

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert

**Untersuchung zu Reproduzierbarkeit und Stimulationsbedingungen der
somatosensibel-evozierten Potentiale des N. vagus (VSEP)**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Henrike Haberstroh
aus Würzburg**

Würzburg, Mai 2022

Referent: Prof. Dr. phil. Martin Herrmann

Korreferent: Prof. Dr. med. Jens Volkmann

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 23.03.2022

Die Promovendin ist Ärztin.

Für meine Schwester

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	I
1.1. Die demographische Entwicklung der Bundesrepublik Deutschland.....	I
1.2. Formenkreis der Demenzerkrankungen	3
1.3. Alzheimer-Demenz	7
1.3.1. Überblick	7
1.3.2. Diagnostik.....	8
1.3.3. Therapiegrundlagen	10
1.3.4. Notwendigkeit einer Früherkennungsmethode	12
1.4. Evozierte Potentiale und der Nervus vagus	13
1.4.1. Die Messung von evozierten Potentialen in der Medizin.....	13
1.4.2. Der Vagus-Nerv und seine therapeutische Stimulation.....	14
1.4.3. Vagus-evozierte Potentiale und die Alzheimer-Erkrankung	14
1.5. Forschungsfragen und Hypothesen	16
1.5.1. Forschungsfrage und Haupthypothese bezüglich der Reproduzierbarkeit der VSEP	16
1.5.2. Explorative Forschungsfragen und weitere Hypothesen der Arbeit	16
2. Material und Methoden.....	18
2.1. Ablauf und Probanden.....	18
2.2. Modifizierte Messungen.....	21
2.2.1. Messung mit Lokalanästhetikum	21
2.2.2. Veränderungen des Frequenzfilters und Umpolen der Kabel.....	22
2.2.3. Doppelstimulation.....	23
2.3. Neuropsychologische Testung	23
2.3.1. Mini-Mental-Status-Test.....	23
2.3.2. Trail-Making-Test.....	26
2.4. Auswertung und Statistik	27
3. Ergebnisse	30
3.1. Deskriptive Statistik	30

3.2. Normalverteilung	32
3.3. Hypothese der Reproduzierbarkeit.....	36
3.4. Zusatzmessungen.....	40
3.4.1. Messung mit Lokalanästhetikum	40
3.4.2. Doppelstimulation.....	44
3.4.3. Anpassung von Frequenzfiltern und Umpolen der Kabel	47
3.5. Verträglichkeit der Messung und kognitive Auswirkungen.....	53
4. Diskussion	58
4.1. Interpretation der Ergebnisse	58
4.1.1. Hypothese der Reproduzierbarkeit	58
4.1.2. Zusatzmessungen	59
4.1.3. Vitalparameter und kognitive Fähigkeiten.....	63
4.2. Limitationen der Studie und der Messmethode.....	64
4.3. Einordnung in den Stand der Forschung und Ausblick.....	65
5. Zusammenfassung	67
6. Literaturverzeichnis.....	68
Appendix.....	74
I Abkürzungsverzeichnis.....	74
II Abbildungsverzeichnis	74
III Tabellenverzeichnis.....	75
IV Danksagung.....	76
V Lebenslauf	77

I. Einleitung

1.1. Die demographische Entwicklung der Bundesrepublik Deutschland

Eine Bevölkerung befindet sich naturgemäß ständig im demographischen Wandel – so auch in Deutschland. Ein Blick auf die Altersverteilung der deutschen Bevölkerung zeigt deutlich den bereits stattgefundenen Wandel der letzten Jahrzehnte und die Überalterung der Deutschen an (Christensen et al. 2009; Doblhammer et al. 2015).

Wie der folgenden Vergleichsgrafik (Abb. 1) des statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2019 zu entnehmen ist, bilden aktuell die Menschen zwischen 50 und 60 Jahren die größte Gruppe der Bevölkerung. Die Basis aus den jüngsten Jahrgängen ist schmal, es besteht somit ein deutlicher Überhang älterer Menschen.

Vor 29 Jahren hingegen, im Jahr 1990, machten die 25- bis 35-Jährigen den größten Anteil an der Population aus und die Struktur glich einer Pyramide.

Altersaufbau der Bevölkerung 2018
im Vergleich zu 1990 in Tsd.

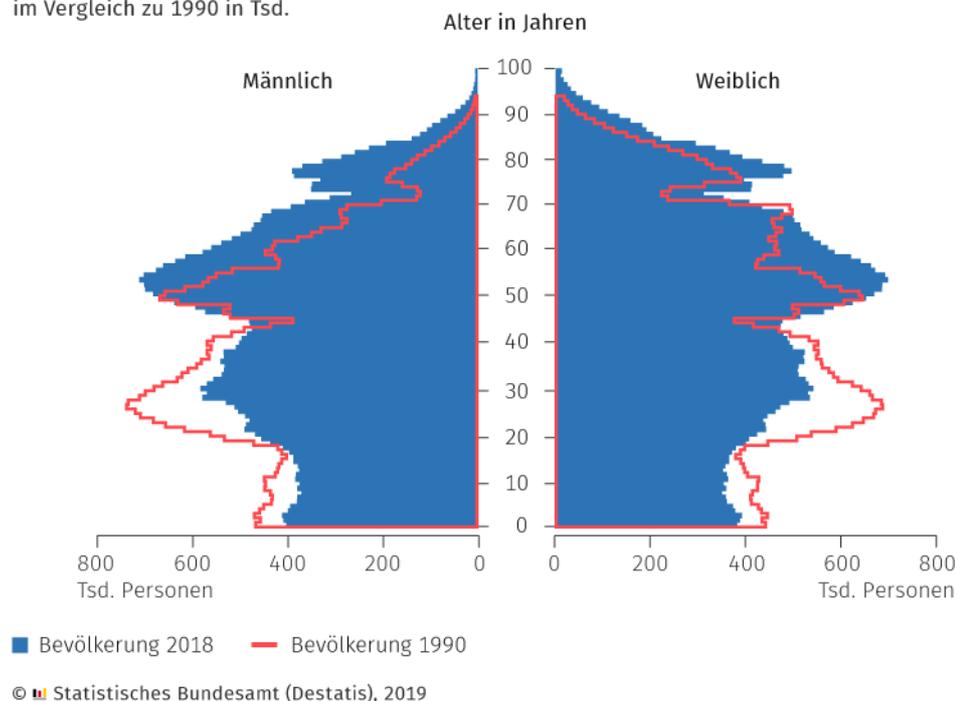


Abbildung 1: Altersaufbau der Bevölkerung (Genehmigung zur Abbildung durch das Statistische Bundesamt erteilt)

In der Zukunft wird sich dieser Trend noch aggravieren, denn die aktuelle Bevölkerungsvorausrechnung erwartet, dass im Jahre 2040 26 % der Menschen in Deutschland älter als 67 sein werden (Deutschland Statistisches Bundesamt 2019).

Ursächlich hierfür ist vor allem die durch die verbesserte medizinische Versorgung gestiegene Lebenserwartung. Für Frauen beträgt sie bei Geburt aktuell 83,2 Jahre und für Männer 78,4 Jahre (Deutschland Statistisches Bundesamt 2019).

Der vollzogene demographische Wandel stellt die Volkswirtschaft vor große Herausforderungen, der großen Gruppe der Senioren steht nur eine deutlich kleinere Gruppe junger Menschen gegenüber (Boecking et al. 2012). Insbesondere im Bereich der gesundheitlichen Versorgung entstehen Probleme, da sich bereits seit vielen Jahren jährlich ein Anstieg der Gesundheitsausgaben pro Kopf abzeichnet (Gandjour et al. 2008).

So leiden große Anteile der alternden Bevölkerung unter einer oder sogar mehreren chronischen Erkrankungen wie koronarer Herzkrankheit, Diabetes oder Schlaganfällen, um nur einige zu nennen (Prince et al. 2015). Immer häufiger treten allerdings auch neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder Demenzerkrankungen auf (Ferri et al. 2005).

Aufgrund der zunehmenden Anzahl an Erkrankten und der starken Belastung von Patienten und Angehörigen stellt insbesondere die Alzheimer-Demenz (AD) eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar (Brookmeyer et al. 2007; Prince et al. 2015).

Durch die steigende Belastung des Gesundheitssystems gerät die Prävention sowie die Entwicklung möglicher Therapieansätze oben genannter Krankheiten somit zunehmend ins Interesse der Öffentlichkeit und der medizinischen Forschung. Gegenstand dieser Forschung in Bezug auf Demenzen ist unter anderem, Möglichkeiten zu finden, um das Ausbrechen der Erkrankung bzw. den Progress zu verlangsamen (Brookmeyer et al. 2007; Roberson und Mucke 2006). Unter Umständen ist es für den Erkrankten dann möglich, länger selbstständig oder nur mit geringer pflegerischer Unterstützung zu leben, was zu einer deutlichen Entlastung des Gesundheitssystems führen könnte. Untersuchungen zu diesem Thema am Beispiel der AD haben ergeben, dass eine Verzögerung von Krankheitsbeginn sowie -progress um jeweils ein Jahr eine Reduktion der Prävalenz im Jahr 2050 um bis zu 9,2 Millionen Fälle bewirken könnte (Brookmeyer et al. 2007).

Insbesondere steht auch die Entwicklung einer Früherkennungsmethode für die AD als häufigste Form der Demenz im Fokus der Forschung, was die Grundlage der in dieser Arbeit zu untersuchenden Forschungsfragen bildet.

Letztendlich soll hierbei erarbeitet werden, ob die Messmethode der somatosensibel-evozierten Potentiale des Nervus vagus (VSEP), die aktuell bereits in Studien erprobt wird, eine valide und reproduzierbare Untersuchungsmethode ist und mit welchen Modifikationen der Messung optimale Messwerte erzielt werden können.

Um an das Thema heranzuführen, sollen zunächst im Folgenden einige generelle Informationen über die Erkrankungen des dementiellen Formenkreises vermittelt werden, um schließlich – nach einem Exkurs über den Nervus (N.) vagus und evozierte Potentiale im Allgemeinen und die Formulierung der zentralen Hypothesen – im zweiten Kapitel die Methodik des Versuchs und der Auswertung darzustellen. Im dritten Kapitel werden die Ergebnisse der Versuchsreihe dargelegt und dann im Diskussionsteil kritisch hinterfragt sowie in den aktuellen Stand der Forschung eingeordnet.

1.2. Formenkreis der Demenzerkrankungen

Der Begriff Demenz stammt aus dem Lateinischen und setzt sich aus den beiden Wörtern „de“ (weg) und „mens“ (Geist) zusammen (Engel 2012) und bedeutet somit frei übersetzt „weg vom Geist“. Er ist der Oberbegriff für eine Reihe von Erkrankungen verschiedenster Ätiologie (Prince et al. 2013). Grundsätzlich lassen sich Demenzen in primäre und sekundäre Formen unterteilen. Da sich die vorliegende Arbeit auf die AD bezieht, welche der primären Form zuzuordnen ist, sollen sekundäre Formen hier nicht weiter erläutert werden. Nachfolgend erleichtert ein Schaubild (Abb. 2) die Einordnung der AD in das Gesamtbild der Demenzen.

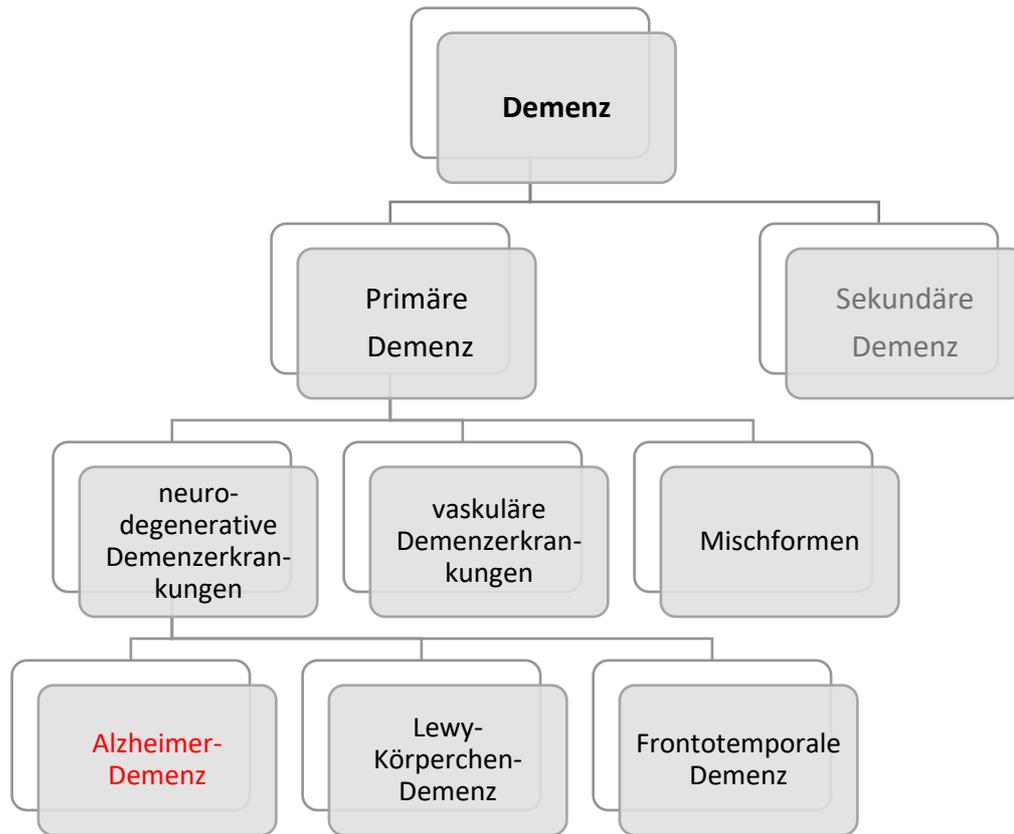


Abbildung 2: Überblick über primäre Demenzerkrankungen (eigene Darstellung modifiziert nach: Alzheimer und Demenzen ISBN: 978-3-8304-3983-7, Seiten 10-16, Prof. Dr. Sabine Engel, Trias Verlag 2012)

Die häufigsten Ausprägungen der Demenzerkrankungen sind die AD, vaskuläre Demenzerkrankungen, die Lewy-Körperchen-Demenz und die frontotemporale Demenz (Prince, Bryce et al., 2013). Gegebenenfalls kann auch eine Kombination verschiedener Krankheitsbilder (Mischformen) auftreten, was die Diagnosestellung erschweren kann (Engel 2012). Insbesondere liegt aufgrund des meist hohen Lebensalters bei Diagnosestellung einer AD bei bis zu 24 % der klinisch manifest Erkrankten zusätzlich eine vaskulär bedingte Problematik vor (Jellinger und Attems 2007). Die statistischen Häufigkeiten der verschiedenen Demenzformen werden durch nachstehende Grafik (Abb. 3) veranschaulicht.

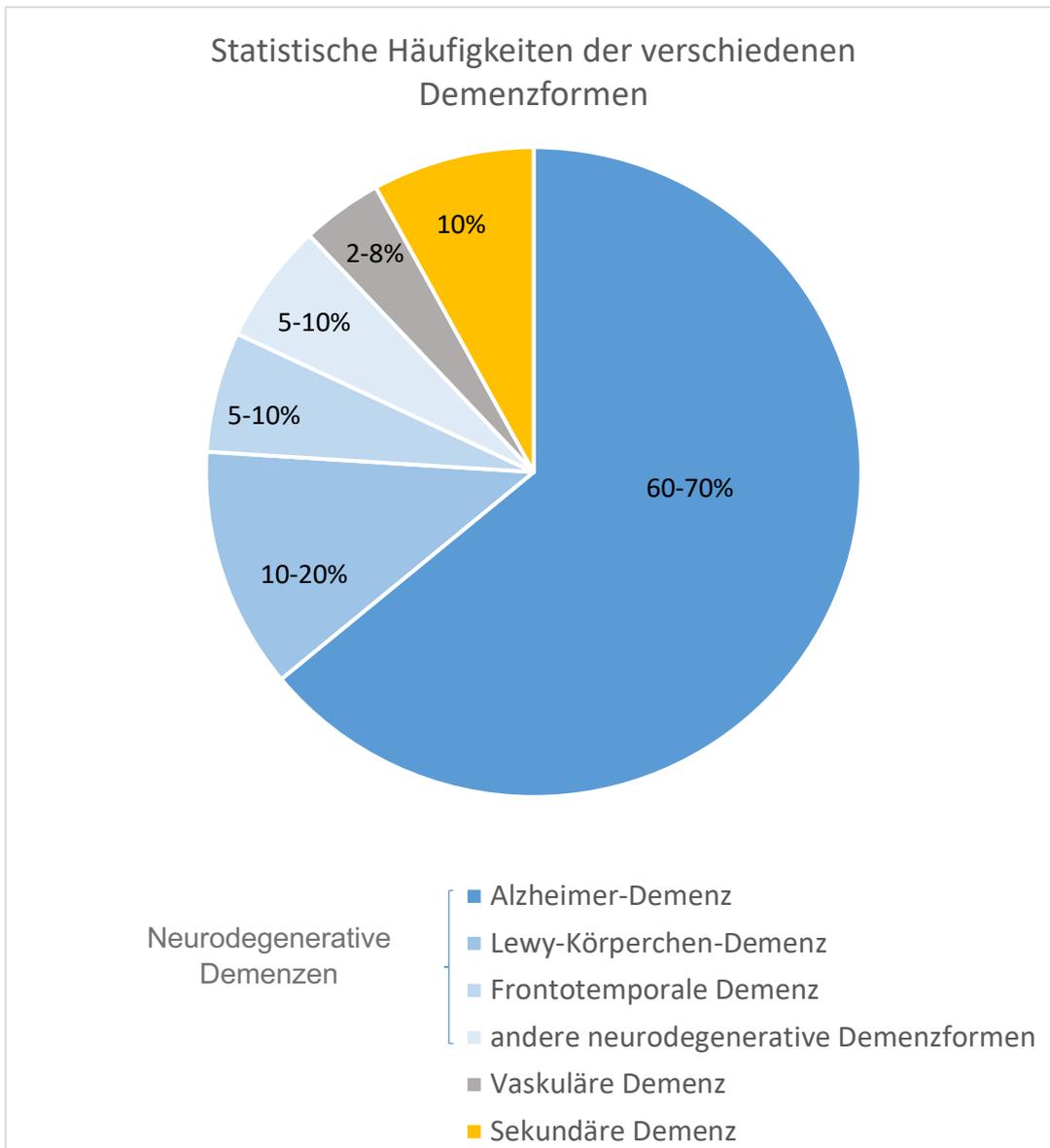


Abbildung 3: Statistische Häufigkeiten der Demenzerkrankungen (eigene Darstellung modifiziert nach: Alzheimer und Demenzen ISBN: 978-3-8304-3983-7, Seite 13, Prof. Dr. Sabine Engel, Trias Verlag 2012)

Gekennzeichnet sind alle Erkrankungen des demenziellen Formenkreises durch eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten mit Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens, zunächst unabhängig von der Genese der Symptomatik (Livingston et al. 2017). Hierbei machen sich die jeweiligen Demenzformen in unterschiedlichen Bereichen besonders stark bemerkbar; so wirkt sich beispielsweise eine AD sehr stark auf das Gedächtnis aus, die Exekutivfunktionen werden erst im späteren Krankheitsverlauf beeinträchtigt. Eine frontotemporale Demenz im Vergleich führt

häufig initial zu enthemmtem Verhalten, bevor das Gedächtnis betroffen ist (Mathias und Burke 2009; McKeith und Cummings 2005).

Die Demenz ist generell eine Erkrankung des hohen Lebensalters. Die Prävalenz bei Personen älter als 85 Jahre liegt in der westlichen Welt zwischen 24 % und 33 % und so gewinnt sie aufgrund der bereits erwähnten demographischen Entwicklungen zunehmend an Bedeutung (Ferri et al. 2005). In Deutschland leben aktuell laut einer Studie, die auf Stichprobendaten von Versicherten der Gesetzlichen Krankenkassen beruht, ca. 1,5 Millionen Menschen mit mittelschwerer bis schwerer Demenz (Doblhammer und Barth 2018; Jessen 2018).

Ein Anstieg der Demenzerkrankungen ist auf der gesamten Welt zu verzeichnen. Es bestehen jedoch Unterschiede zwischen Entwicklungs- und Industrieländern, auch im Hinblick auf die Ätiologie der Erkrankung. So wird beispielsweise erwartet, dass die Zahl der Demenzkranken innerhalb der nächsten Jahrzehnte in den Entwicklungsländern drei- bis viermal mehr ansteigt als in den Industrieländern (Ferri et al. 2005).

Zum einen ist dies auf ein besseres Risikomanagement bezüglich vaskulärer Risikofaktoren und somit auf einen sinkenden Anteil insbesondere vaskulärer Demenzen in Industrieländern zurückzuführen. Zum anderen ist zwar die Prävalenz von Demenzen in den Industrieländern hoch, jedoch steigt in den Entwicklungsländern die Lebenserwartung in größerem Maße und damit auch die Inzidenz insbesondere der AD als der häufigsten Demenzform (Rizzi et al. 2014).

Generell sind Aussagen über die globale Prävalenz von Demenz jedoch schwierig zu treffen, denn es ist davon auszugehen, dass in vielen Entwicklungsländern die Dunkelziffer hoch ist (Prince et al. 2013). Insgesamt wird aber erwartet, dass sich die Zahl von weltweit 35,6 Millionen Demenzerkrankten im Jahre 2010 alle 20 Jahre verdoppelt und so bis zum Jahre 2050 auf bis zu 115 Millionen ansteigt (Prince et al. 2013).

Aufgrund dieser erwarteten Prävalenzentwicklung erklärte die G8 im Jahre 2013 die Erforschung einer Therapie für Demenz bis 2025 zu einer der führenden Prioritäten im Gesundheitswesen (Scheltens et al. 2016).

1.3. Alzheimer-Demenz

1.3.1. Überblick

Die AD ist wie bereits erwähnt für den Großteil der Demenz-Erkrankungen verantwortlich und steht somit im besonderen Fokus der Forschung. Erstmals beschrieben wurde sie 1906 in einem Vortrag von Alois Alzheimer bei einer Tübinger Tagung von Nervenärzten, 1907 wurde Alzheimers Schrift über seine Patientin Auguste Deter publiziert (Maurer et al. 1997). Weltweit waren bereits im Jahre 2006 mehr als 15 Millionen Menschen von dieser Erkrankung betroffen (Blennow et al. 2006).

Die Ursache der Erkrankung ist bislang bis auf vereinzelte genetische Formen unbekannt. Für die sporadische Form sind verschiedene Risikofaktoren bekannt, beispielweise eine bestimmte Variante des Apolipoproteins E4 (Apostolova et al. 2018).

Die Erkrankung verläuft progredient und tritt in der Mehrzahl der Fälle erst im höheren Lebensalter auf, was auch die zunehmende Inzidenz aufgrund der steigenden Lebenserwartung erklärt. Allerdings gibt es auch Formen mit frühem Beginn; so treten circa 4-6% der Krankheitsfälle vor dem 65. Lebensjahr auf (Mendez 2017; Zhu et al. 2015). Gekennzeichnet ist die Erkrankung in erster Linie durch eine Störung des Gedächtnisses, insbesondere des Neugedächtnisses, wohingegen das Langzeitgedächtnis oft lange Zeit erhalten bleibt (Atri 2019). Typisch für die Erkrankung sind allerdings auch andere neuropsychiatrische Symptome, die nicht das Gedächtnis betreffen sowie affektive Symptome, was auch in der Therapie berücksichtigt werden muss (Jost und Grossberg 1996). Von der vaskulären Demenz unterscheidet sich die Symptomatik insbesondere dadurch, dass bei der AD eher das Gedächtnis als die Aufmerksamkeit betroffen ist (McKeith und Cummings 2005). Bei der vaskulären Demenz sind die Symptome im Vergleich zu den neurodegenerativen Demenzformen insgesamt deutlich variabler, da sie durch die Lokalisation der Infarkte mitbedingt sind. Häufig ist bei der vaskulären Demenz außerdem ein zeitlicher Zusammenhang zu einem ischämischen Ereignis zu eruieren (Micieli 2006).

Histologisches Korrelat der Alzheimer-Erkrankung sind extrazelluläre Aβ-Plaques und intrazelluläre Konglomerate aus Tau-Protein. Weiterhin kommt es durch das Amyloid zu Angiopathien der zerebralen Gefäße (Hacke und Poeck 2011; Querfurth und LaFerla 2010; Thal et al. 2015).

Im Folgenden soll kurz auf die Diagnose- und Therapiegrundlagen der Erkrankung eingegangen werden.

1.3.2. Diagnostik

Bis hin zur Diagnose „Demenz“ beziehungsweise bis zur Erkenntnis, dass tatsächlich eine Erkrankung vorliegt, ist es für Patienten und Angehörige oft ein langer Weg. Anfänglich werden die Ausfallerscheinungen häufig auf den normalen Alterungsprozess zurückgeführt; die Patienten kaschieren ihre Defizite und vertrauen ihre Sorgen niemandem an (Livingston et al. 2017). Hinzu kommt sicherlich die Tatsache, dass es bis zum heutigen Zeitpunkt auch nach der definitiven Diagnosestellung je nach Ätiologie der Demenzerkrankung unter Umständen nur sehr eingeschränkte therapeutische Möglichkeiten gibt (Cooper et al. 2013). Bei circa 4% der Patient besteht jedoch eine reversible Ursache der Demenz (Hejl et al. 2002) und insbesondere bei nicht-vasculär oder nicht-degenerativ bedingten Demenzformen existieren durchaus Therapieoptionen, sodass unbedingt eine frühe Diagnosestellung angestrebt werden sollte (Day 2019). Weiterhin kann den Patienten sowie den Angehörigen umso mehr Unterstützung angeboten werden, je eher die Diagnose „Demenz“ feststeht (Geldmacher und Whitehouse 1997).

