

**Vagus somatosensorisch evozierte Potenziale –
Die grundlegende Betrachtung einer potenziellen Methode
zur Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Kromer, Gina Vanessa

2015

Dekan: Professor Dr. I. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Fallgatter
2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Becker

Inhalt

1. Motivation.....	9
2. Einleitung und wissenschaftliche Fragestellung.....	10
2.1. Neurodegenerative Erkrankungen.....	11
2.2. Demenzerkrankungen	11
2.3. Alzheimer-Demenz.....	13
2.3.1. Allgemeines	13
2.3.2. Ätiologie und Pathomechanismus	13
2.3.3. Risikofaktoren	15
2.3.4. Diagnostik	15
2.4. Leichte Kognitive Beeinträchtigung (MCI).....	16
2.5. TREND-Studie	18
2.5.1. Untersuchungsablauf	19
2.6. Vagus somatosensorisch evozierte Potenziale.....	20
2.6.1. Anatomische Grundlagen.....	22
2.6.2. Die Methode der Vagus somatosensorisch evozierten Potenziale (VSEP).....	23
2.6.3. Entwicklung.....	24
2.7. Fragestellung und Hypothesen.....	26
3. Material und Methoden	27
3.1. Stichprobenbeschreibung	27
3.1.1. Gesamtstichprobe	27
3.1.2. Nach Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe.....	32
3.1.3. Nach C4-F4 eingeschränkte Stichprobe	33

3.2. Datenerhebung	33
3.3. Datenauswertung	37
4. Ergebnisse der deskriptiven Statistik	39
5. Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen	43
5.1. Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden und den VSEP-Latenzen	43
5.1.1. Nach Ableitung C4-F4 eingeschränkte Stichprobe.....	44
5.1.2. Nach Ableitung Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe	45
5.2. Einflussgröße Geschlecht auf die Latenzen der VSEP	46
5.2.1. Nach Ableitung C4-F4 eingeschränkte Stichprobe.....	46
5.2.2. Nach Ableitung Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe	47
5.3. VSEP-Latenzen der beiden MMST-Gruppen	48
5.3.1. Ergebnisse der nach C4-F4 eingeschränkte Stichprobe.....	48
5.3.2. Ergebnisdarstellung der nach Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe.....	49
5.4. Positive Familienanamnese für Demenzen und VSEP-Latenzen.....	50
5.4.1. Ergebnisdarstellung der nach C4-F4 eingeschränkte Stichprobe	50
5.4.2. Ergebnisdarstellung der nach Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe.....	51
6. Diskussion.....	53
6.1. Zusammenhang zwischen Alter und VSEP-Latenzen	55
6.2. Zusammenhang zwischen Geschlecht und VSEP-Latenzen.....	57
6.3. Ergebnisdiskussion der MMST-Gruppen mit <27 und ≥27 Punkten.	59
6.4. Ergebnisinterpretation der Familienanamnese für Demenzerkrankungen	61
6.5. Kritik.....	62
6.6. Ausblick	65
7. Zusammenfassung	66

8. Literaturverzeichnis.....	69
9. Abbildungsverzeichnis	75
10. Tabellenverzeichnis	76
11. Erklärung zum Eigenanteil.....	77
12. Anhang	78

„Manchmal litt Konrad Lang unter den Aussetzern. Vor allem darunter, dass er ihnen so hilflos ausgeliefert war. Manchmal hätte er sein Gehirn packen und ihm nachhelfen wollen, wie seinem Knie, das manchmal lotterte, oder seinem Kreuz, das manchmal schmerzte. Aber ein Leben, wie er es geführt hatte, war nur auszuhalten, wenn man von klein auf zu verdrängen gelernt hat. Deshalb ergriff er auch jetzt keine ernsteren Maßnahmen als den Kauf eines Ginkgo-Präparates, von dem er einmal gehört hatte, es verbessere die Gedächtnisleistung. >>Gut für ältere Herren mit jüngeren Frauen>>, scherzte er Rosemarie gegenüber, als sie ihn auf das Fläschchen ansprach, das sie bei seinen Klaviernoten fand, wo er es versteckt und vergessen hatte. Rosemarie lächelte etwas nachdenklich.“

Martin Suter, „Small World“, S. 101-102;
1997 Diogenes Verlag AG Zürich

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AEP	Akustisch evozierte Potenziale
AD	Alzheimer-Demenz
APP	Amyloid-Precursor-Protein
CBD	corticobasale Degeneration
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer´s Disease
CLU	Clusterin
cCT	Craniale Computertomographie
CT	Computertomographie
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder
EEG	Elektroenzephalographie
ENG	Elektroneurographie
FTD	Fronto-temporale Demenz
MCI	Leichte kognitive Beeinträchtigung / Mild cognitive impairment
MEP	Motorisch evozierte Potenziale
MMST	Mini Mental Status Test
MRT	Magnetresonanztomographie
M.	Musculus (Muskel)
N.	Nervus (Nerv)

NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
Ncl.	Nucleus (Kern)
PD	Parkinson-Erkrankung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PICALM	Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein
R.	Ramus (Ast)
SAE	Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SEP	Somatosensorisch evozierte Potenziale
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration
VD	Vaskuläre Demenz
VEP	Visuell evozierte Potenziale
VSEP	Vagus somatosensorisch evozierte Potenziale
ZNS	Zentrales Nerven System

1. Motivation

Die Ätiologie der Alzheimer-Erkrankung ist bis heute nicht genau bekannt. Als charakteristisch für die Alzheimer-Demenz gilt jedoch ein langes Prodromal-Stadium (1) mit schleichender Entwicklung der kognitiven Verschlechterung durch progredienten Verlust von Neuronen, der anfänglich noch kompensiert werden kann (2) (S.39). Die klinische Diagnose der Alzheimer-Demenz wird daher meist erst in fortgeschrittenem Stadium der Alzheimer-Erkrankung gestellt (3). Es gibt Studien die nahelegen, dass die ersten betroffenen Neurone in noradrenergen Kerngebieten des Hirnstammes liegen und nicht wie bisher angenommen im cerebralen Kortex (1, 4). Ein besonderes Interesse gilt daher dem Hirnstamm und seiner Kerngebiete bei der Erforschung von Früherkennungsmöglichkeiten neurodegenerativer Erkrankungen. Verschiedene Studien stützen die These, der N. vagus könnte bei neurodegenerativen Erkrankungen schon früh im Krankheitsverlauf betroffen sein (5, 6). Fallgatter und seine Mitarbeiter konnten zeigen, dass es möglich ist, einen Hautast des Nervus vagus am Ohr (Tragus Innenseite) mittels eines geringen Stromimpulses zu stimulieren und eine reproduzierbare Antwort des Nerven als Fernfeld-Potenziale über das EEG abzuleiten (7). In kleineren Studien mit Patienten mit MCI (Leichte kognitive Beeinträchtigung) (8), Alzheimer-Demenz (9), Parkinson Erkrankung (10) und Patienten mit Multipler Sklerose (11) konnte gezeigt werden, dass die VSEP (Vagus somatosensorisch evozierten Potenziale) der erkrankten Probanden in ihrer Latenz verzögert sind, im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen. Es sollen anhand des großen TREND-Kollektivs der Tübinger Studie zur Erhebung von Risikofaktoren Neurodegenerativer Erkrankungen (TREND) erstmalig an einer großen Anzahl von Probanden die VSEP erhoben werden. Die erhobenen Daten sollen dann dahingehend untersucht werden, ob es Auffälligkeiten bzw. Latenzunterschiede bei den Potenzialen der Probanden gibt, die mit dem Alter, dem Geschlecht oder der Leistung in den anderen Untersuchungen korrelieren. Insgesamt ist es das Ziel der TREND-Studie zu untersuchen, ob sich Möglichkeiten zur Früherkennung von Neurodegenerativen Erkrankungen finden lassen. Auch die

Methode der Vagus somatosensorisch evozierten Potenziale soll im Rahmen dieser Studie näher betrachtet werden. Es ist Ziel dieser Arbeit, Grundlagenwissen über die neue Methode der VSEP zu schaffen.

2. Einleitung und wissenschaftliche Fragestellung

Bevölkerungsvorausrechnungen des Statistischen Bundesamtes besagen, dass im Jahre 2060 jeder dritte Mensch in Deutschland über 65 Jahre alt sein wird, und jeder siebte sogar achtzig Jahre und älter (12). Krankheiten, die besonders im höheren Lebensalter auftreten, wie z.B. die Demenz-Erkrankungen, rücken daher immer mehr in den Fokus des allgemeinen Interesses (3). Die Pflege von Demenzkranken bedeutet eine enorme psychische, physische und finanzielle Belastung der Betroffenen, ihrer Angehörigen und der Gesellschaft (13) (S.192). Die vernünftige Anpassung an die demografische Entwicklung einer zurückgehenden Bevölkerungszahl bei steigender Lebenserwartung stellt Europa und natürlich auch Deutschland vor eine der größten sozialpolitischen Aufgaben dieses Jahrhunderts. Als Betroffener eine eventuell unheilbare neurodegenerative Erkrankung schon früh diagnostiziert zu bekommen, offenbart andererseits auch die Schattenseite des Wissens um eine – zum jetzigen Zeitpunkt unheilbare Erkrankung – mit der daraus resultierenden psychischen Belastung der Betroffenen und deren Angehöriger. Ein verantwortungsvoller Umgang von Seiten der Diagnostiker könnte den Betroffenen aber zumindest die Möglichkeit einräumen, ihre Angelegenheiten für die Zukunft – in mündigem und selbstbestimmtem Zustand – zu klären, und die Therapieoptionen und Hilfsangebote bestmöglich zu nutzen. Außerdem erscheint es vorstellbar, dass eine frühere Diagnostik und das bessere Verständnis für die Alzheimer-Erkrankung auch neue Therapieansätze ermöglichen könnten (3).

Von Demenz-Erkrankungen werden Schätzungen zu Folge im Jahr 2050 ca. 2,29 Millionen Menschen im Alter über 65 Jahren allein in Deutschland betroffen sein (14-16). Die altersspezifische Prävalenz der Demenzerkrankung verdoppelt sich Metaanalysen weltweiter Inzidenzstudien zufolge alle 5 Jahre

nach dem 65. Lebensjahr (17). Die derzeitige Zahl an Neuerkrankungen beträgt in Deutschland ca. 200 000 Personen pro Jahr (15). Im Jahr 2009 waren 2,34 Millionen Menschen in Deutschland pflegebedürftig (18). Aus Sterbefallanalysen aus Deutschland lässt sich zurückrechnen, dass ca. 60% der pflegebedürftigen Frauen und ca. 46% der pflegebedürftigen Männer eine Demenz erlitten hatten (19).

Neurodegenerative Erkrankungen, wie die Alzheimer-Demenz oder der Morbus Parkinson entwickeln sich langsam und die Prävalenz der Demenz steigt kontinuierlich mit dem Alter an (20). Dem anfänglich kompensierten Verlust von Neuronen bis zum Auftreten deutlich merklicher Symptome geht ein oft mehrere Jahrzehnte andauernder Krankheitsprozess voraus (1, 21). Dies hat zur Folge, dass Therapien überwiegend erst begonnen werden, wenn der Großteil der betroffenen Neurone schon irreversibel geschädigt ist (3). Die Erforschung der Ursachen und möglicher Therapien dieser neurodegenerativen Erkrankungen ist folglich von sehr hoher gesellschaftlicher Relevanz (13) (S.192). Da die momentan verfügbaren und diskutierten Frühdiagnose-Instrumente (MRT, PET, Liquoruntersuchungen) invasiv, aufwändig und/oder teuer sind, ist es notwendig, nicht-invasive Methoden zur Früherkennung zu entwickeln, da diese entscheidende Vorteile in der Entwicklung von Therapien dieser Erkrankungen bedeuten könnten (3, 9, 22).

2.1. Neurodegenerative Erkrankungen

Fast alle neurodegenerativen Erkrankungen des Erwachsenen lassen sich durch typische fibrilläre Eiweißablagerungen differenzieren (23). Dies ermöglicht eine grobe Gliederung dieser Erkrankungen in Tauopathien, α -Synukleinopathien, Ubiquitinkrankheiten, Polyglutaminkrankheiten und andere (23). In dieser Studie soll vor allem auf die Alzheimer-Demenz als eine Unterform Neurodegenerativer Erkrankungen eingegangen werden.

2.2. Demenzerkrankungen

Die Demenz wird nach ICD-10 zu den chronischen organischen Psychosyndromen gerechnet (13) (S.190, 191). Zu den Demenzerkrankungen

werden Krankheitsbilder gezählt, die durch verschiedene Pathomechanismen zu einer progredienten Minderung kognitiver Funktionen führen, die die Betroffenen merklich in ihrer Alltagsbewältigung und ihrem Sozialleben einschränken, aber nicht mit einem Bewusstseinsverlust einhergehen (24) (S.274-275).

Es gibt verschiedene Einteilungsmöglichkeiten der Demenz, eine dieser Kategorisierungen stellt die Einteilung nach der vorherrschenden Symptomatik dar (13) (S.191):

- **Kortikale Demenz:** hier steht die Störung der kognitiven (Sprache, Gedächtnis), räumlichen und motorischen Fähigkeiten und weniger die Persönlichkeitsveränderung im Vordergrund.
- **Frontale Demenz:** führend sind Persönlichkeitsveränderung und eine Störung des vorausschauenden und strategischen Denkvermögens.
- **Subkortikale Demenz:** Charakteristisch ist die merkliche Verlangsamung von Denkprozessen. Außerdem zeigen sich häufig Konzentrations- und Aufmerksamkeitsdefizite. Betroffene fühlen sich rasch überfordert, wenn sie mit (vermeintlich) unbekanntem Situationen konfrontiert werden. Typische Verhaltensweisen und Probleme sind Gereiztheit, Teilnahmslosigkeit und Unvermögen zur Handlungsinitiierung.

Demnzerkrankungen mit primär zerebraler Ätiologie, werden als primäre Demenzformen von sekundären Demenzsyndromen mit Schädigung des Gehirns als Folge anderer körperlicher Erkrankungen (z.B. Hypothyreose etc.) differenziert betrachtet (13) (S.191). Die Bedeutung der genauen Unterscheidung liegt vor allem in der therapeutischen Konsequenz und der Prognose der unterschiedlichen Demenzformen (13) (S.191-193).

2.3. Alzheimer-Demenz

(Synonym: Morbus Alzheimer, Alzheimer-Krankheit, Demenz vom Alzheimer-Typ, anglo-amerikanische Literatur: SDAT: Senile Demenz vom Alzheimer-Typ)

2.3.1. Allgemeines

Die Alzheimer-Demenz ist eine primär degenerative Erkrankung des Gehirns, die durch neuropathologische Charakteristika gekennzeichnet ist. Nach DSM IV wird die Alzheimer-Erkrankung dadurch definiert, dass neben der gravierenden Gedächtnisstörung mindestens ein weiteres kognitives Defizit (Aphasie, Apraxie, Agnosie, Störungen der Exekutivfunktionen) besteht und die Symptomatik einen schleichenden Verlauf (über 6 Monate anhaltend) nimmt (13) (S.201-202). Außerdem dürfen keine relevanten anderen intoxicationsbedingten, psychiatrischen, zerebralen oder extrazerebralen Erkrankungen vorliegen (3). Zu den pathologischen Auffälligkeiten gehören die Akkumulation sogenannter Alzheimer-Fibrillen und amyloider Plaques, Atrophie des Kortex (insbesondere temporal und frontal) und im Krankheitsverlauf auch des Marklagers (2) (S.153). Eine Schädigung des Nucleus basalis Meynert, eines cholinergen Kerngebietes des ZNS, ist ebenfalls regelhaft mit der Alzheimer Erkrankung assoziiert (25). Diese Beobachtung führt auch zur Acetylcholin-Mangel-Hypothese, die für die medikamentöse Therapie der AD von Bedeutung ist. Die Alzheimer-Demenz ist die häufigste primäre Demenzform und wird für ca. 60% aller Demenzen als ursächlich angesehen (13) (S.202). Die Prävalenz liegt bei den 56- bis 70-jährigen bei 1- 4% und verdoppelt sich in 5-Jahresschritten ab einem Alter von 65 Jahren (3) (26). Ihre Ursache ist bis heute nicht bekannt.

2.3.2. Ätiologie und Pathomechanismus

Eine multifaktorielle Genese mit deutlicher genetischer Komponente gilt als wahrscheinlichste Ursache (13) (S.202-203). Das Risiko bis zum 90. Lebensjahr zu erkranken, erhöht sich von Normalbevölkerungsniveau von 5-12% auf mindestens 24% bei einer Erkrankung eines erstgradig Verwandten (27). Als gesicherte Suszeptibilitätsgene für die spät manifestierende Form der

AD gelten das ϵ 4-Allel und das ϵ 2-Allel des Gens für Apolipoprotein E (Apo-E) auf Chromosom 19 (28). Seit einer großen genom-weit durchgeführten Assoziationsstudie von Harold et al. (2009) (29) wurden auch PICALM (Phosphatidylinositol binding assembly protein) auf Chromosom 11 und das Gen CLU (Apo-J) auf Chromosom 8 als Suszeptibilitätsgene beschrieben. Als autosomal dominant erbliche Form der Alzheimer Erkrankung, die mit einer früheren Krankheitsmanifestation einhergeht, und für ca. 5% der Erkrankungen ursächlich ist, gelten Mutationen in Genen auf Chromosom 1 (Presenilin 1), Chromosom 2 (Presenilin 2), Chromosom 14 und Chromosom 21 (Amyloid-Precursor-Protein, APP) (28). Als gemeinsame Schädigungsmechanismen dieser verschiedenen Mutationen gelten die gesteigerte extrazelluläre Ablagerung von Amyloid-Protein durch die fehlerhafte Spaltung und den daraus resultierenden ungenügenden Abbau von Amyloid-Precursor-Protein (APP), eines integralen Membranproteins (30), sowie die Hyperphosphorylierung von Tau-Protein (Mikrotubuli assoziiertes Protein, Bestandteil des Zytoskeletts), welche zur Bildung der intraneuronalen Alzheimer-Fibrillen führt (13) (S.202-203). Diese histopathologischen Veränderungen bedingen einen fortschreitenden Verlust von Neuronen. Nach einer Autopsiestudie von Braak und Braak 1991 (31) an 83 Gehirnen dement- und nicht-dement Verstorbener, lassen sich neuropathologisch anhand der Verteilungsmuster von Alzheimer-Fibrillen („neurofibrillary tangles“) und Neuropilfäden 6 Stadien der histopathologischen Veränderungen der Alzheimer-Erkrankung unterscheiden.

Neueren Studien zufolge beginnt die Schädigung des Gehirns im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung jedoch früher und eher in den unteren Arealen des Hirnstamms als bisher angenommen im entorhinalen Kortex (1, 4, 32). Die Gebiete des Gehirns, die häufig von dieser Schädigung betroffen sind, sind v.a. die Neurotransmitter produzierenden Kerngebiete im Hirnstamm, wie der Nucleus basalis Meynert (Acetylcholin), Locus coeruleus (Noradrenalin) (4), und der Nucleus raphe dorsalis (Serotonin) (2, 13) (S.203; S.205).

2.3.3. Risikofaktoren

Als Risikofaktoren gelten neben dem fortgeschrittenen Alter und der positiven Familienanamnese (Verwandte ersten Grades) für Alzheimer-Demenz die Trägerschaft des $\epsilon 4$ -Allels für Apo-E auf Chromosom 19 (33). Für diese Genvariante ist bekannt, dass heterozygote Träger des $\epsilon 4$ -Allels für Apo-E auf Chromosom 19 ein ca. dreifach erhöhtes Risiko haben, an M. Alzheimer zu erkranken, als gleichaltrige Nicht-Träger dieses Allels. Homozygote Träger haben sogar ein achtfach höheres Erkrankungsrisiko (33). Die rein genetischen Erklärungsmodelle reichen jedoch nicht aus, um die Pathogenese der Alzheimer-Demenz hinreichend zu erklären. Deswegen gibt es noch zahlreiche andere Theorien zur Ätiologie der Alzheimer Erkrankung, auf die an dieser Stelle jedoch nicht weiter eingegangen wird.

