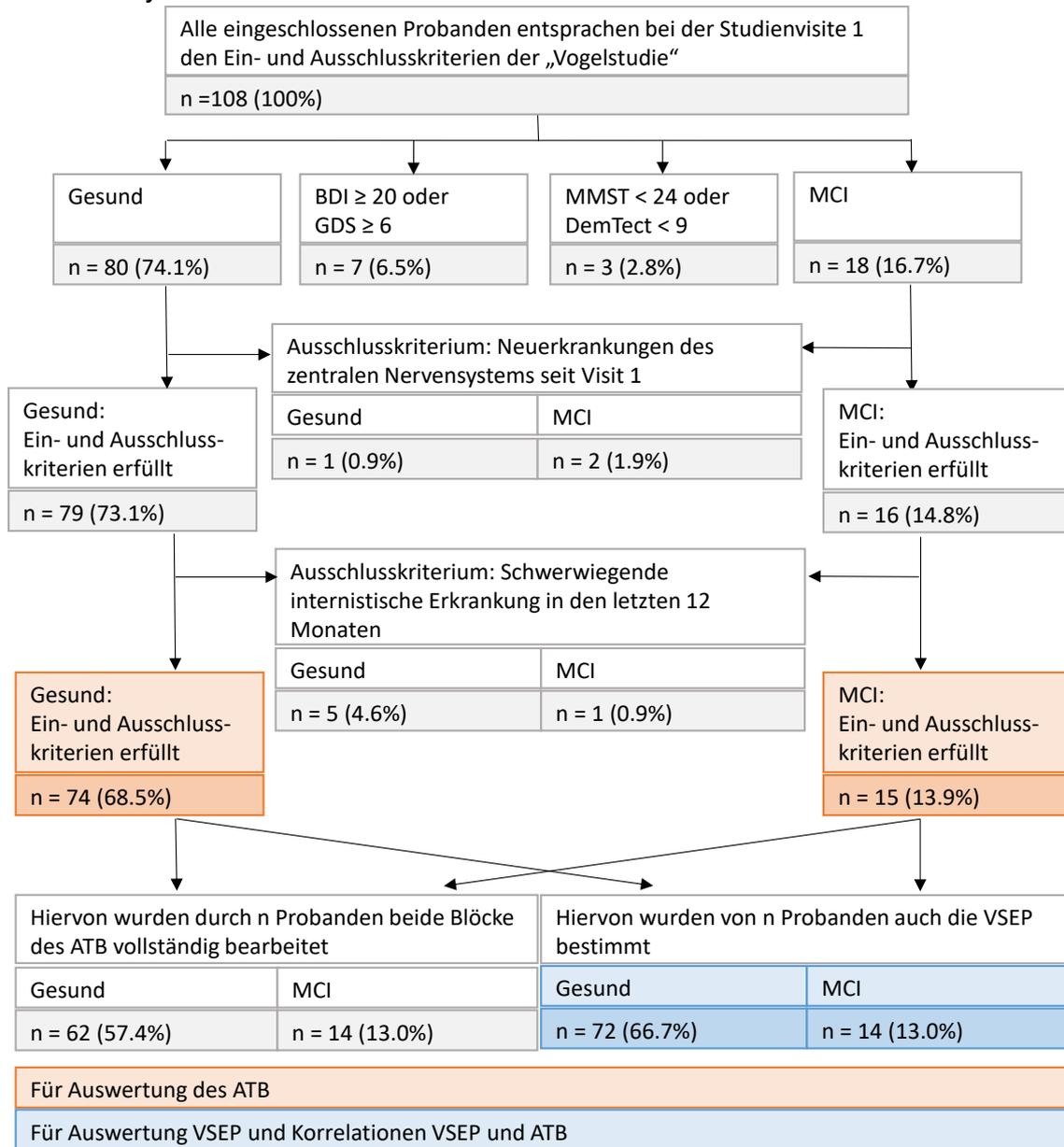
**Abbildung A2: Ablauf des ATB-Versuchs**

\* Der PANAS-Fragebogen wurde nachträglich am 13.12.2017 eingeführt und nur durch die verbleibenden 21 Probanden beantwortet.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Begrüßung</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PANAS*</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instruktionen</li> <li>• Beantwortung offener Fragen</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übung</li> </ul>	10 Testversuche	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiederholung der Instruktionen</li> <li>• Beantwortung offener Fragen</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ATB-Messung</li> </ul>	Block 1: 50 Versuche	Lag 1, 2, 3, 5, 7 werden jeweils 20-mal geprüft
		Pause	
		Block 2: 50 Versuche	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PANAS*</li> </ul>			

## B. Stichprobe

**Abbildung B1:** Flussdiagramm zum Ausschluss von Probanden aus der Datenanalyse



**Tabelle B1:** Kriterien der Diagnose eines MCI basierend auf Portet und Kollegen (2006) in der durch Pomper (2017) und Katzorke (2018) spezifizierten Form

<b>Subjektive kognitive Beeinträchtigung</b>	
Eigenanamnese	<p>Mindestens eine der folgenden Fragen des Anamnesefragebogens muss bejaht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Sind Ihnen jemals Gedächtnisstörungen aufgefallen?“</li> <li>• „Haben Sie häufiger Beschwerden wie Vergessen von Namen von Bekannten?“</li> <li>• „Haben Sie häufiger Beschwerden wie Vergessen von Telefonnummern, die Sie früher kannten?“</li> <li>• „Haben Sie häufiger Beschwerden wie Verlegen von Dingen (Brille, Portemonnaie, Schlüssel)?“</li> <li>• „Haben Sie Ihre Angehörigen schon einmal darauf angesprochen?“</li> </ul>
<b>Objektive kognitive Beeinträchtigung</b>	
klinische Untersuchung	<p>Mindestens ein pathologischer Befund muss in der klinischen Untersuchung auffallen hinsichtlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewusstseinslage</li> <li>• Orientierung</li> <li>• Aufmerksamkeit</li> <li>• Auffassung</li> <li>• Konzentration</li> <li>• Kurz- und Langzeitgedächtnis</li> </ul>
neuropsychologische Testung	<p>Eine kognitive Beeinträchtigung muss mittels mindestens einem der folgenden Tests objektiviert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMST-Summenscore &lt; 27</li> <li>• DemTect-Summenscore &lt; 13</li> <li>• Abweichende Ergebnisse (T-Wert &lt; 37.1) in den Bereichen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gedächtnis: VLMT, WMS-R, CFT</li> <li>○ Aufmerksamkeit: TAP – Wachsamkeit und Geteilte Aufmerksamkeit</li> <li>○ Exekutivfunktionen: CFT, TAP – Inkompatibilität und Go/NoGo</li> <li>○ Sprache: RWT</li> </ul> </li> </ul>
<b>Abgrenzung Demenz</b>	
Demenzscreening	<p>Die folgenden Kriterien müssen erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMST-Summenscore &gt; 23</li> <li>• DemTect-Summenscore &gt; 8</li> </ul>
Evaluation der Alltagskompetenz	<p>Die folgenden zwei Fragen des Anamnesefragebogens müssen bejaht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Kommen Sie im Alltag zurecht?“</li> <li>• „Versorgen Sie sich hinsichtlich Körperpflege selbst?“</li> </ul> <p>Und das folgende Kriterium muss erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• B-ADL-Mittelwert &lt; 2.1</li> </ul>
<b>Abgrenzung depressive Pseudodemenz</b>	
Depressionscreening	<p>Die folgenden Kriterien müssen erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BDI-II-Summenscore &lt; 20</li> <li>• GDS-Summenscore &lt; 6</li> </ul>

