

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

Vagus-evozierte Potentiale zur Frühdiagnose
der Alzheimer-Erkrankung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg

vorgelegt von
Yashar Aghazadeh
aus Teheran

Würzburg, Mai 2013



Referent:	Prof. Dr. med. A. Fallgatter
Korreferent:	Prof. Dr. med. K. Reiners
Dekan:	Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2013

Der Promovend ist Arzt

*Gewidmet meinem Mentor Dr. Abdolreza Soudbakhsh,
der den „Serienmorden an Ärzten“ im Iran zum Opfer fiel!*

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
 - 1.1. Demenzerkrankungen
 - 1.1.1. Epidemiologie
 - 1.1.2. Begriffserklärung
 - 1.2. Alzheimer-Erkrankung
 - 1.2.1. Risikofaktoren und Genetik
 - 1.2.2. Ätiopathogenese
 - 1.2.2.1. Amyloid-Hypothese
 - 1.2.2.2. Neurofibrillen und Tau-Protein-Hypothese
 - 1.2.3. Diagnosestellung
 - 1.3. Mild Cognitive Impairment (MCI)
 - 1.3.1. Begriffserklärung
 - 1.3.2. MCI und Alzheimer-Erkrankung
 - 1.4. Vagusnerv
 - 1.4.1. Anatomie des Vagusnerven
 - 1.4.2. Vagusnervstimulation
 - 1.5. Evozierte Potentiale
 - 1.6. Vagus-evozierte Potentiale (VSEP) und Alzheimer-Erkrankung

2. Methoden
 - 2.1. Probanden
 - 2.2. Untersuchungsablauf
 - 2.3. Neuropsychologische Untersuchungsmethoden
 - 2.3.1. CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease)
 - 2.3.1.1. Durchführung
 - 2.3.1.1.1. Semantische (verbale) Flüssigkeit
 - 2.3.1.1.2. Boston Naming Test
 - 2.3.1.1.3. Mini-Mental Status
 - 2.3.1.1.4. Wortliste Lernen
 - 2.3.1.1.5. Figuren Abzeichnen

- 2.3.1.1.6. Wortliste Abrufen
- 2.3.1.1.7. Wortliste Wiedererkennen
- 2.3.1.1.8. Figuren Abrufen
- 2.3.1.1.9. Trail making Test
- 2.3.1.1.10. Phonematische Flüssigkeit
- 2.3.1.2. Auswertung
- 2.3.2. DemTect (Demenz-Detektion-Test)
- 2.4. Ableitung Vagus-evozierter Potentiale (VSEP)
- 2.4.1. Vorbereitungen
- 2.4.2. Ableitungstechnik

- 3. Ergebnisse
- 3.1. Amplitudenabhängige Auswertung
- 3.1.1. Vergleich der Latenzen zwischen verschiedenen Gruppen je nach Ableitort
- 3.1.1.1. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der P1
- 3.1.1.2. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der N1
- 3.1.1.3. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der P2
- 3.1.2. Vergleich der Amplituden zwischen verschiedenen Gruppen je nach Ableitort
- 3.1.2.1. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der A1
- 3.1.2.2. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der A2
- 3.2. Amplitudenunabhängige Auswertung
- 3.2.1. Vergleich der Latenzen zwischen verschiedenen Gruppen je nach Ableitort
- 3.2.1.1. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der Latenz P1
- 3.2.1.2. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der Latenz N1
- 3.2.1.3. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der Latenz P2
- 3.2.2. Vergleich der Amplituden zwischen verschiedenen Gruppen je nach Ableitort
- 3.2.2.1. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der Amplitude A1
- 3.2.2.2. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der Amplitude A2
- 3.2.3. Vergleich der Latenzen zwischen verschiedene Gruppen für C3-F3 / Fz-F3 und C4-F4 / Fz-F4

- 3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 3.4. Korrelationen von CERAD-Ergebnissen mit gemessenen Latenzen und Amplituden (aus amplitudenunabhängiger Auswertung)

- 4. Diskussion
 - 4.1. Analyse der Ergebnisse
 - 4.1.1. Analyse der Mittelwerte von Latenzen
 - 4.1.2. Unterschiede in der Auswertung bei amplitudenabhängiger und -unabhängiger Messung
 - 4.1.3. Analyse der Amplituden
 - 4.1.4. Korrelation der evozierten Potentiale mit CERAD
 - 4.2. Mögliche anatomische Hindernisse
 - 4.3. Einfluss der medikamentösen Therapie
 - 4.4. Heterogenität in der klinisch diagnostizierten MCI-Gruppe
 - 4.5. Abhängigkeit der Latenzen vom Grad der Muskelentspannung
 - 4.6. Korrelation zwischen Latenzverzögerung und Myelinisierungsgrad
 - 4.7. Methodenabhängige Variationen
 - 4.7.1. Variation der Stimulationsstellen am Ohr
 - 4.7.2. Einfluss von Stimulationselektroden
 - 4.7.3. Möglicher Einfluss von Ableitelektroden
 - 4.7.4. Intervall zwischen den Stimulationen
 - 4.7.5. Einfluss von Dauer und Stärke des Rechteckimpulses
 - 4.7.6. Bestimmung einer maximal möglichen Nervenleitgeschwindigkeit
 - 4.8. Position der Vagus-evozierten Potentiale (VSEP) in der Diagnostik von MCI und AD

- 5. Zusammenfassung

- 6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Demenzerkrankungen

1.1.1. Epidemiologie

Im Zuge der Bevölkerungsentwicklung werden die Demenzerkrankungen in den kommenden Jahrzehnten die Nummer eins der weltweiten Volkskrankheiten sein. In Europa ist bis zum Jahr 2050 mit einer Zunahme von 7 Millionen auf 16 Millionen Erkrankungen zu rechnen (Wancata et al., 2003).

Allein in Deutschland leiden bis zu 1,5 Millionen Menschen an einer Erkrankung aus dem demenziellen Formenkreis. Statistisch lässt sich hierbei ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Lebensalter und Häufigkeit der Demenzerkrankungen zeigen. Vergleicht man die demographischen Alterspyramiden der letzten Jahrzehnte in Deutschland miteinander, sieht man einen deutlichen Anstieg des Anteils der älteren Bevölkerung, so dass zurzeit die mittlere Lebenserwartung hierzulande für Frauen über 80 und für Männer etwa 80 Jahre beträgt (Siehe Abbildung 1). Gefördert wird diese Entwicklung sicher auch durch die großen Fortschritte der medizinischen Versorgung in den letzten Jahren, vor allem in Industrieländern, die ein weiteres Älterwerden der Bevölkerung ermöglicht.

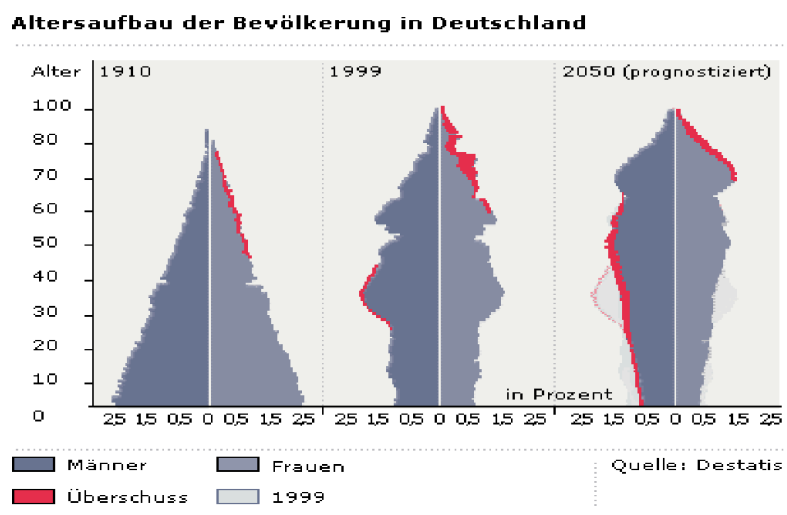


Abbildung 1. Altersaufbau der Bevölkerung in Deutschland (Quelle:

<http://www.hirnliga.de/images/demographie.gif>)

1.1.2. Begriffserklärung

„Demenz (lat. de mente „ohne Geist“) ist ein schwerwiegender Verlust der geistigen Leistungsfähigkeit aufgrund einer ausgeprägten und lang anhaltenden Funktionsstörung des Gehirns“ (Förstl et al., 2011). Um zu einer besseren Vorstellung dieses Begriffes zu gelangen werden im Folgenden die Demenzdefinitionen nach ICD-10 (International Classification of Diseases) und DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) erläutert.

Nach der derzeit gültigen Fassung der internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) ist Demenz ein Syndrom, das als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung mehrerer höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen auftritt. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Die kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet, gelegentlich treten diese auch eher auf. Dieses Syndrom kommt bei Alzheimer-Erkrankung, bei zerebrovaskulären Störungen und bei anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen. Für die Diagnose einer Demenz müssen die Symptome nach ICD-10 über mindestens sechs Monate bestanden haben. (ICD-10 GM-2012/F00-F03).

Laut DSM-IV verursachen die kognitiven Defizite bei einer Demenz eine signifikante Beeinträchtigung der sozialen und beruflichen Funktionen und stellen eine deutliche Verschlechterung gegenüber einem früheren Leistungsniveau dar. Sie treten nicht im Rahmen einer rasch einsetzenden Bewusstseinstörung oder eines Delirs auf. Zur Beeinträchtigung des Gedächtnisses muss noch mindestens eine der folgenden Störungen hinzukommen: Aphasie (Störung der Sprache), Apraxie (beeinträchtigte Fähigkeit, motorische Aktivitäten auszuführen), Agnosie (Unfähigkeit, Gegenstände zu identifizieren bzw. wieder zu erkennen) und dysexekutives Syndrom (Störung der Exekutivfunktionen, d.h. Planen, Organisieren, Einhalten einer Reihenfolge).

1.2. Alzheimer-Erkrankung

Die Alzheimer-Erkrankung (AD) ist mit etwa 50-60% die häufigste Form aller Demenzformen (Ott et al., 1995). Vaskuläre Demenzerkrankungen und Lewy-Körper-Demenz stehen nach AD an der zweiten und dritten Stelle (siehe Abbildung 2). Bei der AD handelt es sich um eine neurodegenerative Krankheit. Hierbei gibt es sowohl sporadische als auch genetische Formen, wobei sporadische AD in über 95% der Fälle auftritt.

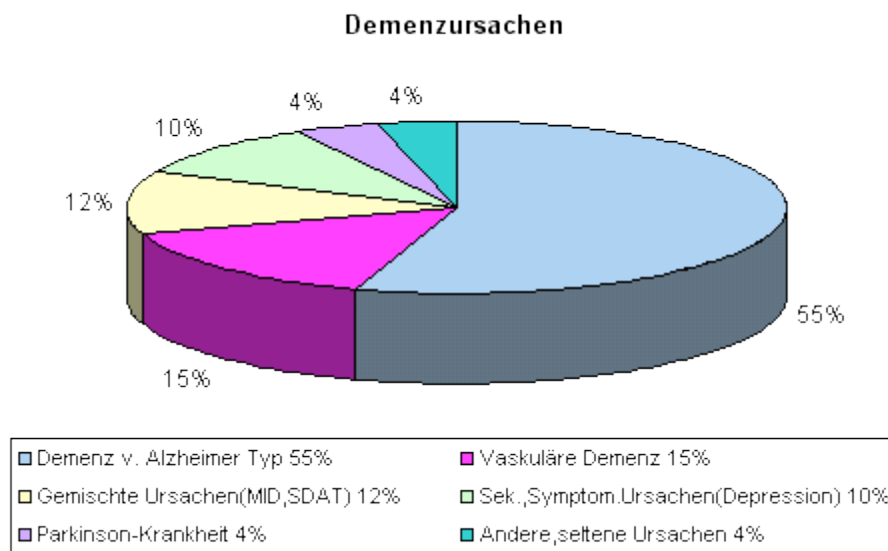


Abbildung 2. Demenzursachen (Quelle: <http://www.memory-clinic.at/demenzursachen.gif>)

1.2.1. Risikofaktoren und Genetik

Der wichtigste Risikofaktor, der das Auftreten einer AD begünstigt, ist das zunehmende Lebensalter. Zudem gelten als weitere Risikofaktoren das weibliche Geschlecht, das Vorhandensein eines Verwandten ersten Grades mit einer AD, eine Vorschädigung des Gehirns beispielsweise durch vaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus sowie niedriges Bildungsniveau. Das Down-Syndrom (Trisomie 21) ist im Verlauf typischerweise

auch mit dem Auftreten einer AD assoziiert (Kasper et al., 2008). Als weiterer wichtiger Risikofaktor für das Auftreten sporadischer AD gilt das Apolipoprotein-E4 (ApoE4) Allel auf Chromosom 19 (Hufschmidt et al., 2008). Etwa 15% der Allgemeinbevölkerung sind Träger dieser genetischen Variante. Dieser häufige Polymorphismus führt bei Heterozygotie (1 ApoE4-Allel) zu einem fast dreifachen, bei Homozygotie (2 ApoE4-Allele) zu einem etwa zehnfachen Risiko, in höherem Alter an einer AD zu erkranken. „Etwa 60% der Patienten mit klinisch diagnostizierter AD sind hetero- oder homozygote ApoE4-Träger“ (Förstl et al., 2011). Bei den selten vorkommenden vererbaren AD-Fällen handelt es sich um ein autosomal-dominantes Vererbungsmuster. „Es liegen Mutationen des β -Amyloid-precursor-Protein-(β -APP-)Gens auf Chromosom 21, des Präsenilin-2-Gens auf Chromosom 1 oder (häufiger) Mutationen des Präsenilin-1-Gens auf Chromosom 14 vor“ (Hufschmidt et al., 2008).

1.2.2. Ätiopathogenese

1.2.2.1. Amyloid-Hypothese

Zur Erklärung der Ätiopathogenese der Alzheimer-Demenz steht die Amyloid-Hypothese im Vordergrund der aktuellen Diskussion. „Dieser Hypothese zufolge ist das Gleichgewicht unterschiedlicher Abbauwege des Membran-Proteins Amyloid-Precursor-Protein (APP) durch das Zusammenwirken von genetischen und metabolischen Faktoren hin zur Produktion von β -Amyloid-Peptid (A β 1-40/1-42) verschoben, welches auf unterschiedliche Art und Weise neurotoxisch wirkt“ (Hufschmidt et al., 2008). Physiologisch wird APP durch das Enzym α -Sekretase innerhalb der β -Amyloid-Sequenz gespalten. In ungünstigen Fällen spaltet die β -Sekretase das APP nicht innerhalb, sondern an den Enden des Amyloidbereichs. Dies führt nach weiteren enzymatischen Abbauprozessen zur Entstehung von neurotoxischem β -Amyloid. Aus extrazellulär aggregiertem β -Amyloid und anderen Bausteinen entstehen die sogenannten „Plaques“ (Förstl et al., 2011). Diese Aggregation wird durch Apolipoprotein E, ein Transportprotein in den Plaques, stimuliert. Dieser Prozess führt zum Absterben von den Neuronen in der Umgebung

von Plaques (Poek und Hacke, 2006). Die Präsenz und die pathologische Relevanz intraneuronaler A β -Akkumulationen sind Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussionen. Es scheint allerdings so zu sein, dass sich die A β -Peptide innerhalb der Nervenzellen vor allem in Patienten mit beginnender Demenz und kurzer Krankheitsdauer nachweisen lassen (Wirths et al. 2004). Heutzutage geht man davon aus, dass intrazelluläre Akkumulationen von A β -Peptiden neben extrazellulärer Plaque-Ablagerung, eine zentrale Rolle in der pathologischen Kaskade der AD einnehmen (Wirths et al., 2004).

1.2.2.2. Neurofibrillen und Tau-Protein-Hypothese

„Neurofibrillen“ sind intraneuronale Gebilde und bestehen hauptsächlich aus dem Tau-Protein, einem mikrotubulären Transporteiweiß, welches eine wichtige Rolle bei Stabilisierung der Mikrotubuli spielt und somit den axonalen Transport unterstützt. Die Tau-Proteine unterscheiden sich bei AD-Patienten im Vergleich zu Gesunden insofern, dass diese intrazellulär zu den Neurofibrillenbündeln aggregieren. Außerdem können sie durch abnormale Phosphorylierung die Mikrotubuli nicht mehr stabilisieren (Mandelkow et al., 1994). Das Resultat ist die Destabilisierung der Zytoskelettstruktur mit konsekutiver Beeinträchtigung des axonalen Transportes. Diese, zusammen mit der zunehmenden metabolischen Beeinträchtigung der Zellen aufgrund von Neurofibrillenbündelbildung, führen dann zum Untergang der Zellen (Schröder und Pantel, 2011). Die Plaques und Neurofibrillen sind vermutlich schon 20 bis 30 Jahre vor der Diagnosestellung einer Demenz in verschiedenen Arealen des Gehirns, auch z.B. im Hirnstamm nachweisbar (Parvizi et al., 1998 und 2001; Rueb et al., 2001).

1.2.3. Diagnosestellung

Leider gelingt derzeit die Diagnosestellung einer AD erst dann, wenn die Krankheit, neurobiologisch betrachtet, weit fortgeschritten ist. Die ersten neuropathologischen Veränderungen im Gehirn in der Anfangsphase gehen noch nicht mit kognitiven

Defiziten einher. Klinische Zeichen der Alzheimer-Erkrankung treten zumeist dann erst auf, wenn die erwähnten Ablagerungen im gesamten Gehirn einschließlich der Hirnrinde weit verbreitet sind. Deshalb ist bei der Diagnosestellung einer Alzheimer-Erkrankung der vermutlich zugrunde liegende Krankheitsprozess schon weit fortgeschritten und sehr viele Nervenzellen sind schon irreversibel geschädigt bzw. abgestorben (Braak et al., 1991).

Zu den Bausteinen der klinischen Diagnosestellung gehört die Erstellung eines neuropsychologischen Profils. Hier haben sich der Mini-Mental-Test und DemTect als Screeningtests durchgesetzt. Als weitere Bausteine der Diagnostik und Differentialdiagnostik sind Blut- und Liquoruntersuchung, zerebrale Bildgebung (bevorzugt MRT) und eventuell funktionelle Bildgebung mit SPECT oder PET zu nennen.

1.3. Mild Cognitive Impairment (MCI)

1.3.1. Begriffserklärung

Unter Mild Cognitive Impairment (Leichte kognitive Beeinträchtigung, LKB) versteht man erworbene Zustände der Minderung kognitiver Leistungen wie etwa Aufmerksamkeit, Merkfähigkeit oder Denkvermögen. Diese Minderung geht zwar über die physiologische Leistungsabnahme der jeweiligen Altersstufe hinaus, erreicht allerdings nicht den Grad einer Demenz (Petersen et al., 1993).

Die MCI ist eine kognitive Störung, die häufig mit Problemen im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses einhergeht. Die Patienten merken typischerweise die Einbußen, ohne dass sich bereits eine Beeinträchtigung der psychosozialen Kompetenz entwickelt hat. Diese Störung im Alter muss von anderen psychischen Störungen, wie z. B. einer Depression oder anderen spezifischen organischen Ursachen unterschieden werden. Die MCI ist entweder als ein Vorläuferstadium einer sich später entwickelnden Demenz oder als eine gutartige, sich nicht weiter verschlechternde Altersvergesslichkeit anzusehen (Förstl et al., 2011). Personen mit einer MCI haben ein stark erhöhtes Risiko in der Zukunft an eine Alzheimer-Demenz zu erkranken (Barth et al., 2005).

Laut Ergebnissen einer Studie wurden pro Jahr bei 10-15% der Probanden mit einer

LKB eine Progression zur Alzheimer-Demenz gefunden (Petersen et al., 2008).