2.3.4. Diagnostik

Es existieren verschiedene Screening-Verfahren für Demenzerkrankungen, die im klinischen Alltag leicht durchgeführt werden können. Dies wird mit Hilfe von speziellen klinischen und neuropsychologischen Tests durchgeführt, z.B. dem MMST (Mini-Mental Status Test) (34, 35) oder dem Uhren-Zeichen-Test (36). Zur Diagnostik werden ausführliche psychologische Testverfahren, wie CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) (37) (38) eingesetzt, die nach einer Überarbeitung durch die Memory Clinic der Universitätsklinik für Geriatrie in Basel auch in einer deutschen Version zur Verfügung stehen (39). Die neuropsychologische Testbatterie CERAD (Deutsche Version) erfasst die folgenden bei der Alzheimer Erkrankung defizitären Hirnleistungen: Bewegungsplanung, Merkfähigkeit, Sprache und Orientierung (39, 40). Es werden dazu 8 verschiedene Funktionsbereiche getestet (39): Verbale Flüssigkeit (41), Modifizierter Boston-Naming-Test (42), Mini-Mental-Status-Test (MMST) (35), Wortlisten Gedächtnis (43), Konstruktive Praxis (44), Wortliste Abrufen, Wiedererkennen (45), Konstruktive Praxis abrufen. Eine neuropsychologische Testbatterie wie CERAD ist momentan zur Diagnostik der Alzheimer Demenz unerlässlich.

Insbesondere der MMST(35) kann im klinischen Alltag von Nutzen sein, die Gedächtnisleistung eines Patienten in einem kurzen Test orientierend zu erfassen (46) und anhand von Punktwerten in Schweregrade der Demenz einzuteilen. Des Weiteren zählen aufwändige bildgebende Verfahren, wie MRT (Magnetresonanztomographie) des Schädels oder die cCT (Computertomographie des Schädels) zur Alzheimer-Diagnostik. Typischerweise zeigt sich eine Atrophie der betroffenen Hirnregionen. Außerdem ist die Liquorpunktion zur Bestimmung des Tau-Proteins und Phospho-Tau-Levels, sowie der β -Amyloid-Proteine, die bei der Spaltung des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) in seine Untereinheiten A β -42 und A β -40 entstehen (vor allem eine Erniedrigung von A β -42), klinisch etabliert und zur Diagnostik bisher unverzichtbar (13) (S.206). Diese Methoden sind jedoch alle aufwändig, kostenintensiv oder invasiv. Das EEG (Elektroenzephalographie; Messung der Dipoländerungen der Neurone des Gehirns mittels Elektroden über der Kopfhaut) wird zusätzlich zur Diagnostik der Alzheimer Demenz eingesetzt. Die EEG-Veränderungen bei Alzheimer-Kranken sind aber eher unspezifisch, so können z.B. diffuse Verlangsamungen des Grundrhythmus gefunden werden (47).

Die Diagnose Alzheimer-Demenz sollte erst nach Ausschluss aller möglichen Differentialdiagnosen, vor allem der Depression im Alter, gestellt werden. Alle Therapiemöglichkeiten der Alzheimer-Demenz sind symptomatisch und nicht kurativ. Sie erreichen keine Besserung, sondern allenfalls einen Erhalt der kognitiven Leistung und eine Verlangsamung des geistigen Abbaus (13) (S.209, 210).

2.4. Leichte Kognitive Beeinträchtigung (MCI)

Die objektiv messbare Minderung der Gedächtnisleistung, die über das zu erwartende Maß, für die entsprechenden Altersklassen und den jeweiligen Bildungsstand hinausgeht – ohne Einschränkung der Alltagsbewältigung – nennt man Leichte Kognitive Beeinträchtigung (48). In Publikationen wird häufiger der englische Begriff Mild Cognitive Impairment (MCI) verwendet, wie auch im Folgenden. Eine Veränderung der kognitiven Leistung im Alter kann in

drei Diagnose Entitäten gegliedert werden: 1. Physiologische Veränderungen der Kognition im Alter, 2. Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI), 3. beginnende Alzheimer Erkrankung (in einem frühen Stadium). Diese Drei Entitäten weisen Schnittmengen auf (49), demzufolge ist es so, dass ein Teil der Gruppe der „normal“ alternden Menschen mit objektiv und subjektiv abnehmender Gedächtnisleistung in die Gruppe der MCI übergeht, und aus der Gruppe der MCI wieder ein Teil im Verlauf die Diagnosekriterien einer Alzheimer-Demenz erfüllen wird (3). Es ist möglich zwischen gesunden Kontrollpersonen, MCI-Patienten und Patienten mit milder Alzheimer-Demenz in Bezug auf ihre Gedächtnisleistung zu unterscheiden (48). Bestehen subjektive oder fremdanamnestiche Berichte über eine Verschlechterung der Gedächtnisleistung kann den Betroffenen eine detailliertere Abklärung der Beschwerden in geriatrischen Spezialambulanzen für Gedächtnisstörungen (Memory Clinic) angeboten werden (3). Die Diagnosestellung der MCI erfolgt mittels neuropsychologischer Untersuchungen zur Objektivierung einer Gedächtnisminderung im Vergleich zu altersentsprechenden Gesunden. Liegt nach diesen Untersuchungen eine objektive Minderung der Gedächtnisleistung vor, und sind andere Ursachen, die diese Beeinträchtigung erklären würden, ausgeschlossen, so kann die Diagnose der MCI nach den Petersen-Kriterien von 2004 gestellt werden, wenn zusätzlich nicht die Diagnosekriterien der Demenz nach DSM-IV erfüllt werden und außerdem keine Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens vorliegt (3, 49).

Die Inzidenz der MCI nimmt mit dem Alter zu und ist bei Männern häufiger als bei Frauen (50) (51). In einer Beobachtungsstudie der renommierten Mayo Clinic in Rochester, USA, in der seit 2004 1.450 Probanden im Alter zwischen 70 und 89 Jahren beobachtet wurden, zeigte sich eine alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenzrate für MCI von 63,6% (pro 1000 Personen-Jahre) (50). In dieser Studie von Roberts et al., (2012) wurden signifikant höhere MCI-Raten für Männer (72,4%) als für Frauen (57,3%) gefunden. Als weiterer Einflussfaktor auf die Inzidenzrate für MCI wurden die Bildungsjahre identifiziert. Probanden mit weniger oder genau 12

Bildungsjahren zeigten höhere Inzidenzraten für MCI, als Probanden mit mehr Bildungsjahren

Das Risiko, bei bekannter MCI im Verlauf eine Demenz zu entwickeln hängt stark vom Alter ab (52), so wurden in 10-Jahres-Beobachtungen von MCI-Patienten Konversionsraten von 0 bis 6 Prozent in der Altersgruppe der 40- bis 54-Jährigen gefunden, 37-52 % in der Gruppe der 55- bis 69-Jährigen und über 77 % in der Gruppe der 70 bis 85-Jährigen. Beobachtungen zeigen, dass Personen mit MCI im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollen häufiger eine Demenz entwickeln (53% der MCI Patienten in der Pittsburgh Cardiovascular Health Study-Cognition Study entwickelten eine Demenz), allerdings warnen diese Studien auch, dass der Zusammenhang nicht im Sinne einer Demenzvorstufe verstanden werden darf, da längst nicht alle MCI-Patienten eine Demenz entwickeln und sich die Symptome zum Teil zurück bilden können. Ein weiterer Beleg dafür konnte in der Langzeitbeobachtungsstudie von Visser et al. (2006) (52) gefunden werden. In dieser Studie zeigte sich, dass 52% der MCI-Probanden auch nach 10 Jahren keine Demenz entwickelt hatten (52), insbesondere wenn die Diagnosestellung vor dem 70. Lebensjahr erfolgt war (3). Zudem geht nicht jeder Demenz eine Phase der MCI voraus (53). Es wird von jährlichen Konversionsraten von MCI-Patienten zu Alzheimer-Demenz von 10 bis 15 Prozent ausgegangen (3, 54), in anderen Studien mit amnestischen MCI-Kollektiven wurden bis zu 28% jährliche Konversionsraten gefunden (55).

2.5. TREND-Studie

Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neuro-Degeneration

Die TREND-Studie ist eine großangelegte prospektive Langzeitstudie mit bei Einschluss ca. 1200 gesunden Probanden ab dem 50. Lebensjahr zur Untersuchung von Risikofaktoren von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der Alzheimer-Demenz und der Parkinson-Erkrankung. Sie wird als Kooperationsprojekt der neurologischen und psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt, und durch das Deutsche Zentrum für

neurodegenerative Erkrankungen und das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung unterstützt. Die Studie wurde in Tübingen im April 2009 mit ca. 700 Probanden durchgeführt und zur zweiten Erhebungsrunde 2011 um ca. 500 Probanden erweitert. Dieselben 1200 Probanden sollen über einen Zeitraum von mindestens 20 Jahren alle zwei Jahre neurologisch, psychiatrisch und neuropsychologisch sowie hinsichtlich des Auftretens von Frühzeichen dieser Erkrankungen untersucht wurden. Die zweite Untersuchungsrunde der ca. 1200 Probanden der TREND-Studie wurde in drei Blöcken mit je ca. 400 Probanden zwischen April 2011 und März 2012 in den Untersuchungsräumen der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen und maximal 24 Probanden pro Tag durchgeführt. Das interdisziplinäre Team der TREND-Studie besteht aus Ärzten, Diplom-Psychologen, Diplom-Biologen, Diplom-Physikern, Studenten der Psychologie und Medizin.

2.5.1. Untersuchungsablauf

Die Probanden durchliefen in ca. 3,5 Stunden nacheinander acht Untersuchungsstationen, vergleichbar mit einem Zirkeltraining, von denen jede ca. 25 Minuten dauerte. Die Probanden wurden während der Untersuchung immer wieder angehalten, Wasser oder entkoffeinierten Kaffee zu trinken, sich mit kleinen Snacks zu stärken, um einem Ermüdungseffekt über die ausführlichen Untersuchungen hinweg entgegenzuwirken.

Die einzelnen **TREND-Untersuchungsstationen** setzten sich wie folgt zusammen:

- Neurologische Untersuchung und Blutentnahme
- NIRS-Station: Nahinfrarotspektroskopie zur Messung der cerebralen Oxygenierung während einer Wortflüssigkeitsaufgabe
- Transkranielle Sonographie der Substantia nigra und Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität
- Anamnesestation, Riech- und Farbsehtestung
- Untersuchung der Feinmotorik
- Bewegungsanalyse

- CERAD-Station: Neuropsychologische Testung zur Früherkennung von M. Alzheimer anhand der standardisierten CERAD-plus Testbatterie (39, 56). Die CERAD-plus Testbatterie enthält auch den Minimental Status Test (35), ein Screening-Verfahren für Demenzerkrankungen.
- Station VSEP: Vagus somatosensorisch evozierte Potenziale (Erklärung s.u.)

2.6. Vagus somatosensorisch evozierte Potenziale

Anhand von post-mortem-Studien konnte gezeigt werden, dass die neurodegenerativen Erkrankungen Alzheimer-Demenz (57) und Morbus Parkinson (5, 6) den Hirnstamm und die Kerngebiete des N. vagus schon früh im Krankheitsverlauf affektieren (7). Aufgrund dieser Hinweise ist die Untersuchung der evozierten Potenziale des N. vagus von besonderem Interesse innerhalb der Erforschung neuer Methoden zur Früherkennung von Neurodegeneration.

Die nicht invasive Methode der evozierten Potenziale ermöglicht es, Aussagen über die normale und pathologische Funktionsweise des menschlichen Nervensystems zu treffen (58) (S.1). Jede Nervenzelle fungiert als elektrischer Dipol und die Aktivität von Nervenzellen kann durch Ableitung der Potenzialänderungen der Dipole gemessen werden. Ähnlich der Technik der Elektroneurographie zur Messung der Leitfunktion sensibler und motorischer Fasern von peripheren Nerven in der Neurologie bedient sich auch die Methode der evozierten Potenziale der Stimulation von neuronal erregbaren Systemen an einer bestimmten Stelle und der Ableitung der Antwortpotenziale an einer anderen, z.B. der Kopfhaut (58, 59) (S.128 ff; S.1-13). Im Unterschied zur Elektroneurographie (ENG), die ihre Anfänge in der Messung efferenter (motorischer) Axone genommen hat, wurden mittels evozierter Potenziale schon seit langem die Afferenzen des Nervensystems untersucht, also die sensible, optische und vor allem akustische Sinnesverarbeitung (59) (S.127). Die Stimulation von Nerven bei der Methode der evozierten Potenziale erfolgt an peripheren Rezeptoren durch adäquate Reizung, z.B. Schall beim Hören (N. vestibulocochlearis), verschiedene Lichtpunkte oder Bilder zur Stimulation des

N. opticus für das visuelle Empfinden. Aber auch sensible periphere Nerven können stimuliert wurden. Den Hauptbeitrag zum Verlauf der evozierten Potenziale liefern die postsynaptischen Potenziale und nicht die Aktionspotenziale (58). Die Reizantwort wird über spezifischen ZNS-Arealen mittels Elektroden abgeleitet. Diese erfassen vor allem eine Grundaktivität des Zentralen Nervensystems, die z.B. für das EEG des Menschen bei durchschnittlich 50 μV liegt (60) (S.100). Die durch periphere Stimulation evozierten Antwortpotenziale im ZNS hingegen zeigen im Vergleich dazu sehr kleine Amplituden (0,1 bis 10 μV) (59) (S.8;128). Wie gut ein biologisches Signal im EEG abgeleitet bzw. identifiziert werden kann, ist folglich nicht allein von dessen Amplitude abhängig, sondern genauso von der Amplitude der störenden Hintergrundaktivität (=Rauschen) (59) (S.8). Dieses Problem ist bekannt als Signal-Rausch-Verhältnis (SRV, engl. „signal-to-noise-ratio“) (60) (S.101). Um die sensorisch evozierten Potenziale gegen die Hintergrundaktivität hervortreten zu lassen bedient man sich der elektronischen Antwortpotenzialmittelung, dem sogenannten Averaging (60) (S.100); (59) (S.8). Hierbei werden zeitlich stabil auftretende Signale (die evozierten Potenziale) durch elektronische Mittelung übereinandergelegter Kurvenausschnitte im Vergleich zu der zeitlich zufällig auftretenden Grundaktivität herausgefiltert (59) (S.8). Die Auswertung der evozierten Potenziale kann anhand der Latenzen und Amplituden erfolgen (60) (S.40). Als Fernfeld-Potenziale bezeichnet man Potenziale, die mit einer Elektrode abgeleitet werden, die vom Potenzialgenerator weit entfernt liegt (60, 61) (S.249). Die Erfassung der Funktionsweise des Nervensystems wird, wie oben beschrieben, in der klinischen Praxis schon länger in Form der VEP (visuell evozierte Potenziale), AEP (akustisch evozierte Potenziale), SEP (sensorisch evozierte Potenziale), MEP (motorisch evozierte Potenziale), P300 (ereigniskorreliertes Potenzial zur Messung meist von Aufmerksamkeit), u.a. eingesetzt.

Die VSEP sind Potenziale, die durch das Berührungsempfinden der Haut ausgelöst werden, und somit bezüglich der Reizqualitäten somatosensorisch evozierten Potenzialen zuzurechnen sind. Diese somatosensorisch evozierten

Potenziale können über der Wirbelsäule oder der Kopfhaut abgeleitet werden (60)(S.226) und stellen somit Fernfeld-Potenziale dar, da der Stimulationsort und die Ableitung des Potentials voneinander entfernt liegen. Sie können durch elektrische Stimulation an peripheren Nerven oder einem bestimmten Nerven zugehörigen Hautareal (Dermatom) ausgelöst werden (60)(S.226). Von dort führen sie als Afferenzen peripherer Nerven über die Hinterstrangbahnen (Fasciculus gracilis und cuneatus (Tiefensensibilität und Eigenwahrnehmung)), über Umschaltstationen in ihren Kerngebieten im verlängerten Mark (Medulla oblongata) über Hirnstamm und Thalamus (Nucleus ventralis posterolateralis (VPL)) in den primär-sensiblen Kortex (Gyrus postcentralis) (60)(S. 226-227). Auch die VSEP stellen eine Art dieser sensorisch-evozierten-Potenziale dar. Die anatomischen Grundlagen des N. vagus, die für das Verständnis der VSEP relevant sind, werden im nachfolgenden Abschnitt dargelegt.

2.6.1. Anatomische Grundlagen

Zum besseren Verständnis der Theorie über die Methode der VSEP, soll nun die Funktion und der anatomische Verlauf des N. vagus anhand von Schünkes Prometheus „Lernatlas der Anatomie - Kopf und Hals“, (2006) kurz dargestellt werden.

Der N. vagus ist der X. Hirnnerv. Seine Faserqualitäten sind sowohl allgemein- und speziell viszerofferent als auch viszero- und somatoafferent. Er ist unabdingbar für die parasympathischen Körperfunktionen, wie Verlangsamung der Herzfrequenz, Darmmotilität und Sekretion von Speicheldrüsen und Verdauungssäften. Seine vier Kerngebiete liegen im verlängerten Mark (Medulla oblongata). Diese Kerngebiete sind der Nucleus ambiguus nervi vagi, der Ncl. dorsalis nervi vagi, der Ncl. tractus solitarius pars superior und der Ncl. spinalis nervi trigemini:

Im Ncl. spinalis nervi trigemini enden die sensiblen Afferenzen des einzigen sensiblen Hautastes des N. vagus, dem R. auricularis N. vagi. Diese beginnen an der Ohrmuschelhinterfläche und der Tragusinnenseite des äußeren Gehörgangs und nehmen ihren Verlauf über das Ganglion superius (jugulare)

und enden schließlich in den Ncl. Spinalis n. trigemini im Hirnstamm. Dieses Kerngebiet ist für die VSEP von besonderem Interesse. Einige Veröffentlichungen legen eine starke und frühe Beteiligung der Hirnnervenkerne im Hirnstamm nahe (57) und vermuten insbesondere eine Beteiligung der Hirnnervenkerne des N. vagus in der Pathogenese der Alzheimer-Demenz (62). Weitere Untersuchungen zur Entstehung der Alzheimer-Demenz und dem Beginn der neuropathologischen Veränderungen sind dringend erforderlich, neuere Ansätze hierbei bieten möglicherweise auch Amyloid-Plaque-PET-Bildgebungen (63).

Im nun folgenden Abschnitt soll die Methode der VSEP genauer betrachtet und ein Überblick über die neuesten Studien gegeben werden.

2.6.2. Die Methode der Vagus somatosensorisch evozierten Potenziale (VSEP)

Die Überprüfung peripherer Nervenfunktion mittels evozierter Potenziale (s.o.) gehört zu den etablierten diagnostischen Möglichkeiten und wird vor allem in der Neurologie schon lange klinisch angewendet (60) (S.227). Diese etablierte Methode zu nutzen, um die Funktion des N.vagus abzuleiten, könnte auch für die verbesserte Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen von Interesse sein, da es Studien gibt, die nahe legen, dass der N. vagus bei neurodegenerativen Erkrankungen schon früh im Krankheitsverlauf betroffen sein kann (5, 6). Der zeitliche und örtliche Beginn in der Entwicklung der Alzheimer-Erkrankung ist bis heute nicht genau bekannt. Jedoch bekräftigen neuere Studien die These, dass die pathologischen Vorgänge die zur Alzheimer-Erkrankung führen, im Hirnstamm beginnen und nicht im cerebralen Kortex (1, 4) und somit in räumlichem Bezug zu den Hirnnervenkerne und vor allem den Kerngebieten des N. vagus. Als charakteristisch für die Alzheimer-Demenz gilt jedoch ein langes Prodromal-Stadium (1). Die neuropathologischen Veränderungen und Bildung der Neurofibrillen und Amyloid-Plaques entstehen Studien zur Folge Jahre bis Dekaden vor dem Beginn der klinischen Symptomatik (64). Die Problematik für die Therapie der Erkrankung liegt auch darin, dass die Therapie erst begonnen wird, wenn deutliche Symptome zur

Diagnosestellung geführt haben, was leider auch bedeutet, dass bereits irreversible neuropathologische Veränderungen im Gehirn entstanden sind (65). Eine Möglichkeit der Frühdiagnostik dieser Erkrankung wäre daher sehr attraktiv, da sich daraus dann möglicherweise neue Behandlungsansätze ableiten ließen (3) (63), die es zum Ziel hätten, derartige Veränderungen wie die Ablagerungen von Amyloid oder Tau-Fibrillen zu verlangsamen oder gar zu verhindern. Ein besonderes Interesse in der Erforschung von Früherkennungsmöglichkeiten neurodegenerativer Erkrankungen gilt daher dem Hirnstamm und seiner Kerngebiete.