## C. Parameter

**Tabelle C1:** Übersicht „relevanter“ Parameter für die hypothesenprüfende Analyse

Relevante VSEP-Parameter	Relevante ATB-Parameter
P1-Latenz in Ableitung C4F4 bei rechtsseitiger Stimulation P1-Latenz in Ableitung FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation N1-Latenz in Ableitung C4F4 bei rechtsseitiger Stimulation N1-Latenz in Ableitung FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation P2-Latenz in Ableitung C4F4 bei rechtsseitiger Stimulation P2-Latenz in Ableitung FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation	ATB-Länge ATB-Stärke Gesamtanteil von AME

**Tabelle C2:** Übersicht der mit einer Alzheimer-Pathologie assoziierten Veränderungen der VSEP- und ATB-Parameter

Parameter		Richtung der Alzheimer-Pathologie assoziierten Veränderung	
VSEP	Latenzen	↑	(verlängert)
	Amplituden	↓	(reduziert)
ATB	ATB-Länge	↑	(verlängert)
	ATB-Stärke	↑	(verstärkt)
	Anteil AME	↑	(erhöht)
	T1-Performance	↓	(reduziert)
	T2-Performance		
T2 T1-Performance			

**Tabelle C3:** Definition und Berechnung der ATB-Parameter

Parameter	Definition bzw. Berechnung	Lag-Abhängigkeit
T1-Performance [%]	$= [(Anzahl\ der\ ATB-Versuche\ mit\ korrekter\ Angabe\ von\ T1) / (Gesamtanzahl\ der\ ATB-Versuche)] * 100$	Diese Parameter wurden jeweils bezogen auf die einzelnen Lags 1, 2, 3, 5 und 7 (Lag-abhängig) sowie auf den gesamten ATB-Versuch (Lag-unabhängig) bestimmt.
T2-Performance [%]	$= [(Anzahl\ der\ ATB-Versuche\ mit\ korrekter\ Angabe\ von\ T2) / (Gesamtanzahl\ der\ ATB-Versuche)] * 100$	
T2 T1-Performance [%]	$= [(Anzahl\ der\ ATB-Versuche\ mit\ korrekter\ Angabe\ von\ sowohl\ T1\ als\ auch\ T2) / (Anzahl\ der\ ATB-Versuche\ mit\ korrekter\ Angabe\ von\ T1)] * 100$	
Anteil AME [%]	$= [((Anzahl\ der\ ATB-Versuche\ mit\ korrekter\ Angabe\ von\ T2\ und\ inkorrekt\ er\ Angabe\ von\ T1) + (Anzahl\ der\ ATB-Versuche\ mit\ Angabe\ des\ korrekten\ T2\ anstelle\ von\ T1)) / (Gesamtanzahl\ der\ ATB-Versuche)] * 100$	Lag-unabhängig
ATB-Länge [Lag]	= das Lag, in dem die T2 T1-Performance die T2 T1-Performance in Lag 1 (Grundlinie) erstmals übersteigt.	
ATB-Stärke [%]	$= [((T2 T1-Performance\ in\ Lag\ 1\ (Grundlinie)) - (T2 T1-Performance\ in\ dem\ Lag\ mit\ der\ niedrigsten\ T2 T1-Performance)) / (T2 T1-Performance\ in\ Lag\ 1\ (Grundlinie))] * 100$	

**Tabelle C4:** Erwartete Richtung des Zusammenhangs bei Anwendung eines einseitigen Signifikanztests

Parameter		Zusammenhang
Zusammenhänge zwischen VSEP- und ATB-Parametern (Hypothese 1)		
VSEP-Latenzen	ATB-Stärke ATB-Länge Anteil AME	positiv
	T1-Performance T2-Performance T2 T1-Performance	negativ
VSEP-Amplituden	T1-Performance T2-Performance T2 T1-Performance	positiv
	ATB-Stärke ATB-Länge Anteil AME	negativ
Zusammenhänge zwischen VSEP- sowie ATB-Parametern und Tests des allgemeinen Demenzscreenings (Hypothese 2 (a))		
MMST-Summenscore DemTect-Summenscore	VSEP-Amplituden T1-Performance T2-Performance T2 T1-Performance	positiv
	VSEP-Latenzen ATB-Länge ATB-Stärke Anteil AME	negativ
Gruppenvergleich der ATB- und VSEP-Parameter zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI (Hypothese 3)		
VSEP-Amplituden T1-Performance T2-Performance T2 T1-Performance		Niedrigere Werte in der Probandengruppe mit MCI
VSEP-Latenzen ATB-Länge ATB-Stärke Anteil AME		Höhere Werte in der Probandengruppe mit MCI
Beeinflussung PANAS-Daten durch ATB-Versuch (Hypothese 4)		
Gesamtpunktzahl für den positiven Affekt		Abnahme der Punktzahl nach dem ATB-Versuch im Vergleich zu vor dem ATB-Versuch
Gesamtpunktzahl für den negativen Affekt		Zunahme der Punktzahl nach dem ATB-Versuch im Vergleich zu vor dem ATB-Versuch
Zusammenhänge zwischen PANAS-Daten und ATB-Performance		
T1-Performance T2-Performance T2 T1-Performance	Gesamtpunktzahl positiver Affekt vor ATB-Versuch Gesamtpunktzahl positiver Affekt nach ATB-Versuch	positiv
	Gesamtpunktzahl negativer Affekt vor ATB-Versuch Gesamtpunktzahl negativer Affekt nach ATB-Versuch	negativ

## D. Erstauswertung

**Tabelle D1:** Einteilung der Parameter nach dem Vorliegen einer Normalverteilung

Relevante VSEP- und ATB-Parameter sind orange dargestellt.