Aufgrund der schwerwiegenden naheliegenden Konsequenzen einer Demenz-Diagnose muss die Diagnostik sehr sorgfältig ablaufen; falsch-positive Befunde müssen unbedingt vermieden werden. Die Diagnostik sollte – wenn möglich – unter enger Einbeziehung der Angehörigen ablaufen (Feldman et al. 2008). Weiterhin ist eine Zusammenarbeit mit anderen Professionen sinnvoll, um den Betroffenen bei Bedarf Unterstützung im Alltag und bei der Krankheitsbewältigung anzubieten (Selwood et al. 2007).

Am Anfang jeder Diagnostik steht eine ausführliche Anamnese. Hierbei sind insbesondere die Vorerkrankungen, der Verlauf der Beschwerden, die Beeinträchtigung im Alltag und die Medikamentenanamnese wichtig. Weiterhin ist unbedingt ein psychopathologischer Befund anzufertigen (Atri 2019; Geldmacher und Whitehouse 1996). Bereits nach der Anamnese ist eventuell eine erste ätiologische Einschätzung möglich. Zur weiteren Diagnostik und zur quantitativen Einschätzung des Schweregrads der dementiellen Erkrankung werden neuropsychologisch etablierte Testungen wie beispielsweise der Mini-Mental-Status-Test (MMST) erhoben, der im Verlauf der

Arbeit noch näher erläutert wird (McKhann et al. 2011). Um eine nähere ätiologische Zuordnung zu ermöglichen, muss auf jeden Fall eine vollständige internistische und neurologische Untersuchung erfolgen (Feldman et al. 2008). Von besonderer Bedeutung ist auch die Labordiagnostik. Die Diagnosestellung einer Demenzerkrankung ist über eine laborchemische Testung nicht möglich, da keine speziellen Marker im Blut existieren, jedoch können hier insbesondere sekundäre Demenzen im Rahmen einer neurologischen oder internistischen Grunderkrankung mit eventuell reversiblen Ursachen detektiert werden (Health 2007). Dies ist lediglich durch eine klinische Untersuchung und eine ausführliche Anamnese mit neuropsychologischer Testung laut Metaanalysen nicht möglich (Clarfield 2003).

Weiterhin sollte eine Liquordiagnostik erfolgen, auch sie dient – wie die Labordiagnostik – einerseits dem Ausschluss sekundärer Demenzursachen, andererseits können verschiedene Marker bestimmt werden, die mit Demenzerkrankungen assoziiert sind, sodass die klinisch gestellte Diagnose gestützt werden kann (Deuschl et al. 2015; Simonsen et al. 2017). Hierzu gehören Gesamt- (T-) und Phospho-(P-)Tau sowie β -Amyloid-1-42 (Sunderland et al. 2003).

Alle drei sind – wie bereits erwähnt – relevant in der Pathogenese der AD (Querfurth und LaFerla 2010). Die Kombination aus erhöhtem Tau-Protein sowie erhöhtem Phospho-Tau im Liquor und einem erniedrigten β -Amyloid-Spiegel konnte mit hoher Sensitivität und Spezifität Patienten mit AD von einer gesunden Kontrollgruppe unterscheiden. Mithilfe von Phospho-Tau und β -Amyloid war auch eine Unterscheidung zwischen der AD und anderen Demenzformen möglich (Engelborghs et al. 2008). Es konnte gezeigt werden, dass Phospho-Tau im Vergleich zu anderen Demenzformen lediglich bei der AD erhöht war, sodass die Liquordiagnostik der ätiologischen Abgrenzung dienen kann (Blennow und Vanmechelen 2003).

Eine zusätzliche bildgebende Diagnostik sollte bei Verdacht auf eine Demenzerkrankung erfolgen, auch wenn dies aktuell noch nicht Eingang in alle Leitlinien gefunden hat (Deuschl et al. 2015).

Wie einige bereits erwähnte Schritte des therapeutischen Algorithmus dient die Bildgebung vor allem dem Ausschluss potentiell reversibler Ursachen für die dementielle Entwicklung wie Subduralhämatome oder ein Normaldruck-Hydrozephalus (Day 2019; Geldmacher und Whitehouse 1997). In einer Metaanalyse verschiedener

Studien konnte herausgefunden werden, dass es kaum möglich ist, anhand bestimmter Kriterien vorauszusagen, bei welchen Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit eine reversible Demenzursache vorliegt und somit eine Bildgebung indiziert wäre (Gifford et al. 2000). Aus diesem Grund hat die Empfehlung zur Durchführung eines cMRTs doch in die meisten Leitlinien Einzug gehalten. Alternativ kann bei Kontraindikationen auch eine Computertomographie des Kopfes durchgeführt werden (National Institute for Health and Care Excellence, 2018).

Verschiedene Demenztypen sind in der zerebralen Bildgebung assoziiert mit Veränderungen in bestimmten Gehirnregionen. Insbesondere die AD liefert häufig bei verschiedenen Patienten ähnliche bildmorphologische Korrelate (Krueger et al. 2010). Hierzu gehört insbesondere ein Substanzverlust im Bereich des Hippocampus, des Gyrus parahippocampalis und im Bereich des posterioren tempoparietalen Kortex (Atri 2019). Da es hier aber deutliche Überschneidungen insbesondere mit der frontotemporalen Demenz gibt, kann eine Diagnose nicht alleine durch eine MRT-Untersuchung gestellt werden; diese kann nur ergänzend erfolgen (Rabinovici et al. 2007). Hingegen kann die Unterscheidung zwischen einer dementiellen Entwicklung aufgrund einer degenerativen Erkrankung und einer Vaskulitis aufgrund von typischen Vaskulitis-bedingten Läsionen in der Bildgebung vereinfacht werden, wodurch eine schnelle Diagnosestellung und spezifischere Therapie ermöglicht werden kann (Mathias und Burke 2009). Des Weiteren existieren noch verschiedene nuklearmedizinische Methoden wie das Amyloid-PET, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll. Auch sie dienen den differenzialdiagnostischen Überlegungen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Demenzdiagnose nur auf Grundlage einer ausführlichen Anamnese und Untersuchung in Kombination mit zahlreichen laborchemischen und apparativen Verfahren gestellt werden kann. Eine definitive ätiologische Eingrenzung der Demenzerkrankung ist nicht in jedem Fall möglich.

1.3.3. Therapiegrundlagen

Im Frühjahr 2021 existiert noch keine kurative Therapie der degenerativen Demenzerkrankungen, die eingesetzten Medikamente zeigen oft nur einen geringen klinischen Nutzen (O'Brien et al. 2011). Es ist möglich, die Symptome zu behandeln, jedoch nicht die Grunderkrankung. (Salomone et al. 2012). Anders verhält es sich selbstverständlich

bei dem geringen Prozentsatz der Demenzerkrankungen mit potentiell reversibler Ursache, also den bereits erwähnten sekundären Demenzen. Der Fokus der vorliegenden Arbeit soll jedoch auf der AD liegen.

Da je nach Schwere der Symptomatik verschiedene Medikamente zugelassen sind und um den Therapieeffekt beurteilen zu können, sollte vor Therapiebeginn eine Einstufung des Schweregrads der dementiellen Entwicklung vorgenommen werden (European medicines agency, 2008; Thomas und Grossberg 2009). Der am häufigsten hierfür eingesetzte Test ist der MMST, auf den im Abschnitt Methoden noch genauer eingegangen wird. Je nach der Summe der im Test erzielten Punkte wird die Demenz in eine leichte, eine moderate und eine schwere Form unterteilt. Anwendung findet die Testung häufig bei der Verdachtsdiagnose einer Demenzerkrankung (Deuschl et al. 2015; National Institute for und Care 2018).

Die tatsächliche Therapie fußt auf mehreren Säulen. Einerseits soll im Fall der AD mit einer spezifischen Medikation der Abbau der kognitiven Leistungsfähigkeit verlangsamt werden. Hierfür ist jedoch eine frühzeitige Diagnosestellung essentiell (Briggs et al. 2016). Generell gilt es immer zu berücksichtigen, dass die Patienten aufgrund ihres hohen Lebensalters häufig bereits viele Medikamente einnehmen. Deshalb sollte stets auf Wechselwirkungen geachtet und sedierende Medikation - insofern möglich - pausiert werden (Atri 2019).

Eingesetzt werden bei leichten bis mittelschweren Demenzformen Acetylcholinesterase-Hemmer, bei schwereren Formen NMDA-Antagonisten (Briggs et al. 2016). Von beiden Medikamenten erhofft man sich durch eine Modifikation der Neurotransmission und eine positive Beeinflussung von Alzheimer-assoziierten Symptomen wie Unruhe und Verstimmungszuständen, dass die Patienten im Alltag besser zurechtkommen. Der Krankheitsprogress kann dadurch allerdings nur verlangsamt, nicht aufgehalten werden (Birks 2006).

Eine weitere Säule der Therapie stellen insbesondere auch nicht pharmakologische Therapiemöglichkeiten dar. Dazu gehören verschiedene kognitive Verfahren, die zum Teil auch durch die Angehörigen durchgeführt werden können, aber auch ein großes Spektrum an künstlerischer Aktivität, Ergotherapie und Musiktherapie (Baird und Thompson 2018; Hull und Voigt-Radloff 2008). Förderlich ist in vielen Fällen auch eine an die Leistungsfähigkeit angepasste körperliche Aktivität (Hacke und Poeck 2011). Weiterhin kann eine Psychotherapie von Nutzen sein, insbesondere auch für die

neuropsychiatrischen Symptome, so kann der Einsatz von bei Demenz nur mit Vorsicht einzusetzenden Antipsychotika vermieden werden (Atri 2019; O'Brien et al. 2011). Hierbei sollte im Idealfall auch den nächsten Angehörigen psychologische Unterstützung ermöglicht werden, da diese häufig stark belastet sind (Selwood et al. 2007).

Sicher ist es bei dieser Art der Therapie ebenso wichtig wie bei der pharmakologischen Therapie, das Konzept individuell an den Patienten anzupassen, eine pauschale Wirksamkeit ist für keine der Methoden gegeben (Livingston et al. 2017).

1.3.4. Notwendigkeit einer Früherkennungsmethode

Immer wieder wird über die Sinnhaftigkeit eines Screenings für Demenzerkrankungen diskutiert, also die Testung von beschwerdefreien Personen auf das Vorliegen einer Erkrankung (Le Couteur et al. 2013). Generell sollte die Diagnose einer Demenz möglichst früh gestellt werden, damit betroffene Personen entsprechende Unterstützung erhalten – wie im Punkt 1.3.3 dargelegt (Livingston et al. 2017). Mithilfe einer geeigneten Früherkennungsmethode könnten erkrankte Personen gegebenenfalls noch vor Auftreten von Symptomen behandelt werden, um das Ausbrechen der Demenz hinauszuzögern oder den Verlauf abzuschwächen (DeKosky und Marek 2003; Dubois et al. 2016). Es herrscht Einigkeit darüber, dass ein solches Screening bei Vorhandensein entsprechender therapeutischer Möglichkeiten durchaus sinnvoll wäre. Jedoch kann aktuell aufgrund der wie dargelegt eingeschränkten Therapiemöglichkeiten – anders als im Fall klinischer Studien – keine Empfehlung für eine solche generelle Screening-Untersuchung für Demenzerkrankungen gegeben werden (Shenkin et al. 2014).

Wie unter Diagnostik beschrieben, gibt es keinen Test, der für sich betrachtet die Diagnose einer Demenz sichert. Nur die Zusammenschau aus Anamnese, kognitiver Testung, klinischer Untersuchung sowie Labor- und Liquordiagnostik macht es möglich, beispielsweise eine AD mit hoher Verlässlichkeit zu diagnostizieren (Dubois et al. 2016). Diese aufwändige Testung eignet sich selbstverständlich nicht als Screening- oder Früherkennungsmethode, sodass in den Leitlinien keine Empfehlung gegeben werden kann (Deuschl et al. 2015).

Es mangelt also an einer Methode, die einfach durchzuführen ist, keine große Belastung für den Patienten darstellt und eine hohe prädiktive Wertigkeit hat (Khan und Alkon 2015). Weiterhin muss die Methode schon vor Auftreten von Symptomen

pathologische Werte liefern, sodass eine Therapie eingeleitet werden kann. Eine entsprechende Screeningmethode würde unter Umständen sogar dazu führen, die Entwicklung neuroprotektiver Medikamente für die frühen Krankheitsphasen voranzutreiben (DeKosky und Marek 2003). Bisher existiert keine derartige apparative Methode, eine Möglichkeit könnte aber die Messung der VSEP bieten, die im Folgenden näher erläutert wird.

1.4. Evozierte Potentiale und der Nervus vagus

1.4.1. Die Messung von evozierten Potentialen in der Medizin

Die Messung somatosensibel-evozierter Potentiale (SEP) ist bereits seit langem eine erprobte Untersuchungsmethode in der Neurologie bzw. in der Medizin insgesamt und wurde erstmals 1947 beschrieben (Dawson 1947). Es bietet sich durch die SEPs die Möglichkeit, ohne invasive Maßnahmen durch die Aufzeichnung kortikaler Reizantworten Rückschlüsse auf die Impulsgenerierung und Weiterleitung im peripheren und zentralen Nervensystem zu ziehen (Muzyka und Estephan 2019).

Häufig angewandt wird diese Untersuchungsmethode beispielsweise im Bereich der Extremitäten zur Diagnostik demyelinisierender Erkrankungen, wobei die Ableitung der Potentiale dann jeweils über dem Kortextbereich erfolgt, der der stimulierten Region zuzuordnen ist (Devic et al. 2016; Stöhr et al. 1996).

In vielfachen Studien sind bereits evozierte Potentiale bei Patienten mit AD und Mild-Cognitive-Impairment (MCI) in der Hoffnung untersucht worden, dass auf diese Weise Erkrankungen in Zukunft in der präklinischen Phase entdeckt werden können (Dubois et al. 2016). Bisher ergaben jedoch weder die Untersuchungen von akustisch noch von visuell evozierten Potentialen bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eindeutige Ergebnisse, die diese Untersuchungen als mögliche Früherkennungsmethode für AD oder MCI qualifizieren würden (Gao et al. 2015; Irimajiri et al. 2005; Tachibana et al. 1996). Dennoch ist die Messung evozierter Potentiale aufgrund der vergleichsweise einfachen Durchführbarkeit eine Untersuchung mit vielen potentiellen Einsatzgebieten im Bereich von Neurologie und Psychiatrie, sodass weitere Forschung vielversprechend ist (Muzyka und Estephan 2019).

1.4.2. Der Vagus-Nerv und seine therapeutische Stimulation

Der N. vagus ist der zehnte Hirnnerv und versorgt als Nerv mit verschiedensten Leitungsqualitäten ein weitaus größeres Gebiet als die übrigen Hirnnerven (Schünke et al. 2018; Yuan und Silberstein 2016). Man unterteilt ihn in vier Abschnitte, da er im Bereich von Kopf, Hals, Brust und Bauch unterschiedliche Funktionen hat. Unter anderem ist der N. vagus der Nerv mit dem größten Anteil am Parasympathikus und ist somit von immenser Bedeutung für das vegetative Nervensystem. Neben speziell viszeroafferenten Fasern zu Larynx- und Pharynxmuskulatur sowie allgemein viszeroafferenten Fasern für Pharynx- und Larynxschleimhaut besitzt der N. vagus unter anderem noch einen Hautast, den Ramus auricularis n. vagi, der den äußeren Gehörgang und ein kleines Hautareal hinter dem Ohr versorgt (Trepel 2017; Yuan und Silberstein 2016).

Die Fasern des N. vagus enden teilweise im Nucleus tractus solitarii wodurch er Anschluss an den Locus coeruleus sowie andere kortikale und subkortikale Strukturen findet, die im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen beeinträchtigt sind (George et al. 2000). Bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen scheint eine Affektion des N. vagus ebenfalls von Bedeutung zu sein (Parvizi et al. 2001).

Die geschilderten neuronalen Verschaltungen werden in der Psychiatrie und Neurologie bereits seit längerem im Rahmen der sogenannten Vagusstimulation insbesondere im Bereich der Therapie von schweren Depressionen aber auch in der antikonvulsiven Therapie genutzt (Cimpianu et al. 2017). Zunächst wurden hierfür Sonden implantiert, um den zervikalen Ast des N. vagus zu stimulieren (George et al. 2000). Seit dem Jahr 2000 existieren allerdings auch Ansätze, den N. vagus völlig ohne invasive Maßnahmen über den oben erwähnten Hautast zu stimulieren (Ventureyra 2000). Die peripheren sensiblen Fasern verlaufen vom R. auricularis zunächst zu pseudounipolaren Ganglienzellen im Ganglion superius und von hier zum Nucleus spinalis n. trigemini im Bereich der Medulla oblongata (Trepel 2017).

1.4.3. Vagus-evozierte Potentiale und die Alzheimer-Erkrankung

Wie bereits unter Kapitel *1.4.2.* erwähnt ist der N. vagus ein Hirnnerv mit diversen Funktionen und Anschluss an viele subkortikale und kortikale Bereiche des Gehirns. Weiterhin ist durch vorhergehende Studien und Autopsien von an AD erkrankten Verstorbenen bekannt (Parvizi et al. 2001), dass es im Verlauf der Erkrankung zu

einer Degeneration u. a. von Vaguskernen im Hirnstamm kommt. Es ist davon auszugehen, dass diese Prozesse teilweise schon in einer Phase der Krankheit einsetzen, in der der Patient noch keinerlei Symptome bemerkt (Rub et al. 2001).

Im Zuge der krankheitsbedingten Degeneration des 10. Hirnnerven ist auf elektrophysiologischer Ebene auch eine Veränderung von Latenzen und Amplituden in abgeleiteten Fernfeldpotentialen zu erwarten, sodass begonnen wurde, die erprobte Methode der somatosensibel evozierten Potentiale auf den N. vagus zu übertragen.

Hierfür macht man sich den bereits erläuterten R. auricularis zu Nutze. Dieser Nervenast scheint für die durchgeführten Messungen sehr gut geeignet, denn es gibt Befunde, die dafür sprechen, dass er über die nicht invasive Messung der kortikalen Potentiale bei seiner Reizung Rückschlüsse auf die Strukturen zulässt, vermittels derer dieser Reiz nach kortikal weitergeleitet wird (Fallgatter et al. 2003).

Seit den ersten Versuchen zur VSEP-Messung im Jahre 2003 sind verschiedenste Versuchsreihen diesbezüglich erfolgt. Hierbei wurden Patienten mit diversen neurodegenerativen und auch psychiatrischen Erkrankungen im Vergleich mit unterschiedlich großen Kontrollgruppen untersucht. Eine zentrale Fragestellung stellte hierbei die potentielle Anwendung der VSEP für AD-Patienten dar (Metzger et al. 2012; Polak et al. 2007), andere Studien haben sich aber auch explizit die Untersuchung der VSEP bei Patienten mit Multipler Sklerose (Polak et al. 2013) oder die Vagusnervstimulation bei Morbus Parkinson zum Ziel gesetzt (Weise et al. 2015).

Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit über diese Studien zeigt einige Probleme der VSEP-Messungen bzw. der bisher diesbezüglich erfolgten Untersuchungen auf (Leon-Ariza et al. 2021). Kritikpunkte hierbei sind unter anderem die Heterogenität der Patienten sowie die unzureichende Spezifität und Sensitivität bei der Unterscheidung von Alzheimer-Patienten und gesunden Kontrollen mittels VSEP-Messung. Insbesondere wird hier außerdem die neuronale Entstehung der VSEP angezweifelt und in Frage gestellt, ob es sich bei den VSEP überhaupt um evozierte Potentiale handelt (Leon-Ariza et al. 2021).

Es ist aber weiterhin unbestritten, dass eine nicht invasive und einfach durchzuführende Früherkennungsmethode großes Potential bietet, weshalb trotz der oben erwähnten Kritikpunkte weitere Untersuchungen diesbezüglich gerechtfertigt er-

scheinen. Bei den Betroffenen könnte dann sehr viel früher eine neuroprotektive Medikation eingeleitet werden, was ein Fortschreiten der Krankheit verhindern oder zumindest verlangsamen könnte.

Deshalb hat sich die vorliegende Versuchsreihe zur Fragestellung gesetzt, die Eignung der VSEP als Früherkennungsmethode zu evaluieren und auch insbesondere noch einmal die Genese der Potentiale zu untersuchen, nachdem dies in der Literatur kontrovers diskutiert wird.

Im Folgenden werden zunächst die zugrundeliegenden Forschungsfragen sowie Hypothesen der Arbeit dargestellt.

1.5. Forschungsfragen und Hypothesen

1.5.1. Forschungsfrage und Haupthypothese bezüglich der Reproduzierbarkeit der VSEP

Sind die VSEP bei zwei Messungen in einem zeitlichen Abstand von mindestens 6 Monaten reproduzierbar?

Hypothese 1: Der Verlauf und die zeitlichen Latenzen der evozierten Potentiale des N. vagus sind reproduzierbar und es kommt somit bei einem Probanden bei einer zweiten Messung nach sechs Monaten lediglich zu statistisch nicht signifikanten Abweichungen.

In explorativen Untersuchungen sollen darüber hinaus bei einem Teil der Probanden jeweils die folgenden Fragen untersucht werden:

1.5.2. Explorative Forschungsfragen und weitere Hypothesen der Arbeit

Explorative Forschungsfrage 1: Entstehen die Potentiale physiologisch durch Erregung neuronaler Strukturen? Hierbei ging es insbesondere um die Frage, ob sich ein Experiment an einem Probanden von Fallgatter und Kollegen aus dem Jahr 2006 (siehe 2.2.1) an einer größeren Gruppe von Probanden bestätigen lassen würde.

Hypothese 2 zum Entstehungsort der evozierten Potentiale: Das Experiment von Fallgatter et al. (2006) lässt sich an einer größeren Gruppe von Probanden reproduzieren. Es spricht dafür, dass die VSEP physiologisch durch Erregung neuronaler Strukturen und nicht etwa durch direkte Feldeinwirkung der elektrischen Stimulation auf die Ableitelektroden selbst entstehen, da die Applikation eines Lokalanästhetikums am Stimulationsort ihre Latenzen signifikant verzögert bzw. ihre Amplituden vermindert.

Explorative Forschungsfrage 2: Entstehen die Potentiale prä- oder postsynaptisch?

Hypothese 3 zur Entstehung der Potentiale: Das Potential entsteht aufgrund seines charakteristischen Kurvenverlaufs und der Veränderungen von Latenzen/Amplituden nach Doppelstimulation postsynaptisch.

Explorative Forschungsfrage 3: Verändern sich die Potentiale durch Anpassung der Frequenzfilter oder Umpolen der Kabel?

Hypothese 4 zu veränderten Stimulationsbedingungen: Die Stimulationsbedingungen der VSEP bedürfen aktuell keiner weiteren Anpassung, da es durch Anpassungen der Frequenzfilter oder Umpolen der Kabel nicht zu einer statistisch signifikanten Veränderung der Latenzen kommt und auch nicht weniger Messartefakte entstehen.

2. Material und Methoden

2.1. Ablauf und Probanden

Im Rahmen des Projektes wurden 30 Probanden im zeitlichen Abstand von mindestens sechs Monaten zweimal in die Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg zu einer diagnostischen Vagusnervstimulation eingeladen. Bei den Probanden handelte es sich um 30 Versuchspersonen im Alter von 20-54 Jahren, 16 Probanden waren männlich, 14 weiblich. Ausschlusskriterien waren eine Tinnitsuserkrankung und schwerwiegende Herzrhythmusstörungen.

In Einklang mit der Deklaration von Helsinki erfolgte vor Beginn der Testungen eine ausführliche schriftliche und mündliche Aufklärung (World Medical 2013). Hierbei erhielten die Probanden Informationen über Ziele und Ablauf der Studie sowie das weitere Verfahren mit den Untersuchungsdaten und auch die potentiellen Risiken der Untersuchung wurden erläutert. Nach dieser Aufklärung hat jeder Proband schriftlich sein Einverständnis zur Untersuchung und Speicherung der Untersuchungsdaten gegeben und somit auch bestätigt, ausreichende Informationen über das Procedere erhalten zu haben. Weiterhin erfolgte hiermit auch die Einverständniserklärung zum Studienprotokoll (Aktenzeichen 58/II), das vom Ethikkomitee der Universität genehmigt wurde.

Vor und nach der Messung wurden jeweils Blutdruck und Puls gemessen, um die Verträglichkeit der Untersuchung zu evaluieren. Die Pulsmessung erfolgte manuell, hierfür wurden die Schläge im Bereich der Arteria radialis mit Zeige- und Mittelfinger für 30 Sekunden getastet und der Wert mit zwei multipliziert. Die Blutdruckmessung wurde nach der Riva-Rocci-Methode durchgeführt. Eine Blutdruckmanschette wurde am Oberarm unter gleichzeitigem Tasten des Pulses über der Arteria radialis aufgepumpt und zwar soweit, bis der Puls nicht mehr tastbar war. Nun wurde der Druck aus der Manschette abgelassen und simultan ein Stethoskop in die Ellenbeuge gelegt. Der Wert, den das Blutdruckmessgerät anzeigt, sobald unter Ablassen der Luft Blutströmungsgeräusche zu hören sind, markiert den systolischen Blutdruck in mmHg, der Wert, an dem das Strömungsgeräusch nicht mehr zu hören ist, den diastolischen Blutdruck.