Nach Petersen-Kriterien werden grundsätzlich zwei Formen der MCI unterschieden: amnestische und nicht amnestische MCI (Petersen et al., 1999 und 2004). Die Kriterien der amnestischen MCI lauten:

- Gedächtnisstörung vom Betroffenen oder Angehörigen oder beiden geschildert
- Kognitive Einschränkung, die durch eine neuropsychologische Testbatterie objektivierbar ist
- Nicht eingeschränkte Alltagsfunktionen
- Fehlen einer Demenz nach den Kriterien des DSM-IV

Bei der nicht-amnestischen MCI liegt laut DSM-IV zwar keine Gedächtnisstörung vor, stattdessen aber eine Beeinträchtigung anderer kognitiven Domänen.

Zu den neueren Definitionen von MCI gehören auch die Kriterien nach Winbald, die eine große diagnostische Anwendung in der Praxis gefunden haben (Winbald et al., 2004):

- Nicht normal, nicht dement
- Verschlechterung der Kognition
 - a. Patient und/oder Angehörige berichten über Verschlechterung der Hirnleistung plus Beeinträchtigung in objektiven Tests und/oder
 - b. Klare Verschlechterung in objektiven kognitiven Tests
- Erhaltene Körperpflege / minimale Beeinträchtigung komplexer Aktivitäten

Eine genaue Diagnosestellung einer MCI stellt trotz dieser Kriterien immer noch eine große Herausforderung dar, da sowohl eine genaue Abgrenzung zum gesunden Profil, als auch zu Demenz notwendig ist. In den letzten Jahren wurden viele Begriffe und Definitionen vorgeschlagen. Am praktischsten haben sich aber die Definitionen des DSM-IV, der ICD-10, einer Arbeitsgruppe der Mayo-Klinik und der Canadian Study of Health and Aging durchgesetzt. DSM-IV verwendet den Begriff „leichte neurokognitive Störung“ und definiert diese als Beeinträchtigung von mindestens zwei kognitiven Bereichen, die eine Minderung im Vergleich zum bisherigen Leistungsniveau darstellt. Dies soll der Patient selbst oder eine Bezugsperson bestätigen können und die psychometrischen Verfahren sollen hierfür einen objektiven Nachweis liefern.

Die Definition der MCI nach ICD-10 (F06.7) lautet:

„Eine Störung, die charakterisiert ist durch Gedächtnisstörungen, Lernschwierigkeiten und die verminderte Fähigkeit, sich längere Zeit auf eine Aufgabe zu konzentrieren. Oft besteht ein Gefühl geistiger Ermüdung bei dem Versuch, Aufgaben zu lösen. Objektiv erfolgreiches Lernen wird subjektiv als schwierig empfunden. Keines dieser Symptome ist so schwerwiegend, dass die Diagnose einer Demenz (F00-F03) oder eines Delirs (F05.-) gestellt werden kann.“

Die Bestimmungsmerkmale der Mayo-Klinik für LKB sind subjektive Klagen über Gedächtnisstörungen, die möglichst durch eine Bezugsperson bestätigt werden, unterdurchschnittliche Gedächtnisleistung im Vergleich zum Erwartungswert der betreffenden Altersgruppe, unter Berücksichtigung des Ausbildungsstandes, nicht wesentlich eingeschränkte intellektuelle Leistungsfähigkeit, unbeeinträchtigte Ausübung von Alltagstätigkeiten und Einstufung als „fragliche Demenz“ im „Clinical Dementia Rating“-Test (CDR). Die Kriterien für Demenz dürfen nicht erfüllt sein. Hier ist der Nachweis einer Leistungsminderung gegenüber dem früheren Niveau nicht notwendig (Kurz et al., 2003).

1.3.2. MCI und Alzheimer-Erkrankung

Viele Studien haben gezeigt, dass Menschen mit MCI ein stark erhöhtes Demenzrisiko aufweisen. Demnach ist MCI in vielen, auch wenn nicht in allen, Fällen als Vorstufe einer Alzheimer-Demenz anzusehen (Schröder und Pantel, 2011). Aus diesem Grund ist es umso wichtiger, die Patienten mit MCI in regelmäßigen Abständen klinisch und neuropsychologisch zu kontrollieren. Nur so ist die Möglichkeit einer möglichst frühen Diagnosestellung gegeben.

1.4. Nervus Vagus

1.4.1. Anatomie des Vagusnerven

Der Vagusnerv ist ein gemischter Hirnnerv, der neben efferenten auch afferente Fasern enthält. Sensibel versorgt er die Vorderwand des äußeren Gehörgangs im

Bereich des Tragus und Teilen des äußeren Gehörgangs sowie die Hirnhäute der hinteren Schädelgrube. „Viszerale Afferenzen leiten die Impulse aus dem Pharynx, dem Larynx, dem Ösophagus und den thorakalen und abdominellen Eingeweiden. Viszerale Efferenzen innervieren die quergestreifte Muskulatur des Gaumensegels von Pharynx, Larynx und oberem Ösophagus. Autonome Fasern versorgen vor allem das Herz und den Verdauungstrakt. Der Nerv wird gebildet aus medullären Wurzeln zwischen den Hirnnerven IX und XI. Gemeinsam mit diesen beiden Hirnnerven verlässt der N. vagus die Schädelbasis durch das Foramen jugulare. In Höhe des Foramen jugulare liegt das Ganglion jugulare“. Hier findet die erste Verschaltung der sensiblen Fasern statt (Berlit et al, 1999).

1.4.2. Vagusnervstimulation

Seit über 100 Jahren wird der Effekt elektrischer Signale auf die Gehirnaktivität diskutiert und schon seit Mitte des 20. Jahrhunderts (erstmalig 1938 durch Cerletti und Bini) ist die elektrokonvulsive Therapie (Elektrokrampftherapie) als eine etablierte elektrophysiologische Methode zur Behandlung therapieresistenter psychischer Erkrankungen im Einsatz. Im Zuge dieser Entwicklung hat in den letzten 20 Jahren vor allem die so genannte Neuromodulation immer mehr an Bedeutung zugenommen (Andrews, 2003). Unter Neuromodulation versteht man eine neuronale Stimulation mittels elektrischer oder magnetischer Reize. Diese Methode stellt eine überlegenswerte therapeutische Option bei medikamentenrefraktären neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen dar. Zu den neuromodulierenden Therapien gehören beispielsweise die tiefe Hirnstimulation (insbesondere bei Parkinson-Patienten), repetitive transkranielle Magnetstimulation und die Vagusnervstimulation (Bajbouji und Heuser 2005).

Nach dem erfolgreichen Einsatz der Vagusnervstimulation bei therapieresistenten Depressionen mit einem implantierten Vagusstimulator hat das Interesse an dieser Methode zugenommen. Die möglichen Wirkungen der Vagusnervstimulation wurden dann bezüglich anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Angststörung, Gedächtnisstörung und Kognitionsstörung untersucht (George et al., 2002; Schachter, 2004). In diesem Kontext konnte beispielsweise in einer Pilotstudie nach einer Vagusnervstimulation mittels eines implantierten Stimulators bei 90% der AD-Patienten nach 3 Monaten und immerhin noch bei 70% der AD-Patienten nach 6

Monaten eine kognitionsverbessernde Wirkung nachgewiesen werden (Sjögren et al., 2002).

Bereits vor mehr als 50 Jahren wurde berichtet, dass eine elektrische Vagusnervstimulation bei Versuchstieren synchronisierte Aktivität im orbitalen Frontalhirn (Katze: Bailey und Bremer, 1938; Affe: MacLean et al., 1990) und auch in der Amygdala (Katze: Dell und Olson, 1951) hervorruft. Diese tierexperimentellen Befunde wurden mit neuroanatomischen Projektionsbahnen von afferenten Fasern des Vagusnerven über Synapsen im Nucleus tractus solitarius (NTS) im Hirnstamm und Nucleus parabrachialis und Locus coeruleus im Mittelhirn zu vielen kortikalen und subkortikalen Hirnarealen erklärt (George et al., 2000). Die afferenten Fasern des Vagusnerven haben ihren Ursprung im Ganglion nodosa und projizieren primär in den NTS. Neben anderen zahlreichen diffusen kortikalen Verbindungen, gibt es hier direkte oder indirekte Projektionen in den Raphekern und Nucleus coeruleus, welche als Quellen serotonerger und noradrenerger Neuronen gelten. Durch diese komplexen Projektionen kann die Stimulation von Afferenzen des Vagusnerven über NTS zu vielfältigen Effekten in vielen auch kortikalen Hirnarealen führen.

Die funktionelle Bedeutung dieser Verbindungen wird durch eine Studie unterstützt, die bei Ratten während einer Vagusnervstimulation eine erhöhte Ausschüttung des onkogenen C-fos, eines Markers für zelluläre Aktivität, in Amygdala, Cingulum, Locus coeruleus und Hypothalamus beschrieb (Naritoku et al., 1995).

1.5. Evozierte Potentiale

Mit der Methode der evozierten Potentiale kann man nach geeigneter Stimulation eines Sinnessystems die Weiterleitung eines elektrischen Signals über die gesamte Strecke vom peripheren bis zum zentralen Nervensystem messen. Bei Ableitung dieser elektrischen Antwort über dem Zentralnervensystem können je nach Sinnesmodalität und Ableitungsort charakteristische Komponente mit bestimmten Latenzen und Amplituden bestimmt werden, welche wiederum unterschiedlichen neuroanatomischen Entstehungsorten zugeordnet werden können. Auf eine Funktionsstörung in solchen neuroanatomischen Strukturen können die Latenzen und Amplituden hinweisen, die außerhalb von standardisierten Normbereichen liegen. Diese Technik der kortikal gemessenen evozierten Potentiale (Fernfeldpotentiale) findet schon seit Jahrzehnten Anwendung in der neurologischen Diagnostik. Das

typische Beispiel hierfür ist die elektrische Stimulation des N. medianus und des N. tibialis, eine wesentliche diagnostische Methode zur Messung der sensiblen Nervenleitung vom peripheren Nerven über Hinterwurzel im Rückenmark zu den sensiblen Kortexarealen (Halliday, 1982; Chiappa, 1983). Die Funktionsmessung von Hirnnerven kann durch eine ähnliche Technik erfolgen. Als Beispiel dienen hierzu die Akustisch Evozierte Potentiale (AEP). So kann nach standardisierter akustischer Stimulation, mit Hilfe von über die Kopfhaut abgeleiteten sogenannten Fernfeldpotentialen, die Weiterleitung der akustischen Impulse vom Ohr über den peripheren Anteil des N. vestibulocochlearis und verschiedene Zwischenstationen im Hirnstamms bis zum auditorischen Kortex in Form von aufeinander folgenden Kurven (Wellen) erfasst und auf Millisekunden genau gemessen werden (Picton et al., 1974; Stockard und Rossiter, 1977; Maurer, 1990). Dabei sind physiologisch fünf Wellen innerhalb der ersten 6 Millisekunden nach akustischer Stimulation in über Einzeltrials gemittelten Potentialen abgrenzbar: Welle I (peripherer Hörnerv), Welle II (Eintritt des Hörnervs in die Medulla oblongata), Welle III, IV (unterer und oberer Pons) und Welle V (Mesencephalon). Die Zuordnung von pathologischen Latenzen und Amplituden von unterschiedlichen Wellen zu den Läsionen in den dazugehörigen Hirnstrukturen konnten bei Menschen vielfach bestätigt werden (Übersicht siehe bei Maurer, 1990). Vergleichbare Untersuchungsmethoden wurden auch für Funktionsmessungen sensibler (N. trigeminus, V. Hirnnerv: Drechsler und Neuhauser, 1986) und motorischer Hirnstammgebiete (N. facialis, VII. Hirnnerv: Rödel, 1997) entwickelt. Vor diesem Hintergrund scheint eine Messung der Fernfeldpotentiale des N. vagus und seiner Kerngebiete im Hirnstamm mit der Technik der Evozierten Potentiale durchaus sinnvoll und realisierbar.

1.6. Vagus-evozierte Potentiale (VSEP) und Alzheimer-Erkrankung

Es gibt viele klinische Hinweise darauf, dass es bei AD zu einer Beeinträchtigung autonomer Vagusfunktionen kommt. So konnte gezeigt werden, dass es bei AD häufig pathologische Veränderungen der parasymphatisch vermittelten kardiovaskulären Funktionsparameter vorliegen (Wang et al., 1994). Auch neuropathologische Studien weisen auf die besondere Bedeutung von Vaguskernegebieten im Hirnstamm bei der Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung hin (Parvizi et al., 1998; 2001; Rueb et al., 2001).

In der Entwicklung der Alzheimer-Erkrankung gibt es hinsichtlich der Neuropathologie neben der zeitlichen auch eine topographische Komponente: In früheren Stadien der Erkrankung manifestieren sich die AD-typischen neuropathologischen Veränderungen in unterschiedlichen Verteilungsmuster häufig in verschiedenen Arealen des Hirnstammes. Hierzu gehören insbesondere die Vagus-Kerngebiete des Nucleus dorsalis n. vagi und des Nucleus et. Tractus solitarius. Erst in späteren Krankheitsstadien breiten sich die Pathologien nach kranial ins limbische System und schließlich in kortikale Hirnregionen aus (Parvizi et al., 1998; 2001; Rueb et al., 2001). Außerdem ist bei einer langsam progredienten neurodegenerativen Erkrankung wie der Alzheimer-Erkrankung zu postulieren, dass milde subklinische Symptome zeitlich gesehen vor der klinischen Manifestation und makroskopischen neuroanatomischen Veränderungen wie z.B. atrophischen Prozessen auftreten. Unter diesem Aspekt erscheinen funktionelle Untersuchungen für eine Frühdiagnose prinzipiell besser geeignet als strukturelle. Deshalb wäre es im Hinblick auf eine Früherkennung einer AD von großem diagnostischen Nutzen, wenn Funktionsstörungen des Hirnstammes, und hier insbesondere der Vagus-Kerngebiete, schon frühzeitig festgestellt werden könnten. Dadurch würde ermöglicht, dass frühzeitig, d.h. in früheren Krankheitsstadien, mit den aktuell verfügbaren und insbesondere mit zukünftig zu entwickelnden neuroprotektiven Therapien begonnen werden kann. Frühzeitig durchgeführte neuroprotektive Therapieansätze hätten größere Erfolgsaussichten, weil weniger Nervenzellen durch den fortschreitenden Krankheitsprozess bereits irreversibel geschädigt wären.

Die Technik der evozierten Potentiale ist aufgrund ihrer exzellenten zeitlichen Auflösung prinzipiell gut geeignet, Funktionsstörungen in den Vagus-Kerngebieten im frühen Krankheitsverlauf der AD zu messen. Das hauptsächliche Hindernis für die Entwicklung einer solchen Technik bestand bisher darin, dass bei tiefer und versteckter Lage des Vagusnervs z.B. im Halsbereich eine direkte Nervenstimulation durch die Haut nicht zuverlässig möglich war. Erschwerend kommt hinzu, dass der Vagusnerv im Halsbereich ca. 20% efferente Fasern enthält, die unter anderem die parasympathische Innervation des Herzens vermitteln. Deshalb sind Komplikationen wie etwa eine Herzrhythmusstörung bis hin zum Herzstillstand bei einer elektrischen Stimulation an dieser Stelle theoretisch denkbar, auch wenn solche Komplikationen in der Praxis bei implantierten Vagusstimulatoren äußerst selten auftreten. Als alternativer Stimulationsweg diskutierte Ventureyra erstmals im Jahre 2000

theoretisch die Möglichkeit, den Vagusnerv über seinen einzigen rein afferenten Hautast, der die Vorderwand des äußeren Gehörgangs im Bereich des Tragus und Teile des äußeren Gehörgangs sensibel versorgt (Sobotta, 1982; Peuker and Filler, 2002) zu stimulieren. Hautreize aus dieser Region werden über den Aurikularnerv und das Ganglion jugulare und von dort über die Medulla oblongata zum Nucleus et tractus solitarius, also einem Vaguskernegebiet, transportiert (Clara, 1959; Duus, 1987; Trepel, 1999; George, 2000). Messungen von evozierten Potentialen nach einer solchen Stimulation wurden seit 2003 (Fallgatter et al., 2003; 2005; 2006; Polak et al., 2007) publiziert. Hierbei handelt es sich um eine Methode, die Funktion der Kerngebiete des N. vagus im Hirnstamm mit evozierten Potentialen nicht-invasiv und nebenwirkungsfrei über eine Stimulation des Ramus auricularis n. vagi messbar zu machen. Demzufolge wurden die evozierten Potentiale in Form von Fernfeldpotentialen mittels EEG-Elektroden abgeleitet. Die Latenzzeiten aus der Messung bei Alzheimer-Patienten wurden dann mit den Latenzzeiten von gesunden Kontrollpersonen verglichen. Die eruierten Latenzverzögerungen bei kleinen Gruppen von Alzheimer-Patienten lieferten somit den Hinweis auf Befall des Hirnstammes bei diesen Patienten als eine Zwischenstation für die Weiterleitung neuronaler Reize an höher lokalisierte Strukturen und unterstützten somit die Hypothese, dass Vaguskernegebiete bei Alzheimer-Patienten betroffen sind. Die aktuelle Arbeit wurde zur Bestätigung und Erweiterung dieser Hypothese mit größeren Probandengruppen von gesunden Kontrollen und AD-Patienten und unter zusätzlicher Einführung einer Gruppe von MCI-Patienten durchgeführt, die ein deutlich erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer AD aufweisen, aber auf Grund ihrer Mittelstellung weder zu der einen noch zu der anderen Gruppe gerechnet werden können.

2. Methoden

2.1. Probanden

Im vorliegenden Projekt wurden insgesamt 52 Personen (28 Frauen und 24 Männer) untersucht, die die Untersuchung ausnahmslos gut tolerierten. Zu den Ausschlusskriterien für diese Studie gehörten Hirninfarkt und M. Parkinson in der Anamnese. Die Teilnehmer gehörten drei Gruppen an: 13 Patienten mit einer AD, davon 9 Frauen und 4 Männer, 12 Probanden mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung nach DSM IV-Kriterien (mild cognitive impairment, MCI), davon 4 Frauen und 8 Männer, und 27 gesunde Probanden als Kontrollgruppe, davon 15 Frauen und 12 Männer. Die für diese Stichprobenauswahl entnommene Diagnosen wurden in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg, von den in der Gedächtnisambulanz tätigen Psychiatern und Neuropsychologen gemäß DSM-IV und ICD10-Kriterien sowie anhand von neuropsychologischen Testverfahren gestellt. Alle AD- und MCI-Patienten erhielten vor der Diagnosestellung eine bildgebende Diagnostik mittels cMRT. Bei Alzheimer-Patienten erfolgte zusätzlich die Liquoruntersuchung, bei der Anstieg des Tau-Proteins sowie die erniedrigte Konzentration des A β -Amyloid-Peptids1-42 die Diagnose bestätigen konnten. 11 von 13 Patienten mit einer AD erhielten Antidementiva der Gruppe der Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI). Sowohl die MCI- als auch die Alzheimer-Patienten bekamen zwecks klinischer Verlaufskontrolle einen Termin in 6-12 Monaten in der Gedächtnisambulanz, bei dem nach erneuter Anamneseerhebung ein Mini-Mental-Status-Test und DemTect als Screeningsverfahren verwendet wurden. Darüberhinaus wurden die entsprechenden Therapien eingeleitet oder angepasst.

Insgesamt 37 von 52 Teilnehmern hatten folgende Begleiterkrankungen:

- a.) 27 Personen mit einer arteriellen Hypertonie (davon 9 mit einer AD und 4 mit MCI), die ein Antihypertensivum erhielten
- b.) 18 Personen mit Hyperglyceridämie (davon 8 mit einer AD und 2 mit MCI), die mittels Statinen behandelt wurden

- c.) 8 Personen mit Hypothyreose (davon 3 mit einer AD und 2 mit MCI), von denen 7 Personen ein Thyroxin-Präparat erhielten
- d.) 5 Personen mit Diabestes mellitus Typ II (davon 2 mit einer AD und 3 Kontrollpersonen), von denen 2 Personen mittels Insulin und 3 Personen mittels oraler Antidiabetika behandelt wurden.
- e.) 3 Personen (davon 1 mit einer AD und 2 Kontrollpersonen) erhielten aufgrund einer leicht bis mittelschweren Herzinsuffizienz Diuretika und β -Blocker.