normalverteilt	nicht normalverteilt
VSEP-Parameter	
P1-Latenzen	
<b>Ableitung FzF4, rechtsseitige Stimulation</b> Ableitung T4O2, rechtsseitige Stimulation Ableitung C3F3, linksseitige Stimulation Ableitung FzF3, linksseitige Stimulation	Ableitung C3F3, rechtsseitige Stimulation <b>Ableitung C4F4, rechtsseitige Stimulation</b> Ableitung FzF3, rechtsseitige Stimulation Ableitung C4F4, linksseitige Stimulation Ableitung FzF4, linksseitige Stimulation Ableitung T4O2, linksseitige Stimulation
P2-Latenzen	
Ableitung C3F3, rechtsseitige Stimulation <b>Ableitung C4F4, rechtsseitige Stimulation</b> Ableitung T4O2, rechtsseitige Stimulation Ableitung C3F3, linksseitige Stimulation Ableitung C4F4, linksseitige Stimulation Ableitung FzF4, linksseitige Stimulation Ableitung T4O2, linksseitige Stimulation	Ableitung FzF3, rechtsseitige Stimulation <b>Ableitung FzF4, rechtsseitige Stimulation</b> Ableitung FzF3, linksseitige Stimulation
N1-Latenzen	
Ableitung C3F3, rechtsseitige Stimulation <b>Ableitung C4F4, rechtsseitige Stimulation</b> Ableitung C3F3, linksseitige Stimulation Ableitung C4F4, linksseitige Stimulation Ableitung FzF3, linksseitige Stimulation	Ableitung FzF3, rechtsseitige Stimulation <b>Ableitung FzF4, rechtsseitige Stimulation</b> Ableitung T4O2, rechtsseitige Stimulation Ableitung FzF4, linksseitige Stimulation Ableitung T4O2, linksseitige Stimulation
P1N1-Amplituden	
	Ableitung C3F3, rechtsseitige Stimulation Ableitung C4F4, rechtsseitige Stimulation Ableitung FzF3, rechtsseitige Stimulation Ableitung FzF4, rechtsseitige Stimulation Ableitung T4O2, rechtsseitige Stimulation Ableitung C3F3, linksseitige Stimulation Ableitung C4F4, linksseitige Stimulation Ableitung FzF3, linksseitige Stimulation Ableitung FzF4, linksseitige Stimulation Ableitung T4O2, linksseitige Stimulation
N1P2-Amplituden	
	Ableitung C3F3, rechtsseitige Stimulation Ableitung C4F4, rechtsseitige Stimulation Ableitung FzF3, rechtsseitige Stimulation Ableitung FzF4, rechtsseitige Stimulation Ableitung T4O2, rechtsseitige Stimulation Ableitung C3F3, linksseitige Stimulation Ableitung C4F4, linksseitige Stimulation Ableitung FzF3, linksseitige Stimulation Ableitung FzF4, linksseitige Stimulation Ableitung T4O2, linksseitige Stimulation
P1N1-Amplituden nach logarithmischer Transformation	
Ableitung C3F3, rechtsseitige Stimulation Ableitung C4F4, rechtsseitige Stimulation Ableitung T4O2, rechtsseitige Stimulation Ableitung C3F3, linksseitige Stimulation Ableitung C4F4, linksseitige Stimulation Ableitung FzF3, linksseitige Stimulation Ableitung FzF4, linksseitige Stimulation Ableitung T4O2, linksseitige Stimulation	Ableitung FzF3, rechtsseitige Stimulation Ableitung FzF4, rechtsseitige Stimulation

N1P2-Amplituden nach logarithmischer Transformation	
Ableitung C3F3, rechtsseitige Stimulation Ableitung C4F4, rechtsseitige Stimulation Ableitung FzF3, rechtsseitige Stimulation Ableitung FzF4, rechtsseitige Stimulation Ableitung C3F3, linksseitige Stimulation Ableitung C4F4, linksseitige Stimulation Ableitung FzF3, linksseitige Stimulation Ableitung T4O2, linksseitige Stimulation	Ableitung T4O2, rechtsseitige Stimulation Ableitung FzF4, linksseitige Stimulation
ATB-Parameter	
T1-Performance: Lag 1 T2-Performance: Lag 1, 5, Gesamt	T1-Performance: Lag 2, 3, 5, 7, Gesamt T2-Performance: Lag 2, 3, 7 T2 T1-Performance: Lag 1, 2, 3, 5, 7, Gesamt prozentualer Anteil AME: Lag 1, 2, 3, 5, 7, <b>Gesamt ATB-Stärke</b>
Gesamtpunktzahl PANAS-Fragebogen	
positiver Affekt vor ATB-Versuch positiver Affekt nach ATB-Versuch	negativer Affekt vor ATB-Versuch negativer Affekt nach ATB-Versuch
psychometrische Parameter der Demenzdiagnostik	
	DemTect-Summenscore MMST-Summenscore WMS-R – Subtest Blockspanne (Mittelwert der Perzentilenäquivalentspanne) VLMT (Mittelwert der t-Wertspanne) CFT (Mittelwert der t-Wertspanne des Gedächtnisrohweres) CFT (t-Wert des Abzeichnenrohweres ) TAP – Subtest Phasische Aufmerksamkeit Mittelwert der T-Norm-Spanne des Medians der Reaktionszeit) TAP – Subtest Geteilte Aufmerksamkeit (Mittelwert der T-Norm-Spanne des Medians der Reaktionszeit) TAP – Subtest Geteilte Aufmerksamkeit (Mittelwert der T-Norm-Spanne der Auslassungsfehler) TAP – Subtest Geteilte Aufmerksamkeit (Mittelwert der T-Norm-Spanne der Fehlreaktionen) TAP – Subtest Inkompatibilität (Mittelwert der T-Norm-Spanne der Fehleranzahl der kompatiblen Durchgänge) TAP – Subtest Inkompatibilität (Mittelwert der T-Norm-Spanne der Fehleranzahl der inkompatiblen Durchgänge) TAP – Subtest Inkompatibilität (Mittelwert der T-Norm-Spanne der Reaktionszeit kompatibler Durchgänge) TAP – Subtest Inkompatibilität (Mittelwert der T-Norm-Spanne der Reaktionszeit inkompatibler Durchgänge) TAP – Subtest Go/NoGo (Mittelwert der T-Norm-Spanne der Fehleranzahl) TAP – Subtest Go/NoGo (Mittelwert der T-Norm-Spanne der Auslassungsfehler) RWT – Wortflüssigkeit (Mittelwert der Prozentrangspanne der Anzahl korrekter Wörter in der ersten und zweiten Minute)
sonstige Parameter	
	Alter GDS-Summenscore BDI II-Summenscore

**Tabelle D2:** Gruppenvergleich der ATB-Parameter zwischen Probanden, die nach dem Block 1 des ATB-Tests abbrachen und Probanden, die den ATB-Test vollständig durchführten

Je nach Normalverteilung wurde ein Mann-Whitney-U-Test bzw. t-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Das korrigierte Signifikanzniveau betrug  $p < .002$ .