Weiterhin wurden verschiedene neuropsychologische Tests durchgeführt, um eine bereits bestehende dementielle Erkrankung der Probanden auszuschließen und sowohl potentiell positive als auch negative Auswirkungen der diagnostischen Vagusnervstimulation auf die kognitiven Fähigkeiten zu untersuchen, diese Testungen werden im Verlauf noch genauer erläutert.

Der zeitliche Aufwand belief sich pro Termin auf circa zwei Stunden, sodass der Zeitaufwand pro Proband insgesamt ungefähr vier Stunden betrug. Bei der Erstvorstellung war von jedem Projektteilnehmer ein Anamnese-Fragebogen auszufüllen. Hierbei erfolgte eine Eigenanamnese zu physischen und psychischen Vorerkrankungen sowie Voroperationen, außerdem eine Familienanamnese insbesondere im Hinblick auf dementielle Erkrankungen.

Nach Messung der Vitalparameter und Abschluss der psychologischen Testung (s.u.) begann die eigentliche Messung. Verwendet wurde hierbei ein Gerät der Marke „Medelec Synergy“. Für die Messung selbst wurden den Probanden zunächst neun EEG-Elektroden angelegt. Im Vorfeld erfolgte eine Vermessung des Schädels nach dem 10-20-System, wobei aufgrund der bisherigen Studienlage zu den VSEP die Elektrodenpositionen Fz, F3, F4, C3, C4, T3, T4, O1, O2 zur Anwendung kamen (Fallgatter et al. 2003; Polak et al. 2009). Die Befestigung der Elektroden erfolgte mit Ten20™ conductive paste. Hierfür wurde die Haut vorher mit abrasiver Reinigungspaste (Nu-Prep™ Skin PrepGel) vorbereitet, um Impedanzen unter 8 kOhm sicherzustellen. Anschließend legte sich der Patient auf eine Liege, der Raum wurde abgedunkelt, um die auf den Probanden einwirkenden äußeren Einflüsse zu minimieren. Nach einem erfolgreichen Impedanztest der Elektroden wurde der Tragus der Testperson mit alkoholischem Desinfektionsmittel desinfiziert, um optimale Messbedingungen zu schaffen. Anschließend wurde die Stimulationselektrode mit doppelseitigem Klebestreifen auf die Wange des Probanden angebracht. Die Elektrode besteht aus einem 1 cm² großen, mit Kupfer verkleideten Epoxidharz-Hartpapier mit zwei Kupferdrähten (circa 10 cm lang, Durchmesser 0,05 mm). Die Stimulationselektrode wurde explizit zur Durchführung der Versuche hergestellt. An der Ober- und Unterseite des Tragus wurde jeweils eine sehr kleine Menge Elektrodenpaste aufgetragen, wobei ein Abstand von 5 mm eingehalten werden musste. Mithilfe der Elektrodenpaste wurden dann die Kupferdrähte am Tragus befestigt, die beiden Drähte durften sich dabei nicht

berühren. Begonnen wurde immer am rechten Ohr, am EEG erfolgt dementsprechend auch die Messung der rechtsseitigen Elektroden.

Wenn der Proband sich bereit für die Untersuchung fühlte, konnte die Messung gestartet werden. Angelehnt an vorherige Testreihen wurde das Gerät auf 8,1 mA Intensität eingestellt. Es folgten zwei Messdurchgänge mit jeweils 100 Rechteckimpulsen mit einer Dauer von 0,1 ms, zwischen den Impulsen lagen jeweils 2 s (Fallgatter et al. 2003). Abhängig von der Anzahl der Artefakte, die hierbei gemessen wurden, dauerte ein Durchgang mit 100 Impulsen bis zu vier Minuten. Die Hoch- und Tiefpassfilter des Geräts waren hierbei auf 0,1 Hz und 1 kHz eingestellt. Während der Impulsabgabe wurden die evozierten Potentiale bipolar abgeleitet. Es sollte nur in Ausnahmefällen gesprochen werden und der Proband war aufgefordert, möglichst still zu liegen. Die Messung wurde dann in derselben Art und Weise am linken Ohr wiederholt. Bis zu diesem Punkt verlief die Messung bei jedem Probanden und an beiden Messterminen identisch.

Nach dieser bereits erprobten Vagusnervstimulation und Potentialableitung (Fallgatter et al. 2003; Polak et al. 2009), die an beiden Terminen unter der Fragestellung der Reproduzierbarkeit durchgeführt wurde, erfolgte bei jedem Probanden eine zusätzliche Messung mit geänderten Messbedingungen, um zu untersuchen, ob die Potentiale tatsächlich physiologisch entstehen und ob die Methode noch weiter optimiert werden könnte. Jede Zusatzmessung wurde bei 5-10 Probanden durchgeführt - ausgenommen die Testmessung mit der Ballelektrode - wobei die Zuteilung randomisiert erfolgte. Bei beiden Messterminen erfolgte eine unterschiedliche Zusatzmessung. Die verschiedenen Zusatzmessungen und ihre Intentionen werden im Folgenden noch näher erläutert. Die Zuteilung der Messmethoden für die Probanden wird in Tabelle 1 dargestellt.

Nach erneuter Messung der Vitalparameter und einer Evaluation der kognitiven und exekutiven Fähigkeiten mithilfe des Trail-Making-Tests (siehe 2.3.2.) war der Vorstellungstermin beendet.

Tabelle 1: Zuteilung der Probanden zu den Messmethoden

Proband	zusätzliche Messmethode Test A	zusätzliche Messmethode Test B
1	Lokalanästhetikum	Umpolen der Kabel nach 50 Schlägen
2	Lokalanästhetikum	Umpolen der Kabel nach 50 Schlägen
3	Lokalanästhetikum	Umpolen der Kabel nach 50 Schlägen
4	Lokalanästhetikum	Umpolen der Kabel nach 50 Schlägen
5	Lokalanästhetikum	Umpolen der Kabel nach 50 Schlägen
6	Lokalanästhetikum	Untere Frequenz von 0,1 auf 3 Hz
7	Lokalanästhetikum	Untere Frequenz von 0,1 auf 3 Hz
8	Lokalanästhetikum	Untere Frequenz von 0,1 auf 3 Hz
9	Lokalanästhetikum	Untere Frequenz von 0,1 auf 3 Hz
10	Lokalanästhetikum	Untere Frequenz von 0,1 auf 3 Hz
11	Untere Frequenz von 0,1 auf 3 Hz	Obere Frequenz von 1 auf 3kHz
12	Untere Frequenz von 0,1 auf 3 Hz	Obere Frequenz von 1 auf 3kHz
13	Untere Frequenz von 0,1 auf 3 Hz	Obere Frequenz von 1 auf 3kHz
14	Untere Frequenz von 0,1 auf 3 Hz	Obere Frequenz von 1 auf 3kHz
15	Untere Frequenz von 0,1 auf 3 Hz	Obere Frequenz von 1 auf 3kHz
16	Obere Frequenz von 1 auf 3kHz	Untere Frequenz 3Hz, obere 3kHz
17	Obere Frequenz von 1 auf 3kHz	Untere Frequenz 3Hz, obere 3kHz
18	Obere Frequenz von 1 auf 3kHz	Untere Frequenz 3Hz, obere 3kHz
19	Obere Frequenz von 1 auf 3kHz	Untere Frequenz 3Hz, obere 3kHz
20	Obere Frequenz von 1 auf 3kHz	Untere Frequenz 3Hz, obere 3kHz
21	Untere Frequenz 3Hz, obere 3kHz	Doppelstimulationseinstellung
22	Untere Frequenz 3Hz, obere 3kHz	Doppelstimulationseinstellung
23	Untere Frequenz 3Hz, obere 3kHz	Doppelstimulationseinstellung
24	Untere Frequenz 3Hz, obere 3kHz	Doppelstimulationseinstellung
25	Untere Frequenz 3Hz, obere 3kHz	Doppelstimulationseinstellung
26	Testmessung mit einer Ballelektrode	Doppelstimulationseinstellung
27	Umpolen der Kabel nach 50 Schlägen	Doppelstimulationseinstellung
28	Umpolen der Kabel nach 50 Schlägen	Doppelstimulationseinstellung
29	Umpolen der Kabel nach 50 Schlägen	Doppelstimulationseinstellung
30	Umpolen der Kabel nach 50 Schlägen	Doppelstimulationseinstellung

2.2. Modifizierte Messungen

2.2.1. Messung mit Lokalanästhetikum

Voraussetzung für die Eignung der VSEP als Früherkennungsmethode für die AD ist unter anderem, dass die Potentiale tatsächlich in neuronalen Strukturen entstehen

und nicht etwa durch direkte Feldeinwirkung der elektrischen Stimulation auf die Ableitelektroden.

Fallgatter et al. führten 2006 Einzelfalluntersuchungen durch, bei der die VSEP bei Patienten mit verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen abgeleitet wurden. In diesem Zusammenhang wurde auch ein gesunder Proband nach Applikation von Lokalanästhetikum untersucht, um die neurogene Entstehung der abgeleiteten Potentiale zu überprüfen. Hierbei zeigt sich, dass sich die Amplitude der Potentiale nach Applikation von Lokalanästhetikum um 50% vermindert und sich die Latenzen um ca. 20% verlängern (Fallgatter et al. 2006). Diese Studie wurde jedoch nur an einem einzigen Probanden durchgeführt und soll nun durch die erneute Messung an 10 Probanden überprüft werden.

Um Hypothese 2 zu überprüfen, erfolgte bei zehn Probanden die Applikation von 1 ml Lokalanästhetikum (Xylocain-Gel 2 %) in den Bereich des Tragus mit einer erneuten Messung nach einer Einwirkzeit von 5-10 Minuten entsprechend dem vorherigen Experiment (Fallgatter et al. 2006). Trifft die Hypothese zu, dass die Potentiale neuronal generiert werden und keinem elektrischen Artefakt entsprechen, muss das Lokalanästhetikum nach ausreichender Einwirkzeit zu einer Verlängerung der Latenzen bzw. Verminderung der Amplituden führen.

Lokalanästhetika hemmen spannungsabhängige Natrium-Kanäle, sodass die Erregungsfortleitung stark verlangsamt ist. Die Fortleitung durch Knochen oder Muskeln wird durch Lokalanästhetikum kaum beeinträchtigt, die Wirkung des Medikaments beschränkt sich in geringen Dosen auf die neuronalen Natriumkanäle (Lüllmann et al. 2010). Zeigt der Kurvenverlauf also keine Veränderung, entsteht das Potential nicht in neuronalen Strukturen, sondern z.B. durch direkte Feldeinwirkung auf die Ableitelektrode; die Hypothese würde in diesem Fall also nicht zutreffen.

2.2.2. Veränderungen des Frequenzfilters und Umpolen der Kabel

Die Auswertung der Messungen wird durch Artefakte erschwert, sodass eine möglichst artefaktfreie Messung anzustreben ist. Bei jeweils 10 Patienten wurden deshalb zwei verschiedene Zusatzmessungen getestet, um eine Optimierung der Messung und letztendlich der Ergebnisse zu erzielen. Hierfür wurde bei insgesamt 30 Probanden der Frequenzfilter in unterschiedlichem Maße angepasst und bei 10 Patienten nach 50

Schlägen – also nach der Hälfte der Messung – eine Umpolung der Kabel vorgenommen. Im Ergebnisteil werden die Auswirkungen auf die Latenzen und die Menge der Artefakte beschrieben.

2.2.3. Doppelstimulation

Bei jeweils 10 Probanden wurde eine Zusatzmessung durchgeführt, um den Ursprung der Potentiale näher zu bestimmen. Bereits in der Vergangenheit gab es Versuche um zu untersuchen, ob somatosensibel evozierte Potentiale prä- oder postsynaptisch entstehen, hierbei wurden jedoch andere SEPs untersucht und nicht der N. vagus (Araki et al. 1997; Morioka et al. 1991).

Um explizit die Auswirkungen einer Doppelstimulationsmessung auf die VSEP zu untersuchen, wurde diese Zusatzmessung bei 10 Probanden durchgeführt. Hierfür wurden mit einer speziellen Software innerhalb von wenigen Millisekunden zwei Reize ausgelöst, währenddessen erfolgte eine Ableitung der VSEP.

2.3. Neuropsychologische Testung

2.3.1. Mini-Mental-Status-Test

Die zweiteilige Versuchsreihe sollte zum einen die generelle Reproduzierbarkeit der diagnostischen Vagusnervstimulation testen. Eine manifeste Alzheimer-Erkrankung könnte gemäß dem Stand der bisherigen Forschung wie bereits erläutert eventuell zu einer Degeneration Vagus-assoziiierter Hirnstammstrukturen führen und eine Messung der VSEP würde in diesem Fall womöglich pathologisch veränderte Latenzen ergeben, die sich zudem im Laufe auch nur eines halben Jahres allein durch den Prozess der fortschreitenden Neurodegeneration gerade in den suszeptiblen, mutmaßlich potentialgenerierenden tiefen Hirnstrukturen schnell ändern können. Deshalb ist es zwingend notwendig, eine vorbestehende Demenzerkrankung der Probanden auszuschließen. Nur an gesunden Probanden ist sicherzustellen, dass statistisch signifikante Veränderungen der Messwerte innerhalb von sechs Monaten nicht auf pathologische Veränderungen der genannten Strukturen zurückzuführen sind, sondern durch die Methode an sich bedingt sind.

Um eine Erkrankung des dementiellen Formenkreises auszuschließen, wurde vor Beginn der ersten Testung bei jedem Probanden ein MMST erhoben. Bei der zweiten Messung wurde auf eine erneute Testung verzichtet. Die AD ist ein degenerativer Prozess, der meist langsam fortschreitet, sodass innerhalb von sechs Monaten bei unauffälligem MMST bei der ersten Testung nicht vom Ausbruch einer Demenzerkrankung auszugehen ist.

Der MMST wurde 1975 ursprünglich als standardisierte, effiziente und schnelle Methode zur Evaluation des kognitiven Status psychiatrischer Patienten entwickelt, wobei die Stimmung außer Acht gelassen wird (Folstein et al. 1975). Mittlerweile stellt der MMST eine erprobte psychologische Testung dar, die im klinischen Alltag und auch in vielen Arztpraxen regelmäßig durchgeführt wird, wenn der Verdacht auf eine Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten besteht.

Der Test besteht aus elf Fragen bzw. Aufgaben, wobei die ersten Fragen darauf abzielen, die Orientierung des Patienten zu Person und Situation zu erfassen. Im weiteren Verlauf der Testung werden anhand einfacher Fragen und Aufforderungen das Kurzzeitgedächtnis sowie die Fähigkeit zum Umsetzen simpler Anweisungen getestet. Eine zeitliche Beschränkung der Testung besteht nicht (Folstein et al. 1975).

Im MMST kann der Proband maximal 30 Punkte erzielen. Bei weniger als 27 Punkten besteht der Verdacht auf eine kognitive Beeinträchtigung. Unterhalb von 25 Punkten besteht der Verdacht auf eine leichte Demenz, deren Schweregrad mit sinkender Punktzahl zunimmt. Unterhalb von 10 Punkten ist von einer schweren Demenzerkrankung auszugehen. Der Hauptzweck des MMST ist also mittlerweile eine Testung geriatrischer Patienten. Es hat sich allerdings gezeigt, dass auch eine Testung im Rahmen anderer psychiatrischer und neurologischer Patienten sinnvoll sein kann (Nieuwenhuis-Mark 2010). So gehört der Test zum Beispiel zum Assessment von Schlaganfall-Patienten und wird auch eingesetzt, um dementielle Entwicklungen bei Parkinson- und Multiple Sklerose-Patienten zu detektieren. Verwendet wird er ebenfalls, um bei bekannter Depression die kognitiven Fähigkeiten einschätzen zu können (Han et al. 2008). Weiterhin dient er zur Verlaufskontrolle bei vorübergehenden Verwirrtheitszuständen zum Beispiel im Rahmen eines Delirs (O'Keeffe et al. 2005).

Vorteile des MMST sind die einfache Durchführbarkeit sowie der geringe zeitliche Aufwand. Von geschultem Personal wie beispielsweise medizinisch-technischen

Assistenten und Gesundheits- und Krankenpflegern kann der Test problemlos durchgeführt werden, auch in Arztpraxen, die aufgrund großer Patientenzahlen nur wenig Zeit für den einzelnen Patienten haben.

Ein weiterer Vorteil ist die große Erfahrung mit dem MMST, der seit über 40 Jahren in der klinischen Praxis verwendet wird. Häufig ist ein gewisses Testergebnis Ein- bzw. Ausschlusskriterium für Studien, sodass hier ein Vergleich zwischen verschiedenen Studien möglich ist. Der MMST ist in viele Sprachen übersetzt, es kann also auch ein internationaler Vergleich erfolgen (Nieuwenhuis-Mark 2010).

Ein Nachteil des MMST ist die Abhängigkeit des Ergebnisses von Untersucher und Untersuchungssetting (Ridha und Rossor 2005). Beispielsweise erzielen Probanden, die nur teil- bzw. zeitweise desorientiert sind, zuhause in ihrer gewohnten Umgebung ein bis zu vier Punkte besseres Testergebnis durch die bessere örtliche Orientierung (Brown et al. 2009).

Ein schlechtes Testergebnis kann zudem auch durch eine mangelnde Mitarbeit zustande kommen, beispielsweise wenn der Test bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung durchgeführt wird. Hier ist es bei einem schlechten Testergebnis kaum möglich festzustellen, ob der Patient eine kognitive Einschränkung durch eine Pseudodemenz im Rahmen der Depression hat oder tatsächlich eine Komorbidität von Depression und Demenz vorliegt (Nieuwenhuis-Mark 2010).

Ein weiterer Kritikpunkt am MMST ist, dass nicht alle kognitiven Fähigkeiten in den Fragen in gleichem Maße repräsentiert sind. Die Fragen zielen vor allem auf Gedächtnis und Sprache ab, die Testung der exekutiven Funktionen ist hingegen unterrepräsentiert. Wie bereits kurz erwähnt, treten bei den unterschiedlichen Demenzformen Defizite in verschiedenen Bereichen auf. So beeinträchtigt eine AD beispielsweise das Gedächtnis besonders stark und eine vaskuläre Demenz die Aufmerksamkeit (Ridha und Rossor 2005), während eine frontotemporale Demenz zu großen Teilen die exekutiven Funktionen einschränkt. Eine ausgeprägte Form der frontotemporalen Demenz führt also im MMST zu einer im Vergleich recht guten Punktzahl, wohingegen eine AD schneller zu einem schlechten Testergebnis führt (Slachevsky et al. 2004). Einschränkend muss vermerkt werden, dass in einer 2009 veröffentlichten Studie nur 52% der Alzheimer-Patienten im MMST ein auffälliges Testergebnis hatten. Das liegt womöglich auch daran, dass eine Schwäche des MMST die Detektion leichter Demenzformen ist, unter denen viele in der Studie eingeschlossene Patienten litten

(Brown et al. 2009). In jedem Fall ist festzuhalten, dass das MMST-Ergebnis kaum eine Aussage zur Ursache der dementiellen Entwicklung zulässt, hierfür ist ein weiteres Assessment notwendig.

Auch bei der Anwendung des MMST nach Schlaganfällen stellt es ein Problem dar, dass die hierbei häufig beeinträchtigten Exekutivfunktionen im MMST unterrepräsentiert sind (Nys et al. 2005).

Zusammenfassend hat der MMST also unbestreitbar einige Nachteile. Dennoch wurde er im Rahmen der Versuchsreihe aufgrund der bereits erwähnten Vorteile und der 40 Jahre langen Erfahrung mit der Anwendung des Testes durchgeführt.

Hinzu kommt, dass manche Nachteile des MMST nicht zum Tragen kommen. So wurde beispielsweise jeder Test im gleichen Setting von der gleichen Person durchgeführt. Die Patienten waren außerdem freiwillige Probanden, von einer mangelnden Mitarbeit, die das Ergebnis verfälscht, ist also nicht auszugehen.

2.3.2. Trail-Making-Test

Zusätzlich zum MMST wurde bei jedem Patienten im Rahmen des zweiten Vorstellungstermins vor und nach der Testung ein Trail-Making-Test (TMT) durchgeführt. Diese zweite Testung sollte zum einen die Defizite des MMST in Bezug auf exekutive Funktionen ausgleichen und diene somit ebenfalls dem Ausschluss einer manifesten Alzheimererkrankung bei den Probanden. Zum anderen sollte durch das zweimalige Durchführen der Testung überprüft werden, ob und inwieweit sich die kognitiven Fähigkeiten des Patienten durch die Vagusnervstimulation verändern.

Der TMT wurde 1938 entwickelt und diene ursprünglich dazu, eine Gehirnfunktionsstörung bei Soldaten der US-Army zu diagnostizieren (Llinas-Regla et al. 2017). Der Test besteht aus einem Teil A und einem Teil B. In Teil A müssen die Patienten bzw. Probanden Zahlen in aufsteigender Reihenfolge verknüpfen (1,2,3,...), Teil B ist komplexer, da parallel eine aufsteigende Zahlen- und Buchstabenfolge verknüpft werden muss (1,A,2,B,...) (Tischler und Petermann 2010).

Bei der Auswertung erhält man einerseits absolute Daten über die jeweilige Zeit, die der Proband zum Erfüllen der Aufgabe benötigt hat. Andererseits sind auch Aussagen darüber möglich, wieviel länger der Proband für den zweiten Teil der Aufgabe benötigt hat und es lässt sich ein Quotient aus Test-Teil A und B bilden (Corrigan und Hinkeldey 1987).

Verschiedene Untersuchungen haben Normwerte für Teil A und Teil B in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht festgelegt. Hierbei ist auch der Bildungsgrad zu berücksichtigen, je älter und je weniger gebildet die Testpersonen waren, desto länger brauchen sie für das Absolvieren des TMT (Tombaugh 2004). Auf die Normwerte soll im Ergebnisteil näher eingegangen werden.

Studien zeigen, dass in Teil A und Teil B unterschiedliche Gehirnfunktionen abgebildet werden. So testen beide Teile die graphomotorische Geschwindigkeit und das visuelle Scannen, wohingegen die exekutiven Funktionen wie zum Beispiel das Arbeitsgedächtnis vermehrt in Teil B benötigt werden (Sanchez-Cubillo et al. 2009).

Insgesamt ist aufgrund von Untersuchungen anhand funktioneller MRT-Aufnahmen weiterhin bekannt, dass bei der Bearbeitung der Aufgaben verschiedenste Teile des Gehirns aktiviert werden, unter anderem im Frontal-, Parietal- und Temporalappen (Jacobson et al. 2011).

Deshalb dient die Testung auch heute noch dazu, jegliche Formen der Enzephalopathie zu demaskieren. So sind die Ergebnisse sowohl bei Verletzungen als auch bei verschiedensten neurodegenerativen Erkrankungen wie auch einer AD auffällig (Ashendorf et al. 2008; Llinas-Regla et al. 2017).

Ein Nachteil des TMT ist, dass Alter und Bildungsgrad bei der Bearbeitung eine Rolle spielen (Seo et al. 2006), dennoch erscheint er für die Versuchsreihe aufgrund der langjährigen Erfahrung mit dem Test in Kombination mit dem MMST ein gutes Instrument, um funktionelle Einschränkungen des Gehirns und somit auch eine AD auszuschließen. Außerdem konnte durch die zweimalige Durchführung getestet werden, inwieweit die kognitiven Fähigkeiten durch die diagnostische Vagusnervstimulation beeinflusst werden.

2.4. Auswertung und Statistik

Die Reizantworten wurden automatisch erfasst, um jedoch Messfehler möglichst gering zu halten, wurde zusätzlich zur Messung der Latenzen und Amplituden der Potentiale durch das Medelec Synergy Programm eine Prüfung und Auswertung der Daten bezüglich der Plausibilität (z.B. durch Identifikation von Ausreißern) durchgeführt. Die Auswertung erfolgte somit halbautomatisch, da die voreingezeichneten Peaks er-

neut manuell markiert wurden. In Anlehnung an vorherige Studien lag die Analysezeit für die Peaks P₁, N₁ und P₂ bei 10 ms (Fallgatter et al. 2005), wobei P₁ und P₂ den ersten und zweiten positiven Ausschlag bezeichnen und N₁ den ersten negativen Ausschlag zwischen P₁ und P₂ (Metzger et al. 2012). Bei beiden Messdurchläufen (T₁ und T₂) erfolgte die Auswertung durch die gleiche Person. Die Messwerte wurden anschließend manuell in eine Excel-Tabelle eingepflegt und zur weiteren statistischen Verarbeitung in das Programm IBM Statistics SPSS (Version 26) übertragen. Vor der weiteren Auswertung wurden bei allen Latenzen und Amplituden jeweils Mittelwerte aus den unmittelbar hintereinander durchgeführten zwei Messdurchläufen gebildet.

Da es sich bei den durchgeführten Testungen um eine Messwiederholung (zu zwei Messzeitpunkten T₁ und T₂) bei gleichen Probanden handelt, liegt hier eine abhängige Stichprobe vor. Auf diese Art und Weise entstehen zwei voneinander abhängige Datenstichproben (Bortz et al. 2008).

Alle Probanden (n=30) erschienen zu beiden Messzeitpunkten, d.h. es gab keinen Drop-Out. Lediglich einzelne Werte wurden fehlerhaft bzw. nicht gemessen und entsprechend mit dem Code ‚999‘ versehen. Die gemessenen Werte stellen jeweils die abhängigen Variablen dar und sind metrisch skaliert.