2.6.3. Entwicklung

Die elektrische Stimulation des Nervus vagus findet in der Literatur bereits im Jahre 1886 erstmalige Erwähnung. W.H. Gaskell veröffentlicht einen Artikel im "The Journal of Physiology" über seine Untersuchungen zur Herzfrequenzminderung mittels Implantation einer Elektrode im Nacken zur elektrischen Stimulation des N. vagus mit daraus resultierender hemmender Wirkung am Herzen (66). Es folgen diverse Veröffentlichungen über die Stimulation des N. vagus zu therapeutischen Zwecken. Erwähnung findet sie bei verschiedenen Erkrankungen wie z.B. Epilepsie, Depression, Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer (67). In einer theoretischen Veröffentlichung von Ventureyra et al., (2000)(68) wird die Vermutung geäußert, dass es möglich sein müsse, den N. vagus auch über die Haut zu stimulieren, und zwar an seinem anatomisch sensiblen Hautareal, der Rückseite des Tragus am Außenohr (Sobotta 1982, Prometheus 2006) (69, 70). Parvizi et al., (2001) (57) beschreiben in einer umfangreichen post-mortem-Studie Hinweise dafür, dass der Hirnstamm und die Kerngebiete des N. Vagus schon in einem relativ frühen Krankheitsstadium des M. Alzheimer betroffen seien. In Studien von Del Tredici et al., (2002) (5) und Braak et al., (2003) (6) ergeben sich ähnliche Befunde auch für die Parkinson-Krankheit. Eine kostengünstige und risikoarme Möglichkeit zur Überprüfung der Funktion des N. vagus mittels nicht-invasiver Technik, könnte also ganz neue Früherkennungsmöglichkeiten bei Neurodegenerativen Erkrankungen eröffnen.

Fallgatter et al., (2003) (7) beschreiben erstmals die Methode der Vagus-somatosensorisch-evozierten-Potenziale (VSEP). Es wird dabei an sechs Versuchspersonen die Stimulation des Ramus auricularis des Nervus vagus an der Innenseite des Tragus am rechten Ohr durchgeführt. Die Stimulation des Nerven erfolgt mittels eines Stromimpulses von 8 mA. Die Ableitung des Antwortpotenzials an der Großhirnrinde als Fernfeld-Potenzial erfolgt mittels EEG-Aufzeichnung. Dadurch kann demonstriert werden, dass es möglich ist, mit dieser Methode ein klares reproduzierbares evoziertes Potenzial zu erfassen. Das Potenzial lässt sich hinsichtlich zeitlicher Latenz, Amplitudenstärke des Potenzials und Verteilung der Ableitungen (FZ-F4, C4-F4) in fünf Sitzungen reproduzieren. An anderen Stimulationsorten kann das Potenzial nicht hervorgerufen werden (7). Die Methode der somatosensorischen Stimulation des N. vagus über der Haut, mittels der nicht-invasiven Methode der evozierten Potenziale, wird in Folgestudien weiter und intensiver untersucht (8, 9, 11, 71, 72). Die Ergebnisse der Studie von Fallgatter et. al 2005 zeigen, dass ältere Probanden signifikant längere VSEP-Latenzen haben als jüngere Probanden haben. Die VSEP-Latenzen von 59 Probanden ergeben signifikante Zusammenhänge mit dem Alter der Probanden, die VSEP-Amplituden jedoch nicht. Ein Geschlechtsunterschied hinsichtlich der VSEP-Latenzen und -Amplituden wird in dieser Studie nicht gefunden (71). Eine Untersuchung von Polak et al., (2007) (9) demonstriert außerdem einen signifikanten Unterschied bezüglich der Latenzverzögerungen der VSEP von kognitiv beeinträchtigten Probanden (n=10 MCI-Probanden und AD-Patienten) gegenüber den VSEP-Latenzen gesunder, alters- und geschlechtskontrollierter Kontrollprobanden. Dieser Latenzunterschied kann für Patienten mit vaskulärer Demenz und für gesunde Kontrollpersonen hinsichtlich der VSEP-Latenzen nicht gefunden werden (72). Dies deuten die Autoren dahingehend, dass die VSEP die Funktion der Hirnnervenkerne des Vagus abbilden, welche ja bei vaskulärer Demenz nicht regelhaft betroffen sind (73). Eine Studie von Polak et al., (2011)(10) ergibt erste Hinweise darauf, dass auch Patienten mit Parkinson-Erkrankung gegenüber gesunden Kontrollen eine Verzögerung der VSEP-Latenzen zeigen. Ein Latenzanstieg der VSEP von gesunden Kontrollpersonen

über Probanden mit MCI und Patienten mit AD kann in einer Untersuchung von Metzger et al., (2012) (8) demonstriert werden. In einer Studie von Polak et al., (2013) (11) wird eine Verlängerung der VSEP-Latenzen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz gefunden, jedoch nicht bei Patienten mit einer Depression. Der Autor wertet dies als weiteren Beleg dafür, dass die VSEP-Latenzen nur bei Erkrankungen verlängert seien, die zur Degeneration von Neuronen in den Kerngebieten des Hirnstammes führen (11). Außerdem liefere dieses Ergebnis eine Möglichkeit zur wichtigen Differentialdiagnose der Alzheimer-Demenz von einer Depression des älteren Menschen. Eine weitere Studie der Autoren Polak et al., (2013)(74) scheint die Hypothese der Verknüpfung zwischen Neurodegeneration der Kerngebiete des N. vagus im Hirnstamm und Verlängerung der VSEP-Latenzen noch weiter zu stützen. Auch bei Patienten mit Multipler Sklerose kann eine Latenzverzögerung gegenüber gesunden Kontrollen gezeigt werden (74). Außerdem gelingt es, zu demonstrieren, dass eine Untergruppe der MS-Patienten mit nachgewiesener Hirnstamm-beteiligung eine Verlängerung der VSEP-Latenzen für Peak P1 zeigen, im Vergleich zu MS-Patienten ohne Hirnstamm-beteiligung (74). Es erscheint also durchaus sinnvoll, diese Methode der VSEP hinsichtlich ihrer Eignung zur Früherkennung Neurodegenerativer Erkrankungen weiter und intensiver zu untersuchen.

2.7. Fragestellung und Hypothesen

In der vorliegenden Studie wurden in Rahmen der 2. Runde der TREND-Studie Vagus-somatosensorisch-evozierte-Potenziale an 1102 Probanden untersucht, und 1080 Potenziale ausgewertet, um die neue Methode der VSEP erstmalig an einem großen Probanden-Kollektiv zu erfassen. Folgende Fragestellungen sollten hierbei näher betrachtet werden:

1. Gibt es einen Unterschied der VSEP-Latenzen über verschiedene Altersgruppen?
2. Zeigen sich Unterschiede der VSEP-Latenzen für die Geschlechter?
3. Lässt sich für die VSEP-Latenzen ein Unterschied für Gruppen mit MMST-Punktwerten <27 Punkten (auffälliges Ergebnis) und ≥ 27 Punkten (eher unauffälliges Ergebnis) nachweisen (46)?

4. Gibt es einen Unterschied der VSEP-Latenzen für Probanden mit positiver Familienanamnese für Demenzerkrankungen im Vergleich zu Probanden ohne solche Familienanamnese?

3. Material und Methoden

Die vorliegende Studie wurde von der Ethik-Kommission der Eberhard Karls Universität Tübingen bewilligt, und alle zur Datenerhebung durchgeführten Untersuchungen entsprechen der letzten Deklaration von Helsinki von 2000 (75).

3.1. Stichprobenbeschreibung

Die 4 Untersuchungen wurden für die nachfolgenden drei Stichproben durchgeführt. Es wurde eine Gesamtstichprobe untersucht, in die alle gemessenen VSEP einbezogen wurden. Um die Ergebnisse der Untersuchung nicht durch einzelne ungenügend abgrenzbare (nicht eindeutige) Potenziale zu verfälschen, wurden alle 4 Fragestellungen (s.o.) zusätzlich mit einer Stichprobe durchgeführt, die für die Ableitung Fz-F4 die höchsten Anforderungen an die Potenziale bezüglich der Kriterien Erscheinungsbild, Eindeutigkeit und zeitliches Auftreten stellte. Von diesen Untersuchungen wurden alle anderen Potenziale, die nicht diesen Kriterien entsprachen ausgeschlossen. Für die Ableitung C4-F4 wurde analog verfahren.

3.1.1. Gesamtstichprobe

Die Probandenrekrutierung erfolgte im Rahmen der TREND-Studie zur Erforschung von Risikofaktoren von Neurodegeneration. Über Zeitungsanzeigen, Radio- und TV-Aufrufe wurden gesunde Probanden ab dem 50. Lebensjahr dazu aufgefordert, freiwillig an der Studie zur Erhebung von Risikofaktoren neurodegenerativer Erkrankungen teilzunehmen. Es wurde auf ein weitgehend ausgeglichenes Geschlechterverhältnis der Probanden geachtet. Weitere Einschluss-Kriterien die unbedingt erfüllt sein mussten, waren Einwilligungsfähigkeit und selbstständige Lebensführung. Ausschlusskriterien

für die Teilnahme an den Untersuchungen im Rahmen der TREND-Studie stellten die Folgenden dar (angelehnt an Niebler 2013 (76)):

- Unvermögen, die Untersuchungen im Rahmen der TREND-Studie durchzuführen aufgrund von körperlichen oder geistigen Beeinträchtigungen
- Fehlende Einverständniserklärung über die freiwillige Teilnahme an den Untersuchungen
- Einnahme von Antipsychotika in den letzten 3 Monaten
- Anamnestische Suchterkrankung
- Einnahme von Benzodiazepinen, die die Äquivalenzdosis für Lorazepam von 1,5 mg /Tag überschreiten
- Bestehende Diagnose einer Demenz-Erkrankung oder einer Parkinson-Krankheit
- Schwere Schädigung des Gehirns durch Trauma oder sonstige schwere neurologische Erkrankung
- Schwere Erkrankungen der Psyche (außer Depression)
- Absehbare, nicht dauerhafte Teilnahme durch konkrete Umzugspläne außerhalb Baden-Württembergs

Zusätzliche Ausschlusskriterien, die speziell für die VSEP-Untersuchung galten, stellten die anamnestische Angabe zerebraler Krampfleiden und das Tragen eines Herzschrittmachers dar.

Jeder Proband wurde im Rahmen der TREND-Untersuchung ausführlich nach Medikamenteneinnahmen befragt. Explizit gefragt wurde nach der Einnahme von dopaminergem Medikation, Lithium, trizyklischen Antidepressiva, anderen Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepinen, Antidementiva, Beta-Blockern, anderen Antihypertensiva. Explizit befragt wurden die Probanden auch danach, ob die Medikation am Untersuchungstag bereits eingenommen wurde. Die Medikamenteneinnahme führte jedoch nicht zum Ausschluss der Teilnahme an den VSEP-Messungen, wenn die Probanden nicht insgesamt von der TREND-Studie ausgeschlossen wurden.

Anticholinerge Medikamente in Form von trizyklischen Antidepressiva wurden von 37 Probanden regelmäßig eingenommen. 5 weitere Probanden nahmen anticholinerge Medikamente in Form von Oxybutinin zur Therapie bei überaktiver Harnblase (OAB) ein, 2 Probanden nahmen zusätzlich anticholinerge Medikamente bei Asthma oder COPD ein. Insgesamt machte diese Probandengruppe einen Anteil von 3,8% der Probanden aus. Echte Acetylcholinesterase Inhibitoren waren bei der ersten TREND Untersuchung ein Ausschlussgrund, und auch in der hier untersuchten 2. Follow-up-Runde wurden keine Acetylcholinesterase-Inhibitoren wie Donepezil (Aricept[®]), Galantamin (Reminyl[®]) und Rivastigmin (Exelon[®]) von den Probanden eingenommen. Für die Gruppe der SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) ergab sich, dass 23 Probanden eines dieser Präparate einnahmen, dies entspricht einem Probandenanteil von 2%.

Untersucht wurde eine Stichprobe von 1102 gesunden Probanden ab dem 50. Lebensjahr ohne bekannte neurodegenerative Vorerkrankungen. Davon waren 527 weiblich (48%) und 575 (52%) männlich. Das Geschlechterverhältnis war also insgesamt ausgeglichen. Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug 64,7 Jahre (\pm 6,8 Jahre), von 50 bis 83 Jahren. Um das Alter der Probanden weiter aufzuschlüsseln, erfolgte die gruppenweise Aufteilung in Dekaden. Der Alterskohorte 1 (50-59 Jahre) waren 287 (26%) der Probanden zuzuordnen, davon waren 166 (58%) Frauen und 121 (42%) Männer. 534 (48,5%) der Probanden waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung der Alterskohorte 2 (60-69 Jahre) zugehörig (240 Frauen (45%), 294 (55%) Männer. Die Alterskohorte 3 (70-79 Jahre) beinhaltete 264 (24%) der Probanden, davon 115 (43,5%) Frauen, 149 (56,5%) Männer. Die übrigen 17 Probanden (1,5%) waren 80 Jahre oder älter (Alterskohorte 4), davon 6 (35%) weibliche Probanden und 11 (65%) männliche. Ein Chi-Quadrat Test für die Geschlechterverteilung der Probanden in den Altersgruppen ergab einen signifikanten Unterschied zwischen Frauen und Männern für Altersgruppe 1 und Altersgruppe 2. Hierbei zeigte sich eine zweiseitige-Signifikanz von $<0,001$ und ein χ^2 –Wert von 12,419. Auch für einen Vergleich der Altersgruppe 1 mit der Altersgruppe 3 der Männer und Frauen zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Die zweiseitige-

Signifikanz war $< 0,001$ und der Chi^2 –Wert = 0,445. Somit waren die Geschlechter in diesen beiden Altersgruppen ungleich verteilt. In den anderen Altersgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Geschlechterverteilung. Diese Geschlechterverteilung ist rein zufällig, bei der Probandenrekrutierung wurde auf ein insgesamt relativ ausgeglichenes Geschlechterverhältnis geachtet. Zudem handelt es sich bei dieser Untersuchung um eine Follow-up Untersuchung im Rahmen der TREND-Studie, auf die Probandenauswahl konnte deshalb nur begrenzt Einfluss genommen werden. Ebenso verhält es sich mit der ungleichen Größe der verschiedenen Altersgruppen. Hinreichende Bedingung für eine Teilnahme war das Mindestalter von 50 Jahren.

Die folgenden Abbildungen 1 und 2 stellen die oben im Text beschriebene Altersverteilung und das Geschlechterverhältnis in den Altersgruppen dar. Aus Abbildung 2 wird ersichtlich, dass in den Altersgruppen 2- 4 (60 bis ≥ 80 Jahre) mehr männliche Probanden waren, als in der jüngsten Probandengruppe 1 (50-59 Jahre). Die Mehrheit der jüngeren Probanden (Altersgruppe1) war weiblich.

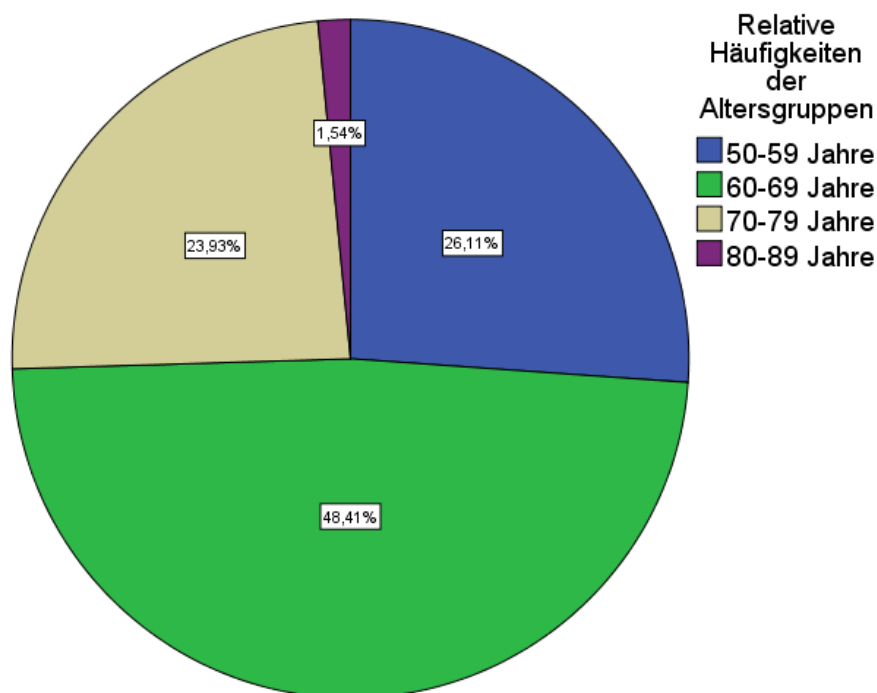


Abbildung 1: Darstellung der Altersverteilung der Probanden

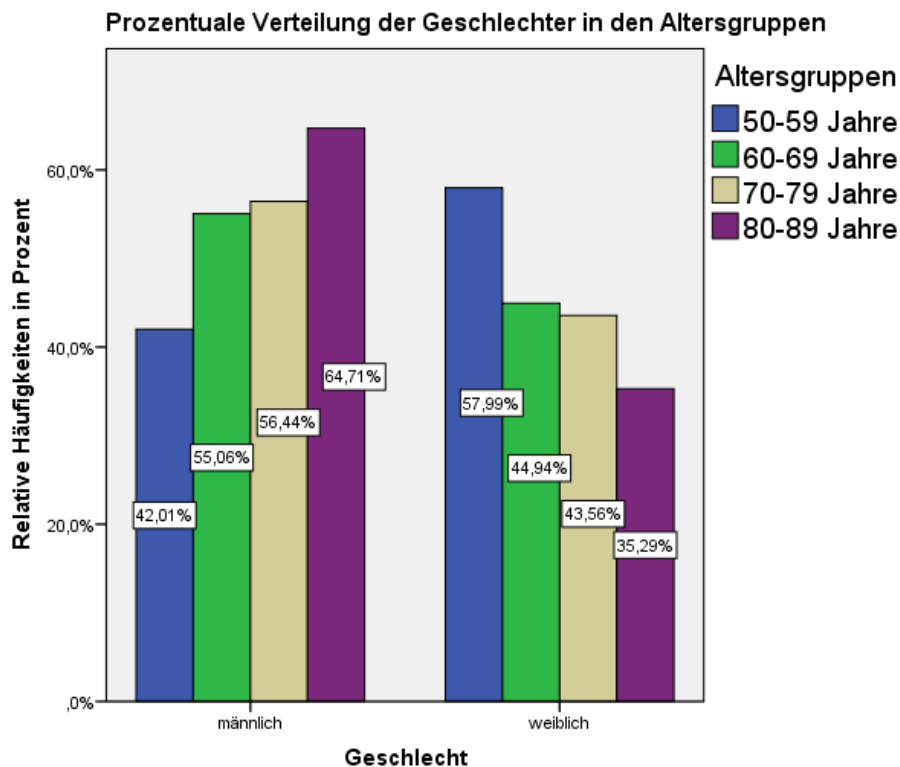


Abbildung 2: Geschlechterverteilung in den Altersgruppen

Die Familienanamnese für Demenzerkrankungen war bei 729 der Probanden (66,19%) mehrheitlich leer, bei 373 Probanden zeigte sich eine positive Familienanamnese (33,81%). Die Familienanamnese-Erhebung dieser Untersuchung berücksichtigte zur Vereinfachung nur positiv und negativ Kriterien, um im Falle eines signifikanten Unterschiedes der VSEP-Latenzen in diesen Gruppen dann dezidierter zu untersuchen. Aus diesen Gründen wurde zunächst relativ grob in positive und negative Familienanamnese eingeteilt, und weitere Subkriterien bspw. wie viele Familienmitglieder an Demenz erkrankt waren und auch die Größe einer Familie und das Sterbealter der Eltern der Probanden nicht berücksichtigt, da es sich um eine große Anzahl von Probanden handelt, und zunächst eine orientierende Einteilung in Gruppen zielführender erschien.