ATB-Parameter	Lag	Abbruch nach Block 1		kein Abbruch		Mann-Whitney-U-Test			t-Test		
		M [%]	SD [%]	M [%]	SD [%]	U	z	p	t	df	p
T1-Performance	1	56.15	16.09	51.05	23.24				0.759	87	0.450
	2	76.92	13.77	74.61	18.12	472.500	-0.251	0.802			
	3	86.92	18.88	77.96	17.30	286.000	-2.434	0.015			
	5	83.08	16.53	79.41	16.25	423.500	-0.824	0.410			
	7	80.77	10.38	81.32	16.30	415.000	-0.926	0.354			
	Gesamt	76.77	9.64	72.87	15.23	434.500	-0.691	0.489			
T2-Performance	1	54.62	26.34	50.33	25.86				0.551	87	0.583
	2	42.31	29.20	52.24	28.87	398.500	-1.111	0.267			
	3	45.38	29.33	41.18	27.31	448.500	-0.530	0.596			
	5	54.62	25.70	50.86	25.12						
	7	66.15	26.31	62.57	24.35	432.000	-0.723	0.470			
	Gesamt	52.62	21.30	51.43	22.50						
T2 T1-Performance	1	82.82	29.25	76.91	26.67	342.500	-1.789	0.074			
	2	49.73	29.88	59.31	30.24	395.000	-1.151	0.250			
	3	47.61	28.33	46.81	29.49	484.500	-0.110	0.912			
	5	65.92	29.56	57.75	26.82	405.000	-1.034	0.301			
	7	71.41	28.66	70.21	22.64	445.000	-0.570	0.569			
	Gesamt	63.50	22.29	62.20	22.81	477.500	-0.192	0.848			
Anteil AME	1	27.69	16.41	30.72	19.66	455.500	-0.449	0.654			
	2	6.15	6.50	12.17	11.73	340.000	-1.821	0.069			
	3	3.08	6.30	6.78	7.43	316.000	-2.170	0.030			
	5	2.31	5.99	6.45	6.82	271.000	-2.727	0.006			
	7	9.23	4.94	7.50	7.55	399.500	-1.135	0.256			
	Gesamt	9.69	4.39	12.72	8.00	401.500	-1.076	0.282			
ATB-Stärke		62.65	27.05	49.44	28.63	317.000	-1.412	0.158			

**Tabelle D3:** Untersuchung der VSEP-Parameter auf Lageunterschiede zwischen den Stimulationsseiten

Je nach Normalverteilung wurde ein Wilcoxon- bzw. t-Test für verbundene Stichproben angewandt. Signifikante Lageunterschiede ( $p < .002$ ) sind blau dargestellt.

VSEP-Parameter	Ab- leitung	n	Wilcoxon-Test		t-Test mit verbundenen Stichproben	
			z	p (zweiseitig)	t	p (zweiseitig)
P1-Latenz	C3F3	85	-0.912	0.362		
	C4F4	85	-2.218	0.027		
	FzF3	86	-1.904	0.057		
	FzF4	85	-3.468	0.001		
	T4O2	84	-2.451	0.014		
P2-Latenz	C3F3	84			-3.231	0.002
	C4F4	84			0.904	0.368
	FzF3	85	-0.810	0.418		
	FzF4	86	-2.302	0.021		
	T4O2	84			1.099	0.275
N1-Latenz	C3F3	81			-0.887	0.378
	C4F4	84			-1.304	0.196
	FzF3	83	-2.064	0.039		
	FzF4	82	-2.787	0.005		
	T4O2	84	-0.484	0.629		
P1N1- Amplitude nach logarithmischer Transformation	C3F3	86			-4.690	< 0.001
	C4F4	85			3.669	< 0.001
	FzF3	86	-1.490	0.136		
	FzF4	85	-2.920	0.003		
	T4O2	81			8.705	< 0.001
N1P2- Amplitude nach logarithmischer Transformation	C3F3	86			-5.322	< 0.001
	C4F4	85			6.213	< 0.001
	FzF3	86			2.700	0.008
	FzF4	85	-0.158	0.874		
	T4O2	78	-5.262	< 0.001		

**Tabelle D4:** Untersuchung der VSEP-Latenzen auf Lageunterschiede zwischen den einzelnen Latenzen

Es wurden Friedman-Tests mit Post-hoc-Dunn-Bonferroni-Tests eingesetzt. Es erfolgt die Angabe der angepassten Signifikanz p. Signifikante Lageunterschiede ( $p < .05$ ) sind blau dargestellt.

Stimulation	Ableitung	Latenzen	Friedman-Test				Dunn-Bonferroni-Test	
			n	$\chi^2$	df	p	z	p
rechtsseitige Stimulation	C3F3	P1 - P2	83	166	2	< 0.001	-12.884	< 0.001
		P1 - N1					6.442	< 0.001
		N1 - P2					-6.442	< 0.001
	C4F4	P1 - P2	85	170	2	< 0.001	-13.038	< 0.001
		P1 - N1					6.519	< 0.001
		N1 - P2					-6.519	< 0.001
	FzF3	P1 - P2	86	172	2	< 0.001	-13.115	< 0.001
		P1 - N1					6.557	< 0.001
		N1 - P2					-6.557	< 0.001
	FzF4	P1 - P2	83	166	2	< 0.001	-12.884	< 0.001
		P1 - N1					6.442	< 0.001
		N1 - P2					-6.442	< 0.001
	T4O2	P1 - P2	85	170	2	< 0.001	-13.038	< 0.001
		P1 - N1					6.519	< 0.001
		N1 - P2					-6.519	< 0.001
linksseitige Stimulation	C3F3	P1 - P2	83	166	2	< 0.001	-12.884	< 0.001
		P1 - N1					6.442	< 0.001
		N1 - P2					-6.442	< 0.001
	C4F4	P1 - P2	84	168	2	< 0.001	-12.961	< 0.001
		P1 - N1					6.481	< 0.001
		N1 - P2					-6.481	< 0.001
	FzF3	P1 - P2	82	164	2	< 0.001	-12.806	< 0.001
		P1 - N1					6.403	< 0.001
		N1 - P2					-6.403	< 0.001
	FzF4	P1 - P2	83	166	2	< 0.001	-12.961	< 0.001
		P1 - N1					6.481	< 0.001
		N1 - P2					-6.481	< 0.001
	T4O2	P1 - P2	83	166	2	< 0.001	-12.806	< 0.001
		P1 - N1					6.403	< 0.001
		N1 - P2					-6.403	< 0.001

**Tabelle D5:** Untersuchung auf Lageunterschiede zwischen der logarithmisch transformierten P1N1- und N1P2-Amplitude

Je nach Normalverteilung wurden Wilcoxon- bzw. t-Tests für verbundene Stichproben angewendet. Signifikante Lageunterschiede ( $p < .005$ ) sind blau dargestellt.