Um das korrekte Auswertungsverfahren zu identifizieren und aufgrund der Vermutung, dass bei der kleinen Stichprobe (n=30) und durch die Auswahl der Probanden keine Normalverteilung der Daten gegeben sein könnte, wurden diesbezüglich diverse Tests durchgeführt. Die Normalverteilung wurde sowohl graphisch als auch rechnerisch überprüft, hierzu genauere Details im Ergebnisteil.

Zusammenfassend sei hier bereits darauf hingewiesen, dass nicht für alle Messungen bzw. Variablen von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann. Davon abhängig ergibt sich für die Auswertung die Verwendung parametrischer und nicht parametrischer Testverfahren für zwei abhängige Stichproben. Für die normalverteilten Variablen wurde zur Auswertung der t-Test für abhängige Stichproben verwendet, für die nicht-normalverteilten Variablen der Wilcoxon-Test (Wilcoxon 1945). Ein bedeutsamer Unterschied wird auf einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ angenommen (Hackl und Katzenbeisser 2000; Wittenberg 2014).

Eine Besonderheit ergibt sich allerdings bei Hypothese 1 zum Thema der Reproduzierbarkeit. Die Auswertung und Analyse mittels Wilcoxon-Testung wurde hier

analog zu den anderen Fragestellungen durchgeführt, kann aber lediglich nachweisen, ob ein statistisch signifikanter Unterschied der VSEP nach 6 Monaten vorliegt (Wilcoxon 1945). Um eine Test-Retest-Reliabilität nachzuweisen, reicht dies jedoch nicht aus. Da die Test-Retest-Reliabilität der Korrelation zweier Messwertreihen entspricht (Döring et al. 2016), wurde bei dieser Fragestellung zusätzlich eine Spearman-Korrelation berechnet, hierbei entsteht ein Korrelationskoeffizient (r-Wert) von -1 bis +1 (Chan 2003). Er ist ein Maß des Zusammenhangs, je weiter er von 0 entfernt ist, desto höher ist die Korrelation, wobei Werte <0 eine negative Korrelation bedeuten (Akoglu 2018). Der r-Wert entspricht im Fall der Spearman-Korrelation gleichzeitig auch der Effektstärke (Cohen 1988).

Zur Interpretation des Koeffizienten im Folgenden ein Tabelle (Tab. 2) nach Cohen (Cohen 1988):

Tabelle 2: Interpretation des Korrelationskoeffizienten nach Cohen

Korrelationskoeffizient r	Interpretation nach Cohen (1988)
0 - 0,1	Kein Effekt
0,1 - 0,3	Kleiner Effekt
0,3 - 0,5	Mittlerer Effekt
>0,5	Starker Effekt

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

Insgesamt nahmen 30 Probanden an der Studie teil, die sich alle zweimalig vorgestellt haben. 14 Teilnehmer waren weiblich, 16 männlich. Die Altersspanne der Probanden betrug 20 bis 54 Jahre, wobei hierbei jeweils das Alter zum Zeitpunkt der ersten Messung für die Auswertung verwendet wurde. Nachfolgend eine Tabelle (Tab. 3) sowie ein Balkendiagramm (Abb. 4) zur Darstellung der Alters- und Geschlechterverteilung.

Tabelle 3: Demographische Daten der Probanden

Anzahl		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
Alter	20	0	1	1
	22	0	1	1
	23	4	2	6
	24	2	4	6
	26	0	1	1
	27	1	0	1
	28	0	2	2
	29	1	3	4
	31	1	0	1
	35	1	0	1
	49	0	1	1
	51	1	0	1
	53	2	0	2
	54	1	1	2
Gesamt		14	16	30

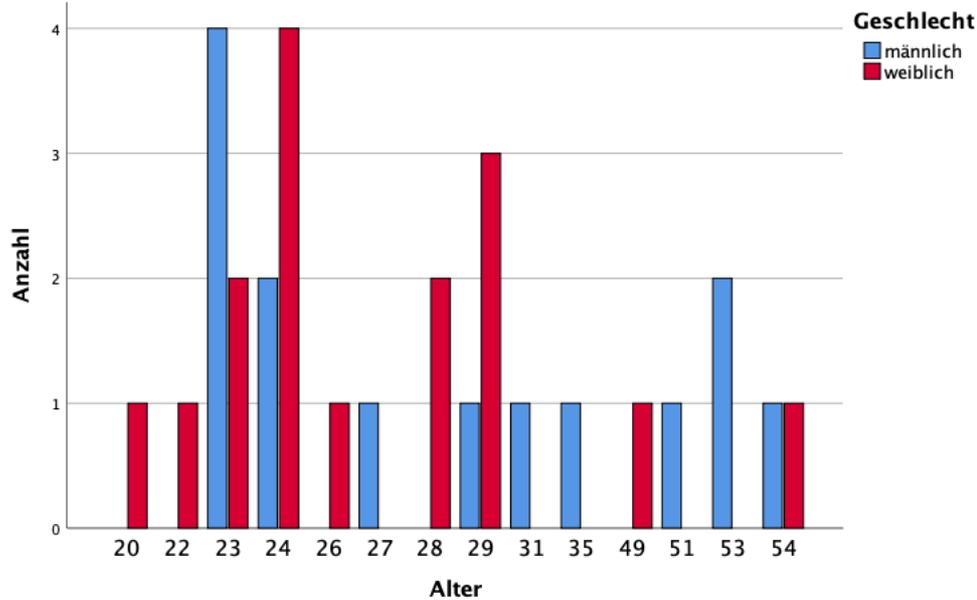


Abbildung 4: Alters- und Geschlechterverteilung

Bereits an dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass 22 der 30 Probanden zum Zeitpunkt der ersten Messung unter 30 Jahre alt waren und somit vor allem die jüngere Bevölkerung repräsentiert wird. Dies muss jedoch nicht unbedingt als Limitation gesehen werden. Für die Fragestellung der Reproduzierbarkeit ist es zwingend notwendig, dass keine dementielle Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung vorliegt, was bei jüngeren Patienten mit deutlich höherer Wahrscheinlichkeit gegeben ist.

Wie bereits im Methodikteil erwähnt, wurde, um eine dementielle Erkrankung der Probanden auszuschließen, vor der ersten Messung ein MMST durchgeführt. Bei 29 der 30 Probanden wurde die Testung vorgenommen, dies entspricht einem Prozentsatz von 96,7%. Der Mittelwert der erzielten Punkte im Test liegt bei 29,66 Punkten, 23 der Probanden erzielten die volle Punktzahl von 30 Punkten. Die minimale Punktzahl lag bei 27 – einmalig erzielt durch einen 27-jährigen männlichen Probanden, sodass bei keinem der Probanden der Verdacht auf eine dementielle Erkrankung besteht, wenn man von einer Detektion durch den MMST ausgeht. Nachfolgend Tabelle 4 zur MMST-Messung.

Tabelle 4: Erreichte Punktzahlen im MMST

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Varianz
MMST	29	27	30	29,66	,769	,591

3.2. Normalverteilung

Zu Beginn der statistischen Auswertung wurde wie bereits unter 2.4 erwähnt getestet, ob eine Normalverteilung vorliegt, um auf dieser Grundlage das korrekte statistische Verfahren auszuwählen. Hierfür wurden sowohl grafische als auch rechnerische Verfahren angewandt. Es kann keine pauschale Aussage zur Normalverteilung getroffen werden, sodass die Variablen je Fragestellung daraufhin geprüft werden müssen.

Einige statistische Kennwerte und Verfahren können Auskunft darüber geben, ob bei einer metrischen Variablen eine Normalverteilung vorliegt. Dafür lassen sich arithmetisches Mittel, Median, Modus und insbesondere die Kurtosis (Steilheit) und Schiefe der Verteilung heranziehen. Bei einer normalverteilten Variablen würden die Kurtosis und Schiefe jeweils den Wert ,0‘ annehmen (Wittenberg 2014). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass diese Werte nur zu einem aussagekräftigen Ergebnis führen, sofern es sich um unimodale Verteilungen handelt. Der Visualisierung von Verteilungen lässt sich daher eine erhebliche Bedeutung beimessen. Ein weiteres geeignetes Verfahren stellt der Shapiro-Wilk-Test dar. Hierbei wird eine theoretische Normalverteilung mit der tatsächlich vorliegenden empirisch ermittelten Verteilung verglichen (Ghasemi und Zahediasl 2012; Peat und Barton 2014; Wittenberg 2014). Häufig wird der Shapiro-Wilk-Test als der beste Test zur Überprüfung der Normalverteilung bezeichnet. Dieser Test ist für die vorliegende Stichprobengröße geeignet (Ghasemi und Zahediasl 2012; Wittenberg 2014).

Sowohl die grafische Visualisierung als auch der durchgeführte Shapiro-Wilk-Test ergaben bei den ermittelten Messdaten kein einheitliches Bild zur Verteilung der Variablen. In Bezug auf die Vitalparameter Blutdruck und Puls liegt eine Normalverteilung vor. Dies konnte mittels des Shapiro-Wilk-Tests nachgewiesen werden und sei hier auch exemplarisch mittels der erfolgten grafischen Auswertung (Abb. 5-7) dargestellt.

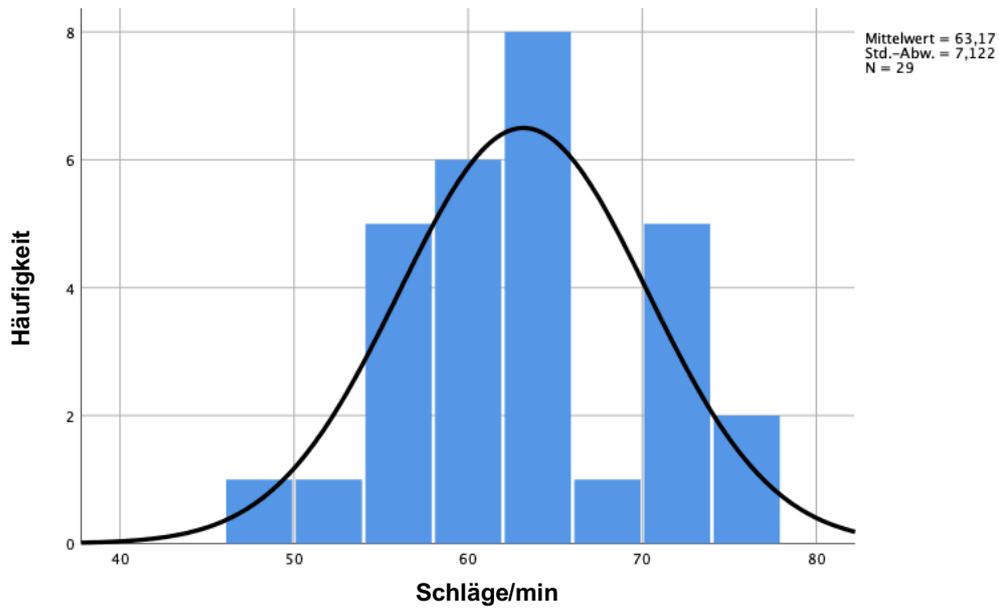


Abbildung 5: Normalverteilung Puls, gemessen nach VSEP-Ableitung

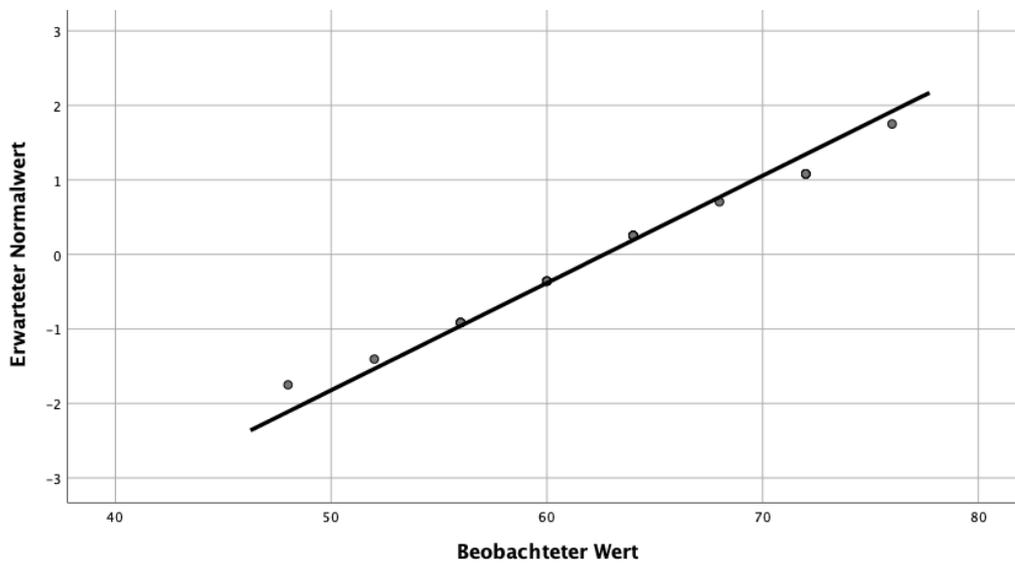


Abbildung 6: Normalverteilung Puls im Q-Q-Diagramm

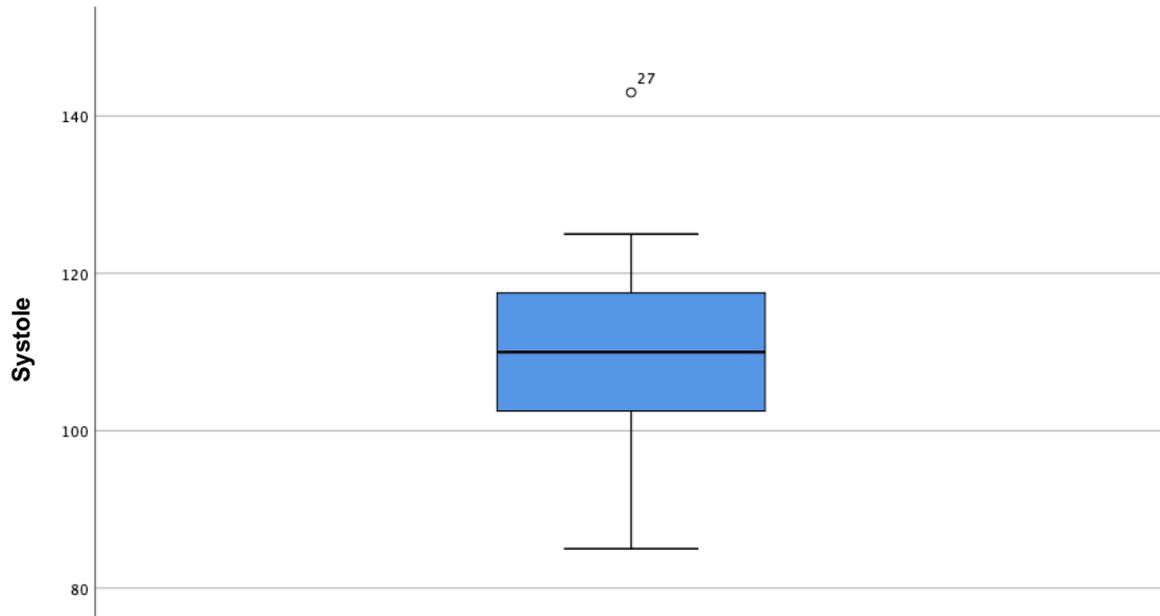


Abbildung 7: Normalverteilung Blutdruck systolisch Box-plot

Bei der Auswertung des MMST zeigt sich keine Normalverteilung, dies ist jedoch auch so gewünscht, Patienten mit manifesten dementiellen Erkrankungen sollten ausgeschlossen werden, also musste ein Wert >27 im MMST erzielt werden.

Bei den Auswertungen der VSEP-Messungen, sowohl bei der Fragestellung der Reproduzierbarkeit als auch bei den übrigen Fragestellungen ergibt sich bezüglich der Normalverteilung kein einheitliches Bild. Beispielsweise zeigt sich bei manchen Variablen zum Zeitpunkt T1 eine Normalverteilung, zum Zeitpunkt T2 hingegen nicht. Deshalb wurden für alle diese Variablen nicht-parametrische Testverfahren angewendet. Im Folgenden exemplarisch zwei Grafiken (Abb. 8 und 9), durch die deutlich wird, dass keine Normalverteilung vorliegt.

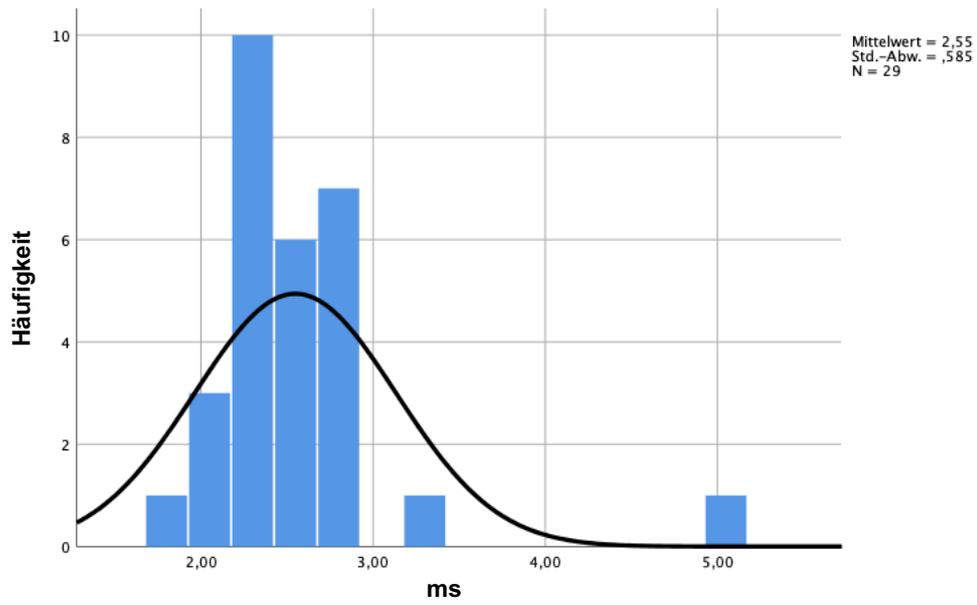


Abbildung 8: Testung Normalverteilung anhand der Latenz PI an Elektrodenposition C3F3

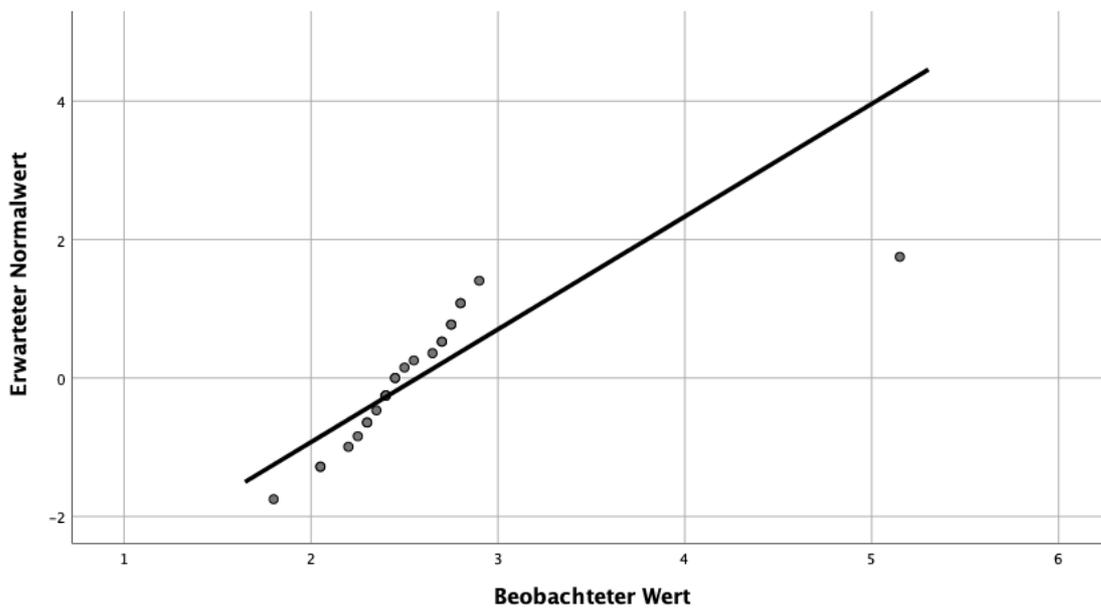


Abbildung 9: Testung Normalverteilung im Q-Q-Diagramm anhand Latenz PI

3.3. Hypothese der Reproduzierbarkeit

Um die Reproduzierbarkeit der VSEP-Messung zu überprüfen, wurden die jeweiligen Mittelwerte der Messungen aller Probanden zum Zeitpunkt T1 und T2 verglichen. Zunächst eine tabellarische Übersicht über die Absolutwerte der Latenzen in ms zum ersten und zweiten Messzeitpunkt inklusive Standardabweichung (Tab. 5).

Tabelle 5: Absolutwerte VSEP, Latenzen (Lat.) in ms, Fragestellung Reproduzierbarkeit

		Rechtes Ohr		Linkes Ohr	
Ableitung	Lat.	T1	T2	T1	T2
C3-F3	P1	2,50 ± 0,65	2,63 ± 0,46	2,48 ± 0,59	2,39 ± 0,53
	N1	4,41 ± 1,07	4,68 ± 1,17	4,27 ± 0,90	3,97 ± 0,98
	P2	5,79 ± 1,23	5,70 ± 1,40	5,85 ± 1,60	5,84 ± 1,45
C4-F4	P1	2,69 ± 0,53	2,53 ± 0,32	2,81 ± 0,64	2,81 ± 0,66
	N1	4,56 ± 0,92	4,45 ± 0,94	4,62 ± 1,05	4,85 ± 0,83
	P2	6,06 ± 1,04	5,89 ± 1,18	5,95 ± 1,32	5,81 ± 0,90
Fz-F3	P1	1,99 ± 0,73	2,39 ± 0,65	2,77 ± 0,80	2,95 ± 0,78
	N1	3,21 ± 0,70	3,35 ± 0,78	5,00 ± 1,54	5,14 ± 1,34
	P2	5,28 ± 0,90	5,20 ± 0,83	6,20 ± 1,48	6,44 ± 1,32
Fz-F4	P1	2,89 ± 0,57	2,91 ± 0,47	2,10 ± 0,75	2,20 ± 0,53
	N1	5,35 ± 0,98	5,31 ± 0,90	3,39 ± 0,79	3,42 ± 0,97
	P2	6,77 ± 1,45	6,37 ± 1,02	5,44 ± 1,19	5,20 ± 1,08
T4-O2	P1	2,01 ± 0,93	2,15 ± 0,59	1,98 ± 0,82	2,16 ± 0,53
bzw.	N1	3,59 ± 0,79	3,42 ± 0,81	3,56 ± 0,92	3,49 ± 0,82
T3-O1	P2	5,77 ± 0,82	5,79 ± 1,14	5,96 ± 1,14	5,96 ± 1,40

Basierend auf den in der Tabelle dargestellten Mittelwerten wurde die Überprüfung der Hypothese durchgeführt. Hierfür wurde aufgrund der nicht-normalverteilten Daten der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (in diesem Fall Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben) sowie eine Spearman-Korrelation angewandt und es wurden die Latenzen aller Messelektroden berücksichtigt.

Nachfolgend zunächst Tabelle 6 mit den Ergebnissen des Wilcoxon-Tests zur Überprüfung, ob es Unterschiede zwischen den Latenzen zum Zeitpunkt T1 und T2 gab. Die Nullhypothese H_0 hierbei lautete jeweils: Die Latenzen von P1/N1/P2 in ms an der jeweiligen Elektrodenposition zwischen Zeitpunkt T1 zu T2 unterscheiden sich nicht.