Um die VSEP in Hinblick auf ihre Eignung zur frühen Diagnostik von Demenzerkrankungen zu untersuchen, erfolgte die Betrachtung der VSEP-Latenzen in

Abhängigkeit zum Abschneiden der Probanden im MMST. Der MMST (35) ist ein Screening-Test für Demenz-Erkrankungen und eignet sich zur groben Stadieneinteilung der Alzheimer-Demenz. Diese Einteilung in Demenzstadien erfolgt anhand von 0-30 Punkten (Vgl. S3-LL Demenzen) (46):

- MMST ≥ 27 Punkten: unauffälliges Screening-Ergebnis
- MMST 20 bis 26 Punkte: leichte Demenz-Erkrankung
- MMST 10 bis 19 Punkte: moderate Demenz-Erkrankung
- MMST ≤ 10 Punkte: schwere Demenz-Erkrankung

Diese Einteilung in Schweregrade ist weich, und soll einer groben Orientierung dienen (46). Angelehnt an diese Kategorisierung wurden die Probanden hinterher anhand der Testergebnisse in zwei Gruppen eingeteilt, in Probanden mit unauffälligen MMST-Ergebnissen (27-30 Punkte) und in Probanden mit auffälligen MMST-Ergebnissen (≤ 26 Punkte). Im MMST erreichten 1005 Probanden Punktwerte ≥ 27 Punkten und somit ein unauffälliges Ergebnis im Screening-Test für Demenzerkrankungen. Nur 97 Probanden (8,75%) erreichten weniger als 27 Punkte und zeigten somit ein auffälliges Testergebnis hinsichtlich einer Demenz-Erkrankung.

3.1.2. Nach Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe

Um die VSEP eindeutig gegenüber Artefakten im EEG abzugrenzen, um ihre Qualität und Aussagekraft zu erhöhen, wurden neben der Gesamtstichprobe auch zwei weitere, stärker eingeschränkte Stichproben untersucht. Dies waren die nach Ableitung Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe und die nach Ableitung C4-F4 eingeschränkte Stichprobe. Für diese eingeschränkten Stichproben wurden strengere Kriterien bezüglich des zeitlichen Erscheinens und ihrer eindeutigen Identifizierbarkeit durch äußere Merkmale wie Aussehen, Verlauf und Amplitudenhöhe und Latenz der einzelnen Peaks (P1, N1, P2) gestellt. Das Auftreten der abgeleiteten VSEP wurde zeitlich im Rahmen der akustisch evozierte Potenziale zwischen 1 und 6ms erwartet (7). Die Mittelwerte für das Auftreten von akustisch evozierten Potenziale sind bei gleicher Messtechnik einigermaßen stabil zwischen 1,75 und 5,7 ms zu finden (77) (S.247). Unter der

Bedingung, dass der erste Peak P1 von Ableitung Fz-F4 zwischen 1ms und 6ms auftreten solle und dem Kriterium der Eindeutigkeit des Potenzials wurden 453 VSEP analysiert. Diese Probandengruppe war im Durchschnitt 64 Jahre alt ($\pm 6,6$ Jahre). Das Geschlechterverhältnis war mit 47,5% (215) Frauen und 52,5% (238) Männern relativ ausgeglichen. 36% (163) der Probanden dieser Stichprobe hatten eine positive Familienanamnese bezüglich Demenzerkrankungen. Rund 8,4% (38) der Probanden erreichten im MMST einen Punktwert unter 27 Punkten und somit ein auffälliges Screening-Ergebnis im MMST.

3.1.3. Nach C4-F4 eingeschränkte Stichprobe

Die Stichprobe derjenigen Probanden, deren VSEP-Potenziale für die Ableitung C4-F4 zwischen 1 und 6 ms auftraten, und das Kriterium der Eindeutigkeit erfüllten, ließ sich hinsichtlich der Merkmale Alter, Geschlecht, positive Familienanamnese für Demenzerkrankungen, erreichte Punkte im MMST, wie folgt beschreiben:

402 VSEP-Potenziale erfüllten die oben genannten Kriterien. Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug 64 Jahre ($\pm 6,7$ Standardabweichung). Von den Probanden waren 175 weiblich (43,5%) und 227 männlich (56,5%). Der Anteil der Probanden (147) mit positiver Familienanamnese bezüglich Demenzerkrankungen betrug 36,6%. Ein auffälliges Screening-Ergebnis (weniger als 27 Punkten) im MMST erreichten 37 (9,2%) der Probanden.

3.2. Datenerhebung

Die Datenerhebungen fanden in drei Blöcken von je ca. 400 Probanden, im Zeitraum zwischen März 2011 und April 2012 statt. Die Probanden wurden sitzend, in einem EEG-Stuhl mit Arm-, Fuß-, und Nackenstütze untersucht. Die EEG-Elektroden wurden gemäß des international gebräuchlichen 10-20-Systems für EEG-Messungen (78) platziert. Die Kopfhaut über den Elektrodenpositionen C3, C4, Fz, F3, F4 wurde mit einer Peeling Paste für EEG (EVERY Abrasive Paste) präpariert, um den Widerstand zwischen Kopfhaut

und Elektrode auf unter 5 k Ω zu reduzieren. Die verwendeten Napfelektroden wurden mit leitfähiger Creme für EEG (Ten20® Conductive Elektrodenpaste Weaver und Company) an der Kopfhaut befestigt. Die VSEP wurden bipolar von den Elektrodenpositionen C3-F3, C4-F4, Fz-F3 und Fz-F4 mit dem Evidence EVI-4004evo EMG/EP Systems (Neuromed Sarl, Neurosoft Sud Médical, Le Barroux-Frankreich) abgeleitet und aufgezeichnet. Die Abtastfrequenz betrug 20 kHz mit einer Bandbreite von 0,1-1 kHz. Aus zeitlichen Gründen (in der TREND-Studie standen pro Messung 25 min zur Verfügung) wurde die Messung im Rahmen der TREND-Studie nur auf der rechten Seite der Probanden durchgeführt, da hier die stabilsten Ergebnisse erzielt wurden (8). Die Stimulationselektrode bestand aus zwei Bipolar-Elektroden-Drähten, die auf einer Seite einer ca. 1 cm² großen Kupferplatine mit Epoxidharzummantelung angelötet waren. Auf der Seite der Platine, die dem Ohr zugewandt war, wurden zwei feine, sehr flexible Kupferdrähte (ca. 10 cm lang, ca. 0,5 mm dick) befestigt. Die quadratische Kupferplatine wurde entsprechend an der rechten Wange justiert und mit einem Pflasterstreifen befestigt. Die Kathode und Anode der Ohrelektrode wurden im Abstand von ca. 5 mm auf der Haut der dem Gehörgang zugewandten Seite des Tragus mittels Grass-Elektroden-Paste (Grass EC2 Electrode Cream, Grass Instrument Division, Astro-Med. Inc., Warwick, U.S.A.) angebracht.

Die Stimulationsintensität betrug 8 mA. Die Messung wurde meist als nicht schmerzhaft empfunden. Ein Impuls dauerte 0,1 ms und das Interstimulusintervall betrug zwei Sekunden. Insgesamt wurde ein Intervall von 10ms erfasst. Es wurden 100 artefaktfreie Potenziale gemittelt. Artefaktkriterium war hierbei eine Spannungsdifferenz von ± 40 μ V zweier benachbarter Abtastpunkte. Bei Probanden, die muskulär im Kopf- und Nackenbereich sehr verspannt waren, wurde in Einzelfällen auf ein Artefaktkriterium von ± 100 μ V ausgewichen, um eine übermäßig lange Stimulationsdauer zu vermeiden und eine Messung trotzdem zu ermöglichen.

Für die Auswertung der Peak-Latenzen der VSEP, wurden die Roh-Daten aus dem Evidence 4004evo EMG/EP Systems (Neuromed Sarl, Neurosoft Sud

Médical, Le Barroux-Frankreich) exportiert, die Files als „.xml“-Datei mit Hilfe von Matlab © (The Math Works® Inc., Natick, USA) für das Programm Vision Analyzer 2 (Brain Products, München, Deutschland) in das entsprechende Format von „ASCII“-Dateien gebracht. Im Programm Vision-Analyzer-2 wurden daraus dann sogenannte History-Dateien generiert, die dann in der History-Vorlage des Vision-Analyzer-2-Programms noch wie folgt bearbeitet werden konnten. Zunächst wurde eine semiautomatische Peakdetektion durchgeführt. Die Peakdetektion diente nach Transformation der Daten der Erkennung und Kennzeichnung der Peaks (lokale Minima bzw. Maxima innerhalb einer Ableitung eines gemittelten EEGs) (Analyzer Manual Vision Analyzer 2 (Brain Products, München, Deutschland)). Semiautomatische Peakdetektion bedeutete, dass ein Cursor im gemittelten EEG-Kurvenausschnitt durch das Programm Vision Analyzer 2 (Brain Products, München, Deutschland) generiert wurde, an der Stelle, an der durch den Algorithmus der entsprechende Peak errechnet wurde. Dieser Cursor konnte ggf. noch manuell korrigiert werden. Es wurden für jedes Potenzial in jeder Ableitung drei Peaks festgelegt: erstes Positivum (P1), erstes Negativum (N1) und zweites Positivum (P2) (siehe Abbildung 3). Die Kriterien dafür waren für Peak P1 ein erstes Maximum der Potenzialkurve welches im zeitlichen Rahmen von 1ms bis 6ms auftrat (Zeitraum, in dem auch Akustisch-evozierte-Potenziale erwartet werden (7)). Für Peak N1 wurde ein erstes Minimum der Kurve in demselben zeitlichen Rahmen gefordert. Für Peak P2 wurde ein zweites Kurvenmaximum identifiziert. Diese wurden gegebenenfalls noch manuell angepasst. Die folgenden Abbildungen zeigen beispielhaft aus mehreren Datensätzen gemittelte Grand-Average-Potenziale der VSEP für die Ableitungen Fz-F4 und C4-F4.

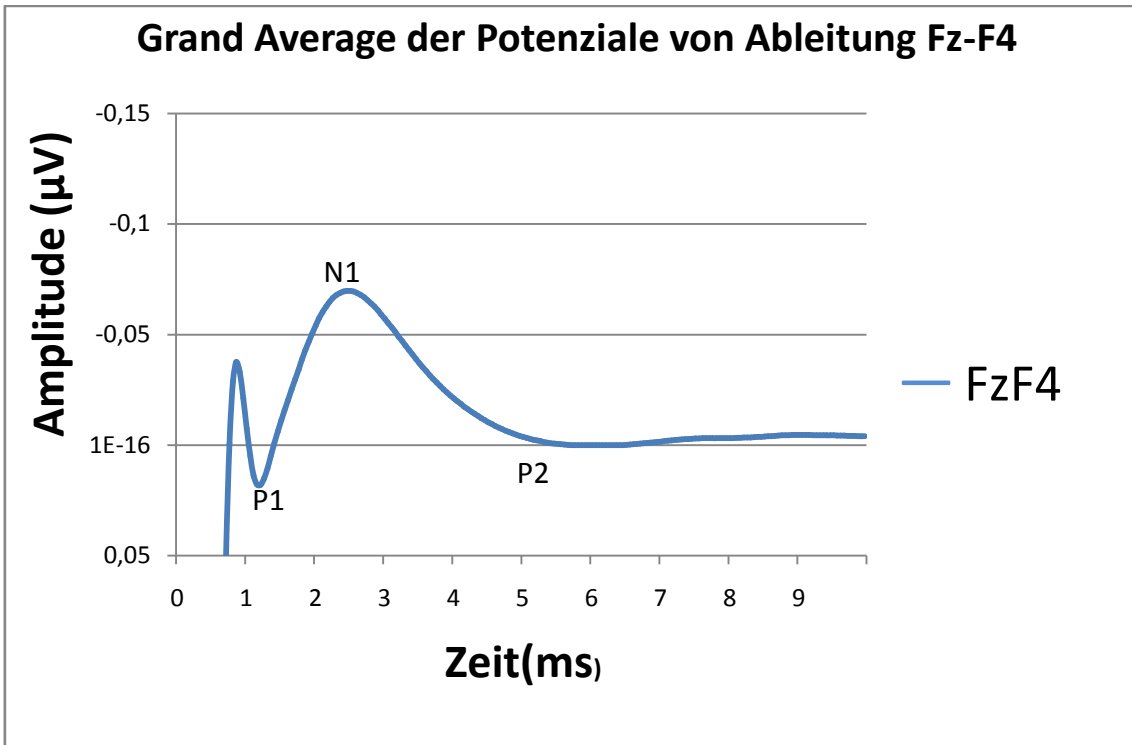


Abbildung 3: Grand Average von Ableitung Fz-F4

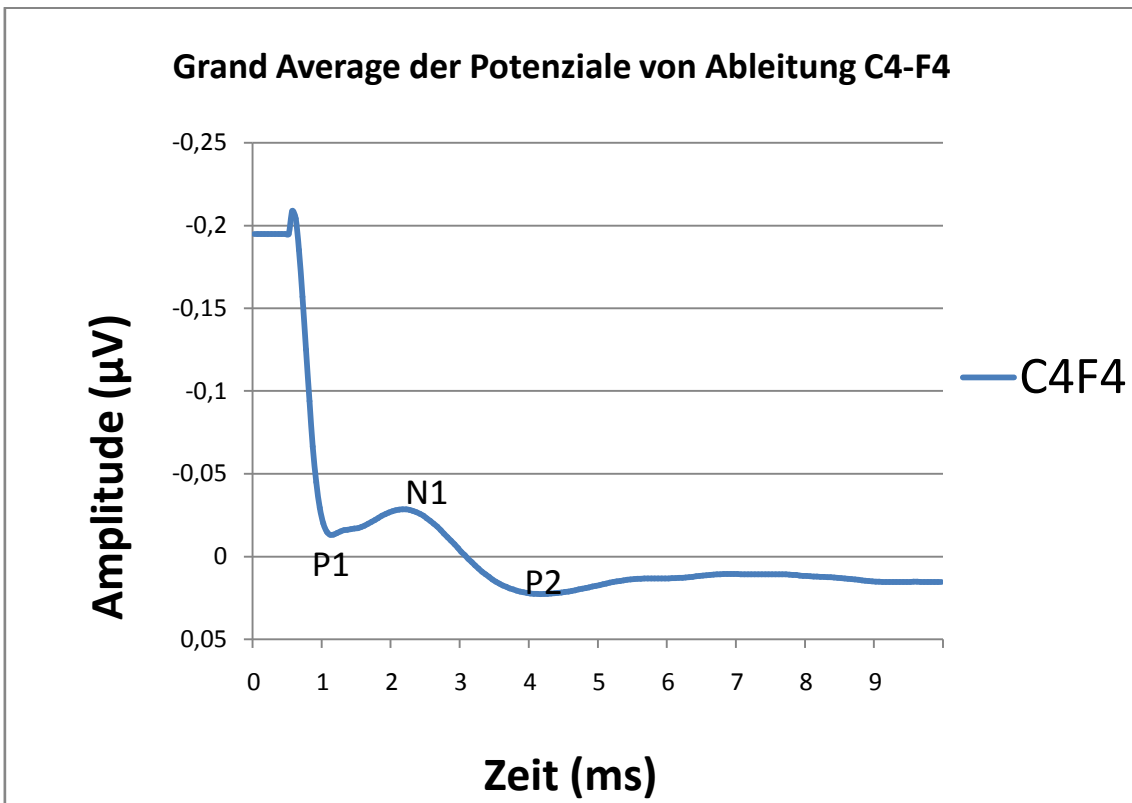


Abbildung 4: Grand Average von Ableitung C4-F4

3.3. Datenauswertung

Die Auswertungen der Untersuchungsergebnisse für die einzelnen Fragestellungen wurden jeweils für die zwei eingeschränkten Stichproben (wie oben beschrieben) durchgeführt, um den Faktor zu minimieren, dass Potenziale die nicht für hinreichend eindeutig bewertet wurden, die Ergebnisse beeinflussen könnten. Die Bewertung der Peaks (P1, N1, P2) erfolgte anhand von drei Kategorien: Eindeutigkeit, zeitliches Auftreten zwischen 1 und 6 ms und Amplitudenhöhe. Ein eindeutiges Potenzial (Note „1“) zeichnete sich durch das richtige zeitliche Auftreten und die richtige Amplitudenhöhe aus. Ein gutes Potenzial (Note „2“) bedeutete Abstriche im zeitlichen Auftreten der Peaks oder der Amplitudenhöhe, aber war insgesamt noch eindeutig zu erkennen. Als „uneindeutig“ (Note „3“) wurden Potenziale bezeichnet, die sich nicht eindeutig von der Hintergrundaktivität (Rauschen) der einzelnen EEG-Ableitungen abgrenzen ließen.

Abbildung 5 und Abbildung 6 zeigen die Häufigkeiten der einzelnen Potenzialbewertungen für die Ableitungen Fz-F4 und C4-F4. Es ist ersichtlich, dass sowohl für die Ableitung Fz-F4, als auch für die Ableitung C4-F4 die meisten Potenziale nach den oben genannten Kriterien als eindeutig und sehr gut bewertet werden konnten.

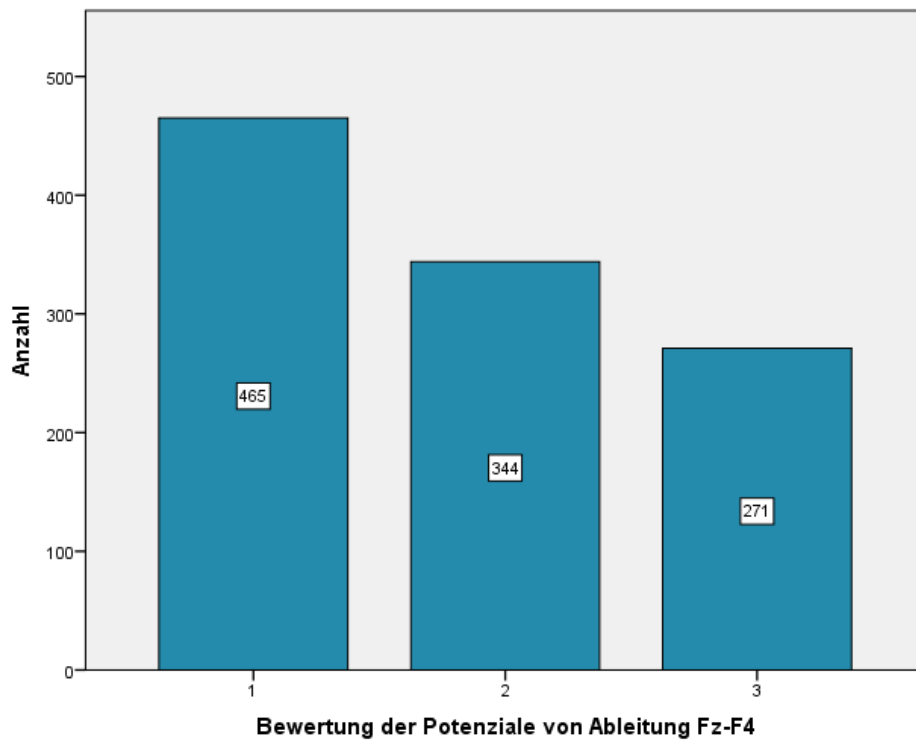


Abbildung 5: Bewertungen der Potenziale von Fz-F4

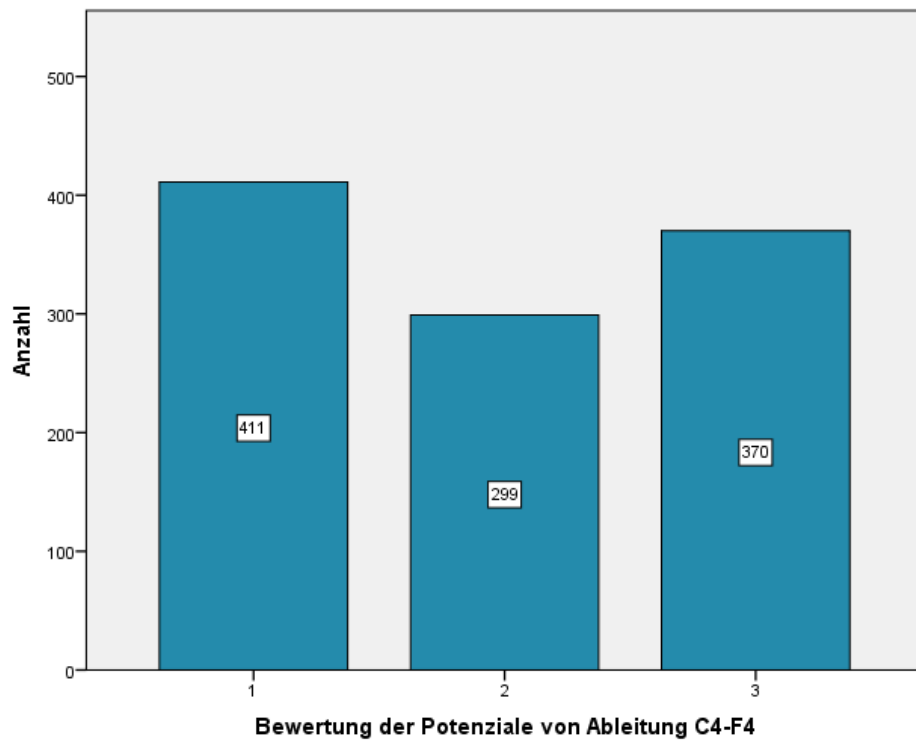


Abbildung 6: Bewertungen der Potenziale von C4-F4

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Statistik-Program IBM-SPSS Version 20 für Windows 7. Die Latenzen der drei Peaks (P1, N1, P2) (siehe [Abbildung 3](#) S.36, [Abbildung 4](#) S.36) der Ableitungen Fz-F4 und C4-F4 wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Die deskriptive Statistik der Daten erfolgte mittels oben genannter Statistik Software.