Stimulation	Ableitungen	Wilcoxon-Test		t-Test		
		Z	p	t	df	p
rechtsseitige Stimulation	C3F3			4.187	85	< 0.001
	C4F4			3.940	85	< 0.001
	FzF3	-3.538	< 0.001			
	FzF4	-3.817	< 0.001			
	T4O2	-2.668	0.008			
linksseitige Stimulation	C3F3			3.813	85	< 0.001
	C4F4			7.125	84	< 0.001
	FzF3			1.223	85	0.225
	FzF4	-2.693	0.007			
	T4O2			-4.815	84	< 0.001

**Tabelle D6:** Untersuchung der VSEP-Parameter auf Lageunterschiede zwischen den Ableitungen

Es wurden Friedman-Tests mit Post-hoc-Dunn-Bonferroni-Tests eingesetzt. Hierbei wird die angepasste Signifikanz  $p$  aufgeführt. Signifikante Lageunterschiede ( $p < .05$ ) sind blau dargestellt.

Parameter	Ableitung	rechtsseitige Stimulation					linksseitige Stimulation				
		Friedman-Test			Dunn-Bonferroni-Test		Friedman-Test			Dunn-Bonferroni-Test	
		N	$\chi^2$	p	z	p	N	$\chi^2$	p	z	p
P1-Latenz	C3F3/C4F4	85	31.274	< 0.001	-1.795	0.727	82	9.803	0.044	-1.012	1.000
	C3F3/FzF3				-2.935	0.033				-0.519	1.000
	C3F3/FzF4				-1.019	1.000				-1.827	0.677
	C3F3/T4O2				-3.687	0.002				-1.259	1.000
	C4F4/FzF3				-1.140	1.000				-1.531	1.000
	C4F4/FzF4				-2.813	0.049				-2.840	0.045
	C4F4/T4O2				-1.892	0.585				-2.272	0.231
	FzF3/FzF4				-3.953	0.001				-1.309	1.000
	FzF3/T4O2				-0.752	1.000				-0.741	1.000
	FzF4/T4O2				-4.705	< 0.001				-0.568	1.000
P2-Latenz	C3F3/C4F4	84	9.545	0.049	-0.903	1.000	80	9.68	0.046	-1.975	0.483
	C3F3/FzF3				-0.220	1.000				-1.800	0.719
	C3F3/FzF4				-2.269	0.233				-2.950	0.032
	C3F3/T4O2				-1.805	0.710				-2.275	0.229
	C4F4/FzF3				-1.122	1.000				-0.175	1.000
	C4F4/FzF4				-1.366	1.000				-0.975	1.000
	C4F4/T4O2				-0.903	1.000				-0.300	1.000
	FzF3/FzF4				-2.489	0.128				-1.150	1.000
	FzF3/T4O2				-2.025	0.429				-0.475	1.000
	FzF4/T4O2				-0.464	1.000				-0.675	1.000
N1-Latenz	C3F3/C4F4	80	34.526	< 0.001	-0.125	1.000	77	21.477	< 0.001	-0.561	1.000
	C3F3/FzF3				-3.375	0.007				-1.198	1.000
	C3F3/FzF4				-0.125	1.000				-2.319	0.204
	C3F3/T4O2				-4.125	< 0.001				-3.415	0.006
	C4F4/FzF3				-3.500	0.005				-1.758	0.787
	C4F4/FzF4				-0.250	1.000				-2.880	0.040
	C4F4/T4O2				-4.250	< 0.001				-3.975	0.001
	FzF3/FzF4				-3.250	0.012				-1.121	1.000
	FzF3/T4O2				-0.750	1.000				-2.217	0.265
	FzF4/T4O2				-4.000	0.001				-1.096	1.000
P1N1-Amplitude (logarithmisch transformiert)	C3F3/C4F4	81	108.045	< 0.001	-4.422	< 0.001	84	27.444	< 0.001	-3.172	0.015
	C3F3/FzF3				-0.671	1.000				-3.172	0.015
	C3F3/FzF4				-2.857	0.043				-4.318	< 0.001
	C3F3/T4O2				-8.423	< 0.001				-4.709	< 0.001
	C4F4/FzF3				-5.093	< 0.001				0.000	1.000
	C4F4/FzF4				-1.565	1.000				-1.147	1.000
	C4F4/T4O2				-4.000	0.001				-1.537	1.000
	FzF3/FzF4				-3.528	0.004				-1.147	1.000
	FzF3/T4O2				-9.093	< 0.001				-1.537	1.000
	FzF4/T4O2				-5.565	< 0.001				-0.390	1.000

N1 P2-Amplitude (logarithmisch transformiert)	C3F3/C4F4	78	119.702	< 0.001	-3.874	0.001	84	85.025	< 0.001	-5.660	< 0.001
	C3F3/FzF3				-4.076	< 0.001				-0.952	1.000
	C3F3/FzF4				-1.089	1.000				-3.416	0.006
	C3F3/T4O2				-9.950	< 0.001				-2.830	0.047
	C4F4/FzF3				-0.203	1.000				-4.709	< 0.001
	C4F4/FzF4				-2.785	0.054				-2.245	0.248
	C4F4/T4O2				-6.076	< 0.001				-8.49	< 0.001
	FzF3/FzF4				-2.988	0.028				-2.464	0.137
	FzF3/T4O2				-5.874	< 0.001				-3.782	0.002
	FzF4/T4O2				-8.861	< 0.001				-6.246	< 0.001

## E. Gruppenvergleich zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI

**Tabelle E1:** Gruppenvergleich der ATB-Parameter zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI

Je nach Normalverteilung wurde ein Mann-Whitney-U-Test bzw. t-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Relevante ATB-Parameter sind orange dargestellt. Die übrigen Parameter (schwarz dargestellt) wurden explorativ untersucht. Signifikante Lageunterschiede ( $p < .006$ , explorativ:  $p < .05$ ) sind blau dargestellt.