Die Altersspanne lag zwischen 64 und 82 Jahren. Der Durchschnittsalter lag in der AD-Gruppe bei 73.5 ± 8.4 , in der MCI-Gruppe bei 69.5 ± 5.0 und in der Kontroll-Gruppe bei 70.1 ± 5.7 Jahren. Bei 3 der AD-Patienten und 2 der MCI-Patienten haben sich in der cMRT kleine mikroangiopathische Marklagerläsionen gezeigt. Solche Läsionen kommen auch gehäuft in der gesunden alternden Population vor und besitzen keinen sicheren Krankheitswert.

Die Untersuchungen fanden im Zeitraum von Januar bis Oktober 2009 im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg, damaliger Laborleiter Prof. Dr. Fallgatter, statt.

2.2. Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen fanden an zwei Terminen statt. Beim ersten Untersuchungstermin wurde eine ausführliche Anamneseerhebung mit einem für diese Studie angefertigten Anamnesebogen durchgeführt, in dem folgende Informationen erfasst wurden: Kontaktdaten, Geburtsdatum, Beschwerdebild (subjektiv registrierte kognitive Defizite), Beginn der Beschwerden, Sozialanamnese, Vorerkrankungen und Diagnosen, Medikamente.

In der Anamnese-Erhebung wurde besonders auf kognitive Leistungsstörung im Rahmen anderer Krankheiten wie Depressionen geachtet, um sie von einer wahrscheinlichen Demenz oder deren Vorstufen abzugrenzen.

Danach wurden die Teilnehmer mit zwei standardisierten neuropsychologischen Tests CERAD-Plus (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) und DemTect (Demenz-Detektion) untersucht. Beim zweiten Termin fand die Ableitung

der Vagus-evozierten Potenziale nach sensibler Reizung am äußeren Gehörgang (in dem vom N. vagus versorgten Bereich) mittels Stimulationselektroden statt. Die Gesamtuntersuchungszeit für beide Termine belief sich auf etwa 5 bis 6 Stunden. Alle Teilnehmer mit einem auffälligen neuropsychologischen Profil wurden zur weiteren medizinischen Abklärung direkt an die Gedächtnisambulanz in der Poliklinik weitergeleitet.

2.3. Neuropsychologische Untersuchungsmethoden

Es wurden zwei standardisierte neuropsychologische Tests verwendet, die der Erfassung kognitiver Defizite dienen: die CERAD-Plus-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, mit zusätzlichen Tests Trail Making A, B und Phonematische Flüssigkeit) und DemTect (Demenz-Detektion). Es wurde immer zuerst die CERAD-plus-Testbatterie durchgeführt.

2.3.1. CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease)

2.3.1.1. Durchführung

Hierbei handelt es sich um eine neuropsychologische Testbatterie (NP), die 1968 in den USA zur Früherkennung von dementiellen Erkrankungen entwickelt wurde (<http://cerad.mc.duke.edu>) 1998 erfolgte die Übersetzung des Testes aus dem Englischen ins Deutsche, es wurde dabei eine neue Normierung mit Einbezug demographischer Variablen berücksichtigt (Aebi, 2002). Im Rahmen dieser Normierung wurde der Einfluss von Geschlecht, Alter und Ausbildung auf die Testleistungen untersucht und in der Folge für alle CERAD-Variablen entwickelt, mit denen aus den Rohwerten alters-, ausbildungs-, und geschlechtskorrigierte Standardwerte und -abweichungen (z-Werte) berechnet wurden. Um die Testleistungen der Patienten und der Kontrollpersonen unabhängig vom Einfluss der demographischen Variablen Alter, Geschlecht und Ausbildung analysieren zu können, wurden die statistischen Auswertungen der vorliegenden Arbeit ausschließlich basierend auf Standardabweichungen durchgeführt (Aebi, 2002). Dank vielfältiger Aufgaben können bei diesem Test verschiedene voneinander unterscheidbare kognitive Teilleistungen erfasst werden. Die Testdauer beträgt ca. 30-45 Minuten.

Die Klassische Version von CERAD-Plus umfasst 8 Aufgaben (CERAD-Plus Testbatterie, Copyright 1987, Revised edition Jan. 2005, URL <http://www.memoryclinic.ch>):

2.3.1.1.1. Semantische (verbale) Flüssigkeit

Unter Semantik (gr. "sema" Zeichen) versteht man die Lehre der inhaltlichen Bedeutung von sprachlichen Zeichen und Wörtern. Alle sprachlichen Äußerungen, die eine Bedeutung haben, werden als "Zeichen" bezeichnet. Dieser Test misst einerseits Störungen in der verbalen Sprachproduktion und Assoziationsgeschwindigkeit, andererseits ist es ein Test zur Prüfung der Suchstrategien, der kognitiven Flexibilität und Verarbeitungsgeschwindigkeit, des semantischen Gedächtnisses und des Vorstellungsvermögens. Diese Aufgabe ist zur Differenzierung zwischen Gesunden und leicht dementen Patienten geeignet. Bei dieser Aufgabe soll die Testperson (TP) innerhalb einer Minute alle Tiere, die ihr einfallen, so schnell wie möglich aufzählen. Um sicher davon auszugehen, dass die Instruktion richtig verstanden wurde, nimmt man eine alternative Kategorie als Beispiel (z.B. Kleidung) und nennt ein paar Elemente, die zu dieser Kategorie gehören (z.B. Hut, Hose, Hemd usw.). Danach bittet man die TP andere Kleidungsstücke, die sie kennt, aufzuzählen. Erst danach fragt man nach der eigentlichen Kategorie (Tiere). Sollten nach dem Anfang des Testes länger als 15 Sekunden keine Tiere mehr genannt werden, wird die Instruktion wiederholt und die TP gegebenenfalls motiviert. „Im Verlaufsprotokoll werden die Antworten entsprechend den vier 15-Sekunden-Intervallen einer Minute notiert. Die Summe der korrekten Tiernennungen aus jedem 15-Sekunden-Intervall ergibt den Punktwert. Korrekt als 'Tier' bewertet werden alle Begriffe, die ein lebendiges Tier und weder Pflanze noch Mineral darstellen. Jeder Vertreter des Tierreiches, real oder fiktiv, jede männliche, weibliche und kindliche Tierbezeichnung, jede Tierart oder -rasse innerhalb einer Spezies wird als richtig bewertet. Ausnahmen bilden Repetitionen und Eigennamen“ (CERAD-Plus Testbatterie, Copyright 1987, Revised edition Jan. 2005, Allgemeine Instruktionen).

2.3.1.1.2. Boston Naming Test

Hierbei wird die sprachliche Fähigkeit der TP getestet, Objekte, die ihr als Strichzeichnungen präsentiert werden, zu benennen. Es können dann die Wortfindung und die visuelle Wahrnehmung der TP getestet werden. Da die hierfür erforderliche sprachliche Fähigkeit selbst bei einer Demenz recht lange erhalten bleibt, eignet sich diese Aufgabe vor allem zur Differenzierung zwischen mittleren und schweren Demenzformen. Diese Untersuchung als Kurzform enthält 15 Items, welche dem Boston Naming Test (Kaplan et al., 1978) entnommen sind. Es handelt sich um 3 Gruppen von Items: die erste Gruppe beinhaltet 5 häufige, die zweite Gruppe 5 mittelhäufige und die dritte Gruppe 5 seltene Items. Pro Bild wird eine maximale Zeit von 10 Sekunden vorgesehen. Bei dieser Aufgabe dürfen weder semantische noch phonematische Hilfen angeboten werden. Eine unspezifische Hilfe darf nur dann angeboten werden, wenn die Antwort der TP zu allgemein ist. Der Gesamtwert wird durch die Summe aller richtigen Benennungen gebildet und beträgt im besten Fall 15. Regionale Varianten von Ausdrücken und Synonyme, falls verifiziert, werden als richtig bewertet.

2.3.1.1.3. Mini-Mental Status

Der Mini-Mental-Status-Test (Folstein et al., 1975) stellt einer der wichtigsten Screening-Tests zur Erfassung kognitiver Defizite in der Praxis. Er ist schnell durchführbar (Dauer: ca. 5-8 min.) und beinhaltet neben der Beantwortung von Fragen auch das Ausführen einfacher und komplexerer Handlungen. Die maximale Punktzahl bei diesem Test beträgt 30 Punkte. Der Test beginnt mit Fragen zur zeitlichen und örtlichen Orientierung. Danach werden drei Begriffe genannt und die TP gebeten, sie unmittelbar zu wiederholen und sich zu merken. Liegt eine Konzentrationsstörung oder eine Störung im Bereich des Sofortgedächtnisses vor, können die Begriffe nicht oder nicht vollständig wiedergeben werden. Bei der nächsten Aufgabe handelt es sich um ein Wort, das nach dem Vorlesen durch den Untersucher in umgekehrter Reihenfolge buchstabiert werden soll. Volle Punktzahl wird nur dann erreicht, wenn sowohl die Anzahl als auch die exakte Reihenfolge der Buchstaben stimmen. Danach wird die TP nach den drei vor ca. ein bis zwei Minuten vorgelesenen Wörtern befragt. Dies dient zur Erfassung von möglichen Defiziten im

Kurzzeitgedächtnis. Anschließend wird der TP zwei Gegenstände (Kugelschreiber/Stift und Tür) gezeigt, die sie benennen soll. Die nächsten Aufgaben umfassen verschiedene Handlungen. Bei der ersten soll die TP einen Satz nachsprechen. Diese Aufgabe prüft das Arbeitsgedächtnis. Bei der zweiten soll eine Anweisung, die auf einem Blatt geschrieben worden ist, befolgt werden. Die Anweisung lautet „Schließen Sie Ihre Augen“. Hierbei wird das Lesesinnverständnis erfasst. Die dritte Aufgabe ist komplizierter und erfordert neben dem ausreichenden Konzentrationsvermögen, eine unauffällige Ausführungsfähigkeit der TP. Die Instruktion dazu besteht aus drei Teilen und wird vollständig vor dem Beginn der Handlungen vorgetragen. Erst danach darf die TP beginnen sie umzusetzen. Die TP bekommt ein Blatt Papier, das sie mit der rechten Hand annehmen, in der Mitte falten und auf ihrem Schoß legen soll. Hier werden die ideatorische und konstruktive Praxis geprüft. Bei der folgenden Aufgabe soll die TP einen beliebigen, aber vollständigen und grammatikalisch richtigen Satz aufschreiben. Im letzten Teil des Testes bekommt die TP eine Abbildung bestehend aus zwei sich überlappenden Fünfecken als Vorlage und soll diese möglichst genau nachzeichnen. Diese Aufgabe dient zur Prüfung der visuell-räumlichen Wahrnehmung.

Der Mini-Mental Status-Test gilt als ein wichtiger Baustein in der CERAD-Testbatterie. Außerdem spielt die erreichte Punktzahl bei diesem Test eine wichtige Rolle bei der Differenzierung verschiedener Schweregrade der Demenz im klinischen Alltag. Demnach spricht nach den ICD-10 Kriterien der WHO für kognitive Funktionseinschränkung (U51.-) eine Punktzahl zwischen 24 und 30 für keine oder leichte Demenz (U51.0-), zwischen 17 und 23 für eine mittelschwere Demenz (U51.1-) und zwischen 0 und 16 für eine schwere Demenz (U51.2-).

Wie auch bei den anderen kognitiven Testaufgaben ist beim MMST die hohe Anfälligkeit der Testergebnisse gegenüber verschiedenen Störfaktoren zu erwähnen. Deshalb gilt die adäquate Abschirmung der TP während des Testes als eine unabdingbare Voraussetzung.

2.3.1.1.4. Wortliste Lernen

Hier wird die Fähigkeit der TP geprüft, neu gelernte Information zu speichern und zu erinnern. Dabei werden das allgemeine Gedächtnis und die unmittelbare Speicher- und Abruffähigkeiten erfasst. Es handelt sich um eine Wortliste bestehend aus zehn

alltäglichen Begriffen, die der TP präsentiert wird. Dies geschieht in drei Durchgängen, wobei in jedem Durchgang die Wortliste zwar gleich bleibt, die Reihenfolge der Wörter sich aber dann pro Durchgang verändert. Um sicher davon auszugehen, dass die TP mit den Wörtern vertraut ist und ihr auch die Aufnahme besser gelingt, bittet man sie jedes einzelne Wort aus dem Testheft vorzulesen. Die zehn Wörter werden in gleichmäßiger Geschwindigkeit und im 2-Sekunden-Takt nacheinander präsentiert. Kann die TP manche Wörter nicht lesen, liest man sie ihr vor und vermerkt auf dem Ergebnisblatt für das entsprechende Wort die Spalte „kann nicht lesen“. Unmittelbar nachdem das letzte Wort gelesen wurde, wird die TP aufgefordert, so viele Wörter wie möglich zu reproduzieren. Hierfür hat sie 90 Sekunden Zeit. Erst nach dem Ablauf dieser Zeit wird mit dem zweiten Durchgang fortgefahren, der wie der erste abläuft. Zum Schluss kommt dann der dritte Durchgang mit wiederum 90 Sekunden Abrufzeit.

2.3.1.1.5. Figuren Abzeichnen

Hier werden der TP vier einfachen geometrischen Figuren (ein Kreis, ein Rhombus, zwei sich überlappende Rechtecke und ein Würfel) nacheinander präsentiert. Dabei soll die TP einzelne Figuren auf dem jeweiligen Vorlageblatt nachzeichnen (Rosen et al., 1984). Diese Aufgabe ähnelt der letzten Aufgabe im MMST und dient ebenfalls wie diese zur Prüfung der räumlich-visuellen (visuospatialen) Wahrnehmung im Rahmen der konstruktiven Praxis. Die Bewertung der abgezeichneten Figuren erfolgt folgendermaßen: für den Kreis 2, für den Rhombus 3, für die Rechtecke 2 und für den Würfel 4 Punkte. Damit ist die maximale Punktzahl 11.

Die volle Punktzahl für den Kreis wird erreicht, wenn es sich um eine geschlossene und annähernd kreisförmige Figur handelt. Bei dem Rhombus sollen alle vier Seiten vorhanden und etwa gleich lang sein. Außerdem sollen auch hier die Linien geschlossen sein. Der Würfel sollte eine dreidimensionale Form besitzen.

2.3.1.1.6. Wortliste Abrufen

Das Ziel dieser Aufgabe ist es festzustellen, wie gut sich die TP noch an die Wörter von der Aufgabe 4 erinnern kann. Die TP hat dann 90 Sekunden Zeit, die Wörter aus der zuvor gelernten Wortliste (bestehend aus 10 Wörtern) zu benennen. In diesem

Test werden auch die so genannten Intrusionen erfasst. Dabei handelt es sich um die Wörter, die zwar aufgezählt wurden, jedoch nicht auf der Liste vorkamen. Die Punktzahl ergibt sich aus der Summe der richtig erinnerten Wörter pro Durchgang. Ziel dieser Aufgabe ist die Evaluation der verzögerten Abruffähigkeit.

2.3.1.1.7. Wortliste Wiedererkennen

Hierbei handelt es sich um eine Wortliste mit 20 Wörtern, die neben den 10 Originalwörtern der Aufgabe 4 noch zusätzlich 10 neue Wörter beinhaltet. Die TP wird hinsichtlich ihrer Wiedererkennensfähigkeit geprüft.

2.3.1.1.8. Figuren Abrufen

Hier wird die TP gebeten, sich an die vier Figuren der Aufgabe 5 zu erinnern und diese noch mal ohne Vorlage zu zeichnen. Wird eine Figur nicht erinnert, wird die TP gefragt, ob sie sich an eine andere Figur erinnern kann, die im Laufe des gesamten Testes schon vorkam. Falls nun die Doppelfünfeck-Figur des MMST gezeichnet wird, wird sie bei der Bewertung berücksichtigt. Die Punktzahl entspricht der von der Aufgabe 5. Ziel dieser Aufgabe ist die Erfassung des visuellen Gedächtnisses.

Bei der CERAD-Plus-Testbatterie, die in diesem Projekt verwendet wurde, handelt es sich um eine Weiterentwicklung der klassischen CERAD mit folgenden Zusatzaufgaben (CERAD-Plus Testbatterie, Copyright 1987, Revised edition Jan. 2005, URL <http://memoryclinic.ch>):

2.3.1.1.9. Trail Making Test

Diese zwei Aufgaben sind für die Erfassung der Aufmerksamkeit und der Reaktionsgeschwindigkeit der TP geeignet. Bei dem TMT A soll die TP so schnell wie möglich Zahlen in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden. Der TMT B ist schwieriger und beinhaltet neben den Zahlen auch Buchstaben. Die TP soll die Zahlen und Buchstaben abwechselnd (ausgehend von der ersten Zahl) und in der richtigen aufsteigenden Reihenfolge miteinander verbinden. Die benötigte Zeit pro Test wird gestoppt und protokolliert. Macht die TP einen Fehler bei den Tests, wird

sie sofort darauf aufmerksam gemacht. Die Fehleranzahl wird ebenfalls vermerkt. Die maximale Bearbeitungszeit beträgt für TMT A 180 und für TMT B 300 Sekunden, nach Ablauf der vorgesehenen Zeit werden die Tests abgebrochen.

2.3.1.1.10. Phonematische Flüssigkeit

„Phonematik ist die Wissenschaft, die sich mit Phonemen beschäftigt. Ein Phonem ist die abstrakte Klasse aller Laute (Phone), die in einer gesprochenen Sprache die gleiche bedeutungsunterscheidende (distinktive) Funktion haben“ (Babylon Wörterbuch, URL <http://woerterbuch.babylon.com/Phonem>). Diese Aufgabe erfasst sowohl das phonematische Gedächtnis als auch die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit. Dabei wird die TP gebeten, innerhalb einer Minute möglichst viele Substantive aufzuzählen, die mit dem Buchstaben “S” beginnen. Protokolliert werden die aufgezählten Wörter in 15-Sekunden-Intervallen. Das Gesamtergebnis besteht aus der Summe aller Wörter in 4 Intervallen. Namen von Personen, geographische Namen, Nummern und verschiedene Formen desselben Wortes werden nicht berücksichtigt.

2.3.1.2. Auswertung

Die Auswertung der CERAD-Ergebnisse erfolgte nach dem hierfür vorgesehenen CERAD-Diagnosemanual (Diagnostic Manual for Dementia, Sollberger und Monsch, 2007). Fokussiert wurde auf die Diagnosekriterien für MCI und Alzheimer-Erkrankung. Ausschlaggebend für die Auswertung sind die Z-Werte bei verschiedenen Aufgaben. Als Grundlage für die Definition von MCI in dem Manual werden die Kriterien nach Winblad (Winblad et al., 2004) verwendet. Demnach sprechen folgende Kriterien für eine MCI: 1. Nicht normal, aber auch nicht dement (DSM-IV), 2. Kognitive Beeinträchtigung entweder selbst berichtet oder durch Erhebung einer Fremdanamnese bestätigt, 3. Betroffenheit der alltäglichen Aktivitäten bzw. eine Beeinträchtigung in der Ausführung komplexeren Aufgaben. Das CERAD-Manual hat diese Kriterien weiterentwickelt und beschreibt die Diagnose MCI folgendermaßen:

1. MMST größer als 24
2. Die für eine MCI sprechende Punktzahl in den Tests NOSGER, IQCODE und CDR, die alltägliche und komplexe Leistungen klinisch und objektiv beurteilen.
3. Die z-Werte-Differenz von über 1 beim Vergleich von den Ergebnissen in zwei aufeinander folgenden Tests, wobei zwischen den Tests ein Abstand von 6 Monaten erforderlich ist.
4. Mindestens eine leichte Beeinträchtigung (definitionsgemäß Z-Werte zwischen -1,29 und -1,64, entspricht der 10. bis 5. Perzentile) in einer der folgenden kognitiven Teilleistungen: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Sprache, Praxis, Gnosis, verbale und non-verbale Flüssigkeit.