4. Ergebnisse der deskriptiven Statistik

Die Daten der rechten Hemisphäre sind nicht normalverteilt, wie der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung zeigt. Eine Normalverteilung wird für p-Werte $\geq 0,05$ angenommen. Die Ergebnisse sind in der folgenden [Tabelle 1](#) dargestellt:

[Tabelle 1](#): Testung auf Normalverteilung der Daten

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest						
Peak-Latenzen der Ableitungen (in ms)	Peak P1 Fz-F4	Peak N1 Fz-F4	Peak P2 Fz-F4	Peak P1 C4-F4	Peak N1 C4-F4	Peak P2 C4-F4
Anzahl	1080	1080	1080	1080	1080	1080
Mittelwert	1,526	2,697	4,152	1,775	2,739	4,021
SD	$\pm 0,729$	$\pm 0,798$	$\pm 1,152$	$\pm 0,914$	$\pm 1,083$	$\pm 1,270$
Z-Wert	9,235	3,559	1,494	5,661	4,684	2,583
p-Wert	0,000	0,000	0,023	0,000	0,000	0,000

[Abbildung 7](#) stellt die Verteilung der Latenzen von Peak P2 der Ableitung C4-F4 dar. Diese ist linkssteil und rechtsschief, da gilt: $\bar{x} > x_{med} > x_{mod}$ ((79) S.60). Dies bedeutet, dass die Verteilung der Daten asymmetrisch ist, und die Werte, die kleiner als der Mittelwert sind, häufiger vorkommen. Der Modus (häufigster Wert) befindet sich somit ebenfalls links vom Mittelwert. Rechts vom Mittelwert liegen weniger Werte. In [Abbildung 8](#) ist die Verteilung der Latenzen von Peak P2 der Ableitung Fz-F4 dargestellt. Aus beiden Abbildungen wird ersichtlich, dass die Daten nicht normalverteilt sind. Die Verteilung ist ebenfalls linkssteil. Die Histogramme der Häufigkeitsverteilung der anderen Peaks und anderen Ableitungen sind im Anhang dargestellt (siehe S.78).

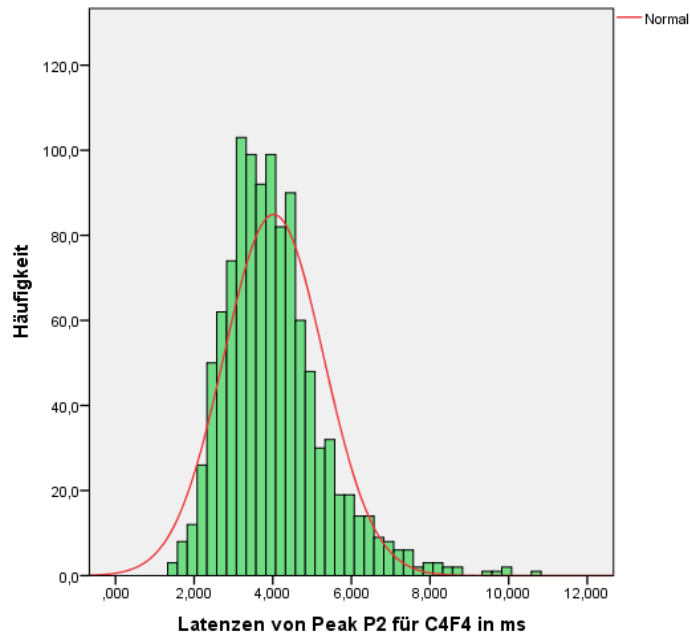


Abbildung 7: Latenzen von Peak P2 für C4-F4 in ms

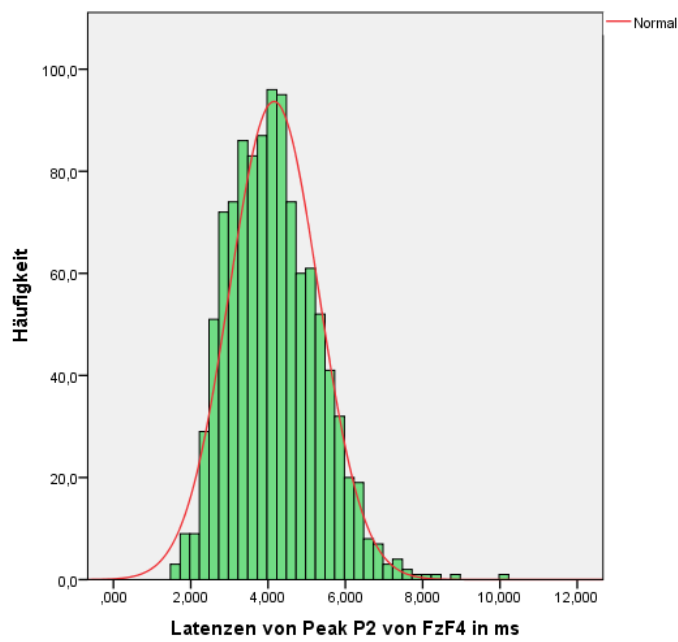


Abbildung 8: Latenzen von Peak P2 für Fz-F4 in ms

Die nachfolgenden Tabellen stellen die deskriptive Statistik der Ableitungen C4-F4 und Fz-F4 dar. Die Latenzen der drei Peaks P1, N1, P2 sind für beide Ableitungen ebenfalls nicht normalverteilt (Siehe [Tabelle 1](#)). Ein präziseres Abbild der Datenlage geben daher die Lagemaße Median und Perzentilen.

[Tabelle 2](#) zeigt die deskriptive Statistik der Daten für Ableitung C4-F4 der Gesamtstichprobe. Der Median (Mittelwert) x_{med} für das Auftreten von Peak P1 liegt bei 1,45 ms, (Minimum 0,8 ms, Maximum 7,9 ms). Für Peak N1 ergibt x_{med} einen Wert von 2,45 ms (Minimum 1,15, Maximum 8,35 ms) und für Peak P2 liegt x_{med} bei 3,15 ms (Minimum 1,45, Maximum 10,7 ms). Der Modus (häufigster Wert oder Gipfel der Verteilung) liegt für alle drei Peaks links des Mittelwertes. Auch hier ist ersichtlich, dass die Daten keiner Normalverteilung folgen, sondern die meisten Werte noch links des Mittelwertes liegen.

[Tabelle 2: Deskriptive Statistik der Ableitung C4-F4 für die Gesamtstichprobe](#)

Abltg. C4-F4	Anzahl N	Median [ms]	Modus [ms]	Minimum [ms]	Maximum [ms]	Perzentilen [ms]		
						25	50	75
Peak P1	1080	1,45	1,10	0,80	7,90	1,10	1,45	2,15
Peak N1	1080	2,45	2,00	1,15	8,35	2,05	2,45	3,16
Peak P2	1080	3,85	3,45	1,45	10,70	3,15	3,85	4,61

Wie schon für Ableitung C4-F4 der Gesamtstichprobe zeigt sich, dass die meisten Werte auch für Ableitung Fz-F4 links des Mittelwertes liegen. Somit stellt sich auch hier die Verteilung der Latenzen für jeden der drei Peaks nicht symmetrisch, sondern linkssteil (s.o.) dar.

Die nachfolgende [Tabelle 3](#) zeigt die deskriptive Datenlage für Ableitung Fz-F4 der Gesamtstichprobe. Der Median für Peak P1 liegt bei 1,2 ms, Range 0,6 – 6,25 ms. Der Median für Peak N1 ist 2,55 ms Range 1,2 – 7,75 ms. Für Peak P2 ergibt der Median einen Wert von 4,05 ms bei einer Datenspanne von 1,6 – 10 ms. Insgesamt sind alle drei Peaks im geforderten zeitlichen Rahmen zwischen 1 und 6 ms.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik der Ableitung Fz-F4 der Gesamtstichprobe

Abltg. Fz-F4	Anzahl N	Median [ms]	Modus [ms]	Minimum [ms]	Maximum [ms]	Perzentilen [ms]		
						25	50	75
Peak P1	1080	1,20	1,15	0,60	6,25	1,10	1,20	1,65
Peak N1	1080	2,55	2,35	1,20	7,75	2,15	2,55	3,05
Peak P2	1080	4,05	4,45	1,60	10,0	3,30	4,05	4,85

Im Gegensatz zu den in Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellten Verteilungen der Peak-Latenzen, zeigt sich für die nach Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe für Peak P2 eine asymmetrische rechtssteile Verteilung. Der Modus (häufigster Wert) von Peak P2 liegt rechts des Mittelwerts. Insgesamt ist die Streubreite von Peak P2 in der nach Fz-F4 eingeschränkten Stichprobe mit minimal Werten von 2,05 ms und Maximalwerten um 7,1 ms geringer als in der Gesamtstichprobe (Vergleiche Tabelle 3). In Tabelle 4 sind die Daten der Peak-Latenzen der für Fz-F4 eingeschränkten Stichprobe dargestellt. Der Median für Peak P1 liegt bei 1,15 ms, für Peak N1 beträgt der Median 2,45 ms und für Peak P2 4,20 ms.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Ableitung Fz-F4, für die nach Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe

Abltg. Fz-F4	Anzahl N	Median [ms]	Modus [ms]	Minimum [ms]	Maximum [ms]	Perzentilen [ms]		
						25	50	75
Peak P1	453	1,15	1,15	1,00	3,65	1,10	1,15	1,20
Peak N1	453	2,45	2,35	1,40	5,00	2,15	2,45	2,80
Peak P2	453	4,20	4,45	2,05	7,10	3,55	4,20	5,00

Die Daten, die die Verteilung der Messdaten, der nach C4-F4 eingeschränkten Stichprobe beschreiben, sind in Tabelle 5 dargestellt. Der Mittelwert der Latenzen für Peak P1 beträgt 1,20 ms, für Peak N1 2,35 ms, für Peak P2 3,93 ms. Die häufigsten Werte liegen für alle drei Peaks erneut links des Mittelwertes. Die Verteilung der Werte ist somit ebenfalls asymmetrisch, linkssteil und rechtsschief (s.o.). Es zeigt sich, dass auch in der nach C4-F4 eingeschränkten Stichprobe die VSEP-Latenzen für alle drei Peaks keiner

Normalverteilungskurve folgen, sondern die Häufigsten Werte (Modi) im vorderen Bereich, links der rechnerischen Mittelwerte (Mediane) liegen.

Tabelle 5: Deskriptive Datendarstellung der Ableitung C4-F4, der nach C4-F4 eingeschränkten Stichprobe

Abltg. C4-F4	Anzahl N	Median [ms]	Modus [-]	Minimum [ms]	Maximum [ms]	Perzentilen [ms]		
						25	50	75
Peak P1	402	1,20	1,10	1,00	3,15	1,10	1,20	1,55
Peak N1	402	2,35	2,00 ^c	1,25 ^c	5,60 ^c	2,10	2,35	2,71
Peak P2	402	3,93	3,85 ^a	1,90	8,15	3,35	3,93	4,50

5. Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen

Um einen Einfluss der nicht eindeutigen Potenziale auf die Ergebnisse auszuschließen, erfolgte die statistische Auswertung nur für die eingeschränkten Stichproben. Für die zwei Substichproben wurden jeweils drei Tests gerechnet (drei verschiedenen Peaks: P1, N1 und P2), entsprechend wurde nach Bonferroni-Korrektur (79) (S.428) ein Alpha-Fehlerniveau von $\alpha=0,016$ angenommen und somit folglich p-Werte $\leq \alpha$ für die folgenden Auswertungen als signifikant angesehen.

5.1. Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden und den VSEP-Latenzen

Es wurde untersucht, ob sich die vier Altersgruppen (Gruppe 1: 50-59 Jahre; Gruppe 2: 60-69 Jahre; Gruppe 3: 70-79 Jahre; Gruppe 4: 80 Jahre und älter) hinsichtlich der VSEP-Latenzen für die Ableitungen C4-F4 und Fz-F4 in den Latenzen der drei Peaks (P1, N1, P2) signifikant unterscheiden.

Da wie oben beschrieben, keine Normalverteilung angenommen werden konnte, erfolgte die Auswertung anhand des Kruskal-Wallis-Tests, eines nichtparametrischen Tests für mehrere unabhängige Stichproben. Der

Unterschied zwischen den Gruppen wurde für $p \leq 0,016$ angenommen. Die einzelnen Altersgruppen waren hinsichtlich ihrer Probandenanzahl nicht gleichmäßig verteilt.

5.1.1. Nach Ableitung C4-F4 eingeschränkte Stichprobe

Die statistische Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test für mehrere unabhängige Stichproben ergab für die nach C4-F4 eingeschränkte Stichprobe, keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Altersgruppen. Ein Vergleich der Mittelwerte der vier Altersgruppen ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 6: Kruskal-Wallis-Test: Altersgruppen und VSEP-Latenzen (eingeschränkt n. C4-F4)

Kruskal-Wallis-Test: Überprüfung der Altershypothese (nach C4-F4 eingeschränkten Stichprobe)

Peak-Latenzen	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	p-Wert	Bewertung
C4-F4 Peak P1	2,490	3	0,477	Nicht signifikant
C4-F4 Peak N1	4,993	3	0,172	Nicht signifikant
C4-F4 Peak P2	3,028	3	0,387	Nicht signifikant

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppierungs-Variable: Altersgruppen

Tabelle 7: Mittelwertvergleiche (nach C4-F4 eingeschränkte Stichprobe)

Vergleich der Mittelwerte der Peak Latenzen der nach C4-F4 eingeschränkten Stichprobe für die vier Altersgruppen (Peak-Latenzen in ms)				
Altersgruppen in Jahren		Peak P1	Peak N1	Peak P2
50-59 (N=114)	Mittelwert	1,423	2,566	4,085
	Standardabweichung	±0,432	±0,610	±0,864
60-69 (N=197)	Mittelwert	1,361	2,445	4,000
	Standardabweichung	±0,424	±0,624	±0,949
70-79 (N=86)	Mittelwert	1,391	2,410	3,842
	Standardabweichung	±0,450	±0,598	±0,903
80+ (N=5)	Mittelwert	1,350	2,330	3,910
	Standardabweichung	±0,452	±0,305	±0,577
Insgesamt (N=402)	Mittelwert	1,385	2,471	3,989
	Standardabweichung	±0,432	±0,613	±0,913

5.1.2. Nach Ableitung Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe

Auch für die VSEP-Latenzen der nach Fz-F4 eingeschränkten Stichprobe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Altersgruppen, wie die folgenden Tabellen 8 und 9 zeigen.

Table 8: Kruskal-Wallis-Test: Altersgruppen und VSEP-Latenzen (eingeschränkt n. Fz-F4)

Peak-Latenzen	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	p-Wert	Bewertung
Fz-F4 Peak P1	5,749	3	0,124	Nicht signifikant
Fz-F4 Peak N1	2,189	3	0,534	Nicht signifikant
Fz-F4 Peak P2	1,924	3	0,588	Nicht signifikant

Table 9: Vergleich der Mittelwerte der vier Altersgruppen

Vergleich der Mittelwerte der Peak Latenzen der nach Fz-F4 eingeschränkten Stichprobe für die vier Altersgruppen (Peak-Latenzen in ms)				
Altersgruppen in Jahren		Peak P1	Peak N1	Peak P2
50-59 (N=129)	Mittelwert	1,603	2,642	4,025
	Standardabweichung	±0,592	±0,871	±1,102
60-69 (N=219)	Mittelwert	1,660	2,654	4,007
	Standardabweichung	±0,926	±1,077	±1,261
70-79 (N=102)	Mittelwert	1,538	2,469	3,730
	Standardabweichung	±0,684	±0,826	±0,978
80+ (N=3)	Mittelwert	2,116	2,716	3,283
	Standardabweichung	±0,873	±1,274	±1,484
Insgesamt (N=453)	Mittelwert	1,620	2,609	3,945
	Standardabweichung	±0,790	±0,970	±1,163

5.2. Einflussgröße Geschlecht auf die Latenzen der VSEP

Die Überprüfung der Hypothese des Geschlechterunterschiedes bezüglich der VSEP-Latenzen, erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test, eines statistischen Tests für Zwei-Gruppen-Vergleiche unabhängiger Stichproben bei nicht normalverteilten Daten. Die Ungleiche Verteilung der Geschlechterverhältnisse in den einzelnen Altersgruppen ist zufällig und wurde nicht selektiv verändert.

5.2.1. Nach Ableitung C4-F4 eingeschränkte Stichprobe

Für die nach C4-F4 eingeschränkte Stichprobe ergaben sich für die Frage nach einem Geschlechterunterschied der VSEP-Latenzen keine signifikanten Ergebnisse (Siehe Tabelle 10 und Tabelle 11). Allerdings zeigte sich eine Tendenz der Daten dahingehend, dass alle drei Peak-Latenzen der Frauen im Mittelwert zeitlich früher auftraten, als bei den Männern.

Tabelle 10: Mann-Whitney-U-Test: VSEP-Latenzen und Geschlecht (n. C4-F4 eingeschränkt)

Ableitung C4-F4	Mann-Whitney U-Test	Z-Wert	p-Wert	Bewertung
Peak P1	18472,0	-1,209	0,227	Nicht signifikant
Peak N1	17711,0	-1,864	0,062	Nicht signifikant
Peak P2	17471,5	-2,071	0,038	Nicht signifikant

Tabelle 11: Mittelwertvergleiche der Latenzen der Geschlechter

Vergleich der Mittelwerte der Geschlechter (nach C4-F4 eingeschränkte Stichprobe)				
Peak Latenzen in ms		Peak P1	Peak N1	Peak P2
Männlich (N=227)	Mittelwert	1,397	2,503	4,066
	Standardabweichung	±0,425	±0,581	±0,897
Weiblich (N=175)	Mittelwert	1,369	2,429	3,890
	Standardabweichung	±0,441	±0,651	±0,927
Insgesamt (N=402)	Mittelwert	1,385	2,471	3,989
	Standardabweichung	±0,432	±0,613	±0,913

5.2.2. Nach Ableitung Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe

Die Datenauswertung der nach Fz-F4 eingeschränkten Stichprobe ergab signifikante Ergebnisse für die Peaks N1 ($Z = -2,848$; $p = 0,004$) und P2 ($Z = -2,987$; $p = 0,003$) der Ableitung Fz-F4. Der Mittelwert der Peak-Latenzen von Peak N1 lag bei den Frauen bei 2,59 ms, und trat somit früher auf, als bei den Männern mit 2,63 ms (Siehe Tabelle 13). Dieser Unterschied war nach dem Mann-Whitney-U-Test auf dem Niveau für $p \leq 0,016$ signifikant. Für Peak P2 zeigten sich ebenfalls kürzere Peak-Latenzen bei den Frauen (der Median der Frauen lag bei rund 3,83 ms gegenüber dem der Männer bei rund 4,05 ms) (Siehe Tabelle 13). Die beiden Geschlechtergruppen (männliche Probanden und weibliche Probanden) unterschieden sich signifikant ($p \leq 0,016$) auch nach Bonferroni-Korrektur. Die Unterschiede waren jedoch nur für die nach Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe signifikant. (Siehe nachfolgende Tabelle 12 und Tabelle 13). Der Trend zu kürzeren Latenzen bei den weiblichen Probanden zeigte sich auch für die C4-F4 eingeschränkte Stichprobe, allerdings waren die Unterschiede hier nicht auf dem geforderten $p \leq 0,016$ -Niveau signifikant (Siehe Tabelle 10).