ATB-Parameter	Lag	gesund		MCI		Mann-Whitney-U-Test			t-Test		
		M [%]	SD [%]	M [%]	SD [%]	U	Z	p	t	df	p
T1-Performance	1	52.5	23.07	48.33	18.58				0.657	87	0.513
	2	75.07	17.72	74.33	16.99	530.000	-0.275	0.392			
	3	79.66	18.44	77.33	14	463.000	-1.015	0.155			
	5	80.34	16.05	78	17.61	510.500	-0.491	0.312			
	7	81.35	16.03	80.67	13.21	507.000	-0.531	0.298			
	Gesamt		73.78	14.94	71.73	12.89	477.500	-0.850	0.198		
T2-Performance	1	51.96	26.52	46	22.22				0.813	87	0.418
	2	51.49	29.33	47.33	27.83	509.500	-0.499	0.309			
	3	42.91	27.98	36.33	25.03	488.500	-0.730	0.233			
	5	52.09	25.97	48	20.6				0.574	87	0.567
	7	63.51	24.53	61	25.23	517.500	-0.412	0.340			
	Gesamt		52.39	22.83	47.73	19.07				0.739	87
T2 T1-Performance	1	77.97	27.8	76.8	23.25	497.500	-0.641	0.261			
	2	58.58	30.18	54.6	31.21	511.000	-0.482	0.315			
	3	47.46	29.06	44.29	30.58	528.000	-0.296	0.384			
	5	60.06	27.76	53.46	24.43	457.500	-1.069	0.143			
	7	70.67	23.14	68.96	25.61	528.000	-0.296	0.384			
	Gesamt		62.95	23.17	59.62	20.11	485.000	-0.767	0.222		
Anteil AME	1	30.07	20.13	31.33	13.95	515.500	-0.434	0.332			
	2	11.35	11.68	11	9.49	532.000	-0.257	0.399			
	3	6.01	7.31	7.33	7.76	493.000	-0.713	0.238			
	5	5	5.91	10	9.45	388.000	-1.927	0.027			
	7	7.36	7.32	9.67	6.67	437.000	-1.337	0.091			
	Gesamt		11.96	7.73	13.87	7.21	454.500	-1.103	0.135		
ATB-Stärke		50.03	26.89	57.34	35.99	439.000	-0.841	0.401			

**Tabelle E2:** Gruppenvergleich der VSEP-Latenzen zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI

Je nach Normalverteilung wurde ein Mann-Whitney-U-Test bzw. t-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Relevante VSEP-Parameter sind orange dargestellt. Die übrigen Parameter (schwarz dargestellt) wurden explorativ untersucht. Signifikante Lageunterschiede ( $p < .006$ , explorativ:  $p < .05$ ) sind blau dargestellt.

Parameter	Ableitung	gesund		MCI		Mann-Whitney-U-Test			t-Test			
		M [ms]	SD [ms]	M [ms]	SD [ms]	U	z	p	t	df	p	
P1-Latenz	rechtsseitige Stimulation	C3F3	2.54	0.42	2.38	0.47	385.000	-1.393	0.082			
		C4F4	<b>2.39</b>	<b>0.47</b>	<b>2.26</b>	<b>0.25</b>	<b>433.000</b>	<b>-0.831</b>	<b>0.203</b>			
		FzF3	2.22	0.57	2.73	0.68	281.500	-2.604	0.005			
		FzF4	<b>2.55</b>	<b>0.43</b>	<b>2.52</b>	<b>0.50</b>				<b>0.273</b>	<b>84</b>	<b>0.393</b>
		T4O2	2.21	0.64	2.39	0.72				-0.930	83	0.178
	linksseitige Stimulation	C3F3	2.51	0.54	2.23	0.41				1.854	83	0.034
		C4F4	<b>2.51</b>	<b>0.35</b>	<b>2.52</b>	<b>0.56</b>	<b>408.000</b>	<b>-0.733</b>	<b>0.232</b>			
		FzF3	2.39	0.61	2.73	0.73				-1.831	84	0.036
		FzF4	<b>2.32</b>	<b>0.46</b>	<b>2.21</b>	<b>0.51</b>	<b>432.000</b>	<b>-0.440</b>	<b>0.330</b>			
		T4O2	2.45	0.76	2.69	0.64	362.500	-1.531	0.063			
P2-Latenz	rechtsseitige Stimulation	C3F3	5.09	1.11	4.80	0.94				0.925	84	0.179
		C4F4	<b>5.28</b>	<b>1.05</b>	<b>5.06</b>	<b>1.25</b>				<b>0.694</b>	<b>83</b>	<b>0.245</b>
		FzF3	5.01	0.87	5.11	0.90	477.500	-0.310	0.379			
		FzF4	<b>5.36</b>	<b>1.16</b>	<b>4.91</b>	<b>1.07</b>	<b>391.500</b>	<b>-1.316</b>	<b>0.094</b>			
		T4O2	5.25	1.20	5.33	0.76				-0.231	83	0.409
	linksseitige Stimulation	C3F3	5.54	0.96	5.22	0.84				1.172	82	0.122
		C4F4	5.13	1.00	4.86	0.64				0.938	83	0.176
		FzF3	5.11	1.14	5.24	1.00	469.000	-0.332	0.370			
		FzF4	4.95	1.07	4.68	0.91				0.903	84	0.185
		T4O2	5.05	1.01	5.06	1.19				-0.029	82	0.489
N1-Latenz	rechtsseitige Stimulation	C3F3	3.92	0.92	3.75	0.80				0.641	81	0.262
		C4F4	3.99	0.91	3.69	0.83				1.127	84	0.132
		FzF3	3.37	0.82	3.63	0.79	385.000	-1.392	0.082			
		FzF4	4.14	1.02	3.74	0.81	370.000	-1.374	0.085			
		T4O2	3.36	0.84	3.46	0.76	435.000	-0.735	0.231			
	linksseitige Stimulation	C3F3	4.09	0.85	3.65	0.54				1.866	82	0.033
		C4F4	4.12	0.82	3.89	0.51				0.974	82	0.167
		FzF3	3.68	1.02	3.75	0.81				-0.235	81	0.408
		FzF4	3.60	0.84	3.54	0.87	473.500	-0.278	0.391			
		T4O2	3.46	1.02	3.47	0.81	439.500	-0.272	0.393			

**Tabelle E3:** Gruppenvergleich der logarithmisch transformierten VSEP-Amplituden zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI  
 Je nach Normalverteilung wurde ein Mann-Whitney-U-Test bzw. t-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Lageunterschiede ( $p < .006$ , explorativ:  $p < .05$ ) sind blau dargestellt.