Die Definition der Alzheimer-Erkrankung in dem Manual entspricht der von DSM-IV.

2.3.2. DemTect (Demenz-Detektions-Test)

Dieser Test wurde im Jahr 2000 von Elke Kalbe und Kollegen an der neuropsychologischen Abteilung der Universitätsklinik Köln entwickelt und ist durch seine einfache und schnell durchführbare Struktur gut geeignet, die kognitive Verfassung der TP schnell und objektiv einzuschätzen (Kalbe et al., 2004). Der Test enthält fünf Aufgaben, die der Reihenfolge nach das verbale Sofortgedächtnis, intellektuelle Flexibilität, Aufmerksamkeit, Konzentration und das Kurzzeitgedächtnis testen. Bei der ersten Aufgabe wird der TP eine Wortliste bestehend aus zehn Wörtern im 2 Sekunden Takt vorgelesen. Unmittelbar danach soll die TP möglichst viele von diesen Wörtern reproduzieren. Diese Aufgabe erfasst das verbale Sofortgedächtnis und ähnelt der vierten Aufgabe im CERAD mit dem Unterschied, dass hier die visuelle Aufnahme und die verbale Wiederholung des Wortes ausgeschaltet sind. Bei der nächsten Aufgabe soll die TP die auf dem Testblatt in Form von Ziffern geschriebenen Zahlen in die Buchstabenform umwandeln (ausschreiben) und umgekehrt. Dabei wird die intellektuelle Flexibilität geprüft. In der dritten Aufgabe hat die TP eine Minute Zeit um alle Dinge, die man in einem Supermarkt kaufen kann, so schnell wie möglich aufzuzählen. Hier wird unter anderem die Aufmerksamkeit der TP erfasst. Die vierte Aufgabe verlangt das Rückwärtsaufsagen von Zahlenfolgen, wobei mit einer Zwei-Ziffer-Zahl begonnen wird. Die letzte Zahlenfolge besitzt sechs Ziffern. Bei einem Fehler hat die TP pro Zahlenfolge einen

zweiten Versuch, wobei es sich hier um eine neue Folge handelt. Diese Aufgabe erfordert Konzentrationsfähigkeit. Bei der letzten Aufgabe hat die TP eine Minute Zeit, sich an die Wörter der in der ersten Aufgabe vorgelesenen Liste zu erinnern. Die im gesamten DemTect maximal erreichbare Punktzahl ist 18. Die Auswertung unterscheidet anhand des Alters in zwei Gruppen, wobei das 60. Lebensjahr die Grenze darstellt. Nach DemTect-Kriterien spricht eine Punktzahl zwischen 13 und 18 für einen unauffälligen kognitiven Befund, zwischen 9 und 12 für eine leichte kognitive Beeinträchtigung und unter 8 für eine Demenz.

2.4. Ableitung Vagus-evozierter Potentiale (VSEP)

2.4.1. Vorbereitungen

Die Messung der durch die Vagus-Stimulation erzeugten hirnelektrischen Antwort erfolgt als Fernfeldpotential über der Kopfhaut. Dazu wird zuerst die Kopfhaut sorgfältig mit einer sogenannten EVERY abrasive skin cleaning paste entfettet und aufgeraut. Zur Verringerung der elektrischen Widerstände werden Skalpelektroden (Silber, 10 mm Durchmesser) mit Hilfe einer selbstklebenden und selbstleitenden Paste (EC2-Electrode Cream) an den EEG-Elektroden-Positionen Fz, F3, F4, C3, C4, T3, T4, O1 und O2 entsprechend dem Internationalen 10-20 System fixiert (siehe Abbildung 3). Die Impedanzen der Elektroden lagen bei den Untersuchungen immer unter 2 k Ω . Eine direkt oberhalb der Ohren um den Kopf gewickelte angefeuchtete Bandedelektrode wurde als Erdung verwendet. Die Untersuchungen wurden mit einem N-EP-EMG/EP Monitoring System Medelec Synergy T5 von der Firma VIASYS Healthcare (Höchberg, Deutschland) durchgeführt.

Als Stimulationselektroden wurden zwei dünne, eigens für diese Untersuchung hergestellte bipolare Kupferdraht-Elektroden in einem Abstand von 5 mm mit leitender Elektrodenpaste über dem sensiblen Versorgungsgebiet des Ramus auricularis des Vagusnervs an der Innenseite des Tragus im äußeren Gehörgang befestigt (Abbildung 4).

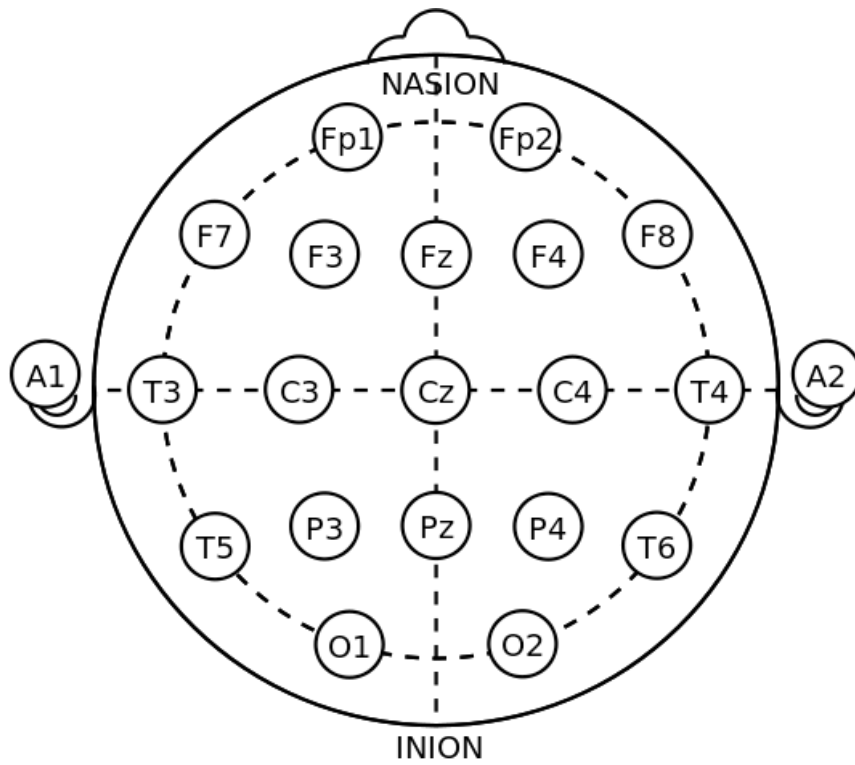


Abbildung 3. Internationales 10-20 System (Quelle: [http://en.wikipedia.org/wiki/10-20_system_\(EEG\)](http://en.wikipedia.org/wiki/10-20_system_(EEG)))



Abbildung 4. An der Innenseite des Tragus fixierte Stimulationselektroden links (Quelle: Fallgatter et al., 2003)

Die Polarität war wechselnd, so dass ein Kupferdraht jeweils bei der Hälfte der Stimulationen als Anode und als Kathode genutzt wurde. Erste Untersuchungen mit dieser neuen Methode haben gezeigt, dass die typischen VSEP nur an dieser Stelle, nicht jedoch bei gleicher Stimulation anderer Gebiete der Ohrmuschel oder anderer Positionen am Hinterkopf oder Schläfenbereich ableitbar sind (siehe Abbildung 5). Die Ableitung geschieht in liegender Position. Es wurde darauf geachtet, den Nacken durch eine passende Lagerung des Kopfes so zu entlasten, dass eine entspannte Lage während der gesamten Messung gewährleistet war.

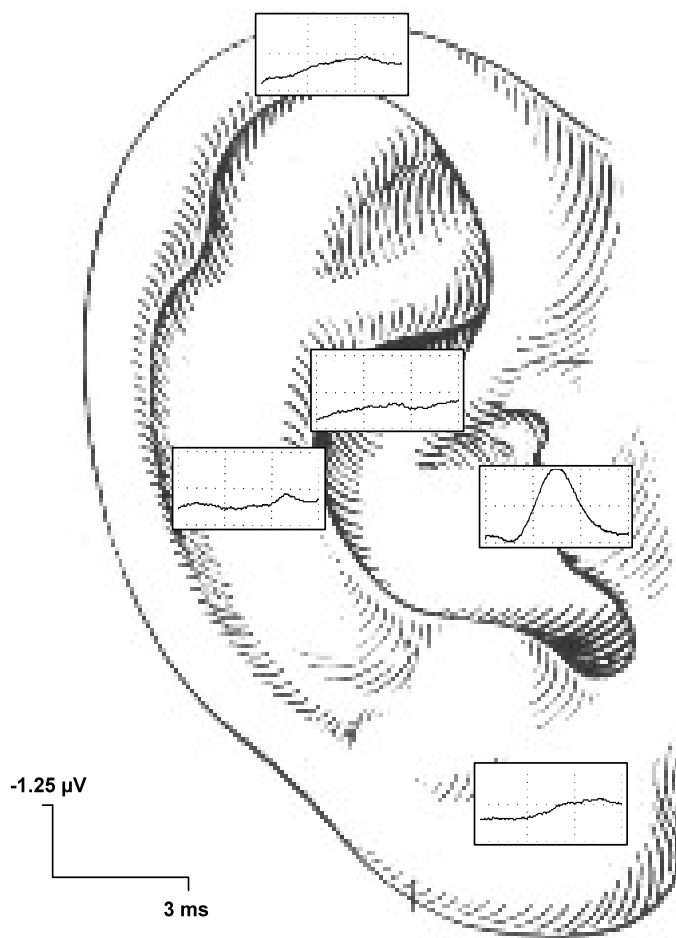


Abbildung 5. Typisches VSEP nur von der Innenseite des Tragus ableitbar
(Quelle: Fallgatter et al., 2003)

2.4.2. Ableitungstechnik

Die Stimulierung des sensiblen Vagus-Hautastes wird ähnlich wie bei den in der Neurologie sehr gut etablierten akustisch evozierten Potentialen (AEP) durchgeführt. Bei deren Ableitung wird mit sehr kurzen, häufig hintereinander applizierten akustischen Reizen über einen Kopfhörer der Nervus cochlearis stimuliert. Die spezifischen neuronalen Antworten auf diese akustischen Stimuli lassen sich über Skalpelektroden als sogenannte Fernfeldpotentiale über der Schädelkalotte abgreifen. In tierexperimentellen Untersuchungen ließen sich die in den ersten 6 Millisekunden nach dem akustischen Stimulus entstehenden 5 Wellen sehr gut verschiedenen Stationen der Hörbahn im Hirnstamm zuordnen (vergleiche Maurer, 1990).

Für die analoge Ableitung Vagus-evozierter Potentiale (Vagus Sensory Evoked Potential, VSEP) werden kurze elektrische Impulse im autonomen Versorgungsgebiet des Vagus-Hautastes im Bereich des äußeren Gehörganges repetitiv appliziert und die dadurch ausgelösten evozierten Potentiale als Fernfeldpotentiale gemessen. Da hierbei die Impulse ausschließlich über die sensorische Innervation der Haut weitergeleitet werden, spielt das Hörvermögen von Patienten und Probanden keine Rolle.

Die Stimulationsparameter für die VSEP wurden an gesunden Probanden optimiert (Fallgatter et al., 2003, Polak et al., 2009). Mit dieser Methode lassen sich bipolar evozierte Potentiale ableiten. Die Ähnlichkeit der Latenz und der Amplitude zu den AEP gibt Hinweise darauf, dass die Generierung der VSEP ebenfalls im Hirnstamm erfolgt.

Die Applikation elektrischer Impulse erfolgt solange, bis nach 100 artefaktfreien Stimuli (Artefakt-Kriterium $\pm 40 \mu\text{V}$), die Evozierten Potentiale als eine Kurve bestehend aus 100 überlagerten Kurven pro Ableitung gemittelt werden. Diese Potentiale werden mit Hoch- und Tiefpassfiltern von 0.1 KHz und 1 KHz gefiltert.

Die Dauer eines Rechteckimpulses beträgt 0,1 msec und das Interstimulusintervall 2 sec.

Da die Polarität evozierter Potentiale innerhalb eines Kurvensatzes mit dem verwendeten Gerät automatisch nicht verändert werden kann, wurde nach 50 artefaktfrei aufgezeichneten Kurven eine Stimulationspause von 5 sec. durchgeführt, in der die Stimulationselektroden in ihrer Polarisierung manuell gedreht wurden. Danach wurde die Stimulation fortgesetzt, es erfolgte die Ableitung weiterer 50

Kurven, jedoch in umgekehrter Polarität, um dem ursprünglichen Stimulationsprotokoll genau zu entsprechen.

Die Fernfeldpotentiale des N. vagus wurden mit einer Analysezeit von 10 msec zwischen den Elektrodenpositionen C3-F3, C4-F4, Fz-F3, Fz-F4, T3-O1 und T4-O2 dargestellt. Zuerst erfolgt die Stimulation am rechten Ohr, bei der die Fernfeldpotentiale zwischen den C4-F4, Fz-F4 und T4-O2 abgeleitet werden. Da bei längerer Untersuchungszeit die Elektrodenpaste austrocknet und dies die Leitfähigkeit der Paste und damit die Leitgeschwindigkeit des Reizes einschränkt, erfolgte die Befestigung der Stimulationselektroden am linken Ohr erst nach Beendigung der Untersuchung am rechten Ohr. Nach der Vorbereitung des linken Ohres, erfolgten die Stimulationen wie auf der Gegenseite. Allerdings wurden hier nur die linkshemisphärischen Fernfeldpotentiale zwischen den C3-F3, Fz-F3 und T3-O1 abgeleitet.

Latenzen und peak-to-peak Amplituden der positiven und negativen Komponenten dieser Ableitungen wurden halbautomatisch durch Positionierung eines Cursors gemessen. Dabei entspricht die Latenz P1 der Zeit zwischen dem Stimulationszeitpunkt und dem ersten Umschlag der resultierenden Kurve von deszendierendem (positiven) zum aufsteigenden (negativen) Abschnitt bzw. der Zeit zwischen dem Stimulationszeitpunkt und dem Zeitpunkt, wo die steil ab- oder aufsteigende Kurve plötzlich eine flachere Verlaufsform einnimmt. Die Latenz N1 entspricht der Zeit zwischen dem Stimulationszeitpunkt und dem zweiten Umschlag der Kurve vom aufsteigenden (negativen) zum deszendierenden (positiven) Abschnitt. Die Latenz P2 spiegelt die Zeit zwischen der Stimulation und dem dritten Umschlag der Kurve vom deszendierenden (positiven) zum aufsteigenden (negativen) Abschnitt wider. Alle Zeiten sind in msec angegeben. A1 entspricht der Amplitude zwischen P1 und N1, A2 der Amplitude zwischen N1 und P2, jeweils in μV (siehe Abbildung 6).

In systematischen Experimenten an gesunden Versuchspersonen (Fallgatter et al., 2003) wurde eine optimale Reizstärke von 8 mA gefunden, die auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde. Diese Reizstärke ist geringer als bei somatosensibel evozierten Potentialen von N. medianus und N. tibialis. Der Stimulus wird bei dieser Stromstärke als Kribbeln, in seltenen Fällen als leichter Schmerz wahrgenommen.

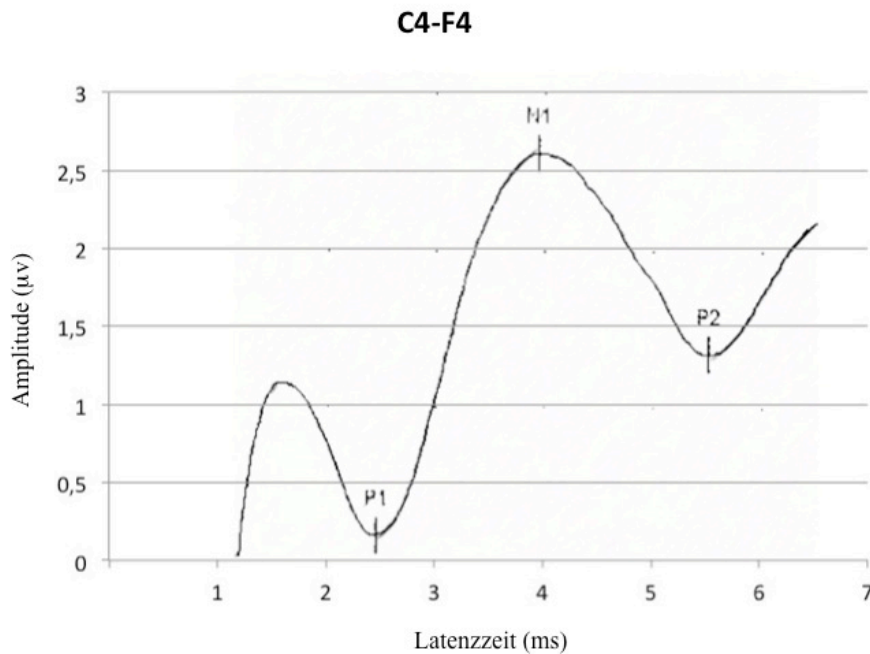
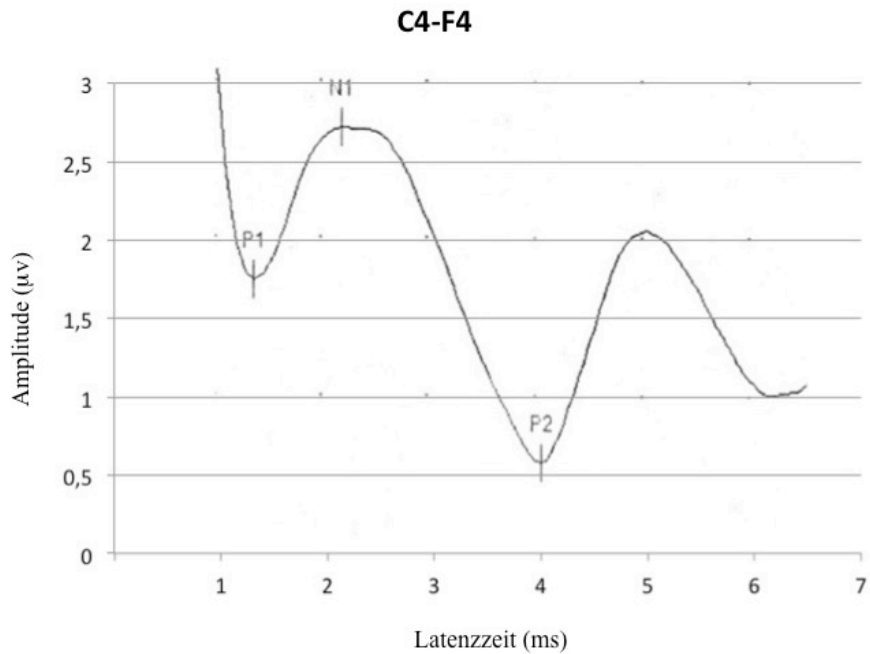


Abbildung 6. Beispiel von zwei repräsentativen VSEP-Kurven auf der rechten Seite in der Verschaltung C4-F4: Die obere Kurve spiegelt das VSEP bei einem gesunden Probanden wider (P1 = 1.35ms, N1 = 2.20ms, P2 = 4.05ms, A1 = 0.99µV, A2 = 2.10µV), die untere Kurve zeigt diese bei einem Probanden mit AD (P1 = 2.45ms, N1 = 3.95ms, P2 = 5.50ms, A1 = 2.50µV, A2 = 1.30µV).

3. Ergebnisse

Die statistische Auswertung wurde in zwei Modulen durchgeführt: zuerst amplitudenabhängig, d.h. unter Berücksichtigung einer Mindestamplitude, und danach amplitudenunabhängig.

Der Hauptvorteil einer amplitudenabhängigen Auswertung lag im besseren Ausschluss von vermutlich artefaktüberlagerten Kurven. Diese Auswertung erfolgte in Abhängigkeit von den Amplituden A1 und A2. Hierbei wurden nur die Latenzzeiten aufgenommen, bei denen die Amplitude zwischen zwei aufeinander folgenden Latenzen, $0.2 \mu\text{V}$ nicht unterschritt. Der Grund für die Wahl dieses Wertes bestand darin, dass VSEP unter der Amplitude von $0,2 \mu\text{V}$ nicht sicher gegen das Hintergrundrauschen abgrenzbar sind und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit von Artefakten besteht.