Tabelle 12: Mann-Whitney-U-Test: VSEP-Latenzen und Geschlecht (n. Fz-F4 eingeschränkt)

Ableitung Fz-F4	Mann-Whitney U-Test	Z-Wert	p-Wert	Bewertung
Peak P1	23937,0	-1,205	0,228	Nicht signifikant
Peak N1	21625,0	-2,848	0,004	Signifikant
Peak P2	21429,0	-2,987	0,003	Signifikant

Tabelle 13: Vergleich der Mittelwerte der Latenzen der Geschlechter

Vergleich der Mittelwerte der Geschlechter der nach Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe (Latenzen in ms)				
Peak Latenzen in ms		Peak P1	Peak N1	Peak P2
Männlich (N=238)	Mittelwert	1,626	2,628	4,048
	Standardabweichung	±0,812	±0,986	±1,159
Weiblich (N=215)	Mittelwert	1,613	2,589	3,831
	Standardabweichung	±0,768	±0,953	±1,158
Insgesamt (N=453)	Mittelwert	1,620	2,609	3,945
	Standardabweichung	±0,790	±0,970	±1,163

5.3. VSEP-Latenzen der beiden MMST-Gruppen

5.3.1. Ergebnisse der nach C4-F4 eingeschränkte Stichprobe

Um zu überprüfen, ob ein Vergleich der VSEP-Latenzen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Probandengruppen mit auffälligen Ergebnissen im MMST-Screening (≤ 26 Punkte) im Vergleich zu Probanden mit unauffälligen Screening-Ergebnissen (27 bis 30 Punkte) zeigte, wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Auswertung der nach C4-F4 eingeschränkten Stichprobe ergab keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich eines Latenzunterschiedes der VSEP im Vergleich der beiden MMST-Gruppen (bis 26 Punkte (auffälliges Screening), 27 bis 30 Punkten (unauffälliges

Screening)) (Siehe Tabelle 14). In Tabelle 15 sind die Mittelwerte der Peak-Latenzen für die beiden MMST-Gruppen dargestellt.

Tabelle 14: Mann-Whitney-U-Test: MMST Gruppen und VSEP-Latenzen (n. C4-F4 eingeschränkt)

Ableitung C4-F4	Mann-Whitney U-Test	Z-Wert	p-Wert	Bewertung
Peak P1	56,5	-0,772	0,440	Nicht signifikant
Peak N1	28,0	-1,713	0,087	Nicht Signifikant
Peak P2	34,5	-1,439	0,150	Nicht Signifikant

Tabelle 15: Mittelwertvergleiche der MMST-Gruppen (C4-F4 eingeschränkt)

Vergleich der Mittelwerte der MMST-Gruppen der nach C4-F4 eingeschränkte Stichprobe (Latenzen in ms)

Punkte im MMST		Peak P1	Peak N1	Peak P2
0-26 (N=34)	Mittelwert	1,410	2,482	4,041
	Standardabweichung	±0,457	±0,716	±1,026
27-30 (N=365)	Mittelwert	1,382	2,469	3,984
	Standardabweichung	±0,429	±0,603	±0,903
Insgesamt (N=402)	Mittelwert	1,385	2,471	3,989
	Standardabweichung	±0,432	±0,613	±0,913±

5.3.2. Ergebnisdarstellung der nach Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe

Auch für die nach Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der VSEP-Latenzen der beiden MMST-Gruppen (MMST einschließlich 26 Punkte und 27 – 30 Punkte) (alle p-Werte > 0,016) (Siehe Tabelle 16). Einen Überblick über die Mittelwerte der Peak-Latenzen für die MMST-Gruppen gibt Tabelle 17.

Tabelle 16: Mann-Whitney-U-Test: MMST Gruppen und VSEP-Latenzen (n. Fz-F4 eingeschränkt)

Ableitung Fz-F4	Mann-Whitney U-Test	Z-Wert	p-Wert	Bewertung
Peak P1	93,0	-0,230	0,818	Nicht signifikant
Peak N1	90,5	-0,253	0,800	Nicht Signifikant
Peak P2	87,5	-0,354	0,724	Nicht Signifikant

Tabelle 17: Mittelwertvergleiche der MMST-gruppen (Fz-F4 eingeschränkt) (Latenzen in ms)

Punkte im MMST		Peak P1	Peak N1	Peak P2
0-26 (N=38)	Mittelwert	1,514	2,546	3,897
	Standardabweichung	±0,534	±0,896	±1,154
27-30 (N=415)	Mittelwert	1,629	2,615	3,950
	Standardabweichung	±0,810	±0,977	±1,165
Insgesamt (N=453)	Mittelwert	1,620	2,609	3,945
	Standardabweichung	±0,790	±0,970	±1,163

5.4. Positive Familienanamnese für Demenzen und VSEP-Latenzen

Die Familienanamnese berücksichtigte zum Zwecke der Ersteinschätzung nur Positiv-oder Negativauswahl der Familienanamnese, und keine Subkategorien der Familienanamnese, wie Anzahl der Betroffenen, Alter der Betroffenen, Sterbealter usw.

5.4.1. Ergebnisdarstellung der nach C4-F4 eingeschränkte Stichprobe

Die VSEP-Latenzen der nach Ableitung C4-F4 eingeschränkten Stichprobe, ergaben keine signifikanten Unterschiede für die beiden Gruppen hinsichtlich der positiven Familienanamnese für Demenzerkrankungen. Die Daten sind in Tabelle 18 dargestellt (alle p-Werte >0,016). Tabelle 19 zeigt einen Vergleich der Mittelwerte der Probanden mit und ohne positive Familienanamnese für

Demenz-Erkrankungen. Die Peak-Latenzen der VSEP der Probanden mit negativer Familienanamnese für Demenzen waren tendenziell kürzer und lagen unter $p < 0,05$, was aber aufgrund der Bonferroni-Korrektur keine Signifikanz bedeutete.

Tabelle 18: Mann-Whitney-U-Test: Familienanamnese Demenz und VSEP-Latenzen (nach C4-F4 eingeschränkte Stichprobe)

Ableitung C4-F4	Mann-Whitney U-Test	Z-Wert	p-Wert	Bewertung
Peak P1	16570,5	-1,944	,052	Nicht signifikant
Peak N1	16314,0	-2,166	,030	Nicht signifikant
Peak P2	16360,5	-2,123	,034	Nicht signifikant

Tabelle 19: Mittelwertvergleiche der Peak-Latenzen und der Variable „Familienanamnese Demenz“ (nach C4-F4 eingeschränkt)

Familienanamnese Demenz		Peak P1	Peak N1	Peak P2
Negativ (N=255)	Mittelwert	1,349	2,409	3,913
	Standardabweichung	±0,391	±0,546	±0,869
Positiv (N=147)	Mittelwert	1,447	2,578	4,121
	Standardabweichung	±0,489	±0,703	±0,974
Insgesamt (N=402)	Mittelwert	1,385	2,471	3,989
	Standardabweichung	±0,432	±0,613	±0,913

5.4.2. Ergebnisdarstellung der nach Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe

Auch für die nach Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe ergaben sich hinsichtlich der Gruppierungsvariable „Familienanamnese bezüglich Demenzerkrankungen“ keine signifikanten Unterschiede der VSEP-Latenzen (Siehe Tabelle 20). Ein Vergleich der Mittelwerte ist in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 20: Mann-Whitney-U-Test: Familienanamnese Demenz und VSEP-Latenzen (n. Fz-F4 eingeschränkt)

Ableitung Fz-F4	Mann-Whitney U-Test	Z-Wert	p-Wert	Bewertung
Peak P1	23665,5	-,205	,838	Nicht signifikant
Peak N1	22940,0	-,520	,603	Nicht signifikant
Peak P2	22988,0	-,484	,628	Nicht signifikant

Tabelle 21: Mittelwertvergleiche der Peak-Latenzen und der Variable „Familienanamnese Demenz“ (nach Fz-F4 eingeschränkt) (Latenzen in ms)

Familienanamnese Demenz		Peak P1	Peak N1	Peak P2
Negativ (N=290)	Mittelwert	1,575	2,585	3,925
	Standardabweichung	±0,638	±0,867	±1,060
Positiv (N=163)	Mittelwert	1,700	2,653	3,982
	Standardabweichung	±1,003	±1,131	±1,328
Insgesamt (N=453)	Mittelwert	1,620	2,609	3,945
	Standardabweichung	±0,790	±0,970	±1,163

6. Diskussion

Die VSEP (7) stellen eine relativ neue Untersuchungsmethode zur Überprüfung der Nervenleitfunktion des N. vagus dar. Die Methode erscheint in mehreren Studien potenziell geeignet zur Diagnostik und eventuell Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen (7-9, 11, 71-73). Da in den bisherigen Untersuchungen zu den VSEP eher an kleineren Probandenzahlen getestet wurde, war es ein Ziel dieser Studie, die Methode der VSEP erstmals an einer großen Zahl von Probanden anzuwenden, um generell Daten über die VSEP zu erhalten, und diese bezüglich allgemeiner und demografischer Aspekte zu untersuchen. Aufgrund der Größe der Probandenzahl und zur Gewinnung erster Erkenntnisse wurde die Einteilung in orientierende Untergruppen vorgenommen. Die weitere Subkategorisierung der einzelnen Untergruppen wurde in dieser ersten Untersuchung bewusst nicht durchgeführt. Der Fokus dieser Untersuchung liegt in der Gewinnung erster orientierender Erkenntnisse über die VSEP, die dann in Folgestudien genauer untersucht werden sollen.

Unter anderem sollte der Frage nach einem möglichen Alterseffekt der VSEP-Latenzen nachgegangen werden. Ein weiterer Aspekt der betrachtet werden sollte, war die Frage nach einem Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der VSEP-Latenzen. Diese beiden allgemeinen Untersuchungen könnten für eine eventuelle spätere klinische Anwendung der VSEP relevant sein. Hinsichtlich der Eignung der VSEP zur Früherkennung von Neurodegeneration wurde untersucht, ob es Unterschiede der VSEP-Latenzen bei Probanden mit unauffälligen Ergebnissen im Demenz-Screeningtest MMST (27–30 Punkte) im Vergleich zu Probanden mit auffälligem Ergebnis (26 oder weniger Punkte) gibt. Da eine genetische Ursache für die Entwicklung der Alzheimer-Demenz angenommen wird (28), wurde außerdem untersucht, ob Probanden mit positiver Familienanamnese bezüglich Demenzerkrankungen signifikante Unterschiede hinsichtlich der VSEP-Latenzen zeigen.

In dieser Untersuchung konnten im Rahmen der TREND Studie 1080 VSEP aufgezeichnet und ausgewertet werden. Dies entspricht auch der größten

bisher untersuchten Anzahl an Probanden aller bisher zu VSEP durchgeführten Studien (7-11, 71-74). Nach Kriterien, die auf S. 37 beschrieben wurden, erfolgte die Datenauswertungen für zwei Stichproben, in denen für die Ableitungen C4-F4 und Fz-F4 nur qualitativ sehr hochwertige Potenziale eingeschlossen wurden. Die zentralen Fragestellungen dieser Dissertation hatten es zum Ziel, die Methode der VSEP auf allgemeine Aspekte, wie Alter, Geschlecht, der Leistung in einem häufig verwendeten Screening-Test für Demenzerkrankungen (MMST), sowie auf die Familienanamnese bezüglich Demenzerkrankungen zu untersuchen. Es war das gesetzte Ziel dieser Untersuchung neue orientierende Erkenntnisse über die VSEP zu gewinnen, und so ggf. Anstöße für weitere Untersuchungen zu geben. Die Ergebnisse werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Für die Fragestellung, ob es einen Alterseffekt der VSEP-Latenzen zwischen den vier Altersgruppen gibt (Gruppe 1 50-59 Jahre; Gruppe 2 60-69 Jahre; Gruppe 3 70-79 Jahre; Gruppe 4 über 80 Jahre), ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, somit ist kein Einfluss des Alters auf die VSEP-Latenzen in diesem Altersbereich zwischen 50 und 80 Jahren anzunehmen. Ein Vergleich der Mittelwerte zeigte keine Verlängerung der Latenzen mit zunehmendem Alter. Die bisher angenommene Homogenität der VSEP-Latenzen unter den Geschlechtern (7, 71), konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. In der nach Fz-F4 eingeschränkten Stichprobe zeigte sich ein signifikanter Latenzunterschied zwischen den Geschlechtern für die Peak-Latenzen von Peak N1 und P2. Dabei traten die Potenziale der Frauen im Mittel früher auf, als die der Männer. Dieser Trend ließ sich auch für die nach C4-F4 eingeschränkte Stichprobe erkennen, allerdings waren hier die Unterschiede nicht signifikant auf dem nach Bonferroni-Korrektur festgelegten α -Fehlerniveau von 0,016.

Da es sich beim MMST um ein, im klinischen Alltag häufig angewandtes Screening-Instrument für Demenz-Erkrankungen handelt, wurde im Rahmen dieser Studie untersucht, ob sich Unterschiede in den VSEP-Latenzen der Probandengruppen mit auffälligen Screening-Ergebnissen gegenüber

unauffälligen MMST-Ergebnissen zeigen ließen. Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse ergaben keine signifikanten Unterschiede der VSEP-Latenzen von Probanden mit einem auffälligen Screening-Testergebnis für Demenzen (MMST \leq 26 Punkte) im Vergleich zu Probanden mit unauffälligen Testergebnissen (MMST 27–30 Punkte). Außerdem wurde ein möglicher Effekt einer positiven Familienanamnese für Demenzerkrankungen auf die VSEP-Latenzen untersucht. Hierbei zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede der VSEP-Latenzen im Vergleich zu Probanden mit negativer Familienanamnese. Im Folgenden werden die Ergebnisse ausführlicher diskutiert.

6.1. Zusammenhang zwischen Alter und VSEP-Latenzen

Es wurde in dieser Studie untersucht, ob sich die vier Altersgruppen (50-59 Jahre; 60-69 Jahre; 70-79 Jahre; 80 Jahre und älter) hinsichtlich der VSEP-Latenzen für die Ableitung C4-F4 und Fz-F4 in den Latenzen der drei Peaks (P1, N1, P2) signifikant unterscheiden. Hierbei sollte der Frage nach einem Alterseffekt auf die VSEP-Latenzen nachgegangen werden. Dazu wurde für jede der beiden Stichproben einzeln getestet. Es ergaben sich hierbei keine signifikanten Unterschiede der Altersgruppen gemessen an den VSEP-Latenzen, weder für die nach Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe, noch für die nach C4-F4 eingeschränkte Stichprobe. Die Verteilung der Probanden auf die einzelnen Altersgruppen war aufgrund einer zufälligen Probandenauswahl ohne Gruppenmatching unausgeglichen. Dieser Punkt lässt sich durchaus kritisieren und sollte in Folgeuntersuchungen an kleineren Probandengruppen ausgeglichen werden. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Fallgatter et al., (2005) (71) bei denen signifikant längere VSEP-Latenzen bei „älteren“ (Alter 50-59 Jahre), gesunden Probanden im Vergleich zu „jüngeren“ (20 bis 40 Jahre) gezeigt werden konnten, waren die Unterschiede der verschiedenen Alterskohorten (50-59 Jahre, 60-69 Jahre, 70-79 Jahre, 80 Jahre und älter) in dieser Studie für keine der Substichproben signifikant. Eine mögliche Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnte sein, dass die „jüngeren“ Probanden bei Fallgatter et al., (2005) durchschnittlich $27,7 \pm 5,9$ Jahre alt

waren (Altersspanne zwischen 20 und 40 Jahren), wohingegen die „jüngeren“ Probanden, die im Rahmen der TREND-Studie untersucht wurden zwischen 50 und 59 Jahre alt waren. Die „älteren“ Probanden der Untersuchung von Fallgatter et al., (2005) waren durchschnittlich $61,5 \pm 6,2$ Jahre alt (Altersspanne von 51-73 Jahre). Im Vergleich dazu waren die „älteren“ Teilnehmer dieser Untersuchung in Altersgruppe 3 und 4 zwischen 70 und 84 Jahre alt. Eine direkte Vergleichbarkeit dieser beiden Untersuchungen ist also nicht möglich. Es wäre außerdem denkbar, dass die Zusammensetzung unserer Probandenstichprobe vor allem in der jüngeren Altersgruppe einen höheren Anteil derer aufwies, die aus persönlichem Interesse an der TREND-Studie teilgenommen hatten, bei denen zumindest teilweise eine Sensibilisierung mit dem Thema Neurodegeneration in irgendeiner Form stattgefunden haben könnte. Gemeint ist hierbei ein subjektives Empfinden einer kognitiven Einschränkung oder eine familiäre Sensibilisierung durch an Demenz erkrankte Familienangehörige. Diese mögliche Vorselektion der jüngeren Teilnehmer könnte ein unterschiedlich hohes Risiko für Demenzerkrankungen in den verschiedenen Altersgruppen der Probanden bedingen. Einer ähnliche Fragestellung wurde durch Frau Dr. Dipl. Psychologin Katja Hagen im Rahmen der TREND-Studie nachgegangen, und zwar ob sich Probanden mit subjektiver Gedächtniseinschränkung (Subjective memory impairment) bezüglich Alter- und Geschlechterverteilung, sowie bezüglich der Anzahl an Bildungsjahren gegenüber den anderen Probanden signifikant unterscheiden. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied derjenigen Probanden mit subjektivem Empfinden einer Gedächtnisminderung (SMI) im Hinblick auf die Altersverteilung. Es gilt außerdem zu bedenken, dass die älteren Probanden möglicherweise überdurchschnittlich leistungsstark waren, gemessen an der Tatsache, dass Sie freiwillig und unter nicht ganz geringem Aufwand an der dreieinhalb stündigen Testung teilgenommen haben. Andererseits könnte das Ergebnis auch so interpretiert werden, dass es schon einen Alterseffekt bezüglich der VSEP-Latenzen gibt, dass dieser jedoch in der Kohorte ab 50 Jahren an Bedeutung verliert, also die Latenzunterschiede nicht mehr so deutlich hervortreten, wie beim Vergleich einer sehr viel jüngeren

Probandengruppe. Dieses Ergebnis für die Probandenkohorte ab 50 Jahren wäre hinsichtlich der Suche nach einem Testverfahren zur Risikoerkennung neurodegenerativer Erkrankungen als positiv zu bewerten, wenn davon ausgegangen wird, dass eine Risikofrüherkennung für neurodegenerative Erkrankungen vor dem Erreichen des 50. Lebensjahres nur in Ausnahmefällen sinnvoll ist. Es sollte berücksichtigt werden, dass die VSEP-Latenzen dieser Studie für alle Ableitungen nicht normalverteilt waren, anders als in bisherigen Studien (71). Außerdem sind die Ergebnisse der Untersuchung von Fallgatter et al., (2005) nur unter Vorbehalt mit den Ergebnissen dieser Studie zu vergleichen, da nicht genau dieselben Geräte in den beiden Studien zur Aufzeichnung der VSEP verwendet wurden. In dieser Studie erfolgte die Messung mittels Evidence 4004evo EMG/EP System (Neuromed Sarl, Neurosoft Sud Médical, Le Barroux-Frankreich), in der Studie von Fallgatter et al. 2003 und 2005 (7, 71) erfolgte die VSEP-Messung mittels Medelec™ Synergy N-EP±EMG/EP Monitoring System (Viasys Healthcare System, Hochberg, Deutschland). Ein Vergleich der Mittelwerte aus dieser Studie und den vorangehenden Studien ist somit nur bedingt sinnvoll. In Kenntnis dieser Einschränkungen in der Aussagekraft eines solchen Vergleichs kann die Beobachtung festgehalten werden, dass für die Ableitung C4-F4 die VSEP-Latenzen dieser Untersuchung im Mittel etwas früher auftraten, für Ableitung Fz-F4 hingegen später, als die mittleren VSEP-Latenzen von Fallgatter et al., (2005) (71). Alle Peak-Latenzen traten im geforderten zeitlichen Rahmen zwischen 1 und 6 ms auf, ähnlich den akustisch evozierten Potenzialen (77).