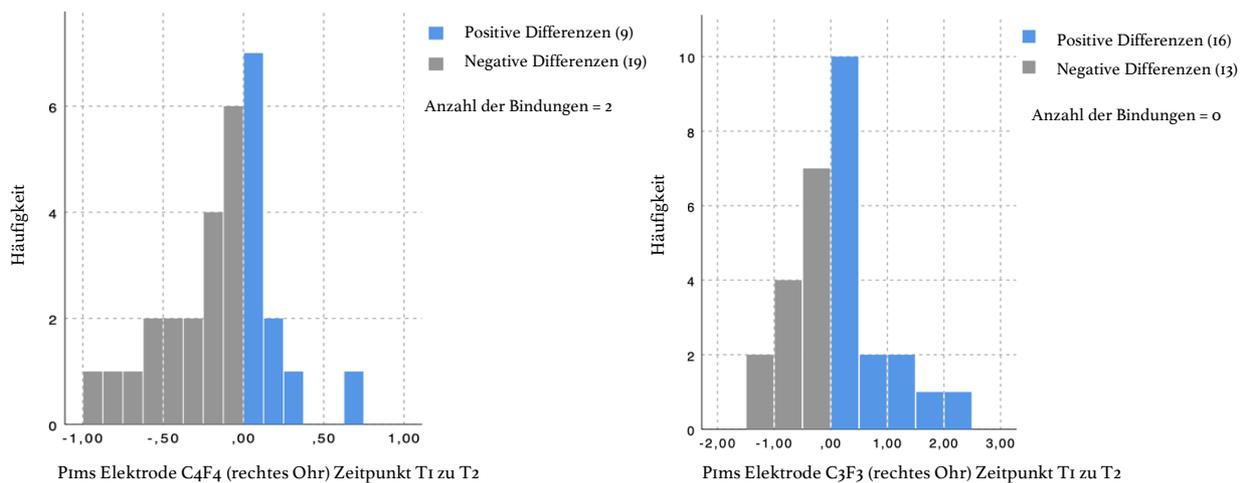
Tabelle 6: Wilcoxon-Testung, Fragestellung Reproduzierbarkeit

Lat.	Elektrodenposition	Ohr (r/l)	Teststatistik/ Signifikanz	Entscheidung
P1	C3F3	r	$z(N=30)=-0,703$; $p=0,482$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	r	$z(N=30)=-2,256$; $p=0,024$	Nullhypothese ablehnen
	FzF3	r	$z(N=30)=-2,325$; $p=0,02$	Nullhypothese ablehnen
	FzF4	r	$z(N=30)=-0,154$; $p=0,877$	Nullhypothese beibehalten
	T4O2	r	$z(N=30)=-1,644$; $p=0,1$	Nullhypothese beibehalten
N1	C3F3	r	$z(N=30)=-0,833$; $p=0,405$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	r	$z(N=30)=-0,995$; $p=0,32$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	r	$z(N=30)=-0,432$; $p=0,666$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	r	$z(N=30)=-0,36$; $p=0,719$	Nullhypothese beibehalten
	T4O2	r	$z(N=30)=-0,957$; $p=0,339$	Nullhypothese beibehalten
P2	C3F3	r	$z(N=30)=-0,541$; $p=0,589$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	r	$z(N=30)=-1,543$; $p=0,123$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	r	$z(N=30)=-0,595$; $p=0,552$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	r	$z(N=30)=-1,893$; $p=0,058$	Nullhypothese beibehalten
	T4O2	r	$z(N=30)=-0,195$; $p=0,846$	Nullhypothese beibehalten
P1	C3F3	l	$z(N=30)=-0,467$; $p=0,64$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	l	$z(N=30)=-0,227$; $p=0,82$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	l	$z(N=30)=-1,439$; $p=0,15$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	l	$z(N=30)=-1,547$; $p=0,122$	Nullhypothese beibehalten
	T3O1	l	$z(N=30)=-1,845$; $p=0,065$	Nullhypothese beibehalten
N1	C3F3	l	$z(N=30)=-1,356$; $p=0,175$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	l	$z(N=30)=-1,492$; $p=0,136$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	l	$z(N=30)=-0,714$; $p=0,475$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	l	$z(N=30)=-0,27$; $p=0,787$	Nullhypothese beibehalten

	T3O1	l	$z(N=30)=-0,023; p=0,982$	Nullhypothese beibehalten
P2	C3F3	l	$z(N=30)=-0,296; p=0,767$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	l	$z(N=30)=-0,456; p=0,649$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	l	$z(N=30)=-1,071; p=0,284$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	l	$z(N=30)=-1,341; p=0,18$	Nullhypothese beibehalten
	T3O1	l	$z(N=30)=-0,324; p=0,746$	Nullhypothese beibehalten

Ergänzend noch die zugehörigen graphischen Ergebnisse der Wilcoxon-Testungen, dargestellt ist hier jeweils der Peak P1 an allen Elektrodenpositionen am rechten Ohr zum Zeitpunkt T1 im Vergleich zu T2 (Abb. 10).

In diesem Zusammenhang gibt „positive Differenzen“ an, dass die Latenz zum Zeitpunkt T2 jeweils höher war als zum Zeitpunkt T1, bei „negativen Differenzen“ verhält es sich dementsprechend umgekehrt. Im Optimalfall, also dem Zutreffen der Nullhypothese, sind die Differenzen symmetrisch um einen Median verteilt und die Anzahl der Differenzen unterscheidet sich nicht signifikant, entsprechend verhält sich der blaue Bereich also spiegelverkehrt zum grauen Bereich. „Bindungen“ sind dem Wert nach identisch (Bortz et al. 2008; Duller 2018).



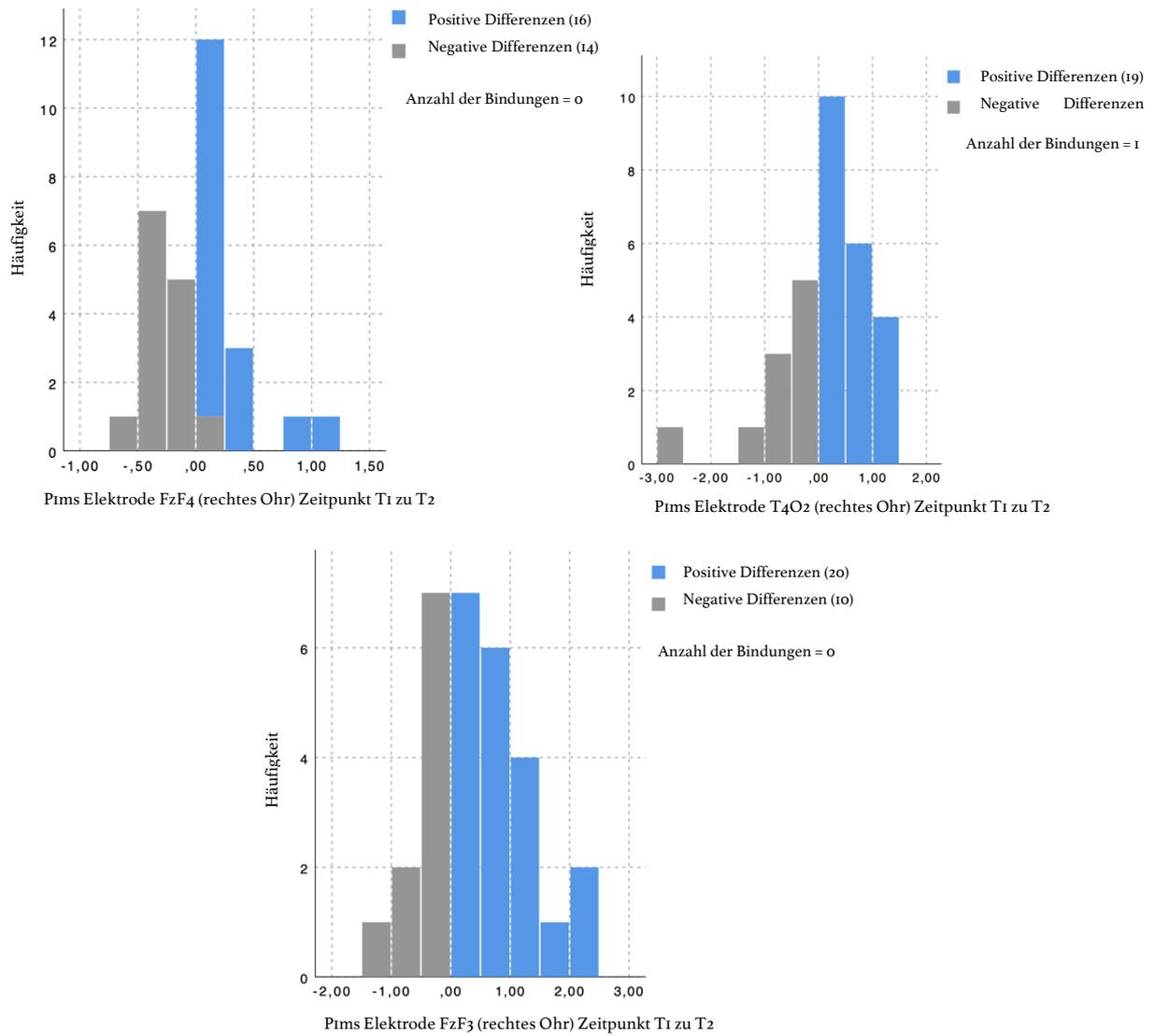


Abbildung 10: Wilcoxon-Testung Peak P1 Elektroden im Bereich des rechten Ohrs

Im Folgenden nun die Spearman-Korrelation (Tab. 7) zur Überprüfung der Test-Re-test-Reliabilität der VSEP.

Tabelle 7: Korrelationskoeffizient r der VSEP nach Spearman inklusive Konfidenzintervall (UG: Untergrenze, OB: Obergrenze)

		Rechtes Ohr			Linkes Ohr		
Ableitung	Lat.	r-Wert	95 % KI		r-Wert	95% KI	
			UG	OG		UG	OG
C3-F3	PI	0,06	-0,33	0,47	0,49**	0,03	0,85
	NI	0,36	-0,11	0,67	0,54**	0,14	0,87
	P2	0,09	-0,3	0,49	0,54**	0,12	0,83
C4-F4	PI	0,78**	0,53	0,91	0,32	-0,07	0,64
	NI	0,86**	0,67	0,93	0,42*	0,00	0,74
	P2	0,83**	0,66	0,92	0,48**	0,11	0,74
Fz-F3	PI	0,14	-0,3	0,52	0,8**	0,5	0,95
	NI	0,46**	0,13	0,73	0,73**	0,48	0,89
	P2	0,39*	-0,01	0,69	0,63**	0,31	0,82
Fz-F4	PI	0,76**	0,5	0,93	0,76**	0,54	0,87
	NI	0,79**	0,57	0,91	0,69**	0,46	0,84
	P2	0,71**	0,39	0,88	0,57**	0,23	0,79
T4-O2 bzw. T3-O1	PI	0,5**	0,13	0,76	0,46*	0,06	0,75
	NI	0,54**	0,07	0,92	0,7**	0,4	0,89
	P2	0,49**	0,1	0,78	0,73**	0,45	0,89

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant

3.4. Zusatzmessungen

3.4.1. Messung mit Lokalanästhetikum

Bei insgesamt 10 Probanden wurde nach der regulären VSEP-Messung Xylocain-Gel 2 % auf den Tragus aufgetragen, um nach einer Einwirkzeit von 5 Minuten eine erneute Messung durchzuführen. Im Folgenden zunächst die Absolutwerte der Latenzen in ms

inklusive Standardabweichung bei der regulären Messung der VSEP in Gegenüberstellung zu den Werten nach Lidocain-Applikation (Tab. 8). Zusätzlich wurden bei dieser Fragestellung auch die Amplituden in μV (betreffende Werte jeweils unterstrichen) berücksichtigt, da vorherige Experimente von Fallgatter et al. eine Abnahme der Amplituden unter Lokalanästhetikum beschrieben hatten (s. Methodikteil).

Tabelle 8: Absolutwerte VSEP, Latenzen (Lat.) in ms und Amplituden (Amp., unterstrichen) in μV , Zusatzmessung Lokalanästhetikum

		Rechtes Ohr		Linkes Ohr	
Ableitung	Lat./ <u>Amp.</u>	regulär	nach Xylocain	regulär	nach Xylocain
C ₃ -F ₃	P1	2,56 ± 0,36	2,53 ± 0,24	2,44 ± 0,41	2,67 ± 0,60
	N1	4,49 ± 0,89	4,32 ± 0,71	4,21 ± 0,88	4,38 ± 1,06
	P2	5,84 ± 1,01	5,49 ± 0,70	5,88 ± 1,01	5,73 ± 1,10
	<u>P1-N1</u>	<u>0,74 ± 0,38</u>	<u>0,88 ± 0,72</u>	<u>2,01 ± 1,52</u>	<u>2,09 ± 1,72</u>
	<u>N1-P2</u>	<u>0,25 ± 0,10</u>	<u>0,43 ± 0,44</u>	<u>0,92 ± 0,72</u>	<u>0,82 ± 0,88</u>
C ₄ -F ₄	P1	2,51 ± 0,37	2,53 ± 0,27	2,72 ± 0,71	2,55 ± 0,61
	N1	4,63 ± 1,08	4,35 ± 0,60	4,30 ± 0,97	4,52 ± 0,97
	P2	6,30 ± 1,24	5,80 ± 1,20	5,31 ± 1,02	5,43 ± 1,18
	<u>P1-N1</u>	<u>3,13 ± 1,99</u>	<u>3,69 ± 3,56</u>	<u>0,58 ± 0,32</u>	<u>0,73 ± 0,43</u>
	<u>N1-P2</u>	<u>0,82 ± 0,44</u>	<u>1,00 ± 1,19</u>	<u>0,32 ± 0,31</u>	<u>0,20 ± 0,10</u>
Fz-F ₃	P1	1,84 ± 0,44	2,48 ± 0,73	2,35 ± 0,69	2,51 ± 0,58
	N1	2,89 ± 0,61	3,58 ± 0,92	4,16 ± 1,56	4,36 ± 1,20
	P2	4,82 ± 0,97	5,26 ± 1,13	5,38 ± 1,40	5,63 ± 1,39
	<u>P1-N1</u>	<u>0,58 ± 0,49</u>	<u>0,88 ± 1,18</u>	<u>1,90 ± 1,77</u>	<u>1,90 ± 1,71</u>
	<u>N1-P2</u>	<u>0,81 ± 0,58</u>	<u>0,84 ± 0,61</u>	<u>0,69 ± 0,87</u>	<u>0,68 ± 0,95</u>
Fz-F ₄	P1	2,71 ± 0,61	2,45 ± 0,53	1,99 ± 0,57	2,22 ± 0,64
	N1	5,35 ± 0,92	4,88 ± 1,11	3,15 ± 0,67	3,47 ± 0,84
	P2	6,81 ± 1,22	6,14 ± 0,93	5,27 ± 1,07	5,13 ± 1,19
	<u>P1-N1</u>	<u>3,01 ± 1,84</u>	<u>2,94 ± 1,71</u>	<u>0,84 ± 0,55</u>	<u>0,99 ± 0,86</u>

	<u>NI-P2</u>	<u>0,52 ± 0,61</u>	<u>1,24 ± 2,80</u>	<u>1,17 ± 0,73</u>	<u>1,11 ± 0,82</u>
T4-O2	P1	1,86 ± 0,82	2,20 ± 1,17	1,91 ± 0,78	2,08 ± 0,70
	NI	3,43 ± 0,90	3,75 ± 1,40	3,46 ± 0,95	3,50 ± 1,00
bzw.	P2	5,48 ± 0,87	6,23 ± 1,04	5,92 ± 1,38	5,78 ± 1,49
T3-O1	<u>P1-N1</u>	<u>7,93 ± 7,08</u>	<u>11,42 ± 16,39</u>	<u>10,01 ± 7,96</u>	<u>9,92 ± 9,99</u>
	<u>NI-P2</u>	<u>6,45 ± 5,74</u>	<u>8,98 ± 7,53</u>	<u>10,61 ± 8,72</u>	<u>9,82 ± 8,58</u>

Analog zur Fragestellung der Reproduzierbarkeit wurde auf der Grundlage dieser Absolutwerte die Nullhypothese mit der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testung überprüft (Tab 9). Da es sich um eine gerichtete Hypothese handelt, wurde das Signifikanzniveau verdoppelt und liegt somit bei 0,1. Die die Amplituden betreffenden Einträge sind jeweils wieder unterstrichen.

Die Nullhypothese H_0 lautete jeweils: Die Latenzen der Peaks P1/NI/P2 in ms verlängern sich bzw. die Amplituden P1-N1 und NI-P2 in μV an der jeweiligen Elektrodenposition vermindern sich durch das Lokalanästhetikum signifikant.

Tabelle 9: Wilcoxon-Testung, Zusatzmessung Lokalanästhetikum

Lat./ Amp.	Elektrodenposition	Ohr (r/l)	Teststatistik/ Signifikanz	Entscheidung
P1	C3F3	r	$z(N=10)=-0,255; p=0,799$	Nullhypothese ablehnen
	C4F4	r	$z(N=10)=-0,658; p=0,511$	Nullhypothese ablehnen
	FzF3	r	$z(N=10)=-2,191; p=0,028$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	r	$z(N=10)=-0,51; p=0,959$	Nullhypothese ablehnen
	T4O2	r	$z(N=10)=-0,764; p=0,445$	Nullhypothese ablehnen
NI	C3F3	r	$z(N=10)=-0,561; p=0,575$	Nullhypothese ablehnen
	C4F4	r	$z(N=10)=-1,07; p=0,285$	Nullhypothese ablehnen
	FzF3	r	$z(N=10)=-2,499; p=0,012$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	r	$z(N=10)=-1,122; p=0,262$	Nullhypothese ablehnen
	T4O2	r	$z(N=10)=-1,581; p=0,114$	Nullhypothese ablehnen
P2	C3F3	r	$z(N=10)=-0,866; p=0,386$	Nullhypothese ablehnen
	C4F4	r	$z(N=10)=-1,632; p=0,103$	Nullhypothese ablehnen
	FzF3	r	$z(N=10)=-0,867; p=0,386$	Nullhypothese ablehnen

	FzF4	r	$z(N=10)=-1,682; p=0,093$	Nullhypothese beibehalten
	T4O2	r	$z(N=10)=-0,889; p=0,374$	Nullhypothese ablehnen
<u>PI-NI</u>	<u>C3F3</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-0,765; p=0,444$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>C4F4</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-0,102; p=0,919$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>FzF3</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-0,306; p=0,76$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>FzF4</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=0; p=1$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>T4O2</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-0,357; p=0,721$</u>	Nullhypothese ablehnen
<u>NI-P2</u>	<u>C3F3</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-1,172; p=0,241$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>C4F4</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-0,102; p=0,919$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>FzF3</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-0,204; p=0,838$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>FzF4</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-0,533; p=0,594$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>T4O2</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-1,785; p=0,074$</u>	Nullhypothese beibehalten
PI	C3F3	l	$z(N=10)=-1,955; p=0,051$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	l	$z(N=10)=-0,765; p=0,444$	Nullhypothese ablehnen
	FzF3	l	$z(N=10)=-1,122; p=0,262$	Nullhypothese ablehnen
	FzF4	l	$z(N=10)=-1,632; p=0,103$	Nullhypothese ablehnen
	T3O1	l	$z(N=10)=-1,275; p=0,202$	Nullhypothese ablehnen
NI	C3F3	l	$z(N=10)=-1,174; p=0,241$	Nullhypothese ablehnen
	C4F4	l	$z(N=10)=-1,479; p=0,139$	Nullhypothese ablehnen
	FzF3	l	$z(N=10)=-0,561; p=0,575$	Nullhypothese ablehnen
	FzF4	l	$z(N=10)=-2,499; p=0,012$	Nullhypothese beibehalten
	T3O1	l	$z(N=10)=-0,97; p=0,332$	Nullhypothese ablehnen
P2	C3F3	l	$z(N=10)=-0,765; p=0,444$	Nullhypothese ablehnen
	C4F4	l	$z(N=10)=-0,255; p=0,799$	Nullhypothese ablehnen
	FzF3	l	$z(N=10)=-0,153; p=0,878$	Nullhypothese ablehnen
	FzF4	l	$z(N=10)=-0,561; p=0,575$	Nullhypothese ablehnen
	T3O1	l	$z(N=10)=-0,051; p=0,959$	Nullhypothese ablehnen
<u>PI-NI</u>	<u>C3F3</u>	<u>l</u>	<u>$z(N=10)=-0,051; p=0,959$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>C4F4</u>	<u>l</u>	<u>$z(N=10)=-1,58; p=0,114$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>FzF3</u>	<u>l</u>	<u>$z(N=10)=-0,816; p=0,415$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>FzF4</u>	<u>l</u>	<u>$z(N=10)=-1,224; p=0,221$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>T3O1</u>	<u>l</u>	<u>$z(N=10)=-0,866; p=0,386$</u>	Nullhypothese ablehnen

N1-P2	<u>C3F3</u>	↓	<u>z(N=10)=-1,274; p=0,203</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>C4F4</u>	↓	<u>z(N=10)=-1,274; p=0,203</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>FzF3</u>	↓	<u>z(N=10)=-0,178; p=0,859</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>FzF4</u>	↓	<u>z(N=10)=-0,459; p=0,646</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>T3O1</u>	↓	<u>z(N=10)=-1,02; p=0,308</u>	Nullhypothese ablehnen

3.4.2. Doppelstimulation

Bei insgesamt 10 Probanden wurde als Zusatzmessung mit spezieller Software eine Doppelstimulationsmessung durchgeführt, um den Entstehungsort der Potentiale näher zu spezifizieren. Zunächst eine Tabelle zur Gegenüberstellung der Latenzen der regulären VSEP-Messung inklusive Standardabweichung im Vergleich zur Doppelstimulationsmessung in ms (Tab. 10). Zusätzlich wurden bei der Doppelstimulationsmessung auch die Amplituden (in der Tabelle unterstrichen und in μV) berücksichtigt, da die in der Vergangenheit zu diesem Thema erfolgten Testungen auf der Reduktion der Amplituden oder den sehr hohen Amplituden durch Erhöhung der Stimulationsfrequenzen beruhen.

Tabelle 10: Absolutwerte VSEP, Latenzen (Lat.) und Amplituden (Amp., unterstrichen) in μV , Zusatzmessung Doppelstimulation

		Rechtes Ohr		Linkes Ohr	
Ableitung	Lat./ Amp.	regulär	Doppelstim.	regulär	Doppelstim.
C3-F3	PI	2,66 ± 0,42	2,69 ± 0,66	2,55 ± 0,53	2,77 ± 0,66
	NI	4,51 ± 1,38	4,72 ± 0,79	4,24 ± 1,09	4,33 ± 1,12
	P2	5,57 ± 1,42	6,03 ± 0,89	6,37 ± 0,87	5,91 ± 0,82
	<u>PI-NI</u>	<u>1,10 ± 1,18</u>	<u>1,39 ± 1,83</u>	<u>2,18 ± 1,41</u>	<u>2,37 ± 1,41</u>
	<u>NI-P2</u>	<u>0,43 ± 0,45</u>	<u>0,77 ± 1,37</u>	<u>1,72 ± 1,26</u>	<u>1,66 ± 1,57</u>
C4-F4	PI	2,56 ± 0,34	2,53 ± 0,53	2,70 ± 0,66	2,43 ± 0,63
	NI	4,60 ± 1,05	4,13 ± 0,74	4,98 ± 0,93	4,68 ± 1,06
	P2	6,13 ± 1,15	5,54 ± 1,00	6,06 ± 0,92	6,26 ± 1,12

	<u>PI-NI</u>	<u>2,77 ± 1,84</u>	<u>2,76 ± 1,93</u>	<u>3,17 ± 6,88</u>	<u>1,02 ± 0,60</u>
	<u>NI-P2</u>	<u>1,28 ± 1,21</u>	<u>1,48 ± 1,57</u>	<u>1,34 ± 3,06</u>	<u>0,44 ± 0,34</u>
Fz-F3	PI	2,67 ± 0,95	2,67 ± 0,97	2,69 ± 0,53	2,67 ± 0,50
	NI	3,44 ± 0,99	3,41 ± 0,98	4,97 ± 1,32	4,75 ± 1,26
	P2	5,46 ± 0,76	5,55 ± 0,92	6,23 ± 1,28	6,32 ± 1,29
	<u>PI-NI</u>	<u>0,45 ± 0,36</u>	<u>0,48 ± 0,63</u>	<u>1,95 ± 1,19</u>	<u>2,05 ± 1,27</u>
	<u>NI-P2</u>	<u>1,05 ± 0,59</u>	<u>1,07 ± 0,59</u>	<u>0,77 ± 1,00</u>	<u>1,13 ± 1,07</u>
Fz-F4	PI	2,93 ± 0,46	2,85 ± 0,38	2,21 ± 0,52	2,82 ± 0,85
	NI	5,23 ± 1,03	5,24 ± 1,17	3,32 ± 0,95	3,84 ± 1,29
	P2	6,31 ± 1,33	6,47 ± 1,29	5,20 ± 0,91	5,87 ± 0,96
	<u>PI-NI</u>	<u>1,98 ± 1,35</u>	<u>2,03 ± 1,42</u>	<u>0,76 ± 0,66</u>	<u>0,68 ± 0,71</u>
	<u>NI-P2</u>	<u>0,38 ± 0,36</u>	<u>0,55 ± 0,58</u>	<u>1,01 ± 0,40</u>	<u>1,02 ± 0,51</u>
T4-O2 bzw. T3-O1	PI	2,47 ± 0,68	2,30 ± 0,83	2,23 ± 0,46	2,72 ± 0,76
	NI	3,51 ± 0,86	3,36 ± 0,88	3,26 ± 0,59	4,27 ± 0,91
	P2	5,87 ± 0,89	5,53 ± 1,36	6,11 ± 1,14	6,11 ± 1,34
	<u>PI-NI</u>	<u>3,65 ± 2,68</u>	<u>3,31 ± 2,88</u>	<u>4,88 ± 6,06</u>	<u>5,48 ± 12,57</u>
	<u>NI-P2</u>	<u>6,93 ± 5,18</u>	<u>7,24 ± 6,73</u>	<u>7,61 ± 3,97</u>	<u>3,26 ± 5,29</u>

Die Hypothese H_0 , die es hierbei zu überprüfen galt, lautete jeweils: Die Latenzen von PI/NI/P2 in ms bzw. die Amplituden PI-NI und NI-P2 in μv an der jeweiligen Elektrodenposition verändern sich durch eine Doppelstimulation aufgrund der postsynaptischen Entstehung der Potentiale.

Nachfolgend eine tabellarische Übersicht über die Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testung zu dieser Fragestellung (Tab. 11), die die Amplituden betreffenden Einträge jeweils unterstrichen.