Parameter		Ableitung	gesund		MCI		Mann-Whitney-U-Test			t-Test		
			M [log ( $\mu V$ )]	SD [log ( $\mu V$ )]	M [log ( $\mu V$ )]	SD [log ( $\mu V$ )]	U	z	p	t	df	p
P1N1-Amplitude nach logarithmischer Transformation	rechtsseitige Stimulation	C3F3	-0.42	0.46	-0.34	0.34	463.500	-0.474	0.318	-0.617	84	0.270
		C4F4	-0.05	0.48	-0.26	0.49				1.503	84	0.069
		FzF3	-0.39	0.36	-0.46	0.41				346.000	-1.848	0.033
		FzF4	-0.18	0.53	-0.46	0.53						
		T4O2	0.25	0.45	0.19	0.45				0.504	79	0.308
	linksseitige Stimulation	C3F3	-0.08	0.56	-0.22	0.47	411.000	-0.482	0.315	0.923	84	0.180
		C4F4	-0.32	0.39	-0.34	0.48				0.183	83	0.428
		FzF3	-0.30	0.49	-0.51	0.71				1.394	84	0.084
		FzF4	-0.40	0.40	-0.44	0.39				0.315	83	0.377
		T4O2	-0.39	0.52	-0.38	0.48				-0.116	83	0.454
N1P2-Amplitude nach logarithmischer Transformation	rechtsseitige Stimulation	C3F3	-0.66	0.44	-0.62	0.47	421.500	-0.568	0.285	-0.337	84	0.369
		C4F4	-0.29	0.49	-0.44	0.42				1.094	84	0.139
		FzF3	-0.28	0.34	-0.23	0.38				-0.421	84	0.338
		FzF4	-0.53	0.47	-0.55	0.44				0.127	84	0.450
		T4O2	0.32	0.50	0.28	0.48						
	linksseitige Stimulation	C3F3	-0.32	0.50	-0.28	0.31	421.500	-0.568	0.285	-0.333	84	0.370
		C4F4	-0.76	0.52	-0.65	0.41				-0.696	83	0.244
		FzF3	-0.43	0.44	-0.31	0.47				-0.884	84	0.190
		FzF4	-0.54	0.47	-0.57	0.37						
		T4O2	-0.16	0.45	-0.22	0.55				0.479	83	0.317

## F. Untersuchung auf Korrelationen

**Tabelle F1:** Explorative Analyse auf Zusammenhänge zwischen den Parametern der erweiterten neuropsychologischen Testung und den VSEP- bzw. den Lag-unabhängigen ATB-Parametern

Dargestellt sind die signifikanten Korrelationen mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman. Bei signifikanter Korrelation wurden zwischen den anhand der VSEP-Parameter eingeteilten Quartilgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test auf Lageunterschiede getestet. Signifikante Zusammenhänge (Korrelationen:  $p < .005$ , Lageunterschiede:  $p < .05$ ) sind blau dargestellt.

neuropsychologischer Parameter	ATB- bzw. VSEP- Parameter	Spearman-Korrelation			Kruskal-Wallis-Test	
		r	p	n	$\chi^2$	p
VLMT (Mittelwert der t-Wertspanne)	P2-Latenz in Ableitung T4O2 bei rechtsseitiger Stimulation	0.315	0.004	81	9.221	0.026
	Gesamtanteil von AME	-0.356	0.001	82	10.912	0.012
	Gesamt-T1-Performance	0.394	< 0.001	82	18.590	< 0.001
	Gesamt-T2-Performance	0.391	< 0.001	82	13.302	0.004
	Gesamt-T2 T1-Performance	0.376	0.001	82	11.841	0.008
WMS-R Blockspanne (Mittelwert der Perzentilenäquivalentspanne)	Gesamt-T1-Performance	0.321	0.003	85	13.377	0.004
	Gesamt-T2-Performance	0.381	< 0.001	85	16.869	0.001
	Gesamt-T2 T1-Performance	0.350	0.001	85	11.092	0.011
	ATB-Stärke	-0.368	0.001	85	11.445	0.010
CFT (Mittelwert der t-Wertspanne des Gedächtnisrohwerkes)	Gesamtanteil von AME	-0.329	0.002	85	12.358	0.006
TAP (Mittelwert der T-Norm-Spanne): Inkompatibilität Median der Reaktionszeit in ms der inkompatiblen Durchgänge	N1-Latenz in Ableitung FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation	0.388	0.001	76	11.575	0.009
	P2-Latenz in Ableitung FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation	0.334	0.003	78	11.073	0.011
	Gesamtanteil von AME	-0.383	0.001	78	10.832	0.130
	Gesamt-T1-Performance	0.337	0.003	78	9.559	0.230
	Gesamt-T2-Performance	0.388	< 0.001	78	14.380	0.002
	Gesamt-T2 T1-Performance	0.376	0.001	78	11.722	0.008
TAP (Mittelwert der T-Norm-Spanne): Inkompatibilität Fehleranzahl der inkompatiblen Durchgänge	Gesamt-T2-Performance	0.324	0.004	78	6.986	0.072
	Gesamt-T2 T1-Performance	0.327	0.004	78	11.774	0.008

**Tabelle F2:** Explorative Analyse auf Zusammenhänge zwischen den Parametern der erweiterten neuropsychologischen Testung und den ATB-Parametern der einzelnen Lags

Dargestellt sind die signifikanten Korrelationen ( $p < .005$ , blau dargestellt) mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman.

neuropsychologischer Parameter	ATB-Parameter	Lag	Spearman-Korrelation			
			r	p	n	
VLMT (Mittelwert der t-Wertspanne)	Anteil AME	1	-0.394	< 0.001	82	
		7	-0.344	0.002	82	
	T1-Performance	1	0.399	< 0.001	82	
		7	0.393	< 0.001	82	
	T2-Performance	1	0.354	0.001	82	
		5	0.338	0.002	82	
		7	0.338	0.002	82	
	T2 T1-Performance	5	0.315	0.004	82	
		7	0.363	0.001	82	
	WMS-R Blockspanne (Mittelwert der Perzentilenäquivalentspanne)	Anteil AME	1	-0.314	0.003	85
3			-0.339	0.002	85	
T1-Performance		1	0.329	0.002	85	
		3	0.36	0.001	85	
T2-Performance		2	0.332	0.002	85	
		3	0.311	0.004	85	
		5	0.347	0.001	85	
		7	0.308	0.004	85	
T2 T1-Performance		2	0.3	0.005	85	
		3	0.299	0.005	85	
		5	0.336	0.002	85	
		7	0.314	0.003	85	
CFT (Mittelwert der t-Wertspanne des Gedächtnisrohwertes)		Anteil AME	1	-0.306	0.004	85
		T2 T1-Performance	5	0.317	0.003	85
	7		0.302	0.005	85	
TAP (Mittelwert der T-Norm-Spanne): Geteilte Aufmerksamkeit Median der Reaktionszeit in ms	Anteil AME	7	-0.327	0.005	72	
TAP (Mittelwert der T-Norm-Spanne): Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungsfehler	T2-Performance	5	0.377	0.001	72	
		7	0.37	0.001	72	
	T2 T1-Performance	5	0.357	0.002	72	
TAP (Mittelwert der T-Norm-Spanne): Inkompatibilität Median der Reaktionszeit in ms der kompatiblen Durchgänge	Anteil AME	3	-0.373	0.001	78	
	T1-Performance	7	0.313	0.005	78	
	T2 T1-Performance	1	0.412	< 0.001	78	
TAP (Mittelwert der T-Norm-Spanne): Inkompatibilität Fehleranzahl der kompatiblen Durchgänge	T2 T1-Performance	1	0.354	0.001	78	
TAP (Mittelwert der T-Norm-Spanne): Inkompatibilität Median der Reaktionszeit in ms der inkompatiblen Durchgänge	Anteil AME	3	-0.399	< 0.001	78	
		T1-Performance	1	0.34	0.002	78
	T2-Performance	1	0.4	< 0.001	78	
		5	0.328	0.003	78	
		7	0.342	0.002	78	
	T2 T1-Performance	1	0.35	0.002	78	
		3	0.333	0.003	78	
		5	0.314	0.005	78	
		7	0.304	0.007	78	
	TAP (Mittelwert der T-Norm-Spanne): Inkompatibilität Fehleranzahl der inkompatiblen Durchgänge	T2-Performance	1	0.336	0.003	78
2			0.358	0.001	78	
T2 T1-Performance		2	0.355	0.001	78	
RWT (Mittelwert der Prozentrangspanne): Kategorienwechsel Anzahl korrekte Wörter 1. und 2. Minute	T2-Performance	1	0.343	0.001	84	