Da die Probandenanzahl und das Geschlechterverhältnis in den willkürlich geschaffenen Altersgruppierungen zufallsbedingt ungleich verteilt war, sollten weitere Untersuchungen mit gematchten kleineren Stichproben hinsichtlich Probandenanzahl, Geschlecht und Alter vorgenommen werden.

6.2. Zusammenhang zwischen Geschlecht und VSEP-Latenzen

In dieser Studie ergaben sich signifikante Unterschiede der VSEP-Latenzen für Männer und Frauen. Frauen zeigten im Mittel kürzere VSEP-Latenzen als Männer. Dies zeigte sich im Vergleich der Mediane für beide Ableitungen, die

Unterschiede waren jedoch nur für die nach Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe signifikant. Diese Resultate sind überraschend, da in bisherigen Untersuchungen (7, 71) keine signifikanten Unterschiede für die VSEP-Latenzen zwischen den Geschlechtern gefunden wurden. Diese signifikanten Ergebnisse fanden sich in unserer Untersuchung für die nach Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe für Männer und Frauen in den Latenzen von Fz-F4 im Peak N1 und P2. In der nach C4-F4 eingeschränkten Stichprobe, unterschieden sich Männer und Frauen nicht signifikant im zeitlichen Auftreten der VSEP, allerdings ließ sich auch hier die Beobachtung machen, dass die Mediane der VSEP-Latenzen für alle drei Peaks bei den Frauen zeitlich früher auftraten, als die der Männer. Zu diesen Ergebnissen passend, zeigte sich auch in einer großen amerikanischen Langzeitstudie an Probanden zwischen 70-89 Jahren eine höhere Prävalenz von MCI bei Männern im Vergleich zu Frauen (50). Die Inzidenz der MCI nimmt mit dem Alter zu und ist bei Männern häufiger als bei Frauen (50) (51). In einer Beobachtungsstudie der renommierten Mayo Clinic in Rochester, USA, in der seit 2004 1.450 Probanden im Alter zwischen 70 und 89 Jahren beobachtet wurden, zeigte sich eine alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenzrate für MCI von 63,6% (pro 1000 Personen-Jahre) (50). In dieser Studie von Roberts et al., (2012) wurden signifikant höhere MCI-Raten für Männer (72,4%) als für Frauen (57,3%) gefunden.

Diese Resultate könnten also positiv interpretiert werden in Hinblick auf die These, dass die VSEP-Latenzen möglicherweise zur Diagnostik von frühen Demenzformen einen Beitrag leisten könnten. Dazu müssten dieselben Probanden im Verlauf der TREND-Studie weiter untersucht werden.

Eine andere dazu konträre Erklärung für diesen Geschlechterunterschied könnte sein, dass die Geschlechterverhältnisse in den Altersgruppen nicht exakt ausgeglichen waren (Siehe Abbildung 2). In der jüngeren Altersgruppe der Probanden (50-59 Jahre), waren zufällig tendenziell mehr Frauen vertreten (58% weibliche, 42% männliche Probanden), als in der ältesten Altersgruppe (80 Jahre und älter), wo die Probanden mehrheitlich männlich (64,71%), und

nur 35,29% weiblich waren. Die Überprüfung auf Signifikanz der Unterschiedlichen Geschlechterverteilung über die Altersgruppen mittels Chi-Quadrat-Test ergab, dass der Unterschied für Altersgruppe 1 und Altersgruppe 2 signifikant war. Für die Altersgruppe 1 im Vergleich zu Altersgruppe 3 und 4 zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung des Geschlechtes der Probanden (Siehe S. 39).

In der Untersuchung von Fallgatter et al., (2005) (71) war eine jüngere Gruppe (8 Frauen und 12 Männer im Durchschnittsalter von $27,7 \pm 5,9$ Jahren) mit einer älteren Probandengruppe (23 Frauen, 16 Männer, Durchschnittsalter $61,5 \pm 6,2$ Jahre) hinsichtlich der VSEP-Latenzen verglichen worden. Dabei zeigte sich kein Geschlechterunterschied. Die Probanden unserer Untersuchung waren im Durchschnitt 64,7 Jahre alt (Range 50-83 Jahre), davon waren 527 Frauen, 575 Männer. Es wäre interessant, ob sich der Geschlechterunterschied der VSEP-Latenzen auch an jüngeren Probanden (20-40 Jahren) replizieren ließe. Auch hier sollten Folgeuntersuchungen mit gematchten Probandengruppen hinsichtlich Gruppengröße, Alter und Geschlechterverhältnis durchgeführt werden.

6.3. Ergebnisdiskussion der MMST-Gruppen mit <27 und ≥ 27 Punkten.

In dieser Untersuchung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die VSEP-Latenzen in den beiden MMST-Gruppen. Unter der Annahme, dass der Mini-Mental-Status-Test (35) ein im klinischen Alltag häufig angewandtes Screening-Verfahren demenzieller Erkrankungen darstellt (80), wurde in dieser Studie untersucht, ob Probanden mit MMST-Punktwerten unter 27 Punkten (auffälliges Screening-Ergebnis, leichte bis schwere Demenz) Latenzunterschiede der VSEP, im Vergleich zu Probanden ≥ 27 Punkten (wahrscheinlich keine kognitive Einschränkung) aufweisen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten hier keinen signifikanten Latenzunterschied der beiden Gruppen. In Untersuchungen von Polak et al., (2007)(9) und Metzger et al., (2012)(8) zeigten sich zunehmende VSEP-Latenzen von an Alzheimer-Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. In der Untersuchung von Metzger et al., (2012) (8) konnten zunehmende VSEP-Latenzen von gesunden

Kontrollprobanden über die MCI-Probanden hin zu den Probanden mit AD beobachtet werden. Allerdings waren die Ergebnisse der Untersuchung nur für den linearen Trend der VSEP-Latenzen von Alzheimer Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant. Bei Probanden mit leichter MCI konnten keine signifikanten Ergebnisse demonstriert werden, weder im Vergleich zu Alzheimer Patienten, noch zu gesunden Kontrollen (8). In der Analyse der vorliegenden Daten zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied der MMST-Gruppen. Dies erscheint dadurch plausibel, dass die Probanden dieser Untersuchung nur vereinzelt auffällige MMST-Werte zeigten. Außerdem können sich unter den Probanden mit niedrigen Punktwerten im MMST auch Depressive und Probanden mit kognitiven Beeinträchtigungen ohne Neurodegeneration im Hirnstamm, d.h. ohne spezifische Alzheimer-Pathologie befinden, bei denen theoretisch keine auffälligen Peak-Latenzen der VSEP zu erwarten wären.

Der MMST stellt ein gängiges Screening Verfahren auf Demenzerkrankungen dar (35). Laut S3-Leitlinie zur Diagnostik der Demenz (46) erlaubt der MMST eine orientierende Einteilung der Demenz anhand des Punkteergebnisses.

Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass die Grenzen weich sind, und die Punktwerte nicht als absolut zu verstehen sind, sondern eher zur groben Orientierung dienen. In der Literatur finden sich auch Studien, die den MMST zur Detektion der Frühform einer Demenz für nicht geeignet halten (81). Es wird kritisiert, dass bei Frühformen der Demenz die Sensitivität eine Demenz zu erkennen bei lediglich 20 Prozent liege (82). Weitere Kritikpunkte am MMST sind, dass lediglich drei Fragen des MMST (und somit 3 Punkte) auf das episodische Gedächtnis abzielten (80), welches bei Frühformen der AD vor allem beeinträchtigt sei. Insgesamt würden somit Probanden mit Einschränkungen in diesem Bereich ein unauffälliges Testergebnis im MMST erreichen können. Aus diesen Gründen sollten Untersuchung der VSEP-Latenzen in Zukunft mit anderen Demenz-Tests (z.B. CERAD-Plus Testbatterie (39)) durchgeführt werden, um Probanden in Gruppen mit Auffälligkeiten für Demenz und gesunde Kontrollen einzuteilen.

6.4. Ergebnisinterpretation der Familienanamnese für Demenzerkrankungen

Die VSEP-Latenzen von Probanden mit positiver Familienanamnese für Demenzen (mindestens ein erstgradig Verwandter betroffen) unterscheiden sich in dieser Studie nicht signifikant von denen mit negativer Familienanamnese. Ein Vergleich der Mittelwerte zeigt jedoch, dass Probanden mit negativer Familienanamnese kürzere VSEP-Latenzen haben, als die Probanden mit positiver Familienanamnese für Demenzerkrankungen. Auch wenn die Unterschiede nicht signifikant sind, könnte sich hieraus doch ein Trend der VSEP-Latenzen ableiten lassen, der unter Gruppen-matching Bedingungen weiter untersucht werden sollte. Da die Untersuchung einem ersten Erkenntnisgewinn über die VSEP-Latenzen an einer großen Probandenzahl dienen sollte, ist die grobe Einteilung in zwei Kategorien ausreichend. Um der Frage nach Latenzunterschieden der VSEP und Früherkennung von Alzheimer in Hochrisiko-Kollektiven nachzugehen, sollten kleinere genau ausgewählte Probandengruppen weiter untersucht und verglichen werden. Beispielsweise könnten nur Familienmitglieder mit mindestens 2 erstgradig Verwandten Betroffenen aus Familien gleicher Personanzahl und Alter, gegenüber Gesunden, alters- und geschlechtskorrelierter Kontrollen betrachtet werden. Dies wäre jedoch sehr aufwändig und nur an kleineren Probandenzahlen möglich.

Weitere Kritikpunkte an der Untersuchung bezüglich der VSEP-Latenzen und der Familienanamnese von Demenzerkrankungen könnten sein, dass die Untersuchung an gesunden Probanden in zum Teil relativ jungem Alter (ab 50 Jahren) durchgeführt wurde, dass keine Unterschied zwischen den einzelnen Demenzformen getroffen wurde und außerdem in dieser Untersuchung bei Betrachtung der Familienanamnese nicht differenziert wurde, ob Verwandte ersten- oder höheren-Grades an Demenz erkrankt waren und ob sogar mehrere Verwandte betroffen waren. Demzufolge sollten weitere Untersuchung mit kleineren Probandenkollektiven wiederholt werden, bei denen wie oben genannt stärker vorselektiert wird. Es wäre interessant, ob sich in diesen

Untersuchungen doch signifikante Latenzunterschiede der VSEP von Probanden aus Hochrisikofamilien im Vergleich zu Kontrollen zeigen würden. Auch die einzelnen Demenzformen sollten in weiteren Studien genauer differenziert werden (Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz, sonstige Demenzformen), da die starke genetische Komponente vor allem für die Alzheimer Demenz angenommen wird (29).

6.5. Kritik

Es lässt sich möglicherweise kritisieren, dass die Messungen im Rahmen der TREND-Studie zwar sehr gewissenhaft, jedoch unter Zeitdruck durchgeführt wurden, sodass lediglich die rechte Seite der Probanden gemessen werden konnte. Da in Untersuchungen auf der rechten Seite die stabilsten Ergebnisse erreicht werden konnten (8), wurde dieser Seite der Vorzug in den Messungen gegeben. Dennoch ist nicht ausreichend untersucht, ob bei Stimulation der linken Seite möglicherweise andere VSEP-Ergebnisse hinsichtlich der Latenzen erzielt worden wären. Die Erhebung selbst bedeutete für die Probanden einen nicht geringen zeitlichen Aufwand sowie körperliche und geistige kontinuierliche Anstrengungen von ca. 3,5 Stunden. Es wäre daher naheliegend, dass die älteren Teilnehmer, die sich einer solchen Untersuchung freiwillig unterzogen haben, in ihrer Altersgruppe überdurchschnittlich leistungsbereit und belastbar waren. So war auch das Bildungsniveau (altersunabhängig) deutlich über den erwarteten Werten (Ergebnisse der Diplomarbeit von Sven Schwendemann 2012). Über die Motivation der jüngeren Probanden könnte man spekulieren, dass hier häufiger ein großes Eigeninteresse durch persönliche Berührungspunkte mit der Thematik neurodegenerativer Erkrankungen bestanden haben könnte, eventuell sogar einhergehend mit dem subjektiven Empfinden erster (vermeintlicher) Symptome. Ein Einfluss dieser Faktoren scheint nicht ausgeschlossen, lässt sich jedoch schwer nachweisen. Einer ähnlichen Fragestellung wurde in einer weiteren Untersuchung von Diplom Psychologin Katja Hagen nachgegangen, nämlich der Frage, ob Probanden der TREND-Studie, die eine subjektive Einschränkung der Gedächtnisleistung (SMI – subjective memory impairment) empfanden, sich im Alter, Geschlecht, der

Anzahl der Bildungsjahre oder dem Abschneiden im MMST von den Probanden unterscheiden, die keine subjektive Gedächtniseinschränkung empfanden (83). Die Untersuchung ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen. Die Analyse des Einflusses der SMI auf die VSEP-Latenzen hatte signifikante Unterschiede für Fz-F4 Peak P2-Latenzen gezeigt. Die anderen Untersuchungen hatten keine Signifikanz ergeben. Die Erhebung einzelner Variablen, wie z.B. der Familienanamnese bezüglich Demenzerkrankungen wurde möglicherweise zu weit gefasst, da auch Verwandte höheren Grades berücksichtigt wurden. Desweiteren wurde die Familiengröße, die Anzahl der Betroffenen in einer Familie und das Sterbealter der Eltern nicht ausreichend differenziert. Dies sollte in Folgestudien berücksichtigt und bestenfalls geändert werden.

Kritisiert werden kann außerdem, dass Probanden, die Anticholinerge Medikamente eingenommen hatten, nicht von der Untersuchung ausgeschlossen wurden. Anticholinerge Medikamente sind ein wichtiger Therapiepfeiler in der Demenztherapie in Form von Acetylcholinesterase-Hemmern. Die Einnahme von Acetylcholinesterase-Hemmern führte in der ersten TREND-Erhebung zum Ausschluss von der Untersuchung und auch in der 1. Hier dargestellten Follow-Up Runde wurden diese von keinem der Probanden eingenommen. Allerdings wurden anticholinerge Medikamente z.B. in Form von trizyklischen Antidepressiva von 37 Probanden regelmäßig eingenommen, 5 weitere Probanden nahmen anticholinerge Medikamente in Form von Oxybutinin zur Therapie bei überaktiver Harnblase (OAB) als Antiinkontinenz-Medikation ein, 2 Probanden nahmen zusätzlich anticholinerge Medikamente bei Asthma oder COPD ein. Insgesamt machte diese Probandengruppe einen sehr kleinen Anteil von 3,8% der Probanden aus. Zusätzlich wurde in vorhergehenden Studien von Polak et al. 2009 und 2007 darauf hingewiesen, dass von Acetylcholinesterase-Inhibitoren kein Effekt auf das Vagale System zu erwarten sei, da Acetylcholin nicht der hauptsächliche Neurotransmitter des vagalen Systems ist, und somit kein großer Effekt auf die VSEP anzunehmen wäre.

Falls es dennoch einen Effekt durch Acetylcholinesterase-Inhibitoren geben würde, so würde man eher eine Latenzverkürzung erwarten, als eine Verlängerung (. Zusätzlich heißt es in dieser Studie von Polak et al. 2007, dass ein Effekt, wenn überhaupt, eher zu einer Verkürzung der VSEP führen müsste, als zu einer Verlängerung. Um jeden Zweifel restlos auszuschließen, sollte in Folgestudien der Probandenausschluss noch strenger erfolgen und möglichst keine Medikation mit Eingriff in die Neurotransmittersysteme zugelassen werden.

Für die Einteilung der Probanden in Gruppen mit Demenzrisiko und ohne Demenzrisiko wurde in dieser Arbeit der Screeningtest MMST verwendet. Der MMST erscheint jedoch zur Einteilung von gesunden Probanden und Frühformen der Demenz zu wenig differenziert und damit ungeeignet. In weiteren Arbeiten wäre eine differenziertere Einteilung in Probanden mit höherem Risiko für Demenz-Erkrankungen bspw. mittels CERAD oder bestehender klinischer Diagnose einer Alzheimer-Demenz durchaus interessant. Allerdings würden diese Untersuchungen dann eher Aussagen über die Möglichkeiten der VSEP zur Demenz-Diagnostik treffen können, als in Hinblick auf deren Früherkennung, womit das eigentliche Ziel der TREND-Studie nicht ganz getroffen wäre. Um abschließende Aussagen über das Potenzial der VSEP-Latenzen zur Früherkennung von Alzheimer-Demenz treffen zu können, sind weitere Folgeuntersuchungen derselben Probanden über die nächsten Jahre nötig. Hierbei wären vor allem die Probanden von Interesse, die im Verlauf eine MCI oder gar eine Demenz entwickeln werden. Die Daten dieser betroffenen Probanden sollten dann nachträglich auf ihre VSEP-Latenzen zu Beginn der TREND-Studie im Vergleich zu den Latenzen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer MCI oder Demenz untersucht werden.

Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich die VSEP sehr ökonomisch an einer großen Probandenzahl anwenden lassen. Dies wurde verdeutlicht durch die sehr geringe Ausfallquote von lediglich 2% der Probanden. Dies gilt allerdings nur für die Gesamtstichprobe. Von den 1102

Probanden konnten lediglich 22 Probanden nicht an der VSEP-Messung teilnehmen. Gründe hierfür waren, dass die Probanden angaben, schon einmal einen epileptischen Krampfanfall gehabt zu haben oder Träger eines Herzschrittmachers zu sein. Diese Probanden wurden von der Messung ausgeschlossen. Ein weiterer Grund die Messung nicht durchzuführen bestand durch die Angabe der Probanden diese als zu unangenehm zu empfinden. Die Messung wurde in diesen einzelnen Fällen sofort abgebrochen. Wie im Kapitel „Material und Methoden“ auf S. 27 beschrieben wurde, erfolgte eine weitere Einschränkung der Gesamtstichprobe für jede Ableitung. In diese eingeschränkten Stichproben wurden nur Potenziale von sehr hoher Qualität eingeschlossen, um eine definitive Abgrenzung gegenüber Artefakten und eine hohe Aussagekraft der Potenziale zu erreichen. Außerdem sollte eine Verfälschung der Ergebnisse durch unzureichende Potenziale vermieden werden. In den eingeschränkten Stichproben war die Anzahl ausgeschlossener Potenziale für beide Ableitungen relativ hoch, da die Ausschlusskriterien sehr streng gehandhabt wurden. Für Ableitung Fz-F4 wurden 453 Potenziale nach den Kriterien eingeschlossen, für Ableitung C4-F4 konnten 402 Potenziale eingeschlossen werden (jeweils von 1080 Potenzialen).

6.6. Ausblick

Da die Methode der VSEP noch relativ jung ist, ergeben sich für die Zukunft noch einige interessante Fragestellungen. Im Rahmen der Längsschnitt-Studie TREND könnte z.B. der Frage nachgegangen werden, wie sich die VSEP-Latenzen von gesunden Kontrollen im Vergleich zu anderen vorstellbaren Risikofaktoren für neurodegenerative Erkrankungen darstellen, wie beispielsweise der Depression oder vermindertem Riechvermögen. Dieselben Probanden könnten innerhalb der TREND-Studie weiter untersucht werden, wie sich die Peak-Latenzen der VSEP eines Probanden über Jahre hinweg entwickeln werden. Es wäre interessant zu untersuchen, ob die VSEP der Probanden nahezu unverändert bleiben, oder ob sich etwa Änderungen im zeitlichen Auftreten der VSEP-Latenzen ergeben werden. Sollte dies bei einigen Probanden der Fall sein, sollte untersucht werden, ob diese Probanden mit

Änderungen der VSEP-Latenzen auch in ihrer Gedächtnisleistung neu aufgetretene Verschlechterungen zeigen.

Insgesamt wären Untersuchungen mit genau ausgewählten/gematchten Gruppen in Hinblick auf Alter, Geschlecht, Familiengröße und Genetische Belastung, sowie Bildungsniveau sinnvoll und interessant.