Tabelle II: Wilcoxon-Testung, Zusatzmessung Doppelstimulation

Lat./ Amp.	Elektroden- position	Ohr (r/l)	Teststatistik/ Signifikanz	Entscheidung
P1	C3F3	r	$z(N=10)=-0,255; p=0,799$	Nullhypothese ablehnen
	C4F4	r	$z(N=10)=-0,51; p=0,61$	Nullhypothese ablehnen
	FzF3	r	$z(N=10)=-0,255; p=0,799$	Nullhypothese ablehnen
	FzF4	r	$z(N=10)=-1,481; p=0,139$	Nullhypothese ablehnen
	T4O2	r	$z(N=10)=-0,83; p=0,407$	Nullhypothese ablehnen
N1	C3F3	r	$z(N=10)=-0,459; p=0,646$	Nullhypothese ablehnen
	C4F4	r	$z(N=10)=-1,736; p=0,083$	Nullhypothese ablehnen
	FzF3	r	$z(N=10)=-0,307; p=0,759$	Nullhypothese ablehnen
	FzF4	r	$z(N=10)=-0,255; p=0,799$	Nullhypothese ablehnen
	T4O2	r	$z(N=10)=-0,21; p=0,833$	Nullhypothese ablehnen
P2	C3F3	r	$z(N=10)=-0,969; p=0,333$	Nullhypothese ablehnen
	C4F4	r	$z(N=10)=-2,143; p=0,032$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	r	$z(N=10)=-0,663; p=0,507$	Nullhypothese ablehnen
	FzF4	r	$z(N=10)=-0,663; p=0,507$	Nullhypothese ablehnen
	T4O2	r	$z(N=10)=-0,356; p=0,722$	Nullhypothese ablehnen
<u>P1-N1</u>	<u>C3F3</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-0,968; p=0,333$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>C4F4</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-1,632; p=0,103$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>FzF3</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-0,296; p=0,767$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>FzF4</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-0,561; p=0,575$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>T4O2</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-0,533; p=0,594$</u>	Nullhypothese ablehnen
<u>N1-P2</u>	<u>C3F3</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-1,478; p=0,139$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>C4F4</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-0,408; p=0,683$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>FzF3</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-0,919; p=0,358$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>FzF4</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-0,764; p=0,445$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>T4O2</u>	<u>r</u>	<u>$z(N=10)=-0,356; p=0,722$</u>	Nullhypothese ablehnen
P1	C3F3	l	$z(N=10)=-1,192; p=0,233$	Nullhypothese ablehnen
	C4F4	l	$z(N=10)=-1,407; p=0,159$	Nullhypothese ablehnen
	FzF3	l	$z(N=10)=-0,952; p=0,341$	Nullhypothese ablehnen

	FzF4	1	$z(N=10)=-2,547; p=0,011$	Nullhypothese beibehalten
	T3O1	1	$z(N=10)=-1,599; p=0,11$	Nullhypothese ablehnen
N1	C3F3	1	$z(N=10)=-0,356; p=0,722$	Nullhypothese ablehnen
	C4F4	1	$z(N=10)=-0,7; p=0,484$	Nullhypothese ablehnen
	FzF3	1	$z(N=10)=-0,77; p=0,441$	Nullhypothese ablehnen
	FzF4	1	$z(N=10)=-0,771; p=0,441$	Nullhypothese ablehnen
	T3O1	1	$z(N=10)=-2,1; p=0,036$	Nullhypothese beibehalten
P2	C3F3	1	$z(N=10)=-1,838; p=0,066$	Nullhypothese ablehnen
	C4F4	1	$z(N=10)=-1,68; p=0,093$	Nullhypothese ablehnen
	FzF3	1	$z(N=10)=-1,541; p=0,123$	Nullhypothese ablehnen
	FzF4	1	$z(N=10)=-2,073; p=0,038$	Nullhypothese beibehalten
	T3O1	1	$z(N=10)=-0,296; p=0,767$	Nullhypothese ablehnen
P1-N1	<u>C3F3</u>	<u>1</u>	<u>$z(N=10)=-1,734; p=0,083$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>C4F4</u>	<u>1</u>	<u>$z(N=10)=-0,059; p=0,953$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>FzF3</u>	<u>1</u>	<u>$z(N=10)=-1,227; p=0,22$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>FzF4</u>	<u>1</u>	<u>$z(N=10)=-0,663; p=0,507$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>T3O1</u>	<u>1</u>	<u>$z(N=10)=-1,172; p=0,241$</u>	Nullhypothese ablehnen
N1-P2	<u>C3F3</u>	<u>1</u>	<u>$z(N=10)=-0,415; p=0,678$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>C4F4</u>	<u>1</u>	<u>$z(N=10)=-1,54; p=0,123$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>FzF3</u>	<u>1</u>	<u>$z(N=10)=-1,718; p=0,086$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>FzF4</u>	<u>1</u>	<u>$z(N=10)=-1,007; p=0,314$</u>	Nullhypothese ablehnen
	<u>T3O1</u>	<u>1</u>	<u>$z(N=10)=-1,481; p=0,139$</u>	Nullhypothese ablehnen

3.4.3. Anpassung von Frequenzfiltern und Umpolen der Kabel

Eine der explorativen Forschungsfragen lautet zudem, ob sich durch veränderte Frequenzfilter am Gerät oder eine Umpolung der Kabel noch eine bessere Darstellung der Potentiale erzielen lässt, um so bestmögliche Stimulationsbedingungen zu schaffen. Hierfür wurde, wie im Teil Methodik erläutert, bei insgesamt 30 Probanden der Frequenzfilter angepasst, wobei bei jeweils 10 Probanden der untere oder obere Frequenzbereich modifiziert wurde und bei insgesamt 10 Probanden eine Veränderung

beider Frequenzfilter erfolgte. Die Messungen konnten problemlos und ohne besondere Auffälligkeiten durchgeführt werden. Bei der Prüfung der Ergebnisse auf Plausibilität – also ob sich in den jeweils erwarteten Latenzbereichen tatsächlich eindeutige Peaks darstellen – zeigt sich jedoch, dass insbesondere die Anpassung des oberen Frequenzfilters zu deformierten Kurven führte, bei denen keine sinnvolle Auswertung möglich war. Hiervon sind demzufolge auch die Messungen mit der Veränderung beider Frequenzfilter betroffen. Es handelt sich hier nicht um einzelne Ausreißer, da bei allen 20 Messungen mindestens eine Ableitung betroffen ist. Ein Problem im Messablauf oder bei den Impedanzen kann dabei ausgeschlossen werden, da die Kurvenverläufe der unmittelbar davor bei den gleichen Probanden durchgeführten Messungen mit der Fragestellung der Reproduzierbarkeit, unauffällig aussehen. Somit wurden diese Messungen nicht für die weitere Auswertung berücksichtigt. Beispielhaft im Folgenden zwei Bilder von den Kurvenverläufen (Abb. 11 und 12).

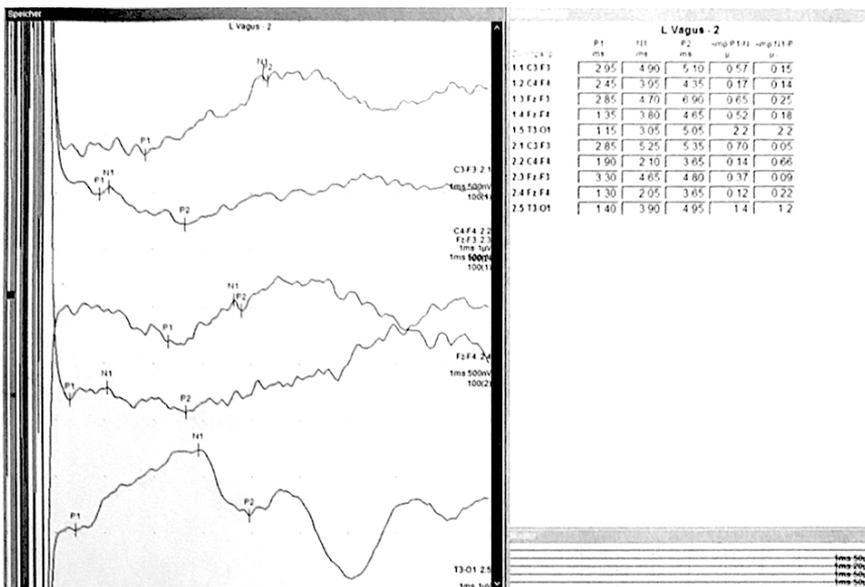


Abbildung 11: Anpassung oberer Frequenzfilter

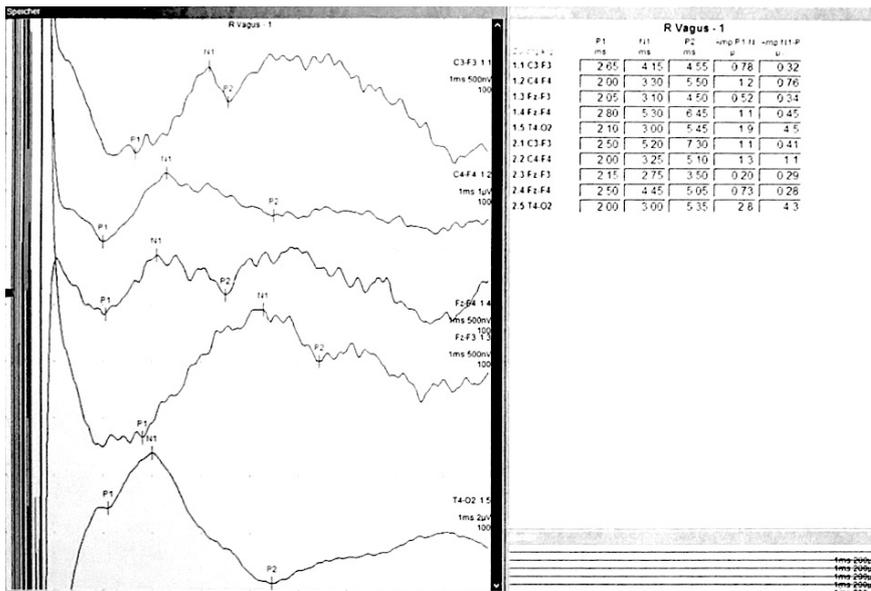


Abbildung 12: Anpassung oberer und unterer Frequenzfilter

Anders verhält es sich mit der Anpassung des unteren Frequenzfilters sowie dem Umpolen der Kabel nach 50 Schlägen. Hier sind unauffällige Kurvenverläufe entstanden, sodass eine Auswertung erfolgen konnte, um die Hypothese zu überprüfen. Hierbei wurde das Signifikanzniveau auf 0,05 angesetzt.

Analog zu den vorherigen Fragestellungen zunächst eine tabellarische Übersicht über die Absolutwerte in ms der regulären VSEP-Messung im Vergleich zur Messung mit angepasstem unteren Frequenzfilter bzw. umgepolten Kabeln (Tab. 12 und 13).

Tabelle 12: Absolutwerte VSEP, Latenzen (Lat.) in ms, Zusatzmessung Anpassung unterer Frequenzfilter

Ableitung	Lat.	Rechtes Ohr		Linkes Ohr	
		regulär	Filteranpass.	regulär	Filteranpass.
C3-F3	P1	2,71 ± 0,86	2,99 ± 0,32	2,39 ± 0,77	2,26 ± 0,65
	N1	4,82 ± 0,64	4,98 ± 1,08	4,36 ± 0,88	3,93 ± 0,38
	P2	6,09 ± 0,56	6,23 ± 0,98	6,28 ± 1,01	5,91 ± 1,02
C4-F4	P1	2,90 ± 0,60	2,77 ± 0,50	2,70 ± 0,25	2,87 ± 0,24
	N1	4,44 ± 0,46	5,05 ± 1,49	4,41 ± 0,50	4,30 ± 0,86
	P2	6,01 ± 0,63	6,69 ± 1,06	5,64 ± 1,02	5,43 ± 1,18

Fz-F3	PI	2,16 ± 0,78	1,56 ± 0,40	2,96 ± 0,11	2,88 ± 0,19
	NI	3,42 ± 0,54	3,24 ± 0,46	6,02 ± 1,09	5,39 ± 1,02
	P2	5,42 ± 0,60	5,19 ± 0,76	7,17 ± 0,99	6,43 ± 1,51
Fz-F4	PI	3,13 ± 0,53	3,11 ± 0,44	1,69 ± 0,40	2,36 ± 1,13
	NI	5,74 ± 0,43	5,57 ± 0,94	3,19 ± 0,24	3,74 ± 0,95
	P2	6,98 ± 0,98	7,23 ± 1,00	5,64 ± 0,73	5,69 ± 1,20
T4-O2 bzw. T3-O1	PI	2,19 ± 1,28	1,73 ± 0,50	1,54 ± 0,40	1,95 ± 1,24
	NI	3,79 ± 0,64	3,22 ± 0,58	3,66 ± 1,27	4,52 ± 1,92
	P2	6,22 ± 0,44	6,12 ± 0,48	5,91 ± 1,21	6,57 ± 1,17

Tabelle 13: Absolutwerte VSEP, Latenzen (Lat.) in ms, Zusatzmessung Umpolung der Kabel

		Rechtes Ohr		Linkes Ohr	
Ableitung	Lat.	regulär	Umpolung	regulär	Umpolung
C3-F3	PI	2,36 ± 0,38	2,37 ± 0,45	2,22 ± 0,21	2,15 ± 0,13
	NI	4,19 ± 1,35	4,95 ± 0,73	3,68 ± 0,73	3,67 ± 0,67
	P2	4,81 ± 1,50	5,63 ± 0,83	4,78 ± 0,72	5,09 ± 0,88
C4-F4	PI	2,61 ± 0,36	2,54 ± 0,28	2,66 ± 0,44	2,37 ± 0,25
	NI	4,92 ± 1,02	5,02 ± 0,78	4,22 ± 0,56	4,09 ± 1,02
	P2	6,40 ± 1,70	6,47 ± 1,40	5,23 ± 0,74	5,17 ± 1,29
Fz-F3	PI	2,30 ± 0,38	2,81 ± 1,18	2,54 ± 0,48	2,52 ± 0,48
	NI	3,13 ± 0,68	3,75 ± 1,25	3,93 ± 0,66	4,36 ± 0,58
	P2	4,50 ± 0,70	5,56 ± 1,63	5,17 ± 0,46	5,68 ± 0,76
Fz-F4	PI	2,69 ± 0,44	2,61 ± 0,36	2,03 ± 0,32	2,40 ± 0,69
	NI	4,66 ± 0,81	4,78 ± 0,47	2,71 ± 0,41	3,71 ± 0,97
	P2	5,98 ± 1,21	5,78 ± 0,65	3,97 ± 0,70	5,10 ± 0,68
T4-O2 bzw. T3-O1	PI	1,82 ± 0,41	1,75 ± 0,37	2,42 ± 0,60	1,88 ± 0,70
	NI	3,00 ± 0,55	2,70 ± 0,49	3,88 ± 0,99	4,12 ± 1,28
	P2	4,75 ± 1,26	4,62 ± 0,77	5,20 ± 0,73	5,93 ± 1,24

Anhand dieser Absolutwerte ist eine Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testung der beiden Forschungsfragen erfolgt (Tab. 14). Das Signifikanzniveau ist bei 0,05 festgesetzt. Zunächst die Tabelle mit der Wilcoxon-Testung zur Fragestellung des veränderten Frequenzfilters.

Die Nullhypothese H_0 hierbei lautete jeweils: Die Latenzen der Peaks P1/N1/P2 in ms an der jeweiligen Elektrodenposition verändern sich nicht signifikant durch die Anpassung des unteren Frequenzfilters.

Tabelle 14: Wilcoxon-Testung, Zusatzmessung Anpassung unterer Frequenzfilter

Lat.	Elektrodenposition	Ohr (r/l)	Teststatistik/ Signifikanz	Entscheidung
P1	C3F3	r	$z(N=10)=-0,405$; $p=0,686$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	r	$z(N=10)=-1,826$; $p=0,068$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	r	$z(N=10)=-1,214$; $p=0,225$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	r	$z(N=10)=-0,405$; $p=0,686$	Nullhypothese beibehalten
	T4O2	r	$z(N=10)=-0,135$; $p=0,893$	Nullhypothese beibehalten
N1	C3F3	r	$z(N=10)=-0,674$; $p=0,5$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	r	$z(N=10)=-1,841$; $p=0,066$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	r	$z(N=10)=-0,271$; $p=0,786$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	r	$z(N=10)=-0,944$; $p=0,345$	Nullhypothese beibehalten
	T4O2	r	$z(N=10)=-0,813$; $p=0,416$	Nullhypothese beibehalten
P2	C3F3	r	$z(N=10)=-0,674$; $p=0,5$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	r	$z(N=10)=-1,753$; $p=0,08$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	r	$z(N=10)=-1,483$; $p=0,138$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	r	$z(N=10)=-0,271$; $p=0,786$	Nullhypothese beibehalten
	T4O2	r	$z(N=10)=-0,677$; $p=0,498$	Nullhypothese beibehalten
P1	C3F3	l	$z(N=10)=-0,68$; $p=0,496$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	l	$z(N=10)=-1,753$; $p=0,08$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	l	$z(N=10)=-0,944$; $p=0,345$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	l	$z(N=10)=-2,032$; $p=0,042$	Nullhypothese ablehnen
	T3O1	l	$z(N=10)=-0,73$; $p=0,465$	Nullhypothese beibehalten
N1	C3F3	l	$z(N=10)=-0,73$; $p=0,465$	Nullhypothese beibehalten

	C4F4	l	$z(N=10)=-0,405; p=0,686$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	l	$z(N=10)=-0,135; p=0,893$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	l	$z(N=10)=-1,483; p=0,138$	Nullhypothese beibehalten
	T3O1	l	$z(N=10)=-1,826; p=0,068$	Nullhypothese beibehalten
P2	C3F3	l	$z(N=10)=-1,483; p=0,138$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	l	$z(N=10)=-0,674; p=0,5$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	l	$z(N=10)=-0,405; p=0,686$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	l	$z(N=10)=-0,135; p=0,893$	Nullhypothese beibehalten
	T3O1	l	$z(N=10)=-1,214; p=0,225$	Nullhypothese beibehalten

Es folgt die Tabelle zur Fragestellung der Umpolung der Kabel (Tab. 15).

Die Nullhypothese H_0 hierbei lautete jeweils: Die Latenzen der Peaks P1/N1/P2 in ms an der jeweiligen Elektrodenposition verändern sich nicht signifikant durch die Umpolung der Kabel nach 50 Schlägen.

Tabelle 15: Wilcoxon-Testung, Zusatzmessung Umpolung der Kabel

Lat.	Elektrodenposition	Ohr (r/l)	Signifikanz	Entscheidung
P1	C3F3	r	$z(N=10)=-0,73; p=0,465$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	r	$z(N=10)=-1,084; p=0,279$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	r	$z(N=10)=-0,405; p=0,686$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	r	$z(N=10)=-1,473; p=0,141$	Nullhypothese beibehalten
	T4O2	r	$z(N=10)=-0,405; p=0,686$	Nullhypothese beibehalten
N1	C3F3	r	$z(N=10)=-1,461; p=0,144$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	r	$z(N=10)=-0,542; p=0,588$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	r	$z(N=10)=-1,214; p=0,225$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	r	$z(N=10)=-0,674; p=0,5$	Nullhypothese beibehalten
	T4O2	r	$z(N=10)=-2,041; p=0,410$	Nullhypothese beibehalten
P2	C3F3	r	$z(N=10)=-1,461; p=0,144$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	r	$z(N=10)=-0,674; p=0,5$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	r	$z(N=10)=-1,753; p=0,08$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	r	$z(N=10)=-0,135; p=0,893$	Nullhypothese beibehalten

	T4O2	r	$z(N=10)=-0,271; p=0,786$	Nullhypothese beibehalten
P1	C3F3	l	$z(N=10)=-0,73; p=0,465$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	l	$z(N=10)=-0,944; p=0,345$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	l	$z(N=10)=-0,135; p=0,893$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	l	$z(N=10)=-2,032; p=0,042$	Nullhypothese ablehnen
	T3O1	l	$z(N=10)=-0,73; p=0,465$	Nullhypothese beibehalten
N1	C3F3	l	$z(N=10)=-0,365; p=0,715$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	l	$z(N=10)=-0,135; p=0,893$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	l	$z(N=10)=-2,023; p=0,043$	Nullhypothese ablehnen
	FzF4	l	$z(N=10)=-1,826; p=0,068$	Nullhypothese beibehalten
	T3O1	l	$z(N=10)=-0,135; p=0,893$	Nullhypothese beibehalten
P2	C3F3	l	$z(N=10)=-0,535; p=0,593$	Nullhypothese beibehalten
	C4F4	l	$z(N=10)=-0,135; p=0,893$	Nullhypothese beibehalten
	FzF3	l	$z(N=10)=-1,214; p=0,225$	Nullhypothese beibehalten
	FzF4	l	$z(N=10)=-2,023; p=0,043$	Nullhypothese ablehnen
	T3O1	l	$z(N=10)=-2,032; p=0,042$	Nullhypothese ablehnen

3.5. Verträglichkeit der Messung und kognitive Auswirkungen

Für die Durchführung einer Früherkennungsmethode ist die Kenntnis über Risiken der Untersuchung von hoher Wichtigkeit, weshalb in dieser Arbeit auch die Verträglichkeit der Messung untersucht werden sollte. Hierfür wurde bei allen Probanden im Rahmen des zweiten Vorstellungstermins vor und nach der Messung Blutdruck und Puls gemessen um zu testen, inwieweit sich die Untersuchung auf die Vitalparameter auswirkt. Insbesondere für eine Anwendung bei älteren Patienten ist wichtig, ob bei der Testung mit Blutdruck- und Pulsentgleisungen zu rechnen ist. Die Messung der Vitalparameter wurde bei 29 der 30 Probanden, also bei 96,7% durchgeführt. Zur Überprüfung der Hypothesen wurden jeweils t-Tests angewandt, da bei den Vitalparametern eine Normalverteilung vorliegt wie unter 3.2 dargestellt.

Zunächst eine Tabelle zu den Absolutwerten von Puls sowie systolischem und diastolischem Blutdruck jeweils vor und nach der Messung (Tab. 16). Bei einem Probanden, Nr. 26, erfolgte keine Messung der Vitalparameter, weshalb der Proband in der Tabelle nicht aufgeführt ist.

Tabelle 16: Absolutwerte Puls (in bpm) und RR (in mmHg) vor und nach der VSEP-Messung

Proband Nr.	Puls prä	RR prä	Puls post	RR post
1	76	118/70	64	110/70
2	84	100/60	72	100/70
3	64	90/70	56	85/60
4	68	100/70	76	95/60
5	52	100/70	60	95/70
6	56	110/70	56	120/70
7	60	110/70	64	100/70
8	52	100/70	48	90/70
9	64	110/60	56	100/600
10	56	105/75	60	110/80
11	60	100/70	52	110/70
12	80	110/70	72	110/70
13	80	135/80	72	125/80
14	72	115/90	64	115/90
15	68	130/70	72	125/80
16	64	110/70	64	120/80
17	64	120/70	60	115/80
18	64	110/70	68	115/80
19	68	125/80	72	110/80
20	60	110/70	60	120/80
21	56	105/70	56	110/80
22	64	125/80	64	105/80
23	60	130/90	56	125/80
24	64	125/70	64	110/70
25	64	105/80	64	105/80

27	72	140/80	60	143/80
28	60	110/80	60	115/90
29	61	130/70	64	120/80
30	72	110/80	76	100/70

Im Folgenden eine Gegenüberstellung der Mittelwerte des Pulses vor und nach der Messung (Tab. 17) sowie der t-Test (Tab. 18). Der Mittelwert des Pulses war nach der Messung 1,83 Schläge/min niedriger als vor der Messung, dieser Abfall ist nicht statistisch signifikant, da $p > 0,05$ ist.

Tabelle 17: Mittelwerte Puls in Schlägen/min prä und post VSEP-Messung

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung	Varianz
Puls_prä	29	52	84	65,00	8,10	65,57
Puls_post	29	48	76	63,17	7,12	50,72

Tabelle 18: Veränderung des Pulses in Schlägen/min durch die VSEP-Messung als gepaarte Differenzen

	Mittelwert	Std.-Abweichung	T	df	Signifikanz
Puls_prä-Puls_post	1,76	5,88	1,64	29	,III

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurde neben dem Puls insbesondere der systolische Blutdruck berücksichtigt, da dieser während sportlicher Betätigung in größerem Maße als der diastolische Blutdruck ansteigt (Palatini 1988).

Weiterhin hat er einen größeren Effekt auf das kardiovaskuläre Outcome als der diastolische Blutdruck (Flint et al. 2019). Deshalb scheint der systolische Blutdruck insgesamt die Auswirkungen der Messung auf die Vitalparameter und eine mögliche Stressreaktion besser widerzuspiegeln als der diastolische Blutdruck.

Nachfolgend eine Gegenüberstellung der Mittelwerte des systolischen Blutdrucks vor und nach der VSEP-Messung (Tab. 19) sowie der t-Test (Tab. 20) zum Vergleich der RR-Werte, auch hier kam es zu keiner statistisch signifikanten Änderung durch die Untersuchung.

Tabelle 19: Mittelwerte RR in mmHg systolisch prä und post VSEP-Messung

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung	Varianz
RR_prä	29	90	140	113,38	12,30	151,17
RR_post	29	85	143	110,45	12,22	149,40

Tabelle 20: Differenzen der RR-Messungen in mmHg prä und post VSEP-Ableitung

	Mittelwert	Std.-Abweichung	T	df	Signifikanz
RR_prä-RR_post	2,93	8,29	1,90	28	,067

Anhand des TMT sollte nachgewiesen werden, ob und wie sich die Messung der VSEP auf die Kognition auswirkt. Als normale Bearbeitungszeit für Teil A werden 27-39 s angesehen und 66-85 s für Teil B (Tischler und Petermann 2010). Der TMT wurde bei 29 der 30 Probanden im Rahmen des zweiten Vorstellungstermins bearbeitet, also bei 96,7 % der Teilnehmer. In Tabelle 21 und 22 (s.u.) sind die minimalen und maximalen Bearbeitungszeiten sowie der Mittelwert beim vorliegenden Probandenkollektiv jeweils vor und nach der VSEP-Messung dargestellt.