War beispielsweise in der Ableitung C3-F3 die Amplitude zwischen N1 und P2 kleiner als $0.2 \mu\text{V}$, wurde P2 als ungültig markiert und somit die gesamte Ableitung C3-F3/Fz-F3 aus der Auswertung genommen. Die Obergrenze für die Artefaktfiltereinstellung lag hier bei $40 \mu\text{v}$.

Der Grund für eine zweite amplitudenunabhängige statistische Analyse bestand darin, dass durch amplitudenabhängige Kriterien eine Vorannahme (Mindestamplitude des Potentials zur Abgrenzung gegenüber dem Grundrauschen) getroffen wurde, die die verfügbare Stichprobe deutlich einschränkte. Demnach erfolgte diese zweite Auswertung unabhängig von der Größe der resultierten Amplituden (die allerdings entsprechend der Artefaktfiltereinstellung ebenfalls allseits unter $40\mu\text{v}$ lagen). Somit wurde keine untere Grenze für die Amplituden gewählt, sodass der erste sichtbare Umschlag der Kurve vom deszendierenden zum ascendierenden Abschnitt als P1 und der zweite sichtbare Umschlag vom ascendierenden zum deszendierenden Abschnitt als P2 definiert wurde. Dementsprechend wurde eine größere Stichprobe in die Auswertung aufgenommen als bei der amplitudenabhängigen Auswertung.

Bei der amplitudenunabhängigen Version wurden zusätzlich die Mittelwerte für C3-F3/Fz-F3 in Anbetracht der in beiden Ableitungen vorkommenden Elektrodenposition F3 sowie analog hierzu für C4-F4/Fz-F4 in Anbetracht der Elektrodenposition F4 statistisch ausgewertet.

3.1. Amplitudenabhängige Auswertung

3.1.1. Vergleich der Latenzen zwischen verschiedenen Gruppen je nach Ableitort

Für diesen Vergleich wurde eine Bivarianzanalyse mit einer 3x2 ANOVA (für C3-F3 und Fz-F3 bei Stimulation links bzw. C4-F4 und Fz-F4 bei Stimulation rechts) als Methode der Wahl verwendet. Diese erfolgte nach dem allgemeinen linearen Modell. Hierbei wurden als abhängige Variablen die Latenzen P1, N1 und P2 oder die Amplituden A1 und A2 definiert. Als Zwischenssubjektfaktor wurden die drei Patienten/Probanden-Gruppen (1= Alzheimer-Patienten, 2 = MCI-Patienten, 3 = Kontrollpersonen) berücksichtigt. Als Innersubjektfaktor wurde der Ableitort (C3-F3 und Fz-F3 bzw. C4-F4 und Fz-F4) verwendet. Eine geplante Univarianzanalyse für T3-O1 und T4-O2 wurde aufgrund von fehlenden verwertbaren Ergebnissen nicht durchgeführt.

3.1.1.1. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der P1

Hierbei konnten je nach Ableitort die Latenzen von unterschiedlicher Anzahl an Personen statistisch ausgewertet werden (siehe Tabelle 2)

	AD	MCI	Kontrollen
C3-F3 / Fz-F3	9	6	16
C4-F4 / Fz-F4	11	7	24

Tabelle 2. Anzahl der auswertbaren P1-Latenzen pro Gruppe je nach Ableitort

Die Varianzanalyse erbrachte eine signifikante Interaktion Ableitort x Gruppe für C3-F3 / Fz-F3 ($F(2,28) = 3.52, p = 0.043$).

Der Post-hoc T-Test bei gepaarten Stichproben C3-F3 – Fz-F3 konnte nur bei den Kontrollpersonen dieses Ergebnis bestätigen ($T(15) = -3.74, p = 0.002$). Hier waren die Latenzen in der Verschaltung Fz-F3 (M: 2.74, sd: 0.42) signifikant länger als in C3-F3 (M: 2.41, sd: 0.29).

Desweiteren zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Ableitorts zwischen C4-F4 und Fz-F4 in allen 3 Gruppen ($F(1,39) = 5.49$, $p = 0.024$), welcher im T-Test bei gepaarten Stichproben C4-F4 – Fz-F4 bestätigt werden konnte ($T(41) = -2.90$, $p = 0.006$). Demnach resultierten längere Latenzen in der Verschaltung Fz-F4 (M: 2.37, sd: 0.58) im Vergleich zur C4-F4 (M: 2.05, sd: 0.51).

3.1.1.2. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der N1

Hierbei entspricht die Gruppenanzahl der von P1.

Es konnte keinerlei Signifikanz bezüglich der Interaktion Ableitort x Gruppe gezeigt werden.

Der einzige, signifikante Unterschied ergab sich bei dem Ableitort und zwar sowohl zwischen C3-F3 und Fz-F3 ($F(1,28) = 6.01$, $p = 0.021$), als auch zwischen C4-F4 und Fz-F4 ($F(1,39) = 8.21$, $p = 0.007$). Post-hoc durchgeführte T-Tests konnten allerdings diese Ergebnisse nicht bestätigen.

3.1.1.3. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der P2

Hierbei entspricht die Gruppenanzahl der von P1.

Der für C3-F3 / Fz-F3 erreichte Trend bezüglich der Interaktion Ableitort x Gruppe ($F(2,28) = 2.82$, $p = 0.076$) konnte im T-Test nicht bestätigt werden.

Die einzige Signifikanz zeigte sich bei dem Ableitort zwischen C4-F4 und Fz-F4 ($F(1,39) = 7.93$, $p = 0.008$), welche im T-Test ebenfalls nicht bestätigt werden konnte.

3.1.2. Vergleich der Amplituden zwischen verschiedenen Gruppen je nach Ableitort

3.1.2.1. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der A1

Hierbei entspricht die Personenanzahl der von P1.

Sowohl bezüglich der Interaktion Ableitort x Gruppe als auch bezüglich des Ableitortes ergab sich in der Varianzanalyse keinerlei signifikante Ergebnisse.

3.1.2.2. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der A2

Hierbei entspricht die Personenanzahl der von P1.

Die Varianzanalyse erbrachte bezüglich der Interaktion Ableitort x Gruppe zwar keine Signifikanz im C3-F3 / Fz-F3, jedoch ein signifikantes Ergebnis für C4-F4 / Fz-F4 ($F(2,39) = 3.76, p = 0.032$).

Der Post-hoc T-Test für die Verschaltung C4-F4 – Fz-F4 konnte das o.g. Ergebnis nur bei den Kontrollpersonen bestätigen ($T(23) = 3.58, p = 0.002$). Demnach lagen hier die Amplituden in der Verschaltung C4-F4 (M: 1.40, sd: 0.99) höher als in Fz-F4 (M: 0.92, sd: 0.68).

Es zeigte sich außerdem eine Signifikanz bezüglich des Ableitorts zwischen C3-F3 und Fz-F3 ($F(1,28) = 7.03, p = 0.013$), wobei dieses Ergebnis in T-Test keine Signifikanz erreichen konnte.

3.2. Amplitudenunabhängige Auswertung

3.2.1. Vergleich der Latenzen zwischen verschiedenen Gruppen je nach Ableitort

Für die Analyse dieses Vergleichs wurde hier, genauso wie bei der amplitudenabhängigen Auswertung, die Varianzanalyse mit 3x2 ANOVA (für C3-F3 und Fz-F3 bzw. C4-F4 und Fz-F4) durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Univarianzanalyse mit 3 x 1 ANOVA für T3-O1 bei Stimulation links und für T4-O2 bei Stimulation rechts durchgeführt.

3.2.1.1. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der Latenz P1

Hierbei konnten je nach Ableitort die Latenzen von unterschiedlichen Anzahlen an Personen statistisch ausgewertet werden (siehe Tabelle 1).

	AD	MCI	Kontrollen
C3-F3 / Fz-F3	13	9	17
C4-F4 / Fz-F4	13	9	27
T3-O1	7	6	14
T4-O2	7	6	14

Tabelle 1. Anzahl der auswertbaren P1-Latenzen pro Gruppe je nach Ableitort

Die Varianzanalyse mit dem Innersubjektfaktor Ableitort erbrachte weder in den Verschaltungen C3-F3 / Fz-F3 und C4-F4 / Fz-F4, noch in T3-O1 und T4-O2 ein signifikantes Ergebnis bezüglich der Interaktion Ableitort x Gruppe.

Es zeigten sich allerdings ein signifikanter Unterschied zwischen den Ableitorten C4-F4 und Fz-F4 ($F(1,46) = 4.87, p = 0.032$) sowie ein Trend zwischen C3-F3 und Fz-F3 ($F(1,36) = 3.44, p = 0.072$).

Der Post-hoc T-Test bei gepaarten Stichproben C4-F4 – Fz-F4 erbrachte nur bei Alzheimer-Patienten ein signifikantes Ergebnis bezüglich des Ableitorts ($T(12) = -3.56, p = 0.004$). Somit waren in dieser Gruppe die Latenzen in der Verschaltung FzF4 (M: 2.54, sd: 0.57) länger als in C4F4 (M: 1.98, sd: 0.45).

3.2.1.2. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der N1

Hierbei entspricht die Anzahl der Probanden je Gruppe der von P1.

In der Varianzanalyse konnte hierbei analog zu P1 auch in keiner der 4 Verschaltungen ein signifikantes Ergebnis bezüglich der Interaktion Ableitort x Gruppe für N1 gezeigt werden.

Allerdings konnte eine Signifikanz bezüglich des Ableitorts sowohl zwischen C3-F3 und Fz-F3 ($F(1,36) = 5.07, p = 0.030$) als auch zwischen C4-F4 und Fz-F4 erzielt werden ($F(1,46) = 9.05, p = 0.004$).

Der Post-hoc T-Test bei gepaarten Stichproben C3-F3 – Fz-F3 erbrachte sowohl bei Alzheimer-Patienten als auch bei Kontrollpersonen einen signifikanten Wert bezüglich des Ableitorts ($T(12) = -2.44, p = 0.031$; $T(16) = -2.74, p = 0.014$). Demnach waren in beiden Gruppen in der Verschaltung Fz-F3 (M: 4.65, sd: 1.18 in der AD-Gruppe; M: 4.16, sd: 1.05 in der Kontroll-Gruppe) längere Latenzen zu

eruiert als in C3-F3 (M: 3.74, sd: 0.86 in der AD-Gruppe; M: 3.56, sd: 0.65 in der Kontroll-Gruppe).

Darüberhinaus konnte der T-Test auch in der Verschaltung C4-F4 – Fz-F4 ein signifikantes Ergebnis und zwar bei Alzheimer-Patienten ($T(12) = -3.54$, $p = 0.004$) erbringen, wonach in der Verschaltung Fz-F4 (M: 2.54, sd: 0.57) längere Latenzen erreicht wurden als in C4-F4 (M: 1.98, sd: 0.45).

3.2.1.3. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der P2

Hierbei entspricht außer bei Gruppe 1 die Personenanzahl der von P1. Bei der Gruppe 1 sind hier 12 Personen erfasst worden.

Die Varianzanalyse erbrachte, wie bei P1 und N1, auch hier in keiner Verschaltung ein signifikantes Ergebnis bezüglich der Interaktion Ableitort x Gruppe oder bezüglich des Ableitorts.

3.2.2. Vergleich der Amplituden zwischen verschiedenen Gruppen je nach Ableitort

3.2.2.1. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der Amplitude A1

Hierbei entspricht die Personenanzahl der von P1.

In der Varianzanalyse ergab sich weder in der Verschaltung C3-F3 / Fz-F3, noch in C4-F4 / Fz-F4 eine Signifikanz bezüglich der Interaktion Ableitort x Gruppe.

Es zeigte sich allerdings eine Signifikanz bezüglich des Ableitorts zwischen C3-F3 und Fz-F3 ($F(1,36) = 4.37$, $p = 0.044$), welche sich im Post-hoc T-Test nicht bestätigen ließ.

Darüberhinaus konnte die Univarianzanalyse ein signifikantes Ergebnis in der Verschaltung T3-O1 bezüglich der Gruppen erbringen ($F(2) = 4.48$, $p = 0.022$). Allerdings konnte dieses Ergebnis im Post-hoc T-Test ebenfalls nicht bestätigt werden.

3.2.2.2. Tests der Innersubjekteffekte bezüglich der Amplitude A2

Hierbei entspricht außer bei Gruppe 1 die Personenanzahl der von P1. Bei der Gruppe 1 wurden hier - wie bei der Analyse von A1 - 12 Personen erfasst.

Bei nicht erreichter Signifikanz in der Verschaltung C3-F3 / Fz-F3 nach der Varianzanalyse, konnte jedoch eine signifikante Interaktion Ableitort x Gruppe in der Verschaltung C4-F4 / Fz-F4 gezeigt werden ($F(2,45) = 3.72, p = 0.032$).

Der Post-hoc T-Test bei gepaarten Stichproben C4-F4 – Fz-F4 konnte allerdings dieses Ergebnis nicht bestätigen.

Bezüglich des Ableitorts konnten signifikante Unterschiede zwischen C3-F3 und Fz-F3 gezeigt werden ($F(1,35) = 7.23, p = 0.011$), welche allerdings im T-Test der gepaarten Stichproben nur bei Alzheimer-Patienten signifikante Werte zeigten ($T(11) = 2.73, p = 0.019$). Demnach wurden am Ableitort C3-F3 höhere Amplituden (M: 1.53, sd: 1.24) beobachtet als bei Fz-F3 (M:0.50, sd: 0.44).

Ein signifikantes Ergebnis in der Ableitung T3-O1 und T4-O2 konnte in keinem Test erreicht werden.

3.2.3. Vergleich der Latenzen zwischen verschiedenen Gruppen für C3-F3 / FZ-F3 und C4-F4 / FZ-F4

In Anbetracht der Tatsache, dass immer pro Hemisphäre zwei Ableitungen vorhanden sind (C3-F3 und Fz-F3 für links, C4-F4 und Fz-F4 für rechts), wurden pro Seite die beiden Ableitungen gepoolt und ein hemisphärenspezifischer Mittelwert für jede der 3 Latenzen berechnet.

	P1	N1	P2
AD	M: 2.26 (sd: 0.43)	M: 4.11 (sd: 0.80)	M: 6.02 (sd: 0.83)
MCI	M: 2.15 (sd: 0.61)	M: 3.74 (sd: 0.91)	M: 4.99 (sd: 0.89)
Kontrollen	M: 2.20 (sd: 0.37)	M: 3.81 (sd: 0.77)	M: 5.40 (sd: 0.89)

Tabelle 3. Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen für F4

	P1	N1	P2
AD	M: 2.44 (sd: 0.51)	M: 4.35 (sd: 0.58)	M: 5.99 (sd: 0.57)
MCI	M: 2.55 (sd: 0.46)	M: 4.54 (sd: 1.22)	M: 5.81 (sd: 0.95)
Kontrollen	M: 2.57 (sd: 0.31)	M: 4.16 (sd: 0.75)	M: 5.59 (sd: 1.00)

Tabelle 4. Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen für F3

Der T-Test erbrachte ein signifikantes Ergebnis beim Vergleich von P2 zwischen AD- und MCI-Patienten auf der rechten Seite ($T(12) = 2.45$, $p = 0.030$). Desweiteren ergab sich im T-Test ein Trend beim Vergleich von P2 zwischen AD-Patienten und Kontrollpersonen auf dieser Seite ($T(21) = 2.01$, $p = 0.058$).

Die Unterschiede der Mittelwerte auf der linken Seite konnten allerdings mittels T-Tests nicht bestätigt werden. Auch für P1 und N1 konnten keine Signifikanzen für die rechte Seite erzielt werden.

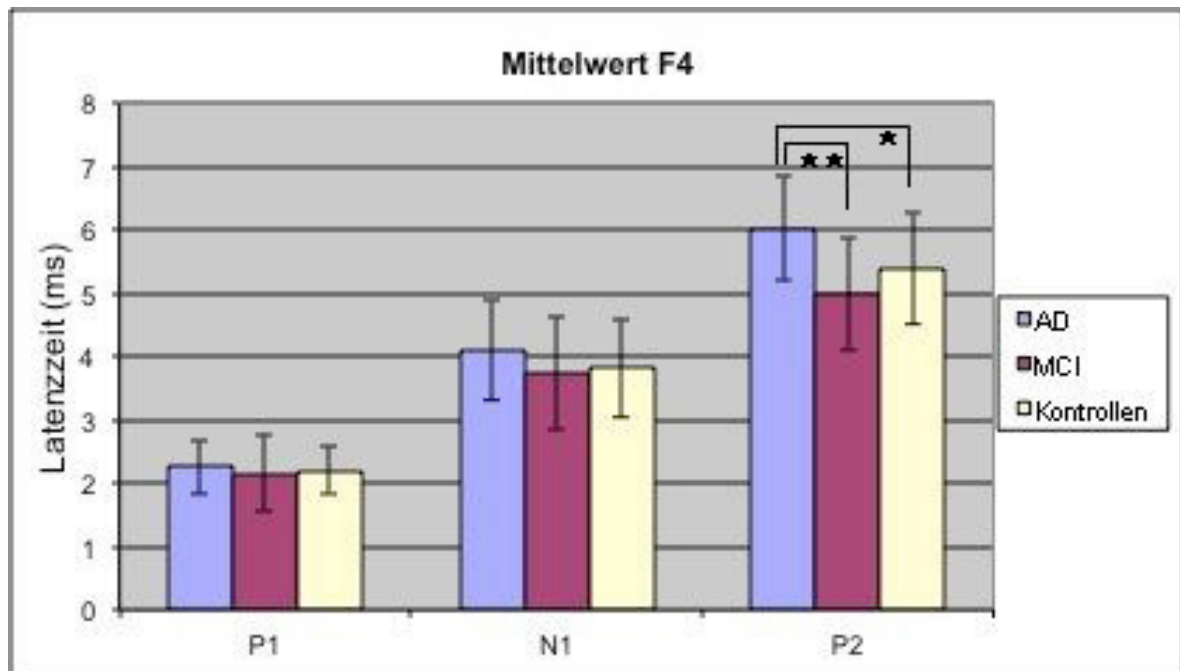
3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die statistische Auswertung wurde in der vorliegenden Arbeit analog zu der vorangegangenen Studie von Polak et al. (2007) ebenfalls mittels einer Bivarianzanalyse nach dem allgemeinen linearen Modell mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe und Innersubjektfaktor Ableitort durchgeführt. Allerdings wurde wegen zusätzlichem Einschluss der MCI-Gruppe bei der vorliegenden Arbeit (3 statt 2 Zwischensubjektfaktoren) eine Auswertung mit 3 x 2 ANOVA verwendet (2 x 2 ANOVA bei Polak et al. 2007, da nur AD- und Kontroll-Gruppe eingeschlossen wurden). Zusätzlich wurde in der aktuellen Studie eine Univarianzanalyse mit 3 x 1 ANOVA für die Verschaltungen T3-O1 und T4-O2 durchgeführt.

Außerdem wurden die VSEP in der aktuellen Arbeit auf beiden Seiten abgeleitet, während bei Polak et al. die Ableitung nur auf der rechten Seite erfolgte.

Die statistische Auswertungen mittels Bivarianzanalyse (3 x 2 ANOVA) und Univarianzanalyse (3 x 1 ANOVA) konnten keine signifikante Latenzunterschiede zwischen den drei eingeschlossenen Gruppen zeigen, und zwar weder in der amplitudenunabhängigen, noch in der amplitudenabhängigen Variation.