**Tabelle F3:** Post-Hoc-Tests der in der explorativen Analyse gefundenen Zusammenhänge zwischen den Parametern der erweiterten neuropsychologischen Testung und den VSEP- bzw. den Lag-unabhängigen ATB-Parametern

Als Post-Hoc-Tests wurden paarweise Vergleiche zwischen den Quartilgruppen durchgeführt. Hierzu wurden Dunn-Bonferroni-Tests unter Angabe der angepassten Signifikanz verwendet. Signifikante Zusammenhänge ( $p < .05$ ) sind blau dargestellt.

Neuropsychologischer Parameter	ATB- bzw. VSEP-Parameter	Dunn-Bonferroni-Test (Paarweise Vergleiche zwischen Quartilgruppen)						
			1 und 2	1 und 3	1 und 4	2 und 3	2 und 4	3 und 4
VLMT (Mittelwert der t-Wertspanne)	P2-Latenz in Ableitung T4O2 bei rechtsseitiger Stimulation	z	-12.238	-19.331	-18.907	-7.093	-6.669	-0.424
		p	0.530	0.047	0.062	1.000	1.000	1.000
	Gesamtanteil von AME	z	-5.552	-14.809	-22.136	-10.367	-17.694	-7.328
		p	1.000	0.238	0.017	1.000	0.116	1.000
	Gesamt-T1-Performance	z	-10.376	-27.059	-25.821	-16.683	-15.445	-1.238
		p	0.950	0.001	0.004	0.121	0.230	1.000
	Gesamt-T2-Performance	z	-7.106	-20.300	-23.249	-13.194	-16.143	-2.949
		p	1.000	0.038	0.009	0.437	0.158	1.000
	Gesamt-T2 T1-Performance	z	-12.700	-16.654	-24.844	-3.954	-12.144	-8.190
		p	0.528	0.142	0.004	1.000	0.593	1.000
WMS-R Blockspanne (Mittelwert der Perzentilenäquivalent-spanne)	Gesamt-T1-Performance	z	-11.847	-4.534	-25.443	-7.323	-13.586	-20.909
		p	0.646	1.000	0.004	1.000	0.412	0.025
	Gesamt-T2-Performance	z	-8.155	-11.810	-19.381	-19.964	-27.536	-7.571
		p	1.000	0.654	0.051	0.037	0.001	1.000
	Gesamt-T2 T1-Performance	z	-8.595	-8.413	-14.333	-17.009	-22.929	-5.920
		p	1.000	1.000	0.311	0.117	0.011	1.000
ATB-Stärke	z	-8.014	-22.786	-16.089	-14.771	-8.075	-6.696	
	p	1.000	0.008	0.155	0.245	1.000	1.000	
CFT (Mittelwert der t-Wertspanne des Gedächtnisrohwerkes)	Gesamtanteil von AME	z	-2.125	-0.250	-21.770	-2.375	-23.895	-21.520
		p	1.000	1.000	0.024	1.000	0.012	0.038
TAP (Mittelwert der T-Norm-Spanne): Inkompatibilität Median der Reaktionszeit in ms der inkompatiblen Durchgänge	N1-Latenz in Ableitung FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation	z	-16.561	-18.700	-22.756	-2.139	-6.194	-4.056
		p	0.106	0.060	0.010	1.000	1.000	1.000
	P2-Latenz in Ableitung FzF4 bei rechtsseitiger Stimulation	z	-2.804	-20.059	-16.181	-13.377	-17.256	-3.879
		p	1.000	0.034	0.166	0.394	0.096	1.000
	Gesamt-T2-Performance	z	-10.053	-9.184	-26.834	-0.868	-16.782	-17.650
		p	1.000	1.000	0.001	1.000	0.124	0.082
	Gesamt-T2 T1-Performance	z	-7.716	-11.558	-24.230	-3.841	-16.514	-12.673
		p	1.000	0.640	0.005	1.000	0.148	0.438
TAP (Mittelwert der T-Norm-Spanne): Inkompatibilität Fehleranzahl der inkompatiblen Durchgänge	Gesamt-T2 T1-Performance	z	-6.468	-10.207	-16.246	-16.675	-22.714	-6.039
		p	1.000	0.905	0.143	0.124	0.011	1.000

## **G. Abdruckgenehmigungen von Abbildungen**

### **Abbildung 3:**

Eigens modifizierte Abbildung in Anlehnung an die Figur 1 eines Artikels von Zylberberg und Kollegen (2012). Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution-Lizenz veröffentlicht wurde. Diese erlauben eine uneingeschränkte Nutzung, Verbreitung und Reproduktion in jedem Medium bei korrekter Zitation der Originalarbeit.

### **Abbildung 5:**

Bei dieser Abbildung handelt es sich um eine selbst erstellte, unveröffentlichte Abbildung, die keiner Abdruckgenehmigung bedarf. Eine schriftliche Einwilligungserklärung für die Veröffentlichung des Bildes der in Abbildung 5 (D) dargestellten Person liegt vor.

### **Abbildung 6:**

Bei dieser Abbildung handelt es sich um eine Originalgrafik eines Probanden, welche semiautomatisch durch die zum Medelec Synergy Gerät (Viasys Healthcare, United Kingdom und USA) zugehörige Report-Software erstellt wurde.

### **Abbildung 1, 2, 4, 7 bis 23, A1, A2 und B1:**

Bei diesen Abbildungen handelt es sich um selbst erstellte, unveröffentlichte Abbildungen, die keiner Abdruckgenehmigung bedürfen.

## **Danksagung**

# Curriculum Vitae