Tabelle 21: Bearbeitungszeit des TMT vor der VSEP-Messung in sec

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
TMT_A	29	7,05	25,00	14,04	3,88
TMT_B	29	11,26	42,30	25,73	6,57

Tabelle 22: Bearbeitungszeit des TMT nach der VSEP-Messung in sec

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
TMT_A	29	8,08	17,30	11,51	2,43
TMT_B	29	11,73	34,03	20,26	5,38

In Tabelle 23 wird der t-Test zum Vergleich der Bearbeitungszeit für Teil A vor und nach der VSEP-Messung dargestellt.

Tabelle 23: Veränderung der Bearbeitungszeit des TMT-A in sec durch VSEP als gepaarte Differenzen

	Mittelwert	Std.-Abweichung	T	df	Signifikanz
TMT_prä-TMT_post	2,53	3,32	4,11	28	<0,001

4. Diskussion

4.1. Interpretation der Ergebnisse

4.1.1. Hypothese der Reproduzierbarkeit

Die Hauptfragestellung der vorliegenden Arbeit ist die Reproduzierbarkeit der VSEP-Messung. Hierfür wurden die Latenzen, wie im Methodenteil erläutert, zunächst auf statistisch signifikante Unterschiede mittels Wilcoxon-Testung untersucht, das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Danach wurde zusätzlich der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet, um die Test-Retest-Reliabilität zu untersuchen. Die Ergebnisse wurden bereits ausführlich im Ergebnisteil dargelegt.

In der Wilcoxon-Testung weichen lediglich 6,7 % der Werte zum Zeitpunkt T₂ statistisch signifikant von den Latenzen zum Zeitpunkt T₁ ab, somit sind bei 93,3 % der Latenzen keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisbar.

Die Spearman-Korrelation ergab am rechten Ohr für 12 der 15 Latenzen einen Korrelationskoeffizienten $>0,3$, für 8 der 15 Werte einen Korrelationskoeffizienten $>0,5$. Am linken Ohr weisen 15 von 15 Latenzen einen Korrelationskoeffizienten $>0,3$ auf, 10 der 15 Werte liegen sogar über 0,5.

Gemäß der unter 2.4 erläuterten Einteilung nach Cohen ist also mindestens eine mittlere, in vielen Fällen sogar eine hohe Korrelation sowie eine analog zu interpretierende Effektstärke festzustellen. Hierbei muss jedoch auch das 95% Konfidenzintervall berücksichtigt werden, das zum Teil recht weit ist. Dies ist am ehesten auf die kleine Stichprobengröße zurückzuführen, mit steigender Stichprobenanzahl verkleinert sich das Konfidenzintervall (Döring et al. 2016).

Es kann insgesamt davon ausgegangen werden, dass sich die aufgestellte Hypothese bestätigt, die Messung ist nach einem Zeitraum von mindestens 6 Monaten reproduzierbar, da sich keine signifikanten Unterschiede und eine mindestens mittlere Korrelation der Latenzen zu den beiden Messzeitpunkten zeigen. Dies ist kongruent mit den bisherigen Untersuchungen zu den VSEP, auch hier zeigte sich eine gute Test-Retest-Reliabilität (Fallgatter et al. 2005), somit scheint die VSEP-Messung ein geeignetes Messinstrument zu sein.

Am ehesten vergleichbar mit den VSEP sind laut Metzger et al. die akustisch evozierten Potentiale aufgrund der ähnlichen Latenz und der Verarbeitung im Hirnstamm (Metzger et al. 2012). Die akustisch evozierten Potentiale sind bei identischer Reizung gut reproduzierbar, jedoch treten selbstverständlich auch hier Varianzen auf (Stöhr et al. 1996). Sicherlich sind die Ergebnisse nicht zwangsläufig übertragbar, jedoch ist dies ein weiterer Hinweis für die Reproduzierbarkeit der Potentiale.

Da die SEP des N. medianus insbesondere in der Intensivmedizin eingesetzt werden, um das neurologische Outcome eines Patienten einzuschätzen, gelten die SEP generell als reproduzierbare und valide Untersuchungsmethode bei korrekter Durchführung und Auswertung (Horn und Tjepkema-Cloostermans 2017).

Weiterhin zu berücksichtigen ist bei der Beurteilung der Reproduzierbarkeit der SEP jedoch, dass diese von der Reliabilität des Untersuchers abhängt. Eine retrospektive Studie aus dem Jahre 2009 konnte zeigen, dass die Reliabilität der SEP-Interpretation bei Durchführung durch denselben Untersucher sehr hoch ist, wohingegen dieselben Kurvenverläufe durch verschiedene Untersucher unterschiedlich eingeschätzt werden (Hakimi et al. 2009). Zu berücksichtigen sind hierzu auch die Limitationen der VSEP-Messung unter 4.2.

4.1.2. Zusatzmessungen

In weiteren explorativen Untersuchungsreihen ging es außerdem darum, die Natur der VSEP weiter einzugrenzen.

Die erste explorative Forschungsfrage betrifft hierbei den Entstehungsort der evozierten Potentiale. Hierbei ging es um die Frage, ob sich das beschriebene Experiment von Fallgatter und Mitarbeitern (2006) an einer größeren Gruppe von Probanden bestätigen lassen würde. Eine Veränderung der Latenzen und Amplituden nach Applikation von Lokalanästhetika würde dafür sprechen, dass die VSEP tatsächlich durch eine Reizung neuronaler Strukturen am Reizort entstehen und nicht Ausdruck beispielsweise eines elektrischen Artefaktes sind.

Da es sich um eine gerichtete Hypothese handelt, wurde das Signifikanzniveau verdoppelt und liegt somit bei 0,1. Bei der Auswertung der Daten, die im Ergebnisteil ersichtlich sind, zeigt sich, dass es bei der Messung nach Applikation von Lokalanästhetikum nur bei 16,7 % der Latenzen und bei 5 % der Amplituden zu statistisch signifikanten Änderungen kam. Somit kann bei dieser kleinen Gruppe von Probanden die

aufgestellte Hypothese nicht bestätigt werden; das Experiment von Fallgatter und Mitarbeitern (2006) lässt sich somit in einer größeren Gruppe von Probanden nicht reproduzieren. Die vorliegenden Ergebnisse der angewandten Untersuchungstechnik können nicht ausschließen, dass es sich bei den VSEP um elektrische Artefakte handelt, da sich die Latenzen in 83,3 % und die Amplituden in 95 % der Fälle nicht statistisch signifikant verändert haben.

Es liegt jedoch die beschriebene Einzelfallstudie vor, bei der im Rahmen der VSEP-Studien bei einem gesunden Probanden Lokalanästhetikum auf den Tragus aufgetragen wurde, was zu einer Amplitudenreduktion und zu einer Latenzverlängerung führte (Fallgatter et al. 2006). Das hier vorliegende Ergebnis steht zunächst einmal im Widerspruch zu der genannten Untersuchung.

Weiterhin gibt es Studien an der Universität Greifswald mit einer subkutanen Lidocain-Injektion bzw. einer lokalen Applikation von EMLA-Salbe, eine Mischung aus Prilocain und Lidocain, wobei auch beides eine Beeinflussung der Latenzen zur Folge hatte (Leutzow 2019; Leutzow et al. 2013).

Nun bleibt zu diskutieren, weshalb in der vorliegenden Testreihe keine signifikante Veränderung nachzuweisen war.

Die auf der Packungsbeilage angegebene Einwirkzeit des Xylocain-Gels wurde berücksichtigt, die Messung wurde innerhalb von 30 min durchgeführt, was der Wirkdauer des Gels entspricht. Eventuell war die Wartezeit bis zur Durchführung der Messung zu kurz, sie betrug circa 5-10 Minuten nach Applikation des Gels, wohingegen im vorliegenden Versuch von Fallgatter et al. 10 Minuten nach Beginn der Lokalanästhesie gemessen wurde (Fallgatter et al. 2006).

Die Indikation des verwendeten Lidocain-Gels ist laut Packungsbeilage vor allem eine Lokalanästhesie von Schleimhäuten vor einer Endoskopie oder dem Einführen eines Blasenkatheters, womöglich ist bei der Anwendung auf der Haut keine ausreichende Wirkung gegeben und hier wäre die EMLA-Salbe zu bevorzugen.

An dieser Stelle sei auch explizit darauf hingewiesen, dass Fallgatter et al. den Versuch lediglich an einem gesunden Probanden durchgeführt haben, was somit eine Einzelfalluntersuchung darstellt, wohingegen im vorliegenden Versuch 10 Probanden

untersucht wurden. Einzelfallstudien sollten zwar zunächst als allgemeingültig angesehen werden, benötigen aber zwangsläufig eine erneute Testung an einer repräsentativen Stichprobe (Döring et al. 2016).

Die Studie aus Greifswald berichtet über sehr divergente Ergebnisse innerhalb der insgesamt 17 Probanden. Teilweise blieben die evozierten Potentiale vollständig erhalten, eventuell ist dies auf die unterschiedlichen Lokalanästhetika zurückzuführen (Leutzow 2019). Eine Aussage über Teststärke oder Effektgröße ist in der Arbeit nicht explizit erwähnt, die scheinbar interindividuell sehr unterschiedlichen Ergebnisse schränken jedoch die Aussagekraft einer Einzelfalluntersuchung weiter ein.

Zur weiteren Eingrenzung der Natur der Potentiale sind sicher weitere Untersuchungen notwendig. Ob die vorliegende Stichprobe ausreichend ist, um die Frage nach dem Entstehungsort der Potentiale zu beantworten, ist aufgrund der vorbeschriebenen interindividuellen Unterschiede eher kritisch zu sehen.

Insbesondere aufgrund der divergenten Ergebnisse im Vergleich mit der Studie aus Greifswald und der Einzelfalluntersuchung von Fallgatter et al. sollte eine Messreihe erwogen werden, die sich diese Fragestellung explizit zum Ziel setzt und verschiedene Arten von Lokalanästhetika bzw. unterschiedliche Applikationsarten bei einer größeren Stichprobe miteinander vergleicht.

Weiterhin erfolgte eine explorative Untersuchungsreihe mit einer Doppelstimulation. Hierbei wurde von einer postsynaptischen Entstehung der Potentiale ausgegangen, was zur Folge hat, dass man aufgrund bereits erfolgter Studien zu diesem Thema erwarten würde, dass die Amplituden der VSEP sehr sensibel auf eine Erhöhung der Stimulationsfrequenzen reagieren (Pratt et al. 1979). Alternativ könnten sich auch die Latenzen verändern.

Bei den Doppelstimulationsmessungen kam es jedoch lediglich bei 13,3 % der Latenzen zu statistisch signifikanten Abweichungen im Vergleich zur regulären VSEP-Messung, bei den Amplituden ist keine statistisch signifikante Abweichung im Vergleich zur Standardmessung zu verzeichnen (Signifikanzniveau $p < 0,05$).

Somit muss die einleitend formulierte Hypothese abgelehnt werden. Es ist also auf Basis der hier entstandenen Datengrundlage davon auszugehen, dass die Potentiale präsynaptisch entstehen. Dies ist kongruent zu verschiedenen Versuchen im Bezug

auf den Ursprungsort der SSEP in der Vergangenheit. Unter Erhöhung der Reizfrequenz bis 16/s war bei SSEP keine Amplitudenreduktion zu beobachten, was neben Doppelreizversuchen (Araki et al. 1997) als Argument für einen präsynaptischen Ursprung der Komponente N13b der Medianus-SEP (Hisada et al. 1999; Morioka et al. 1991) und der Komponente N30 bei den Tibialis-SEP (Morioka et al. 1991) gesehen wurde. Zu berücksichtigen ist natürlich die kleine Fallzahl der vorliegenden Studie und es ist nicht sicher, dass die Untersuchungen der SSEP auf die VSEP übertragbar sind. Weiterhin muss erwähnt werden, dass sich auch nur ein sehr geringer Anteil der Latenzen statistisch signifikant geändert hat und somit die Doppelstimulation kaum Veränderungen an den generierten VSEP bewirkt hat. Gegebenenfalls sollte hier eine Reevaluation der Versuchsdurchführung erfolgen.

Zwei weitere explorative Forschungsfragen dienten der Optimierung der Stimulationsbedingungen. Zunächst wurden verschiedene Änderungen am Frequenzfilter vorgenommen. Wie im Ergebnisteil dargelegt kam es hier zum Teil zu deformierten Kurven, aus diesem Grund wurden die Messungen mit Modifikation des oberen Frequenzfilters nicht in die weitere Auswertung einbezogen.

Nach einer Anpassung des unteren Frequenzfilters lagen nur bei 3,3 % der Werte die Peaks nicht im erwarteten Latenzbereich, sodass die initial formulierte Hypothese, dass es zu keiner signifikanten Veränderung der Potentiale kommt, zutrifft. Messungen mit Veränderungen am Frequenzfilter scheinen keinen Vorteil zu erbringen und letztendlich der Messung der VSEP mit den bisherigen Einstellungen sogar unterlegen zu sein, da sich mit diesen angepassten Parametern keine relevant veränderten oder sogar keine mit den bisherigen VSEP kongruente Potentiale (im Falle des oberen Frequenzfilters) ableiten lassen.

Ähnlich verhält es sich auch mit den Messungen, bei denen die Kabel nach 50 Schlägen umgepolt wurden. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zeigt sich, dass es lediglich bei 13,3 % der Werte zu einer signifikanten Veränderung der Latenzen kommt, wobei 100 % der relevanten Abweichungen interessanterweise am linken Ohr zu verzeichnen sind. Weiterhin hatte man sich gegebenenfalls eine Reduktion der Artefakte erhofft, jedoch zeigt sich, dass durch das Umpolen der Kabel zur Hälfte der Messung sogar mehr Störungen am Gerät und somit Artefakte auftraten, sodass auch

hier von einer Überlegenheit der bisherigen Vorgehensweise ohne Umpolen der Kabel ausgegangen werden kann.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass weitere Anpassungen der Frequenzfilter oder der Einstellungen am Gerät zum aktuellen Zeitpunkt nicht notwendig sind. Insbesondere im Vergleich zu veränderten Frequenzfiltern zeigt sich die Standardmessung überlegen, die Stimulationsparameter erscheinen optimal.

4.1.3. Vitalparameter und kognitive Fähigkeiten

Wie im Ergebnisteil dargestellt kam es durch die VSEP-Messung zu keinen signifikanten Veränderungen von systolischem Blutdruck oder Herzfrequenz. Basierend darauf ist bei der Durchführung der VSEP-Messungen generell also nicht mit einer bedeutsamen Beeinflussung der Vitalparameter zu rechnen, sodass während der Messung auch kein dauerhaftes Monitoring notwendig ist. Die Messung ist unter diesen Gesichtspunkten gut verträglich.

Dies ist kongruent mit den Ergebnissen der bereits erwähnten Versuche in Greifswald, bei denen VSEP nach der Gabe von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien gemessen wurden, auch hier kam es zu keiner signifikanten Veränderung der Vitalparameter (Leutzow et al. 2013).

Bei der Auswertung der Absolutwerte des TMT fällt auf, dass alle Probanden sowohl in Test A als auch in Test B deutlich besser abgeschnitten haben als die vorgegebenen Normwerte. Dies ist eventuell auf das junge Probandenkollektiv zurückzuführen, das aus Akademikerkreisen rekrutiert wurde. Die Ergebnisse des TMT sind abhängig von Alter und Bildungsgrad (Tombaugh 2004).

Ein Vergleich der Bearbeitungszeit vor und nach der VSEP-Messung zeigt, dass die Probanden weniger Zeit zum Verbinden der Zahlen bzw. Buchstaben benötigten. Die Steigerung der Geschwindigkeit ist statistisch signifikant, was eventuell sogar auf eine Steigerung der kognitiven Fähigkeiten durch die VSEP-Messung hindeuten könnte.

Berücksichtigt werden muss an dieser Stelle der Übungseffekt, der sicher als Störfaktor fungiert, jedoch gewissermaßen auch im Test-Manual enthalten ist, da man vor Beginn der Testung eine kurze Übung absolviert, bei der keine Messung der Bear-

beitungszeit erfolgt. Um den Übungseffekt als Erklärung für das Testergebnis auszuschließen, muss in weiteren Arbeiten also eine Kontrollgruppe ohne Stimulation zum Vergleich herangezogen werden.

Zusammenfassend lässt sich das Testergebnis an dieser Stelle also so interpretieren, dass es durch die Ableitung der VSEP zumindest zu keiner höhergradigen Beeinflussung der im TMT erfassten kognitiven Fähigkeiten kommt, da die Werte nach der Stimulation weiterhin im Normbereich liegen und sich sogar – wenn auch möglicherweise durch den Übungseffekt – noch weiter verbessert haben.

4.2. Limitationen der Studie und der Messmethode

Sicher kann die Messung der VSEP eine Chance für die Früherkennung der AD darstellen, jedoch gibt es klare Limitationen der Messmethode, die sich bereits in der kleinen Stichprobe gezeigt haben und womöglich bei einem größeren Kollektiv noch ausgeprägter wären. Ein Problem liegt in der untersucherabhängigen Auswertung begründet. Bisher ist die Auswertung der VSEP nur individuell durch einen Untersucher und noch nicht automatisiert möglich. Zwar erfolgt eine Vorauswertung durch den Computer, aber es muss dennoch hinterher eine erneute manuelle Überprüfung erfolgen, um die Potentiale und Latenzen an der korrekten Stelle einzuzeichnen. Dies kostet selbstverständlich Ressourcen, man benötigt speziell geschultes Personal, um die EEG-Verläufe auszuwerten. Problematisch ist hierbei, dass auch nach entsprechender Schulung häufig EEG-Kurvenverläufe schwierig einzuschätzen sind. Wie bereits zu Beginn der Diskussion dargelegt, konnte schon mehrfach in Studien nachgewiesen werden, dass die Auswertung derselben Potentiale des N. medianus zu unterschiedlichen Ergebnissen je nach Untersucher führt (Hakimi et al. 2009; Zandbergen et al. 2006). In der kleinen, hier vorliegenden Stichprobe war das Problem weniger ausgeprägt, da alle Kurvenverläufe von derselben Person ausgewertet wurden, von einem Effekt durch den Untersuchenden ist also nicht auszugehen.

Um die Messmethode jedoch standardmäßig einzusetzen, wäre sicher eine Weiterentwicklung der Software notwendig, um die Auswertung zu standardisieren und dadurch zu optimieren. Selbstverständlich kann nur mit korrekt ausgewerteten Latenzen und Potentialen eine Aussage über die VSEP gemacht werden, eine valide

Messung ist ansonsten nicht möglich. Allerdings erfolgt die klassische Auswertung aller evozierten Potentiale in der klinischen Anwendung der ereigniskorrelierten Potentiale in der klinischen Forschung und auch die der Elektroencephalographie qualitativ in Klinik und Forschung nach wie vor händisch durch eine individuelle Analyse; apparative Auswertungsalgorithmen sind Gegenstand der Forschung.

Eine weitere Limitation der hier vorliegenden Messung ist definitiv die kleine Stichprobe und die damit verbundene reduzierte Teststärke. An dieser Stelle sei jedoch auf die Vogel-Studie hingewiesen, die seit 2010 durchgeführt wird und im Rahmen einer Längsschnittstudie bei einem wesentlich größeren Patientenkollektiv verschiedene Aspekte der VSEP beleuchtet (Polak et al. 2017).

4.3. Einordnung in den Stand der Forschung und Ausblick

Die VSEP stellen einen Ansatz zur Früherkennungsmethode der AD dar, jedoch bei Weitem nicht den Einzigen.

Vielversprechend scheint auch insbesondere die Forschung im Bereich verschiedener Biomarker zu sein. Hierfür ist beispielsweise die Bestimmung von β -Amyloid und tau-Protein im Liquor möglich, wie bereits in 1.3.2 beschrieben. Aber auch andere Biomarker wie NFL (Neurofilament-Leichtketten) konnten vielversprechende Ergebnisse liefern, wie Metaanalysen zeigen (Olsson et al. 2016). Bereits in Frühstadien der Erkrankung können die Konzentrationen dieser Biomarker abweichen.

Aufgrund der Invasivität einer Liquorpunktion ist ein interessanter Ansatz sicher auch die Entdeckung, dass erhöhte T-tau-Konzentrationen im Plasma mit einer Alzheimer-Erkrankung assoziiert sind (Zetterberg et al. 2013).

Weiterhin besteht gegebenenfalls die Möglichkeit, Veränderungen verschiedener Biomarker in unterschiedlichen Geweben außerhalb des ZNS zu detektieren – beispielsweise in den Blutzellen oder in den Fibroblasten der Haut (Htike et al. 2019).

Ein weiterer Ansatz ist die Durchführung eines Amyloid-PET. Hierfür können zum aktuellen Zeitpunkt in Deutschland drei verschiedene Tracer verwendet werden, um so die Amyloid-Ablagerungen sichtbar zu machen (Jessen 2019; Villemagne et al. 2018). In den bisher durchgeführten Studien gibt es Hinweise darauf, dass bereits 20 Jahre vor Auftreten von Symptomen pathologische Befunde im Amyloid-PET ersichtlich sind (Villemagne et al. 2018).

Alternativ kann ein FDG-PET gegebenenfalls die typischerweise bei Alzheimer geschädigten Hirnregionen im Parietal- und Temporallappen anhand ihres verminderten Stoffwechsels detektieren (Frisoni et al. 2013). Nachteil all dieser Methoden ist aber eben leider, dass sie apparativ aufwändig, teuer und/oder invasiv sind.

Erstrebenswert ist sicher, einen Früherkennungsalgorithmus zu entwickeln, sodass bei Risikopatienten für AD zunächst möglichst wenig invasive Diagnostik durchgeführt wird, die dann abhängig von den Untersuchungsbefunden mit anderen Möglichkeiten der Früherkennung kombiniert beziehungsweise darum ergänzt wird.

Allen möglichen Früherkennungsmethoden gemein ist jedoch, dass Messungen erst sinnvoll sind, wenn Therapien zur Verfügung stehen (Livingston et al. 2017). Deshalb kann auch in der aktuellen deutschen Demenzleitlinie keine Empfehlung gegeben werden für die „Anwendung kognitiver Tests, auch kognitiver Kurztests oder apparativer diagnostischer Verfahren bei Personen ohne Beschwerden und Symptome einzig mit dem Ziel des Screenings für das Vorliegen einer Demenz oder einer Erkrankung, die einer Demenz zugrunde liegen kann.“ Deuschl et al. (2015). Dies bleibt bis heute nur der Rekrutierung symptomloser Patienten in präklinischen Stadien als Probanden für klinische Studien vorbehalten.

5. Zusammenfassung

Die steigende Anzahl der Demenzerkrankungen stellt die Gesellschaft – wie in der Einleitung ausführlich dargelegt – vor große Herausforderungen. Eine Hauptfragestellung der Arbeit war, die Reproduzierbarkeit der VSEP zu untersuchen, um die Eignung der Untersuchung als Früherkennungsmethode zu beurteilen. Die Reproduzierbarkeit der VSEP wurde mittlerweile in mehreren voneinander unabhängigen Untersuchungsreihen nachgewiesen, sodass diese Voraussetzung für eine Früherkennungsmethode als erfüllt angesehen werden kann. Die Stimulationsbedingungen sind bereits weitestgehend optimiert, durch verschiedene Änderungen der Einstellungen am Gerät kam es zu keiner signifikanten Änderung der Latenzen, teilweise entstanden sogar Datensätze mit multiplen Artefakten. Hervorzuheben ist insbesondere auch die gute Verträglichkeit der Messung, es kam zu keiner signifikanten Veränderung der Vitalparameter durch die Untersuchung.

Letztendlich stellen die VSEP eine vielversprechende Untersuchungsmethode dar, jedoch steht die Sinnhaftigkeit einer Früherkennungsmethode in direktem Zusammenhang mit den Therapieoptionen. Ob und welche Früherkennungsmethoden sich für die AD etablieren, wird man erst abschätzen können, wenn Medikamente verfügbar sind, die den Krankheitsprogress nachweislich beeinflussen.

6. Literaturverzeichnis

1. Agency, E. M. (2008). Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias. London, Committee for medicinal products for human use.
2. Akoglu, H. (2018). "User's guide to correlation coefficients." Turk J Emerg Med **18**(3): 91-93.
3. Apostolova, L. G., S. L. Risacher, T. Duran, et al. (2018). "Associations of the Top 20 Alzheimer Disease Risk Variants With Brain Amyloidosis." JAMA Neurol **75**(3): 328-341.
4. Araki, A., T. Yamada, T. Ito, et al. (1997). "Dissociation between upper and lower neck N13 potentials following paired median nerve stimuli." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **104**(1): 68-73.
5. Ashendorf, L., A. L. Jefferson, M. K. O'Connor, et al. (2008). "Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia." Arch Clin Neuropsychol **23**(2): 129-137.
6. Atri, A. (2019). "The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management." Med Clin North Am **103**(2): 263-293.
7. Baird, A. und W. F. Thompson (2018). "The Impact of Music on the Self in Dementia." J Alzheimers Dis **61**(3): 827-841.
8. Birks, J. (2006). "Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease." Cochrane Database Syst Rev(1): CD005593.
9. Blennow, K., M. J. de Leon und H. Zetterberg (2006). "Alzheimer's disease." Lancet **368**(9533): 387-403.
10. Blennow, K. und E. Vanmechelen (2003). "CSF markers for pathogenic processes in Alzheimer's disease: diagnostic implications and use in clinical neurochemistry." Brain Res Bull **61**(3): 235-242.
11. Boecking, W., A. Klamar, F. Kitzmann, et al. (2012). "Pharmaco-economic impact of demographic change on pharmaceutical expenses in Germany and France." BMC Public Health **12**: 894.
12. Bortz, J., G. A. Lienert, T. Barskova, et al. (2008). *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben.*
13. Briggs, R., S. P. Kennelly und D. O'Neill (2016). "Drug treatments in Alzheimer's disease." Clin Med (Lond) **16**(3): 247-253.