Nur nach Mittelung eines hemisphärenspezifischen Mittelwertes nach Pools von in den Ableitungen C4-F4 und Fz-F4 resultierten Latenzen konnte für die rechte Hemisphäre in der amplitudenunabhängigen Auswertung bezüglich der P2 ein signifikantes Ergebnis beim Vergleich zwischen AD- und MCI-Patienten sowie ein Trend beim Vergleich zwischen AD-Patienten und Kontrollpersonen gezeigt werden. Demnach konnte eine Verzögerung der P2 auf der rechten Seite bei den AD-Patienten sowohl gegenüber den MCI-Patienten als auch den Kontrollpersonen gezeigt werden. Im Gegensatz zu den oben erwähnten nicht signifikanten Ergebnissen, kann dieses Ergebnis die dieser Arbeit zugrunde liegende Hypothese, dass die Vaguskernegebiete bei AD-Patienten funktionell beeinträchtigt sind, für die rechte Hemisphäre bestätigen (siehe Abbildung 7 und 8).



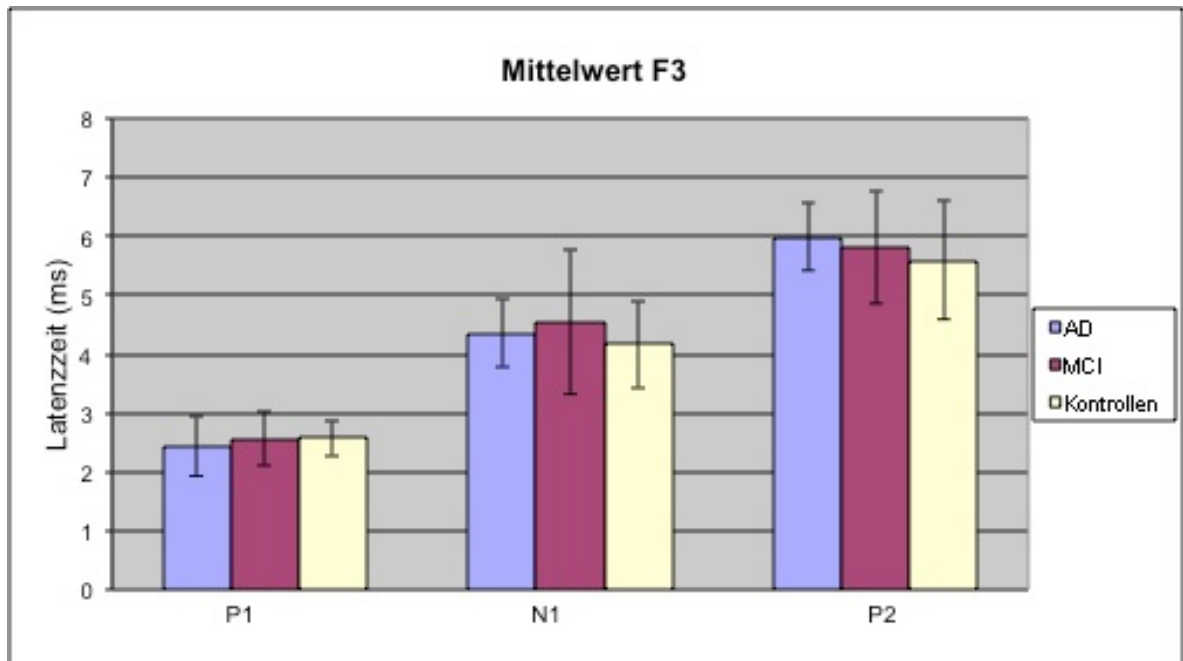
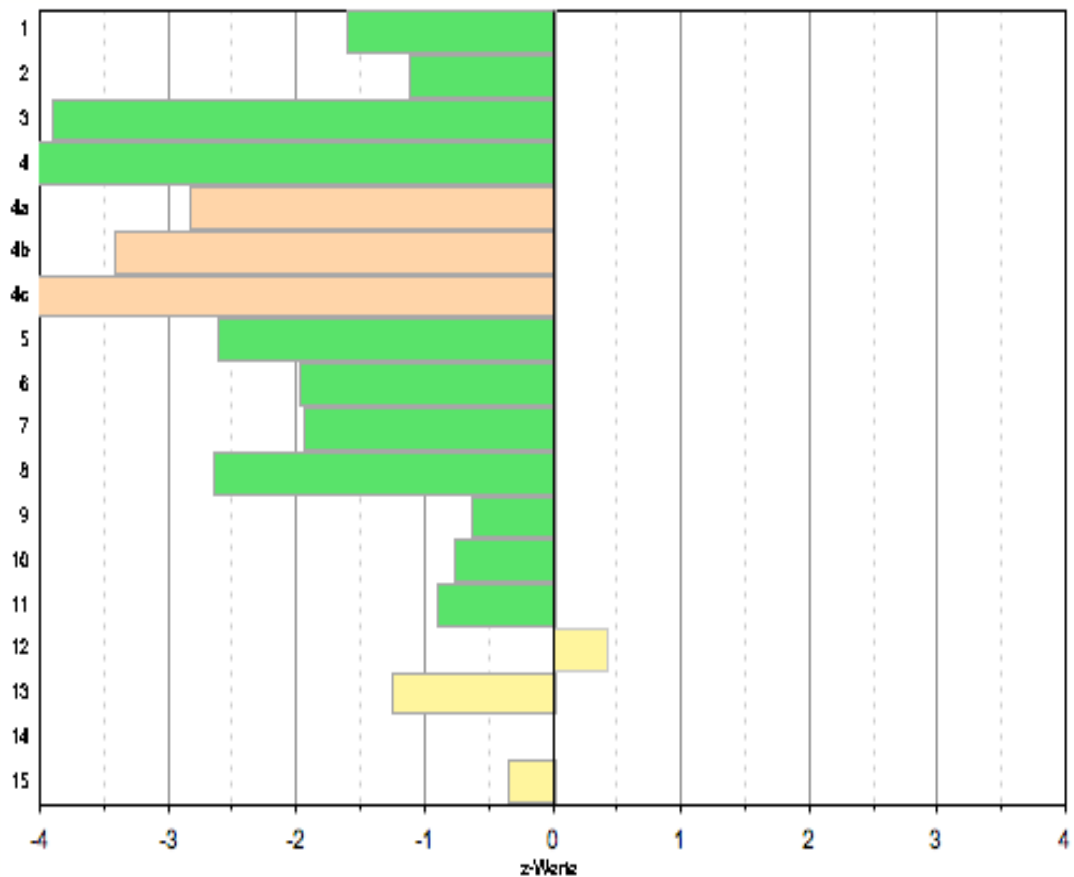


Abbildung 7 und 8. Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzzeiten nach Ableitung der vagus-evozierten Potentiale auf beiden Seiten (**=Signifikanz, *=Trend)

3.4. Korrelationen von CERAD-Ergebnissen mit gemessenen Latenzen und Amplituden (aus amplitudenunabhängiger Auswertung)

Diese erfolgte nach der Korrelationsmethode nach Pearson. Dabei wurden die sogenannten Z-Werte für den jeweiligen CERAD-Test-Abschnitt verwendet. Die Z-Werte sind bezüglich Alter, Geschlecht und Ausbildungszeit korrigiert. Sie geben an, wie viele Standardabweichungen der Skalenwert über oder unter dem erwarteten Wert liegt. Die Z-Werte wurden mit einer speziellen CERAD-Software basierend auf dem Excel-Programm individuell berechnet und in einer graphischen Darstellung rekonstruiert (ein Proband mit einer Alzheimer-Erkrankung ist in Abbildung 9 als Beispiel dargestellt).



1	Semantische Flüssigkeit (Tiere)	7	-	-1,6
2	Boston Naming Test	11	15	-1,1
3	Mini-Mental Status	21	30	-3,9
4	Wortliste Lernen Total	6	30	-4,2
4a	Wortliste Lernen Durchgang 1	1	10	-2,8
4b	Wortliste Lernen Durchgang 2	2	10	-3,4
4c	Wortliste Lernen Durchgang 3	3	10	-4,0
5	Wortliste Abrufen	1	10	-2,6
6	Wortliste - Intrusionen	5	-	-2,0
7	Savings Wortliste (%)	33%	-	-1,9
8	Diskriminabilität (%)	75%	100%	-2,6
9	Figuren Abzeichnen	9	11	-0,6
10	Figuren Abrufen	4	11	-0,8
11	Savings Figuren (%)	44%	-	-0,9
12	Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)	10	-	0,4
13	Trail Making Test, Part A	92	180	-1,3
14	Trail Making Test, Part B	300	300	
15	Trail Making Test, B/A	3,3	-	-0,3

Abbildung 9. Graphische Darstellung der Z-Werte pro Test-Abschnitt bei einem exemplarischen AD-Patienten

Um einen möglichen linearen Effekt der kognitiven Einschränkungen außerhalb der Einordnung der Probanden in die drei Diagnosegruppen abzubilden, wurden Korrelationsanalysen der VSEP mit den neuropsychologischen Testergebnissen gerechnet. Eine negative Korrelation bedeutet, dass ein Anstieg der VSEP-Parameter mit einem Abfall der Punktzahl bzw. des z-Wertes und somit einem schlechteren Ergebnis in einzelnen CERAD-Untertests assoziiert ist. Dies wäre im Hinblick auf Latenzen ein hypothesenkonformes Ergebnis. Im Falle der Amplituden würde ein solches Ergebnis mit positiver Korrelation erreicht. Dies würde dann bestätigen, dass eine mittels CERAD festgestellte kognitive Beeinträchtigung (niedrige Punktzahl in Untertests) mit einem Abfall der VSEP-Amplituden korreliert und somit ggf. eine Affektion der Vaguskernegebiete widerspiegeln könnte.

Die unten stehenden Tabellen geben eine Übersicht über die Ergebnisse der Korrelationsberechnungen. Hierbei sind alle 3 Gruppen erfasst. Es sind nur die signifikanten Werte aufgelistet:

	Negative Korrelationen					
	C3F3	FzF3	C4F4	FzF4	T3O1	T4O2
SF	P1 (r = -0.34, p = 0.034)	N1 (r = -0.44, p = 0.008)	A1 (r = -0.34, p = 0.019)			A2 (r = -0.37, p = 0.043)
	A2 (r = -0.41, p = 0.010)	P2 (r = -0.39, p = 0.020)	A2 (r = -0.35, p = 0.015)			
BNT			A2 (r = -0.33, p = 0.021)	A1 (r = -0.32, p = 0.026)	A1 (r = -0.42, p = 0.038)	A2 (r = -0.37, p = 0.038)
					A2 (r = -0.56, p = 0.003)	
MMST			A2 (r = -0.44, p = 0.002)			
WTtot			A2 (r = -0.37, p = 0.010)	N1 (r = -0.29, p = 0.047)		

WTAbr	A2 (r = -0.34, p = 0.039)			P1 (r = -0.34, p = 0.018)		
				N1 (r = -0.35, p = 0.017)		
WTIntr						
SavWT				P1 (r = -0.45, p = 0.002)		
				N1 (r = -0.32, p = 0.029)		
Diskrim						
FigAbz	N1 (r = -0.41, p = 0.009)		A1 (r = -0.32, p = 0.025)			
	P2 (r = -0.42, p = 0.008)		A2 (r = -0.38, p = 0.007)			
	A1 (r = -0.45, p = 0.004)					
	A2 (r = -0.37, p = 0.023)					
FigAbr						
SavFig						
PhonFlü	A2 (r = -0.35, p = 0.032)	A1 (r = -0.44, p = 0.007)	P2 (r = -0.36, p = 0.11)		A2 (r = -0.40, p = 0.048)	
			A1 (r = -0.44, p = 0.002)			
			A2 (r = -0.40, p = 0.005)			

TMTA			A2 (r = -0.54, p = 0.000)	A1 (r = -0.29, p = 0.049)		A2 (r = -0.47, p = 0.007)
TMTB			A2 (r = -0.43, p = 0.002)		A2 (r = -0.44, p = 0.026)	
TMTB/A						

Tabelle 5. Negative Korrelationen zwischen VSEP Parametern (Latenzen P1,N1 und P2 sowie Amplituden A1 und A2) CERAD-Untertests

	Positive Korrelationen					
	C3F3	FzF3	C4F4	FzF4	T3O1	T4O2
SF						
BNT						
MMST					P1 (r = 0.46, p = 0.020) P2 (r = 0.49, p = 0.012)	
WTtot					P1 (r = 0.45, p = 0.023) P2 (r = 0.42, p = 0.032)	
WTAbr					P1 (r = 0.45, p = 0.024)	
WTIntr						
SavWT						
Diskrim						

FigAbz					N1 (r = 0,44, p = 0.024)	
					P2 (r = 0.44, p = 0.025)	
FigAbr					P2 (r = 0.46, p = 0.018)	
SavFig						
PhonFlü					P1 (r = 0.48, p = 0.014)	
					N1 (r = 0.40, p = 0.043)	
					P2 (r = 0.41, p = 0.038)	
TMTA						
TMTB						
TMTB/A		A2 (r = 0.34, p = 0.044)				

Tabelle 6. Positive Korrelationen zwischen VSEP Parametern (Latenzen P1,N1 und P2 sowie Amplituden A1 und A2) und CERAD-Untertests

In der Korrelationsanalyse hat sich insgesamt folgendes ergeben:

Eine hypothesenkonforme negative Korrelation zwischen Latenzen der VSEP und den neuropsychologischen Ergebnissen konnte für die Testabschnitte „Semantische Flüssigkeit“, „Wortliste lernen, abrufen und speichern“ und „Figuren abzeichnen“ in manchen Ableitungen nachgewiesen werden.

Es konnten allerdings keine (ebenfalls hypothesenkonformen) positiven Korrelationen zwischen Amplituden der VSEP und den neuropsychologischen Testergebnissen gezeigt werden.

4. Diskussion

4.1. Analyse der Ergebnisse

4.1.1. Analyse der Mittelwerte von Latenzen

Es konnte weder im amplitudenabhängigen noch im amplitudenunabhängigen Modul nach der statistischen Auswertung mittels Bivarianzanalyse (3 x 2 ANOVA) signifikante Latenzunterschiede zwischen den drei eingeschlossenen Gruppen gezeigt werden. Erst und ausschließlich nach Berechnung eines hemisphärenspezifischen Mittelwertes nach Poolen von in den Ableitungen C4-F4 und Fz-F4 resultierenden Latenzen konnte für die rechte Hemisphäre und zwar in der amplitudenunabhängigen Auswertung eine deutliche Verzögerung der P2 bei der Alzheimer-Gruppe im Vergleich zu anderen zwei Gruppen gezeigt werden. Dies ist ein Ergebnis, welches die in der Einleitung formulierte Hypothese unterstützt:

Die charakteristischen neuropathologischen Veränderungen im Rahmen der AD, die im Hirnstamm und auch in den Vagus-Kerngebieten sich zeigen lassen, könnten zu dieser Verzögerung der Fernfeldpotentiale führen (Fallgatter et al., 2005 und 2006; Polak et al., 2007).

Bei einem Vergleich der Latenzen bei Stimulation der linken und der rechten Seite (Vergleich der Mittelwerte der Ableitungen C4-F4/FZ-F4 mit C3-F3/FZ-F3, siehe Abbildung 7 und 8 im Kapitel 3.3), findet sich eine Verzögerung der Potentiale auf der linken im Vergleich zur rechten Seite in allen drei Gruppen.

Da bei allen Probanden in dieser Studie die Vagusnervstimulation zuerst auf der rechten Seite erfolgte, ist zu diskutieren, ob ein Ermüdungseffekt auf der Ebene der Hirnstammkerne für eine Verzögerung der Reizleitung auf der linken Seite verantwortlich sein könnte. Bei fehlenden Studien dazu sollte diese Hypothese mittels weiteren Arbeiten überprüft werden.

Beim Seitenvergleich der Latenzen fällt die Alzheimer-Gruppe besonders auf: Die abgeleiteten Latenzen unterscheiden sich im Seitenvergleich kaum voneinander, während dieser Unterschied bei den anderen Gruppen wesentlich deutlicher ist. Eine denkbare Begründung wäre, dass im Rahmen der allgemeinen Hirnatrophie bei den AD-Patienten die Vaguskerne derart betroffen sind, dass der oben postulierte

Ermüdungseffekt keine wichtige Rolle mehr spielt, da die Kerngebiete so stark atrophiert sind, dass die Ermüdung anhand verzögerter Latenzen nicht mehr differenziert werden kann.

4.1.2. Unterschiede in der Auswertung bei amplitudenabhängiger und -unabhängiger Messung

In beiden Auswertungsalternativen wurde $40\ \mu\text{v}$ als höchste zulässige Amplitude (Artefaktkriterium) für die Potentiale festgelegt. Darüberhinaus wurde die amplitudenabhängige Auswertung unter der Annahme durchgeführt, dass es sich bei einer zu kleinen Amplitude von unter $0,2\ \mu\text{v}$ zwischen P1 und N1 um ein Artefakt handeln könnte, das nicht sicher vom Hintergrundrauschen differenzierbar ist. Dementsprechend wurden solche Potentiale bei dieser Methode nicht berücksichtigt, weshalb sich die Stichprobe verringerte und deutlich andere Ergebnisse als bei amplitudenunabhängiger Auswertung resultieren. Es sollte daher diskutiert werden, welche Form der Messung die evozierten Potentiale am besten widerspiegelt. Der Vorteil einer amplitudenabhängigen Auswertung liegt darin, dass mögliche Artefakte besser ausgeschlossen werden können. Der Nachteil hierbei ist allerdings, dass zwischen den realen VSEP-Latenzen eventuell auch kleinere Amplituden (unter $0,2\ \mu\text{v}$) denkbar wären, die in diesem Auswertungsmodul den Einschluss solcher Latenzen nicht erlauben. Im Gegensatz dazu werden bei der amplitudenunabhängigen Auswertung alle resultierenden Kurven unabhängig von der Amplitude berücksichtigt, hierunter allerdings auch mögliche Artefakte.

4.1.3. Analyse der Amplituden

Wie in den vorangegangenen Studien gezeigt (Fallgatter et al., 2003; 2005; 2006; Polak et al., 2007) konnten auch in dieser Arbeit keine signifikante Unterschiede bezüglich der Amplituden zwischen der AD- und Kontroll-Gruppe gezeigt werden. Auch die MCI-Gruppe wies in der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Amplitudenunterschiede im Vergleich zu den anderen Gruppen auf. Dies ist in soweit relevant, als bei den neurodegenerativen Erkrankungen der Hauptbefund bei anderen evozierten Potentialen die verminderte Amplitude ist, während die Latenzverzögerung eher eine sekundäre Beobachtung darstellt (Allison et al. 1987). Hierbei steht die

Überlegung dahinter, dass die Latenz der evozierten Potentiale mit der Nervenleitung und damit mit axonalen Schäden und die Amplitude mit neuronalen Schäden und somit zellulärem Untergang assoziiert ist. Weshalb diese Tatsache allerdings weder bei amplitudenabhängiger und -unabhängiger Auswertung in dieser Arbeit noch bei den bislang erfolgten Arbeiten gezeigt werden konnte, ist aus den Daten nicht schlüssig zu erklären. Eventuell könnte die Korrelation von neuropathologischen Untersuchungen bei Probanden mit zuvor abgeleiteten VSEPs weiteren Aufschluss bringen.

4.1.4. Korrelation der evozierten Potentiale mit CERAD

Verschiedene Untertests der CERAD-Testbatterie repräsentieren unterschiedliche Aspekte der Kognition. Im Falle von kognitiven Einbußen können die Ergebnisse einzelner Tests unterschiedliche Abweichungen von der Norm zeigen. Manchmal können in einem einzelnen Testabschnitt völlig normale Ergebnisse beobachtet werden, während bei anderen die Abweichungen der Ergebnisse von der Norm sehr deutlich sind.

Bei dieser Arbeit wurden die gemessenen Latenzen und Amplituden bei der Ableitung Vagus-evozierter Potentiale mit den jeweiligen Ergebnissen der Untertests der CERAD-Batterie korreliert. Die Hypothese, dass schlechte Testleistungen mit einer Verlängerung der Latenzen bzw. einer Verringerung der Amplituden assoziiert sind, konnte nur in einzelnen Testabschnitten und für einzelne Potentialparameter gezeigt werden: Es fielen hier die negative Korrelationen mit der semantischen Flüssigkeit, Wortliste lernen, abrufen und speichern und Figuren abzeichnen auf, jedoch nicht durchgehend für alle Latenzparameter des VSEP.

Viele Studien haben in den letzten Jahren versucht, eine Korrelation zwischen den Latenzen und Amplituden der ereigniskorrelierten Potentiale und den kognitiven Einbußen bei AD- und MCI-Patienten nachzuweisen. Selbst neokortikale elektrophysiologische Daten korrelieren oft nicht mit psychometrischen Testergebnissen und sind bislang kontrovers diskutiert worden (Katada et al., 2004; Papaliagkas et al., 2011). Im Einklang hiermit stehen auch unsere nicht ganz so deutlichen Korrelationen zwischen den meisten CERAD-Untertests inklusive MMST-Test und den elektrophysiologischen Ergebnissen.

4.2. Mögliche anatomische Hindernisse

Obwohl Krankheiten wie Hirninfarkt oder Parkinson-Syndrom als Ausschlusskriterien in dieser Studie galten, kann das Fehlen eines eindeutigen Potentials bei manchen Probanden daran gelegen haben, dass kleine Läsionen (degenerativ oder vaskulär bedingt) in der Standard-Bildgebung gelegentlich nicht zur Darstellung kommen, die aber auf dem Reizweiterleitungsweg der VSEP die Konfiguration derselben verändern können.

Bei 3 von AD-Patienten und 2 von MCI-Patienten haben sich in der cMRT kleine mikroangiopathische Marklagerläsionen gezeigt. Solche Läsionen kommen auch gehäuft in der gesunden alternden Population vor und besitzen nicht immer Krankheitswert. Nichtsdestotrotz sollte ihr Einfluss auf VSEP mit weiteren Studien untersucht werden.

4.3. Einfluss der medikamentösen Therapie

11 von 13 Patienten mit einer AD erhielten im Gegensatz zu den MCI-Patienten und Kontrollpersonen Antidementiva aus der Gruppe der AChE-Inhibitoren. Es wurde beobachtet dass somatosensorisch vermittelte Potentiale in der Regel mit zunehmendem Alter einen Amplitudenanstieg aufweisen (Desmedt et al., 1981). Außerdem konnte gezeigt werden dass ein solcher Amplitudenaufstieg bei MCI- und Alzheimer-Patienten höher ist als bei gesunden alten Kontrollpersonen, was höchstwahrscheinlich auf die Veränderungen der kortikalen Antwort auf afferente somatosensorische Reize zurückzuführen ist (Irimajiri et al. 2005). Aufbauend auf den tierexperimentellen Ergebnissen, dass Acetylcholin die neuronale Antwort auf somatosensorische Reize beeinflussen kann (Metherate et al., 1988), konnten Irimajiri et al. außerdem zeigen, dass eine Behandlung mit ACE-Inhibitoren bei MCI-Patienten zu einem Amplitudenabfall führt (Irimajiri et al., 2005). Diese Ergebnis konnte allerdings nicht beim Vergleich von gesunden älteren und gesunden jüngeren Probanden bestätigt werden (Huttunen et al., 2001; Restuccia et al., 2003). Der Einfluss von Medikamenten dieser Gruppe auf VSEP-Latenzen wurde bislang noch nicht systematisch untersucht, sodass eine Veränderung der Potentiale hierdurch ebenfalls denkbar wäre. Da in der vorliegenden Stichprobe die Mehrzahl von

dementen Probanden (11 von 13) AChEI erhielten, ist ein Vergleich von dementen Probanden mit und ohne AChEI nicht möglich.

4.4. Heterogenität in der klinisch diagnostizierten MCI-Gruppe

Es existierten bislang keine Studien zu Funktionsstörungen im Hirnstamm von MCI-Patienten.

Obwohl sich die Kriterien zur Diagnosestellung einer MCI deutlich von den Diagnosekriterien einer AD abheben, ist die Unterscheidung zwischen MCI (als potentielles präklinisches Stadium der AD) und leichter AD nicht trivial. Die Kategorie MCI beinhaltet ein Gemisch von unterschiedlichen Entitäten der kognitiven Beeinträchtigung, die schwierig zu differenzieren sind. Nichtsdestotrotz beinhaltet die MCI-Gruppe eine Subgruppe mit erhöhtem Risiko für Übertritt in AD (amnestische multi-domain MCI-Gruppe) sowie Subgruppen mit geringerem Risiko (Nicht-amnestische single-domain und multi-domain sowie amnestische single-domain MCI-Gruppe) (Petersen et al. 2009). Somit nimmt die - auch, aber nicht nur im Hinblick auf Progression - deutlich heterogene MCI-Gruppe eine intermediäre Position zwischen gesunden Kontrollpersonen und AD-Patienten ein.

In der aktuellen Arbeit wurden neben einer Kontroll- und einer AD-Gruppe, die bei den vorangegangenen Arbeiten untersucht wurden (Polak et al., 2007), auch eine MCI-Gruppe hinzugefügt. Obwohl sich eine signifikante Latenzverzögerung für P2 in der AD-Gruppe gegenüber der MCI-Gruppe auf der rechten Seite zeigte, konnte eine solche Verzögerung für keine der Latenzen in der MCI-Gruppe gegenüber der Kontroll-Gruppe bewiesen werden. Somit konnten die evozierte Potentiale in dieser Studie nicht die intermediäre Position der MCI-Gruppe widerspiegeln. In Anbetracht der geringen Anzahl an untersuchten Patienten in den Subgruppen ist es notwendig, nochmals und zwar anhand größerer Gruppen die diagnostische Aussagekraft der VSEP zur Bestätigung der intermediären Position der MCI-Gruppe zu untersuchen.

4.5. Abhängigkeit der Datenqualität vom Grad der Muskelentspannung

Eine wichtige Artefaktquelle ist der Muskeltonus, der bei fehlender Entspannung durch eine artefaktüberdeckte Darstellung falsche Interpretationen induziert. Aus diesem Grund lagen die Probanden in einem bequemen Liegestuhl und wurden zu

Beginn der Untersuchung gebeten, so gut wie möglich das Kiefergelenk sowie die Kaumuskulatur zu entspannen. Da eine adäquate Entspannung den Probanden nicht immer gelang, wurden regelmäßig auch artefaktbehaftete Daten aufgenommen. Obwohl Artefakte durch eine automatische Artefaktkorrektur (Artefakt-Kriterium $\pm 40 \mu\text{V}$) ausgeschlossen werden sollten, wäre es durchaus denkbar dass gelegentlich bestimmte, wie z.B. die durch Bewegung oder Verspannung der Kaumuskulatur entstandene, Artefakte, deren Amplituden unter $40 \mu\text{V}$ liegen, die VSEP überlagern, sodass diese nicht völlig artefaktfrei abgebildet werden. Demnach spiegeln die vorliegenden VSEP wahrscheinlich nicht nur die reine Reizantwort der Vaguskerne wider, sondern enthalten auch eine überlagerte Artefaktfraktion.

Ferner konnte beobachtet werden, dass bei unruhigen Probanden die Muskelentspannung im Laufe der Untersuchung abnahm, so dass in Anbetracht der Reihenfolge (immer zuerst Stimulation am rechten Ohr) sich bei der Stimulation auf der linken Seite die Anspannung der Kaumuskulatur im Vergleich zur Untersuchung am rechten Ohr erhöhte, was wiederum zu einer schlechteren Qualität der VSEP auf der linken Seite führte.

Darüberhinaus wurde interessanterweise trotz gleichen (oben beschriebenen) Artefaktkriterien in allen 3 Gruppen, nur bei Kontrollpersonen ein starker Hemisphärenunterschied bezüglich der auswertbaren Latenzen festgestellt. Eine Erklärung hierfür kann die vorliegende Arbeit nicht liefern, sodass weitere Arbeiten zur Klärung dieses Problems notwendig sind.

4.6. Korrelation zwischen Latenzverzögerung und Myelinisierungsgrad

Es wurde eine besondere Affektion der Neurone in der Alzheimer-Pathologie beobachtet (Braak et al. 2000): Insbesondere die Neurone mit wenig Myelinscheide zeigten die für AD typische argyrophile neurofibriläre Pathologie. Dementsprechend haben die geringer myelinisierten Neurone eine höhere Vulnerabilität und demzufolge ein höheres Risiko für den Befall im Rahmen der AD. Die Latenzverzögerung der evozierten Potentiale könnte mit dem Myelinisierungsgrad der Neurone korrelieren. Allerdings ist die Korrelation zwischen Demyelinisierung und Neurodegeneration bislang nur für kortikale Neurone beschrieben worden und ein detaillierter Bericht über pathologische Veränderungen im Hirnstamm liegt noch nicht vor (Parvizi et al. 2001), sodass weitere Arbeiten in diesem Feld notwendig sind.

4.7. Methodenabhängige Variationen

4.7.1. Variation der Stimulationsstellen am Ohr

Fallgatter et al. (2003) konnten zeigen, dass vagus-evozierte Potentiale nur dann darstellbar sind, wenn die Elektroden im Innervationsgebiet des N. Vagus im äußeren Gehörgang platziert werden. Aus der Abbildung 5 im Kapitel 2 (2.4.1) wird ersichtlich, dass die Stimulation an einem gering von der genauen Lokalisation abweichendem Stimulationsort, einen völlig anderen Potentialverlauf erzeugt, in dem kein VSEP mehr ersichtlich ist (Fallgatter et al., 2003; 2005; 2006). Da jedoch das Innervationsfeld des N. vagus bei verschiedenen Individuen vermutlich unterschiedlich groß sein kann und es nur ungefähr möglich ist, die Grenzen des vom N. vagus innervierten Bereiches zu definieren, ist es möglich, dass die VSEP aufgrund dieser interindividuellen Variationen mit einer leichten Ungenauigkeit vergesellschaftet sind und die resultierenden Kurven interindividuell variieren.

4.7.2. Möglicher Einfluss von Stimulationselektroden

Es bedarf einer Diskussion, ob nur – wie gewöhnlich bei einer neurophysiologischen Stimulation – zwei Elektroden für die adäquate Stimulation der Vaguskernegebiete ausreichend sind oder ob das Innervationsfeld des Vagusnerven an mehreren Stellen stimuliert werden soll, damit ein aussagekräftigeres Potential gemessen werden kann. Dazu könnte man versuchen, mittels Einbringung von zwei weiteren Elektroden zwischen den beiden ursprünglich fixierten Elektroden das vom Vagusnerv versorgte Hautareal am Ohr mit insgesamt 4 Elektroden gleichzeitig zu reizen.

Es muss hierbei auf die korrekte Positionierung der Elektroden geachtet werden, so dass die Elektroden nur im sensiblen Innervationsgebiet des Vagusnerven und nicht in den benachbarten, angrenzenden sensiblen Innervationsgebieten anderer Hirnnerven, wie etwa des N. auriculotemporalis (rein sensibler Ast des N. mandibularis) oder ferner des N. auricularis magnus (aus den Nervenwurzeln C2 und C3 des zervikalen Rückenmarks entspringender sensibler Spinalnerv) platziert werden (Trepel, 1999).

Die Stimulationselektroden können einen großen Einfluss auf die resultierenden Potentiale haben. Es wurde beispielsweise gezeigt, dass die Elektrodenimpedanzen bei elektrischer Stimulation der Haut eine wichtige Rolle spielen (Szelényi et al.,

2012). Somit ist denkbar, dass nach Vorbereitung des äußeren Gehörganges zur Fixierung der Elektroden unterschiedliche Reinigungsgrade und somit unterschiedlich große Impedanzen einen Einfluss haben könnten. In Anbetracht dieser Tatsache könnten wiederum verschiedene Potentialkonfigurationen zustand kommen.

Andere mögliche Faktoren wären beispielweise der Durchmesser oder die Konfiguration der Elektrodenspitze. So wäre beispielsweise denkbar, dass ein nicht spitzes (wie bei dieser Arbeit), sondern breitbasiges Elektrodenende ein größeres Feld stimulieren könnte, sodass eine ebenfalls anders konfigurierte Potentialkurve resultiert. Auch die Anzahl an Stimulationselektroden kann eine Rolle spielen. Zu diesen hypothetischen Überlegungen gibt es allerdings bislang keine Studien.

4.7.3. Möglicher Einfluss von Ableitelektroden

Die Methodik der Ableitung der evozierten Potentiale als Fernfeldpotentiale ist ein weiterer Gegenstand von Diskussionen. Bei dieser Untersuchung wurden die Ableitelektroden nach Optimierung der Leitfähigkeit der Kopfhaut mit einem Leitgel auf der Kopfhaut fixiert. Diese Methode wurde bevorzugt unter der Annahme, dass im Vergleich zu einer Elektrodenhaube die Platzierung genauer erfolgt. Allerdings ist die Platzierung einzelner Elektroden, wie bei der vorliegenden Arbeit, mit großem Zeitaufwand verbunden. Diese längere Vorbereitungszeit könnte dazu führen, dass durch eine zunehmende Erregung der Probanden – gerade im Hinblick auf die kognitiv beeinträchtigten Gruppen – die gewünschte Entspannungskomponente während der Stimulation reduziert wird. Dementsprechend könnten auch die Muskelartefakte durch die fehlende Muskelentspannung zunehmen. Eventuell würde der Einsatz einer Elektrodenhaube zur Reduzierung der Untersuchungszeit eine Alternative mit dem Vorteil einer weniger artefaktreichen Ableitung darstellen.

Ein weiterer Grund für die hohe Artefaktanfälligkeit könnte der Talgdrüsengehalt der Kopfhaut sein: Diese ist von Individuum zu Individuum unterschiedlich, sodass die Leitfähigkeit der Kopfhaut von verschiedenen Versuchspersonen so stark variiert, dass sich daraus auch eine erhöhte Streubreite der Ergebnisse ergeben könnte.

4.7.4. Intervall zwischen den Stimulationen

Unter der Berücksichtigung der Hypothese, dass bei mehrfacher Stimulation es zu einem Ermüdungseffekt auf der Hirnstammebene kommen könnte, stellt sich die Frage, ob bei gleicher Anzahl von Stimulationen mit einem allerdings längeren Interstimulusintervall andere Ergebnisse resultieren würden. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Interstimulusintervall von 2 sec angewendet. Bei einer Erhöhung des Interstimulusintervalles auf 4 sec, wäre es denkbar, dass die Neuronen mehr Zeit hätten, sich von der vorangegangenen Stimulation zu erholen, sodass der Ermüdungseffekt weniger im Vordergrund stehen würde. Allerdings muss man in Betracht ziehen, dass durch Verlängerung des Interstimulusintervalls die gesamte Untersuchung länger dauert und somit die Gefahr einer verminderten Entspannung und konsekutiven Erhöhung von Artefaktpotentialen bestehen könnte.

4.7.5. Einfluss von Dauer und Stärke des Rechteckimpulses

Die Dauer des Rechteckimpulses von 0,1 msec ist ebenfalls ein diskutabler Parameter. Es stellt sich die Frage, ob diese Dauer ausreicht, um ein aussagekräftiges Potential auszulösen. In einer aktuellen Arbeit wurde dieser Parameter neben dem Parameter Stimulationsstärke systematisch untersucht, wobei sich eine Impulsdauer von 0,1 msec als optimale Impulsdauer zur Generierung einer identifizierbaren VSEP herausstellen konnte (Hagen et al., 2012 eingereicht). Die für eine Stimulation am besten geeignete Stromstärke wurde ebenfalls von Hagen et al. (2012 eingereicht) untersucht. Demnach konnte die bislang, sowohl bei den Vorarbeiten (Fallgatter et al., 2003, Polak et al., 2009) als auch bei der vorliegenden Arbeit, angewendete Stromstärke von 8mA als minimal notwendige Stromstärke zur Generierung eines reliablen VSEP bestätigt werden. Diese Stärke wurde insbesondere deswegen ausgewählt, da eine stärkere Stimulation je nach Schmerzempfindlichkeit der Probanden als unangenehm empfunden werden kann und alleine aus ethischen Gründen eine möglichst schmerzfreie Untersuchung anzustreben ist. Auch aus technischen Gründen sind Schmerzempfindungen während der Stimulation kontraproduktiv, da hierdurch die Entspannung nachlässt und somit die Artefaktbelastung durch Muskelartefakte zunimmt.

4.7.6. Bestimmung einer maximal möglichen Nervenleitgeschwindigkeit

Es ist notwendig, eine kleine Zeitspanne unmittelbar nach der Stimulation zu definieren, nach der ein evoziertes Potential in der Regel auftritt. Ein Grund dafür ist eine maximal mögliche Nervenleitgeschwindigkeit, die nicht überschritten werden kann, so dass ein gewisser minimaler Zeitabstand zwischen Stimulus und evozierten Potential existieren muss. Im Umkehrschluss heißt das, dass die Potentiale, die vor dieser Zeit entstehen, keine echten Fernfeldpotentiale sind, da die maximal mögliche Nervenleitgeschwindigkeit überschritten wäre und es sich somit um Artefaktpotentiale handeln muss. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Zeitraum von 1 msec. gewählt, die der Zeitspanne der Vorarbeiten entspricht. Auch bei der individuellen Überprüfung der vorliegenden Potentialkurven deckt sich dieser Zeitraum mit den beobachteten (Stimulus-)Artefakten. Eine prinzipielle Überprüfung der grundlegenden Nervenleitgeschwindigkeit des N. Vagus vom Ohr zum Hirnstamm ist aufgrund des intrakraniellen Verlaufes allerdings mit bisherigen Methoden nicht möglich, auch moderne Verfahren der funktionellen und strukturellen Bildgebung (DTI) eignen sich zu diesem Zweck nicht.

4.8. Position der Vagus-evozierten Potentiale (VSEP) in der Diagnostik von MCI und AD

In Kontrast zu anderen evozierten Potentialen (wie etwa die SSEP) können mittels VSEP Latenzunterschiede zwischen AD-Patienten und Kontrollpersonen erfasst werden. Im Gegensatz zu den Latenzverzögerungen bei Patienten mit vaskulärer Demenz, konnten keine signifikanten Unterschiede in der Kontroll- und AD-Gruppe bezüglich der SSEP-Latenzen oder -Amplituden nach Stimulation des N. medianus eruiert werden (Abbruzzese et al. 1984). Eine jüngste Studie zeigte, dass die somatosensorisch evozierten magnetischen Felder des N. medianus bei MCI-Patienten eine erhöhte Amplitude aufweisen, was bei den AD-Patienten nicht der Fall ist (Stephen et al. 2010). Die Autoren interpretierten diese Amplitudenerhöhung als mögliches Resultat der Hyperexzitabilität bei MCI-Patienten. Die akustischen evozierten Potentiale sind physiologisch gesehen den VSEPs sehr ähnlich. Manche Autoren beschreiben Latenzverzögerungen in kortikaler Reaktion auf akustische Stimuli bei AD-Patienten (Boutros et al., 1995, Irimajiri et al., 2005, Polich et al.,

2005). Die akustischen Reaktionen auf Hirnstammebene können sowohl wegen ihrer sehr kurzen Latenz von wenigen Millisekunden und ihrem intrakraniellen Verlauf via N. vestibulocochlearis als auch ihrem Verarbeitungsort in vestibulocochlearen Nervenkerneln im Hirnstamm am besten zum Vergleich mit VSEPs herangezogen werden. Allerdings variieren die Ergebnisse: Während manche Autoren eine Latenzverzögerung bei AD-Patienten beschreiben (Harkins et al. 1981, Tachibana et al., 1989; 1996) berichten andere Autoren keine signifikanten Unterschiede zwischen AD- und Kontroll-Gruppe (Grimes et al., 1987, Kuskowski et al., 1991) oder zwischen MCI- und Kontroll-Gruppe (Irimajiri et al., 2005).

Insgesamt sind prospektive Studien sowie Follow-up-Studien notwendig, um zu beurteilen, ob Latenzverzögerungen in VSEPs einen diagnostischen Indikator für eine AD bzw. eine Konsequenz der Alzheimer-typischen Pathologie darstellen. Desweiteren sollte die Entwicklung der Latenzen im Verlauf der Krankheitsprogression beobachtet werden.