14. Brookmeyer, R., E. Johnson, K. Ziegler-Graham, et al. (2007). "Forecasting the global burden of Alzheimer's disease." Alzheimers Dement 3(3): 186-191.
15. Brown, J., G. Pengas, K. Dawson, et al. (2009). "Self administered cognitive screening test (TYM) for detection of Alzheimer's disease: cross sectional study." BMJ 338.
16. Chan, Y. H. (2003). "Biostatistics 104: correlational analysis." Singapore Med J 44(12): 614-619.
17. Christensen, K., G. Doblhammer, R. Rau, et al. (2009). "Ageing populations: the challenges ahead." Lancet 374(9696): 1196-1208.
18. Cimpianu, C. L., W. Strube, P. Falkai, et al. (2017). "Vagus nerve stimulation in psychiatry: a systematic review of the available evidence." J Neural Transm (Vienna) 124(1): 145-158.
19. Clarfield, A. M. (2003). "The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis." Arch Intern Med 163(18): 2219-2229.
20. Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, N.J., L. Erlbaum Associates: 75-82.
21. Cooper, C., R. Li, C. Lyketsos, et al. (2013). "Treatment for mild cognitive impairment: systematic review." Br J Psychiatry 203(3): 255-264.
22. Corrigan, J. D. und N. S. Hinkeldey (1987). "Relationships between Parts A and B of the Trail Making Test." Journal of Clinical Psychology 43(4): 402-409.
23. Dawson, G. D. (1947). "Cerebral Responses to Electrical Stimulation of Peripheral Nerve in Man." J Neurol Neurosurg Psychiatry 10(3): 134-140.
24. Day, G. S. (2019). "Reversible Dementias." Continuum (Minneap Minn) 25(1): 234-253.
25. DeKosky, S. T. und K. Marek (2003). "Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders." Science 302(5646): 830-834.
26. Deuschl, G., W. Maier, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie Psychosomatik und Nervenheilkunde, et al. (2015). S3-Leitlinie „Demenzen“ Langversion – 1. Revision, August 2015.
27. Deutschland Statistisches Bundesamt (2019). *Bevölkerung Deutschlands bis 2060 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung ; Begleitmaterial zur Pressekonferenz am 18. November 2009 in Berlin*.
28. Devic, P., P. Petiot und F. Mauguiere (2016). "Diagnostic utility of somatosensory evoked potentials in chronic polyradiculopathy without electrodiagnostic signs of peripheral demyelination." Muscle Nerve 53(1): 78-83.

29. Doblhammer, G. und A. Barth (2018). "Prevalence of Morbidity at Extreme Old Age in Germany: An Observational Study Using Health Claims Data." J Am Geriatr Soc 66(7): 1262-1268.
30. Doblhammer, G., A. Fink und T. Fritze (2015). "Short-term trends in dementia prevalence in Germany between the years 2007 and 2009." Alzheimers Dement 11(3): 291-299.
31. Döring, N., J. Bortz, J. Bortz, et al. (2016). *Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften*, Springer.
32. Dubois, B., H. Hampel, H. H. Feldman, et al. (2016). "Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria." Alzheimers Dement 12(3): 292-323.
33. Duller, C. (2018). *Einführung in die nichtparametrische Statistik mit SAS, R und SPSS: Ein anwendungsorientiertes Lehr- und Arbeitsbuch*.
34. Engel, S. (2012). *Alzheimer und Demenzen: Die Methode der einfühlsamen Kommunikation; Unterstützung und Anleitung für Angehörige*
35. Engelborghs, S., K. De Vreese, T. Van de Castele, et al. (2008). "Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia." Neurobiol Aging 29(8): 1143-1159.
36. Fallgatter, A. J., A. C. Ehlis, T. M. Ringel, et al. (2005). "Age effect on far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation." Int J Psychophysiol 56(1): 37-43.
37. Fallgatter, A. J., B. Neuhauser, M. J. Herrmann, et al. (2003). "Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation." J Neural Transm 110(12): 1437-1443.
38. Fallgatter, A. J., T. Polak, F. Metzger, et al. (2006). "Evozierte Potenziale der Vagus-Kerngebiete im Hirnstamm - Eine neue diagnostische Methode in der Neuropsychiatrie?" Nervenheilkunde 25(Hirnstimulationsverfahren in der Psychiatrie): 669-673.
39. Feldman, H. H., C. Jacova, A. Robillard, et al. (2008). "Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis." CMAJ 178(7): 825-836.
40. Ferri, C. P., M. Prince, C. Brayne, et al. (2005). "Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study." Lancet 366(9503): 2112-2117.
41. Flint, A. C., C. Conell, X. Ren, et al. (2019). "Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes." N Engl J Med 381(3): 243-251.

42. Folstein, M. F., S. E. Folstein und P. R. McHugh (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res **12**(3): 189-198.
43. Frisoni, G. B., M. Bocchetta, G. Chetelat, et al. (2013). "Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how." Neurology **81**(5): 487-500.
44. Gandjour, A., P. Ihle und I. Schubert (2008). "[Impact of demographic changes on health care expenditure in Germany: an analysis considering the expenditures of decedents]." Gesundheitswesen **70**(2): 77-80.
45. Gao, L., X. Chen, Y. Tang, et al. (2015). "Neuroprotective effect of memantine on the retinal ganglion cells of APP^{swe}/PS1^{DeltaE9} mice and its immunomodulatory mechanisms." Exp Eye Res **135**: 47-58.
46. Geldmacher, D. S. und P. J. Whitehouse (1996). "Evaluation of dementia." N Engl J Med **335**(5): 330-336.
47. Geldmacher, D. S. und P. J. Whitehouse, Jr. (1997). "Differential diagnosis of Alzheimer's disease." Neurology **48**(5 Suppl 6): S2-9.
48. George, M. S., H. A. Sackeim, L. B. Marangell, et al. (2000). "Vagus nerve stimulation. A potential therapy for resistant depression?" Psychiatr Clin North Am **23**(4): 757-783.
49. Ghasemi, A. und S. Zahediasl (2012). "Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians." Int J Endocrinol Metab **10**(2): 486-489.
50. Gifford, D. R., R. G. Holloway und B. G. Vickrey (2000). "Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia." Arch Intern Med **160**(18): 2855-2862.
51. Hacke, W. und K. Poeck (2011). Neurologie, Springer Berlin Heidelberg.
52. Hackl, P. und W. Katzenbeisser (2000). Statistik für Sozial- und Wirtschaftswissenschaften Lehrbuch mit Übungsaufgaben. München Wien, Oldenbourg.
53. Hakimi, K., G. Kinney, G. Kraft, et al. (2009). "Reliability in interpretation of median somatosensory evoked potentials in the setting of coma: factors and implications." Neurocrit Care **11**(3): 353-361.
54. Han, L., J. McCusker, M. Cole, et al. (2008). "12-month cognitive outcomes of major and minor depression in older medical patients." American Journal of Geriatric Psychiatry **16**(9): 742-751.

55. Health, N. C. C. f. M. (2007). A NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care. Dementia: A NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care. Leicester (UK).
56. Hejl, A., P. Høgh und G. Waldemar (2002). "Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients." J Neurol Neurosurg Psychiatry 73(4): 390-394.
57. Hisada, K., T. Morioka, T. Katsuta, et al. (1999). "Distribution of brainstem somatosensory evoked potentials following upper and lower limb stimulation." Clin Neurophysiol 110(8): 1458-1461.
58. Horn, J. und M. C. Tjepkema-Cloostermans (2017). "Somatosensory Evoked Potentials in Patients with Hypoxic-Ischemic Brain Injury." Semin Neurol 37(1): 60-65.
59. Htike, T. T., S. Mishra, S. Kumar, et al. (2019). "Peripheral Biomarkers for Early Detection of Alzheimer's and Parkinson's Diseases." Mol Neurobiol 56(3): 2256-2277.
60. Hull, M. und S. Voigt-Radloff (2008). "[Nonmedical treatment of dementia]." Nervenarzt 79 Suppl 3: 159-164; quiz 165-156.
61. Irimajiri, R., E. J. Golob und A. Starr (2005). "Auditory brain-stem, middle- and long-latency evoked potentials in mild cognitive impairment." Clin Neurophysiol 116(8): 1918-1929.
62. Jacobson, S. C., M. Blanchard, C. C. Connolly, et al. (2011). "An fMRI investigation of a novel analogue to the Trail-Making Test." Brain Cogn 77(1): 60-70.
63. Jellinger, K. A. und J. Attems (2007). "Neuropathological evaluation of mixed dementia." J Neurol Sci 257(1-2): 80-87.
64. Jessen, F. (2018). Handbuch Alzheimer-Krankheit Grundlagen – Diagnostik – Therapie – Versorgung – Prävention. Berlin Boston, De Gruyter: 13-34.
65. Jessen, F. (2019). "[Early detection of Alzheimer's disease and approaches for prevention]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 62(3): 255-260.
66. Jost, B. C. und G. T. Grossberg (1996). "The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study." J Am Geriatr Soc 44(9): 1078-1081.
67. Khan, T. K. und D. L. Alkon (2015). "Peripheral biomarkers of Alzheimer's disease." J Alzheimers Dis 44(3): 729-744.

68. Krueger, C. E., D. L. Dean, H. J. Rosen, et al. (2010). "Longitudinal rates of lobar atrophy in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer's disease." Alzheimer Dis Assoc Disord 24(1): 43-48.
69. Le Couteur, D. G., J. Doust, H. Creasey, et al. (2013). "Political drive to screen for pre-dementia: not evidence based and ignores the harms of diagnosis." BMJ 347: f5125.
70. Leon-Ariza, J. S., M. A. Mosquera, V. Siomin, et al. (2021). "The Vagus Nerve Somatosensory-evoked Potential in Neural Disorders: Systematic Review and Illustrative Vignettes." Clin EEG Neurosci: 15500594211001221.
71. Leutzow, B. (2019). Untersuchung zum Ursprung der Skalpanworten nach transkutaner elektrischer Vagusnervstimulation.
72. Leutzow, B., J. Lange, A. Gibb, et al. (2013). "Vagal sensory evoked potentials disappear under the neuromuscular block - an experimental study." Brain Stimul 6(5): 812-816.
73. Livingston, G., A. Sommerlad, V. Orgeta, et al. (2017). "Dementia prevention, intervention, and care." Lancet 390(10113): 2673-2734.
74. Llinas-Regla, J., J. Vilalta-Franch, S. Lopez-Pousa, et al. (2017). "The Trail Making Test." Assessment 24(2): 183-196.
75. Lüllmann, H., K. Mohr, L. Hein, et al. (2010). Pharmakologie und Toxikologie Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen; ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker; 130 Tabellen. Stuttgart, Thieme.
76. Mathias, J. L. und J. Burke (2009). "Cognitive functioning in Alzheimer's and vascular dementia: a meta-analysis." Neuropsychology 23(4): 411-423.
77. Maurer, K., S. Volk und H. Gerbaldo (1997). "Auguste D and Alzheimer's disease." Lancet 349(9064): 1546-1549.
78. McKeith, I. und J. Cummings (2005). "Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders." Lancet Neurol 4(11): 735-742.
79. McKhann, G. M., D. S. Knopman, H. Chertkow, et al. (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." Alzheimers Dement 7(3): 263-269.
80. Mendez, M. F. (2017). "Early-Onset Alzheimer Disease." Neurol Clin 35(2): 263-281.

81. Metzger, F. G., T. Polak, Y. Aghazadeh, et al. (2012). "Vagus somatosensory evoked potentials--a possibility for diagnostic improvement in patients with mild cognitive impairment?" Dement Geriatr Cogn Disord **33**(5): 289-296.
82. Micieli, G. (2006). "Vascular dementia." Neurol Sci **27** Suppl 1: S37-39.
83. Morioka, T., F. Shima, M. Kato, et al. (1991). "Direct recording of somatosensory evoked potentials in the vicinity of the dorsal column nuclei in man: their generator mechanisms and contribution to the scalp far-field potentials." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **80**(3): 215-220.
84. Morioka, T., S. Tobimatsu, K. Fujii, et al. (1991). "Origin and distribution of brain-stem somatosensory evoked potentials in humans." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **80**(3): 221-227.
85. Muzyka, I. M. und B. Estephan (2019). "Somatosensory evoked potentials." Handb Clin Neurol **160**: 523-540.
86. National Institute for, H. und E. Care (2018). National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. London, National Institute for Health and Care Excellence (UK)
Copyright (c) NICE 2018.
87. Nieuwenhuis-Mark, R. E. (2010). "The Death Knoll for the MMSE: Has It Outlived Its Purpose?" Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology **23**(3): 151-157.
88. Nys, G. M., M. J. van Zandvoort, P. L. de Kort, et al. (2005). "Restrictions of the Mini-Mental State Examination in acute stroke." Arch Clin Neuropsychol **20**(5): 623-629.
89. O'Brien, J. T., A. Burns und B. A. P. D. C. Group (2011). "Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology." J Psychopharmacol **25**(8): 997-1019.
90. O'Keeffe, S. T., E. C. Mulkerrin, K. Nayeem, et al. (2005). "Use of Serial Mini-Mental State Examinations to Diagnose and Monitor Delirium in Elderly Hospital Patients." Journal of the American Geriatrics Society **53**(5): 867-870.
91. Olsson, B., R. Lautner, U. Andreasson, et al. (2016). "CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis." Lancet Neurol **15**(7): 673-684.
92. Palatini, P. (1988). "Blood pressure behaviour during physical activity." Sports Med **5**(6): 353-374.

93. Parvizi, J., G. W. Van Hoesen und A. Damasio (2001). "The selective vulnerability of brainstem nuclei to Alzheimer's disease." Ann Neurol **49**(1): 53-66.
94. Peat, J. und B. Barton (2014). *Medical Statistics A Guide to SPSS, Data Analysis and Critical Appraisal*. s.l., BMJ Books: Online Ressource (6632 KB, 6408 S.).
95. Polak, T., A. C. Ehlis, J. B. Langer, et al. (2007). "Non-invasive measurement of vagus activity in the brainstem - a methodological progress towards earlier diagnosis of dementias?" J Neural Transm **114**(5): 613-619.
96. Polak, T., M. J. Herrmann, L. D. Muller, et al. (2017). "Near-infrared spectroscopy (NIRS) and vagus somatosensory evoked potentials (VSEP) in the early diagnosis of Alzheimer's disease: rationale, design, methods, and first baseline data of the Vogel study." J Neural Transm (Vienna) **124**(11): 1473-1488.
97. Polak, T., F. Markulin, A. C. Ehlis, et al. (2009). "Far field potentials from brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation: optimization of stimulation and recording parameters." J Neural Transm **116**(10): 1237-1242.
98. Polak, T., D. Zeller, A. J. Fallgatter, et al. (2013). "Vagus somatosensory-evoked potentials are prolonged in patients with multiple sclerosis with brainstem involvement." Neuroreport **24**(5): 251-253.
99. Pratt, H., R. N. Amlie und A. Starr (1979). "Short latency mechanically evoked somatosensory potentials in humans." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **47**(5): 524-531.
100. Prince, M., R. Bryce, E. Albanese, et al. (2013). "The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis." Alzheimers Dement **9**(1): 63-75 e62.
101. Prince, M. J., F. Wu, Y. Guo, et al. (2015). "The burden of disease in older people and implications for health policy and practice." Lancet **385**(9967): 549-562.
102. Querfurth, H. W. und F. M. LaFerla (2010). "Alzheimer's disease." N Engl J Med **362**(4): 329-344.
103. Rabinovici, G. D., W. W. Seeley, E. J. Kim, et al. (2007). "Distinct MRI atrophy patterns in autopsy-proven Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration." Am J Alzheimers Dis Other Demen **22**(6): 474-488.
104. Ridha, B. und M. Rossor (2005). "The Mini Mental State Examination." Practical Neurology **5**(5): 298-303.
105. Rizzi, L., I. Rosset und M. Roriz-Cruz (2014). "Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types." Biomed Res Int **2014**: 908915.

106. Roberson, E. D. und L. Mucke (2006). "100 years and counting: prospects for defeating Alzheimer's disease." Science **314**(5800): 781-784.
107. Rub, U., K. Del Tredici, C. Schultz, et al. (2001). "The autonomic higher order processing nuclei of the lower brain stem are among the early targets of the Alzheimer's disease-related cytoskeletal pathology." Acta Neuropathol **101**(6): 555-564.
108. Salomone, S., F. Caraci, G. M. Leggio, et al. (2012). "New pharmacological strategies for treatment of Alzheimer's disease: focus on disease modifying drugs." Br J Clin Pharmacol **73**(4): 504-517.
109. Sanchez-Cubillo, I., J. A. Perianez, D. Adrover-Roig, et al. (2009). "Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities." J Int Neuropsychol Soc **15**(3): 438-450.
110. Scheltens, P., K. Blennow, M. M. Breteler, et al. (2016). "Alzheimer's disease." Lancet **388**(10043): 505-517.
111. Schünke, M., E. Schulte, U. Schumacher, et al. (2018). Prometheus LernAtlas der Anatomie. Stuttgart [u.a.], Thieme.
112. Selwood, A., K. Johnston, C. Katona, et al. (2007). "Systematic review of the effect of psychological interventions on family caregivers of people with dementia." J Affect Disord **101**(1-3): 75-89.
113. Seo, E. H., D. Y. Lee, K. W. Kim, et al. (2006). "A normative study of the Trail Making Test in Korean elders." Int J Geriatr Psychiatry **21**(9): 844-852.
114. Shenkin, S. D., T. C. Russ, T. M. Ryan, et al. (2014). "Screening for dementia and other causes of cognitive impairment in general hospital in-patients." Age Ageing **43**(2): 166-168.
115. Simonsen, A. H., S. K. Herukka, N. Andreasen, et al. (2017). "Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia." Alzheimers Dement **13**(3): 274-284.
116. Slachevsky, A., J. M. Villalpando, M. Sarazin, et al. (2004). "Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease." Arch Neurol **61**(7): 1104-1107.
117. Stöhr, M., J. Dichgans, U. W. Buettner, et al. (1996). Evozierte Potentiale SEP · VEP · AEP · EKP · MEP. Berlin, Heidelberg ;s.l., Springer Berlin Heidelberg.

118. Sunderland, T., G. Linker, N. Mirza, et al. (2003). "Decreased beta-amyloid₁₋₄₂ and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease." JAMA **289**(16): 2094-2103.
119. Tachibana, H., M. Takeda, B. Okuda, et al. (1996). "Multimodal evoked potentials in Alzheimer's disease and Binswanger's disease." J Geriatr Psychiatry Neurol **9**(1): 7-12.
120. Thal, D. R., J. Walter, T. C. Saido, et al. (2015). "Neuropathology and biochemistry of Aβeta and its aggregates in Alzheimer's disease." Acta Neuropathol **129**(2): 167-182.
121. Thomas, S. J. und G. T. Grossberg (2009). "Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias." Clin Interv Aging **4**: 367-377.
122. Tischler, L. und F. Petermann (2010). "Trail making test (TMT)." Zeitschrift für Psychiatrie Psychologie und Psychotherapie **58**: 79-81.
123. Tombaugh, T. N. (2004). "Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education." Arch Clin Neuropsychol **19**(2): 203-214.
124. Trepel, M. (2017). Neuroanatomie Struktur und Funktion. München, Elsevier Urban & Fischer: 1 Online-Ressource (XII, 419 Seiten).
125. Ventureyra, E. C. (2000). "Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept." Childs Nerv Syst **16**(2): 101-102.
126. Villemagne, V. L., V. Dore, S. C. Burnham, et al. (2018). "Imaging tau and amyloid-beta proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions." Nat Rev Neurol **14**(4): 225-236.
127. Weise, D., M. Adamidis, F. Pizzolato, et al. (2015). "Assessment of brainstem function with auricular branch of vagus nerve stimulation in Parkinson's disease." PLoS One **10**(4): e0120786.
128. Wilcoxon, F. (1945). "Individual Comparisons by Ranking Methods." Biometrics Bulletin **1**(6): 80-83.
129. Wittenberg, C., Vicari (2014). Datenanalyse mit IBM SPSS Statistics.
130. World Medical, A. (2013). "World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects." JAMA **310**(20): 2191-2194.
131. Yuan, H. und S. D. Silberstein (2016). "Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part I." Headache **56**(1): 71-78.

132. Zandbergen, E. G., A. Hijdra, R. J. de Haan, et al. (2006). "Interobserver variation in the interpretation of SSEPs in anoxic-ischaemic coma." Clin Neurophysiol 117(7): 1529-1535.
133. Zetterberg, H., D. Wilson, U. Andreasson, et al. (2013). "Plasma tau levels in Alzheimer's disease." Alzheimers Res Ther 5(2): 9.
134. Zhu, X. C., L. Tan, H. F. Wang, et al. (2015). "Rate of early onset Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis." Ann Transl Med 3(3): 38.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer-Demenz
Amp.	Amplitude
Lat.	Latenz
MCI	Mild cognitive impairment
MMST	Mini-Mental-Status-Test
N.	Nervus
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
TMT	Trail-Making-Test
VSEP	Somatosensibel-evozierte Potentiale des N. Vagus

II Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Altersaufbau der Bevölkerung	Seite 1
Abb. 2:	Überblick über primäre Demenzerkrankungen	Seite 4
Abb. 3:	Statistische Häufigkeit der Demenzerkrankungen	Seite 5
Abb. 4:	Alters- und Geschlechterverteilung	Seite 31
Abb. 5:	Normalverteilung Puls	Seite 33
Abb. 6:	Normalverteilung Puls im Q-Q-Diagramm	Seite 33
Abb. 7:	Normalverteilung Blutdruck systolisch Box plot	Seite 34
Abb. 8:	Testung Normalverteilung anhand Latenz Pi	Seite 35
Abb. 9:	Testung Normalverteilung Pi im Q-Q-Diagramm	Seite 35
Abb. 10:	Wilcoxon Testung Peak Pi rechtes Ohr	Seiten 38/39
Abb. 11:	Anpassung oberer Frequenzfilter	Seite 48
Abb. 12:	Anpassung oberer u. unterer Frequenzfilter	Seite 49

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Zuteilung der Probanden zu den Messmethoden	Seite 21
Tabelle 2:	Interpretation des Korrelationskoeffizienten	Seite 29
Tabelle 3:	Demographische Daten der Probanden	Seite 30
Tabelle 4:	Erreichte Punktzahlen im MMST	Seite 32
Tabelle 5:	Absolutwerte VSEP, Reproduzierbarkeit	Seite 36
Tabelle 6:	Wilcoxon-Testung, Reproduzierbarkeit	Seite 37
Tabelle 7:	Spearman-Korrelation der VSEP	Seite 40
Tabelle 8:	Absolutwerte VSEP, Lokalanästhetikum	Seite 41
Tabelle 9:	Wilcoxon-Testung, Lokalanästhetikum	Seite 42
Tabelle 10:	Absolutwerte VSEP, Doppelstimulation	Seite 44
Tabelle 11:	Wilcoxon-Testung, Doppelstimulation	Seite 46
Tabelle 12:	Absolutwerte VSEP, unterer Frequenzfilter	Seite 49
Tabelle 13:	Absolutwerte VSEP, Umpolung Kabel	Seite 50
Tabelle 14:	Wilcoxon-Testung, unterer Frequenzfilter	Seite 51
Tabelle 15:	Wilcoxon-Testung, Umpolung Kabel	Seite 52
Tabelle 16:	Absolutwerte Puls/RR vor/nach Messung	Seite 54
Tabelle 17:	Mittelwerte Puls vor/nach VSEP-Messung	Seite 55
Tabelle 18:	t-Test Pulsveränderung durch VSEP	Seite 55
Tabelle 19:	Mittelwerte RR systolisch vor/nach VSEP-Messung	Seite 56
Tabelle 20:	RR-Differenzen vor/nach VSEP-Messung	Seite 56
Tabelle 21:	Bearbeitungszeit TMT vor VSEP-Messung	Seite 56
Tabelle 22:	Bearbeitungszeit TMT nach VSEP-Messung	Seite 57
Tabelle 23:	Veränderung TMT-Bearbeitungszeit durch VSEP	Seite 57

IV Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Martin Herrmann für die Bereitstellung des Themas sowie die freundliche Betreuung bedanken.

Besonderer Dank außerdem an meinen Betreuer Thomas Polak für die fachliche, aber auch mentale Unterstützung besonders in der Endphase der Arbeit.

Möglich gewesen wäre diese Arbeit auch nicht ohne meine Schwester Carolin Specht und meinen Partner Philipp Gierlich, danke für die Unterstützung und das Durchhalten mit mir, es war für uns alle kein leichter Weg!

Zuletzt noch ein Dank an alle meine Probanden, die tapfer die VSEP-Messung ertragen haben sowie Frau Stefanie Karl für den technischen Support in der Anfangsphase der Arbeit.

V Lebenslauf

In der Online-Version der Arbeit nicht verfügbar.