5. Zusammenfassung

Die Ergebnisse von bisherigen neuropathologischen Studien konnten die wichtige Bedeutung bestimmter Hirnstammareale bei der Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung belegen. Zu diesen Strukturen gehören vor allem die Vaguskernegebiete, die in Anbetracht der zeitlich-topographischen Entwicklungsdynamik der AD als frühe Prädilektionsstellen für die Alzheimer-typischen Pathologien fungieren könnten. Eine Ausbreitung dieser Pathologie nach kranial, wie etwa ins limbische System und in andere kortikale Hirnregionen, erfolgt erst in späteren Krankheitsstadien. Deshalb wäre es im Hinblick auf die Früherkennung einer AD von großem diagnostischem Nutzen, eine geeignete nicht-invasive Methode zum Nachweis der Hirnstammaffektion zu entwickeln. Diese könnte insbesondere im Rahmen eines Screeningprogrammes für MCI-Patienten, die ohnehin ein stark erhöhtes Risiko für Entwicklung einer AD aufweisen, eingesetzt werden. In Anbetracht solcher makroskopisch oft nicht sichtbarer pathologischer Veränderungen im Hirnstamm, die meist der Nachweisbarkeit durch die strukturelle moderne Bildgebung entgehen, ist die Technik der Vagus-evozierten Potentiale (VSEP) wegen ihrer exzellenten zeitlichen Auflösung möglicherweise in der Lage, durch Erfassung der Funktionsstörungen der Vagus-Kerngebiete, eine Affektion dieser Strukturen festzustellen. Eine solche Funktionsstörung sollte sich dann als eine Latenzverzögerung der Potentiale darstellen.

Zu diesem Zweck wurden in dieser Arbeit insgesamt 52 Personen (13 Alzheimer-Patienten, 12 MCI-Patienten und 27 gesunden Probanden) in einer ersten Sitzung neuropsychologisch und in der zweiten Sitzung elektrophysiologisch untersucht, wobei in der ersten Sitzung zusätzlich eine ausführliche Anamnese erhoben wurde. In der zweiten Sitzung wurde dann nach elektrischer Stimulation des Hautastes des N. Vagus am äußeren Gehörgang auf beiden Seiten mittels 2 haardünnen Kupferdrähten, jeweils die VSEP in Form der Fernfeldpotentiale über EEG-Elektroden abgeleitet.

Die Stimulation erfolgte analog zu den vorangegangenen Arbeiten mit einer Stimulationsstärke von 8mA, einer Stimulationsdauer von 0,1 msec und einem Interstimulusintervall von 2 sec, zuerst auf der rechten und danach auf der linken Seite mit 100 Wiederholungen pro Seite, wobei nach 50 artefaktfreien Kurven in einer Stimulationspause von 5 sek. die Stimulationselektroden in ihrer Polarisierung

manuell gedreht wurden. Da es bisher keine Standarddefinition für die frühestmögliche Latenz (P1) bei der Ableitung der VSEP existiert, wurde in dieser Arbeit die Auswertung der VSEP mit zwei Methoden durchgeführt, wobei die erste Latenz P1 im ersten Ansatz abhängig und im zweiten Ansatz unabhängig von der Potentialamplitude definiert wurde. Demnach konnten je nach Analysemethode unterschiedliche Anzahlen an auswertbaren Potentialkurven eingeschlossen werden.

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Hypothese, dass die VSEP bei Alzheimer-Patienten sich gegenüber MCI-Patienten und Kontrollpersonen durch eine Latenzverzögerung kennzeichnen, konnte in der primären statistischen Auswertung mittels Bi- und Univariananalyse (3x2 und 3x1 ANOVA) nicht bestätigt werden, und zwar weder im amplitudenabhängigen noch im amplitudenunabhängigen Modul. Eine der möglichen Erklärungen hierfür ist die geringe Anzahl an untersuchten Patienten, sodass die zukünftigen Studien mit größeren Subgruppen erfolgen sollen. Erst nach statistischer Analyse von hemisphärenspezifischen Mittelwerten und zwar nur für die rechte Hemisphäre konnte ausschließlich für P2 in der amplitudenunabhängigen Auswertung ein hypothesenkonformes Ergebnis erreicht werden. Eine Latenzverzögerung in der MCI-Gruppe gegenüber Kontrollpersonen konnte in den statistischen Analysen nicht gezeigt werden.

In der ersten Sitzung wurde bei allen Patienten und Probanden mittels CERAD-Testbatterie der neuropsychologische Status erhoben. Anschließend wurden die Ergebnisse der VSEP aus der amplitudenunabhängigen Auswertung und CERAD miteinander verglichen, woraus sich eine signifikant negative Korrelation zwischen den einzelnen Testabschnitten (Semantische Flüssigkeit, Lernen und Speichern einer Wortliste sowie Figurenabzeichnung) und den Latenzzeiten ergab. Außerdem wurde zwecks Screening und besserem Vergleich mit den Voruntersuchungen im Rahmen der klinischen Betreuung der Patienten, der kurze neuropsychologische Test DemTect durchgeführt.

Für die Weiterentwicklung der Methode der VESP ist es unerlässlich, mittels weiteren Studien die Entwicklung der evozierten Potentiale bei den bereits untersuchten Personen im Verlauf zu beobachten. Die Dynamik der MCI mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung einer AD macht es verständlich, dass eine solche Verlaufskontrolle insbesondere in dieser Gruppe sehr erstrebenswert ist. Parallel zu den klinischen Verlaufskontrollen, die in der Gedächtnisambulanz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg bei nahezu

allen MCI- und AD-Patienten durchgeführt wurden, wurde zur Evaluation der Veränderungen der VSEP für die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten ein 12-monatiges Zeitintervall für die Verlaufsmessung der VSEP gewählt. Diese Verlaufsmessung wurde nach dem Abschluss dieser Arbeit von der Arbeitsgruppe von Thomas Polak et al. in der oben genannten Klinik durchgeführt und wird eigenständig beschrieben.

Solche Verlaufskontrollen können es ermöglichen, im Falle des Übergangs der MCI in AD frühzeitig mit aktuellen symptomatischen Behandlungen und insbesondere zukünftig zu entwickelnden neuroprotektiven Therapien zu beginnen. Hierdurch bestehen prinzipiell größere Erfolgsaussichten, die Progression der irreversiblen Nervenzellschädigung im Rahmen der neurodegenerativen Erkrankung zu verlangsamen oder gar aufzuhalten.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Abbruzzese, G, Reni, L, Cocito, L, Ratto, S, Abbruzzese, M, Favale, E. Short-latency somatosensory evoked potentials in degenerative and vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1034-1037.
- (2) Aebi. Chantal, „Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP, Eine Multi-Centre Studie“. Dissertation, Basel 2002.
- (3) Allison, T. Developmental and aging changes in human evoked potentials. In: Blum, T, Barber C, editors. *Evoked potentials*. Boston: Butterworth, 1987:72-90.
- (4) Andrews RJ. Neuroprotection trek-the next generation: neuromodulation I. Techniques-deep brain stimulation, vagus nerve stimulation, and transcranial magnetic stimulation. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 May;993:1-13; discussion 48-53.
- (5) Bajbouj M, Heuser I. Vagus nerve stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, and electroconvulsive therapy in the treatment of depressive disorders. *Nervenarzt*. 2005 Jan;76(1):28-35.
- (6) Barth S, Schönknecht P, Pantel J, Schröder J. Mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation of the CERAD-NP test battery. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2005 Oct;73(10):568-76
- (7) Benninghoff A, Drenckhahn D. *Anatomie, Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen*. Muenchen: Urban & Fischer, 1994.
- (8) Berlit P. *Klinische Neurologie*. 2.Auflage, Springer-Verlag, 2005.
- (9) Boutros, N, Torello, MW, Burns, EM, Wu, SS, Nasrallah HA. Evoked potentials in subjects at risk for Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 1995;57:57-63.
- (10) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
- (11) Braak H, Del Tredici K, Schultz C, Braak E. Vulnerability of select neuronal types to Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2000;924:53-61.
- (12) Charter RA. A breakdown of reliability coefficients by test type and reliability method, and the clinical implications of low reliability. *J Gen Psychol* 2003;130:290-304.

- (13) Chiappa KH. Evoked potentials in clinical medicine. Raven Press, New York 1983.
- (14) Clara M. Das Nervensystem des Menschen. 3. Auflage, Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig 1959;388-397.
- (15) Dell P, Olson R. Secondary mesencephalic, diencephalic and amygdalian projections of vagal visceral afferences. C R Seances Soc Biol Fil. 1951 Jul;145(13-14):1088-91.
- (16) Desmedt JE, Cheron G. Non-cephalic reference recording of early somatosensory potentials to finger stimulation in adult or aging normal man: differentiation of widespread N18 and contralateral N20 from the prerolandic P22 and N30 components. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1981;52:553-570.
- (17) Drechsler F, Neuhauser B. Somatosensory trigeminal evoked potentials in normal subjects and in patients with trigeminal neuralgia before and after thermocoagulation of the ganglion Gasseri. Electromyogr Clin Neurophysiol 1986;26:315-326.
- (18) Duus P. Neurologisch-topische Diagnostik. Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1987.
- (19) Fallgatter AJ, Ehlis AC, Ringel TM, Herrmann MJ. Age effect on far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. Int J Psychophysiol 2005;56:37-43.
- (20) Fallgatter AJ, Neuhauser B, Herrmann MJ, Ehlis AC, Wagener A, Scheuerpflug P, Reiners K, Riederer P. Farfield potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. J Neural Transm 2003;110:1437-1443.
- (21) Fallgatter AJ, Polak T, Metzger F, Richter MM, Baehne CG, Plichta MM, Scheuerpflug P, Ehlis A-C. Evozierte Potentiale der Vagus-Kerngebiete im Hirnstamm - Neue diagnostische Methode in der Neuropsychiatrie? Nervenheilkunde 2006;25:669-673.
- (22) Förstl H. Demenzen in Theorie und Praxis, 3. Auflage, Springer 2011.
- (23) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189-198.

- (24) Gainotti G. Origins, controversies and recent developments of the MCI construct. *Curr Alzheimer Res* 2010;7:271-279.
- (25) George MS, Sackeim HA, Rush J, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, Lisanby S, Burt T, Goldman J, Ballenger JC. Vagus nerve stimulation: A new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000;47:287-295.
- (26) Grimes AM, Grady CL, Pikus A. Auditory evoked potentials in patients with dementia of the Alzheimer type. *Ear Hear* 1987;8:157-161.
- (27) Hagen K., Ehlis A.-C., Schneider, S., Haeussinger, F.B., Metzger, F.G., Fallgatter, A.J. (submitted), and Metzger, F.G. (submitted). Influence of different stimulation parameters on the somatosensory evoked potentials of the nervus vagus. 2012 eingereicht.
- (28) Halliday AM. Evoked potentials in clinical testing. Churchill Livingstone, Edinburgh-London-Melbourne-New York 1982.
- (29) Harkins, SW. Effects of presenile dementia of the Alzheimer's type on brainstem transmission time. *Int J Neurosci* 1981;15:165-170.
- (30) Hufschmidt A, Lücking CH. *Neurologie compact*. 3.Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008.
- (31) Huttunen J, Jaaskelainen IP, Hirvonen J, Kaakkola S, Ilmoniemi RJ, Pekkonen E. Scopolamine reduces the P35m and P60m deflections of the human somatosensory evoked magnetic fields. *Neuroreport* 2001;12:619–623.
- (32) ICD-codes 2012, <http://www.icd-code.de/icd/code/ICD-10-GM-2012.html>.
- (33) Irimajiri R, Golob EJ, Starr A. Auditory brainstem, middle- and long-latency evoked potentials in mild cognitive impairment. *Clin. Neurophysiol.* 2005;116:1918-1929.
- (34) Irimajiri R, Michalewski HJ, Golob EJ, Starr A. Cholinesterase inhibitors affect brain potentials in amnesic mild cognitive impairment. *Brain Res.* 2007 May 11; 1145: 108–116.
- (35) Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1958;10:371-375.
- (36) Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW, Johnson K, Cha R, Ivnik RJ, Tangalos EG, Boeve BF, Knopman DS, Braak H, Petersen RC. Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Arch Neurol* 2006;63:674-681.

- (37) Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:136-143.
- (38) Kasper S, Volz HP. *Psychiatrie und Psychotherapie compact*. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008.
- (39) Katada E, Sato K, Ojika K, Ueda R: Cognitive event-related potentials: useful clinical information in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2004;1:63-69
- (40) Kurz X, Scuvee-Moreau J, Vernooij-Dassen M, Dresse A. Cognitive impairment, dementia and quality of life in patients and caregivers. *Acta Neurol Belg*. 2003 Mar;103(1):24-34.
- (41) Kuskowski MA, Morley GK, Malone SM, Okaya AJ. Longitudinal measurements of brainstem auditory evoked potentials in patients with dementia of the Alzheimer type. *Int J Neurosci* 1991;60:79-84.
- (42) MacLean DB, Wheeler F, Hayes L. Basal and stimulated release of substance P from dissociated cultures of vagal sensory neurons. *Brain Res*. 1990 Jun 11;519(1-2):308-14.
- (43) Mandelkow E-M, Mandelkow E, Tau Protein and Alzheimer's Disease. *Neurobiology of aging*, 1994;Vol. 15. Suppl. 2, 85-86.
- (44) Maurer K, Lowitsch K, Stoehr, M. *Evozierte Potentials VEP - AEP - SEP*. Stuttgart: Enke, 1990.
- (45) Metherate R, Tremblay N, Dykes RW. The effects of acetylcholine on response properties of cat somatosensory cortical neurons. *J Neurophysiol* 1988;59:1231-1252.
- (46) Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:641-652.
- (47) Morrison BM, Hof PR, Morrison JH. Determinants of neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 1998;44:S32-S44.
- (48) Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res*. 1995 Sep;22(1):53-62.

- (49) Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE, Hofman A. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ*. 1995 Apr 15;310(6985):970-3.
- (50) Papaliagkas VT, Kimiskidis VK, Tsolaki MN, Anogianakis G: Cognitive event-related potentials: longitudinal changes in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 2011; 122:1322-1326
- (51) Parvizi J, Van Hoesen GW, Damasio A. Severe pathological changes of parabrachial nucleus in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1998;9:4151-4154.
- (52) Parvizi J, Van Hoesen GW, Damasio A. The selective vulnerability of brainstem nuclei to Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001;49:53-66.
- (53) Petersen RC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late? *Curr Alzheimer Res* 2009;6:324-330.
- (54) Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins P. V, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.
- (55) Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 2005;62:1160-1163.
- (56) Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr* 2008;13: 45-53.
- (57) Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, Johnson KA, Knopman DS, Boeve BF, Jicha GA, Ivnik RJ, Smith GE, Tangalos EG, Braak H, Kokmen E. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2006;63: 665-672.
- (58) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
- (59) Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-1142.
- (60) Peuker ET, Filler TJ. The nerve supply of the human auricle. *Clin Anat* 2002;15:35-37.

- (61) Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974;36:179-190.
- (62) Poek K, Hacke W. *Neurologie*. 2.Auflage, Springer, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006.
- (63) Polak T, Ehlis AC, Langer JB, Plichta MM, Metzger F, Ringel TM, Fallgatter AJ. Non-invasive measurement of vagus activity in the brainstem - a methodological progress towards earlier diagnosis of dementias? *J Neural Transm* 2007;114:613-619.
- (64) Polak T, Markulin F, Ehlis AC, Metzger F, Langer JB, Ringel TM, Fallgatter AJ. Auricular vagus somatosensory evoked potentials in vascular dementia. *J Neural Transm* 2009;116:473-477.
- (65) Polich J, Corey-Bloom J. Alzheimer's disease and P300: review and evaluation of task and modality. *Curr Alzheimer Res* 2005;2:515-525.
- (66) Restuccia D, Della Marca G, Valeriani M, Rubino M, Paciello N, Vollono C, Capuano A, Tonali P. Influence of cholinergic circuitries in generation of high-frequency somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1538–1548.
- (67) Rödel R. Central nervous system evoked potentials in peripheral antidromic stimulation of the n. facialis. *Laryngorhinootologie* 1997;76:660-662.
- (68) Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease, *American Journal of Psychiatry* 1984;111:1356-64
- (69) Rueb U, Del Tredici K, Schultz C, Thal DR, Braak E, Braak H. 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* 2001;101: 555-564.
- (70) Schachter SC. Vagus nerve stimulation: mood and cognitive effects. *Epilepsy Behav.* 2004 Feb;5 Suppl 1:S56-9.
- (71) Schröder J, Pantel J. *Die leichte kognitive Beeinträchtigung*. Schattauer Verlag 2010.
- (72) Sjögren MJ, Hellström PT, Jonsson MA, Runnerstam M, Silander HC, Ben-Menachem E. Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2002 Nov;63(11):972-80.

- (73) Simic G, Stanic G, Mladinov M, Jovanov-Milosevic N, Kostovic I, Hof PR. Does Alzheimer's disease begin in the brainstem? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009;35:532-554.
- (74) Sobotta J. Atlas der Anatomie des Menschen. 18. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, 1982:138-139.
- (75) Sollberger M, Neuhaus J, Ketelle R, Stanley CM, Beckman V, Growdon M, Jang J, Miller BL, Rankin KP. Interpersonal traits change as a function of disease type and severity in degenerative brain diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2011;82(7): 732-9.
- (76) Sollberger M, Monsch A, Diagnostic Manual for Dementia, Memory Clinic-Neuropsychology center, Basel, University hospital Basel, Switzerland, Version 01.01.2007.
- (77) Stephen JM, Montano R, Donahue CH, Adair JC, Knoefel J, Qualls C, Hart B, Ranken D, Aine CJ. Somatosensory responses in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2010;117:217-225.
- (78) Stockard JJ, Rossiter VS. Clinical and pathologic correlates of brain stem auditory response abnormalities. *Neurology* 1977;27:316-325.
- (79) Tachibana H, Takeda M, Okuda B, Kawabata K, Nishimura H, Kodama N, Iwamoto Y, Sugita M. Multimodal evoked potentials in Alzheimer's disease and Binswanger's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1996;9:7-12.
- (80) Tachibana H, Takeda M, Sugita M. Brainstem auditory evoked potentials in patients with multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. *Int J Neurosci* 1989;48:325-331.
- (81) Toledo MA, Junqueira LF. Cardiac autonomic modulation and cognitive status in Alzheimer's disease. *Clin Auton Res* 2010;20:11-17.
- (82) Trepel M. Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 2. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München, 1999:67-71.
- (83) Ventureyra EC. Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept. *Childs Nerv Syst* 2000;16:101-2.
- (84) Wancata J, Musalek M, Alexandrowicz R, Krautgartner M. Number of dementia sufferers in Europe between the years 2000 and 2050. *Eur Psychiatry* 2003 Oct;18(6):306-13.

- (85) Wang SJ, Liao KK, Fuh JL, Lin KN, Wu ZA, Liu CY, Liu HC. Cardiovascular autonomic functions in Alzheimer's disease. *Age Ageing*. 1994 Sep;23(5):400-4.
- (86) Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment-beyond controversies towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):240-6.
- (87) Withs O, Multhaup G, Bayer TA. A modified beta-amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the beta-amyloid peptide--the first step of a fatal cascade. *J Neurochem*. 2004 Nov;91(3):513-20.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. A. Fallgatter verdanke ich die Gelegenheit zur Promotion an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg.

Seine konstruktive Kritik, v.a. bezüglich der schriftlichen Ausarbeitung, half wesentlich zum Gelingen.

Herrn Dr. F. Metzger danke ich für die vielen guten Ratschläge. Durch seine große Hilfsbereitschaft erfuhr meine Promotionsarbeit eine umfassende Betreuung.

Meiner Mutter danke ich für die Unterstützung meiner Ausbildung. Ohne sie wäre meine bisherige Karriere nicht möglich gewesen.

Meiner Ehefrau danke ich für ihre moralische und fachliche Unterstützung.