7. Zusammenfassung

Die Methode der Vagus somatosensorisch evozierten Potenziale (VSEP)(7) ist eine noch relativ junge Methode, die vielversprechende Ansätze zur tiefergehenden Erforschung und weiteren Entwicklung als potenzielle Methode zur Früherkennung von Neurodegeneration bietet (siehe S.20 ff.). Bisher wurden zwar sehr interessante und vielversprechende Studien, aber mit geringer Fallzahl zur Methode der VSEP veröffentlicht (7-11, 71-74, 84). Ziel dieser Studie war es, die VSEP erstmalig an einem großen Probandenkollektiv zu erheben, und hinsichtlich allgemeiner, demografischer Aspekte und Einflüsse wie Alter, Geschlecht, Ergebnis in einem Screening-Test für Alzheimer-Demenz und Familienanamnese bezüglich Demenzerkrankungen zu untersuchen. Es wurden für diese Arbeit 1080 VSEP erhoben und ausgewertet. Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

1. Hat das Alter der Probanden einen Einfluss auf VSEP-Latenzen (Aufgeteilt nach Dekaden)?
2. Gibt es einen Unterschied der VSEP-Latenzen für beide Geschlechter?
3. Zeigen die VSEP-Latenzen einen Unterschied für Gruppen mit auffälligen MMST-Ergebnissen (< 27 Punkten) und unauffälligen Ergebnissen (≥27 Punkten)?
4. Gibt es einen Unterschied der VSEP-Latenzen für Probanden mit positiver Familienanamnese für Demenzerkrankungen im Vergleich zu Kontrollen?

Die vier Fragestellungen wurden jeweils für die zwei eingeschränkten Stichproben untersucht (Kriterien siehe S. 27), der nach Ableitung C4-F4

eingeschränkter Stichprobe, die nur eindeutige Potentiale mit einem zeitlichen Auftreten zwischen 1 und 6ms für Peak P1 enthielt, und einer nach denselben Kriterien für die nach Ableitung Fz-F4 eingeschränkten Stichprobe.

Die Ergebnisse bestätigen, dass es möglich ist stabile, eindeutige VSEP aufzuzeichnen. Die gemessenen Peak-Latenzen der VSEP traten im Mittel etwas früher auf, als in der Untersuchung von Fallgatter et. al (2003). Wobei die in der Ergebnisdiskussion ausführlich dargestellten Einschränkungen der Vergleichbarkeit dieser Daten durch die Verwendung unterschiedlicher Geräte zur VSEP-Messung berücksichtigt werden müssen. Für die Untersuchung der einzelnen Fragestellungen ergaben sich folgende Ergebnisse:

1. Es wurde in dieser Untersuchung keine signifikanten Unterschiede der VSEP-Latenzen zwischen den vier verschiedenen Altersgruppen gefunden.
2. Für Männer und Frauen ergab sich ein signifikanter Unterschied für die Latenzen der Peaks N1 und P2 der Ableitung Fz-F4 der nach Fz-F4 eingeschränkten Stichprobe. Frauen zeigten kürzere Latenzen als Männer. In den anderen Peak-Latenzen für Ableitung C4-F4 zeigten sich ebenfalls tendenziell kürzere Latenzen für Frauen, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.
3. Es wurden keine signifikanten Unterschiede der VSEP-Latenzen für die beiden MMST-Gruppen nachgewiesen.
4. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der VSEP-Latenzen für Probanden mit und ohne positive Familienanamnese für Demenzerkrankungen.

In Folgestudien sollte nun weiter untersucht werden, wie sich die VSEP eines Probanden über Jahre hinweg (z.B. im Rahmen der Längsschnittstudie TREND) entwickeln werden. Vor allem der Vergleich von Probanden bei denen im Verlauf eine MCI oder eine Demenz diagnostiziert wird, sollten auf Latenzunterschiede der VSEP auch schon zu Beginn der Erhebungen im Vergleich zu Kontrollen untersucht werden. Außerdem wäre es interessant zu untersuchen, ob die VSEP der Probanden nahezu unverändert bleiben, oder ob

sich etwa Verzögerungen im zeitlichen Auftreten der Peak-Latenzen nachweisen lassen. Wenn dies bei einigen Probanden der Fall wäre, sollte untersucht werden, ob diese Probanden mit Änderungen der VSEP-Latenzen auch in ihrer Gedächtnisleistung neu aufgetretene Verschlechterungen zeigen.

8. Literaturverzeichnis

1. Braak H, Del Tredici K. *Alzheimer's pathogenesis: is there neuron-to-neuron propagation?* Acta Neuropathologica 2011;121(5):589-595.
2. Wallesch CW, Bartels C. *Demenzen: 108 Tabellen*: Thieme; 2005.
3. Eschweiler GW, Leyhe T, Klöppel S, Hüll M. *Neue Entwicklungen in der Demenzdiagnostik*. Dtsch Arztebl International 2010;107(39):677-83.
4. Braak H, Del Tredici K. *The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty*. Acta Neuropathologica 2011;121(2):171-181.
5. Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Bohl JR, Braak H. *Where does parkinson disease pathology begin in the brain?* J Neuropathol Exp Neurol 2002;61(5):413-26.
6. Braak H, RuU, Gai WP, Del Tredici K. *Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by a unknown pathogen*. J Neural Transm 2003;110:517-536.
7. Fallgatter AJ, Neuhauser B, Herrmann MJ, Ehlis AC, Wagener A, Scheuerpflug P, et al. *Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation*. J Neural Transm 2003;110(12):1437-43.
8. Metzger FG, Polak T, Aghazadeh Y, Ehlis AC, Hagen K, Fallgatter AJ. *Vagus somatosensory evoked potentials - a possibility for diagnostic improvement in patients with mild cognitive impairment?* Dement Geriatr Cogn Disord 2012;33(5):289-96.
9. Polak T, Ehlis AC, Langer JB, Plichta MM, Metzger F, Ringel TM, et al. *Non-invasive measurement of vagus activity in the brainstem - a methodological progress towards earlier diagnosis of dementias?* J Neural Transm 2007;114(5):613-9.
10. Polak T, Weise D, Metzger F, Ehlis AC, Langer JB, Schramm A, et al. *Vagus nerve somatosensory evoked potentials in Parkinson's disease*. Journal of Neurology 2011.
11. Polak T, Dresler T, Zeller JM, Warrings B, Scheuerpflug P, Fallgatter A, et al. *Vagus somatosensory evoked potentials are delayed in Alzheimer's disease, but not in major depression*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2013:1-5.
12. Bundesamt S. Lange Reihen: Bevölkerung nach Altersgruppen, 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung: *Bevölkerung Deutschlands bis 2060, Bevölkerung in den Bundesländern, dem früheren Bundesgebiet und den neuen Ländern bis 2060* Begleitmaterial zur Pressekonferenz am 18. November 2009, Berlin 2009;12.

13. Möller H-J. *Psychiatrie und Psychotherapie*. 4. vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme; 2009.
14. Bickel DH. "Das Wichtigste". *Die Epidemiologie der Demenz*, Deutsche Alzheimergesellschaft. 2012.
15. Weyerer S. *Altersdemenzen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Gesundheitsberichterstattung des Bundes Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt 2005*;28.
16. Bickel H. Stand der Epidemiologie. Hallauer JF, Kurz A (Hrsg) *Weißbuch Demenz. Versorgungssituation relevanter Demenzerkrankungen in Deutschland*. Thieme Verlag, Stuttgart, 2002:10-14.
17. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. *Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention*. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11(2):111-28.
18. Bundesamt S. *Pflegestatistik 2011*
Pflege im Rahmen der Pflegeversicherung Deutschlandergebnisse. Pflegestatistik 2011 2011.
19. Heinz Rothgang SI, Rolf Müller, Sebastian Sauer,, Unger R. *BARMER GEK Pflegereport 2010*. Asgard-Verlag, Einsteinstraße 10, 53757 St. Augustin 2010.
20. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. *Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts*. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. *Neurology* 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
21. Bendlin BB, Carlsson CM, Gleason CE, Johnson SC, Sodhi A, Gallagher CL, et al. *Midlife predictors of Alzheimer's disease*. *Maturitas* 2010;65(2):131-7.
22. Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H. *Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD*. *Neurology* 2002;58(12):1791-800.
23. Kretschmar HA, Neumann M. *Die neuropathologische Diagnostik neurodegenerativer und demenzieller Krankheiten*. *Der Pathologe* 2000;21(5):364-374.
24. Mattle H, Mumenthaler M. *Neurologie*. 13., vollständig überarb. Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2013.
25. Kornhuber J, Gundacker I, Maler M, Otto M, Wiltfang J. *Neurotransmitterveränderungen bei der Alzheimer Demenz*. In: Förstl H, Bickel H, Kurz A, editors. *Alzheimer Demenz*: Springer Berlin Heidelberg; 1999. p. 67-86.

26. Hacke W. *Neurologie*. 13., vollst. überarb. Aufl. ed. Heidelberg: Springer; 2010.
27. van Duijn CM, Hofman A. *Risk factors for Alzheimer's disease: the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies*. *Neuroepidemiology* 1992;1:106-13.
28. Tanzi RE. *The genetics of Alzheimer disease*. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(10).
29. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, et al. *Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease*. *Nat Genet* 2009;41(10):1088-93.
30. Chiappa KH, Ropper AH. *Evoked potentials in clinical medicine* (second of two parts). *N Engl J Med* 1982;306(20):1205-11.
31. Braak H, Braak E. *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. *Acta Neuropathol* 1991;82(4):239-59.
32. Braak H, Del Tredici K. *Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer's disease begin?* *Curr Opin Neurol* 2012;25(6):708-14.
33. Nalbantoglu J, Gilfix BM, Bertrand P, Robitaille Y, Gauthier S, Rosenblatt DS, et al. *Predictive value of apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease: results of an autopsy series and an analysis of several combined studies*. *Ann Neurol* 1994;36(6):889-95.
34. Perneczky R, Wagenpfeil S, Komossa K, Grimmer T, Diehl J, Kurz A. *Mapping scores onto stages: mini-mental state examination and clinical dementia rating*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(2):139-44.
35. 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(3):189-98.
36. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, et al. *Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity*. *J Am Geriatr Soc* 1989;37(8):725-9.
37. Mirra SS. *Neuropathological assessment of Alzheimer's disease: the experience of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*. *Int Psychogeriatr* 1997;1:263-8.
38. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, et al. *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease*. *Neurology* 1989;39(9):1159-65.
39. Aebi C. *Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP*. In. *Basel*; 2002.

40. Welsh-Bohmer KA, Mohs RC. *Neuropsychological assessment of Alzheimer's disease*. Neurology 1997;49(3 Suppl 3):S11-3.
41. Isaacs B, Kennie AT. *The Set test as an aid to the detection of dementia in old people*. Br J Psychiatry 1973;123(575):467-70.
42. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston Naming Test*, 1978. Kaplan & H. Goodglass, Boston.
43. Atkinson RC, Shiffrin RM. *The control of short-term memory*. Sci Am 1971;225(2):82-90.
44. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. *A new rating scale for Alzheimer's disease*. Am J Psychiatry 1984;141(11):1356-64.
45. Mohs RC, Kim Y, Johns CA, Dunn DD, Davis KL. *Assessing changes in Alzheimer's disease: Memory and language*. 1986.
46. Maier W, Jessen F, Schneider F, Deuschl G, Spottke A, Reichmann H. *S3-Leitlinie »Demenzen« Langversion (B)*. In: Diagnose- und Behandlungsleitlinie Demenz: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 9-72.
47. Rosen I. Electroencephalography as a diagnostic tool in dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 1997;8(2):110-6.
48. Petersen Rc SGEWSCIRJTEGKE. *Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome*. Archives of Neurology 1999;56(3):303-308.
49. Petersen RC. *Mild cognitive impairment as a diagnostic entity*. Journal of Internal Medicine 2004;256(3):183-194.
50. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, et al. *The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging*. Neurology 2012.
51. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, et al. *Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men*. The Mayo Clinic Study of Aging. Neurology 2010;75(10):889-97.
52. Visser PJ, Kester A, Jolles J, Verhey F. *Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment*. Neurology 2006;67(7):1201-7.
53. Lopez OL, Becker JT, Chang YF, Sweet RA, Dekosky ST, Gach MH, et al. *Incidence of mild cognitive impairment in the Pittsburgh Cardiovascular Health Study-Cognition Study*. Neurology 2012.
54. Petersen RC, Negash S. *Mild cognitive impairment: an overview*. CNS Spectr 2008;13(1):45-53.
55. Schmidtke K, Hermeneit S. *High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnesic MCI patients*. Int Psychogeriatr 2008;20(1):96-108.

56. Ehrensperger MM, Berres M, Taylor KI, Monsch AU. *Early detection of Alzheimer's disease with a total score of the German CERAD*. J Int Neuropsychol Soc 2010;16(5):910-20.
57. Parvizi J, Van Hoesen GW, Damasio A. *The selective vulnerability of brainstem nuclei to Alzheimer's disease*. Ann Neurol 2001;49(1):53-66.
58. J. Jörg HH. *Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis: Eine Einführung in VEP, SEP, AEP, MEP, P300 und PAP*. Berlin: H.Hielscher; 1997.
59. Vogel P, editor. *Kursbuch klinische Neurophysiologie / Peter Vogel* Stuttgart [u.a.]: Thieme (2011) Thieme (2011); 2011.
60. Milnik V. *Elektrophysiologie in der Praxis*. 1. Aufl. ed. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2009.
61. Dumitru D, Jewett DL. *Far-field potentials*. Muscle & Nerve 1993;16(3):237-254.
62. Daulatzai MA. *Dysfunctional nucleus tractus solitarius: its crucial role in promoting neuropathogenetic cascade of Alzheimer's dementia--a novel hypothesis*. Neurochem Res 2012;37(4):846-68.
63. Drzezga A, Sabri O, Fellgiebel A. *Frühdiagnose des Morbus Alzheimer: Amyloid-Bildgebung – Reif für die Routine?* Dtsch Arztebl International 2014;111(26):1206-.
64. Hardy JA, Higgins GA. *Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis*. Science 1992;256(5054):184-5.
65. Aisen PS, Vellas B, Hampel H. *Moving towards early clinical trials for amyloid-targeted therapy in Alzheimer's disease*. Nat Rev Drug Discov 2013;12(4):324-324.
66. Gaskell WH. *The Electrical changes in the Quiescent Cardiac Muscle which accompany Stimulation of the Vagus Nerve*. J Physiol 1886;7(5-6):451-2.
67. Vonck K, Raedt R, Naulaerts J, De Vogelaere F, Thiery E, Van Roost D, et al. *Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition?*: Neurosci Biobehav Rev. 2014 May 21. pii: S0149-7634(14)00122-5. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.05.005.; 2014.
68. Ventureyra EC. *Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept*. Childs Nerv Syst 2000;16(2):101-2.
69. Schünke M. *Kopf und Neuroanatomie : 72 Tabellen*. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2006.
70. Ferner H. *Kopf, Hals, obere Extremitäten*. 18., neubearb. Aufl. ed. München: Urban und Schwarzenberg; 1982.

71. 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(1):37-43.
72. Polak T, Markulin F, Ehlis AC, Langer JB, Ringel TM, Fallgatter AJ. *Far field potentials from brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation: optimization of stimulation and recording parameters*. J Neural Transm 2009;116(10):1237-42.
73. Polak T, Markulin F, Ehlis AC, Metzger F, Langer JB, Ringel TM, et al. *Auricular vagus somatosensory evoked potentials in vascular dementia*. J Neural Transm 2009;116(4):473-7.
74. Polak T, Zeller D, Fallgatter AJ, Metzger FG. *Vagus somatosensory-evoked potentials are prolonged in patients with multiple sclerosis with brainstem involvement*. Neuroreport 2013;24(5):251-253
10.1097/WNR.0b013e32835f00a3.
75. Taupitz J. *Die Neufassung der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes vom Oktober 2000*. MedR - Medizinrecht 2001;19(6):277-286.
76. Niebler R. *Kognitive Profile und potentielle Serummarker für die Demenzfrüherkennung bei älteren Menschen mit depressiven Störungen*. In; 2013. p. Online-Ressource.
77. Buchner H, Armbruster S. *Evozierte Potenziale, neurovegetative Diagnostik, Okulographie: Methodik und klinische Anwendungen ; 59 Tabellen*: Thieme; 2005.
78. Klem GH, Luders HO, Jasper HH, Elger C. *The ten-twenty electrode system of the International Federation*. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 1999;52:3-6.
79. Fahrmeir L, Künstler R, Pigeot I, Tutz G. *Statistik*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2007.
80. Pentzek M. *Der Mini-Mental-Status-Test (MMST) als Demenz-Screening*. Z Allg Med 2005;81(05):203-204.
81. Wilcock GK, Ashworth DL, Langfield JA, Smith PM. *Detecting patients with Alzheimer's disease suitable for drug treatment: comparison of three methods of assessment*. Br J Gen Pract 1994;44(378):30-3.
82. Ihl R, Frolich L, Dierks T, Martin EM, Maurer K. *Differential validity of psychometric tests in dementia of the Alzheimer type*. Psychiatry Res 1992;44(2):93-106.
83. Katja Hagen M, 2, 3,*, Ann-Christine Ehlis, PhD2, Florian B. Haeussinger, MSc2, 4, Stefan Beeretz2, Gina Kromer2, Sebastian Heinzl, PhD5, Walter Maetzler, MD5, Gerhard W. Eschweiler, MD2, Daniela Berg, MD1,5,6, Andreas J. Fallgatter, MD2,6, Florian G. Metzger, MD2 and the

TREND study consortium. *The relation of SMI and the VSEP in a risk sample for neurodegenerative disorders*. 2013:3-12.

84. Polak T, Weise D, Metzger F, Ehlis AC, Langer JB, Schramm A, et al. *Vagus nerve somatosensory evoked potentials in Parkinson's disease*: J Neurol. 2011 Dec;258(12):2276-7. doi: 10.1007/s00415-011-6084-z. Epub 2011 May 11.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Altersverteilung der Probanden	30
Abbildung 2: Geschlechterverteilung in den Altersgruppen.....	31
Abbildung 3: Grand Average von Ableitung Fz-F4	36
Abbildung 4: Grand Average von Ableitung C4-F4.....	36
Abbildung 5: Bewertungen der Potenziale von Fz-F4	38
Abbildung 6: Bewertungen der Potenziale von C4-F4.....	38
Abbildung 7: Latenzen von Peak P2 für C4-F4 in ms.....	40
Abbildung 8: Latenzen von Peak P2 für Fz-F4 in ms	40
Abbildung 9: Latenzen Peak P1 von C4-F4 in ms (Gesamtstichprobe).....	78
Abbildung 10: Latenzen von Peak N1 von C4-F4 in ms (Gesamtstichprobe)...	78
Abbildung 11: Latenzen von Peak P1 von Fz-F4 in ms (Gesamtstichprobe) ...	79
Abbildung 12: Latenzen von Peak N1 für Fz-F4 in ms (Gesamtstichprobe).....	79

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Testung auf Normalverteilung der Daten	39
Tabelle 2: Deskriptive Statistik der Ableitung C4-F4 für die Gesamtstichprobe	41
Tabelle 3: Deskriptive Statistik der Ableitung Fz-F4 der Gesamtstichprobe	42
Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Ableitung Fz-F4, für die nach Fz-F4 eingeschränkte Stichprobe	42
Tabelle 5: Deskriptive Datendarstellung der Ableitung C4-F4, der nach C4-F4 eingeschränkten Stichprobe	43
Tabelle 6: Kruskal-Wallis-Test: Altersgruppen und VSEP-Latenzen (eingeschränkt n. C4-F4)	44
Tabelle 7: Mittelwertvergleiche (nach C4-F4 eingeschränkte Stichprobe)	44
Tabelle 8: Kruskal-Wallis-Test: Altersgruppen und VSEP-Latenzen (eingeschränkt n. Fz-F4)	45
Tabelle 9: Vergleich der Mittelwerte der vier Altersgruppen	45
Tabelle 10: Mann-Whitney-U-Test: VSEP-Latenzen und Geschlecht (n. C4-F4 eingeschränkt)	46
Tabelle 11: Mittelwertvergleiche der Latenzen der Geschlechter	47
Tabelle 12: Mann-Whitney-U-Test: VSEP-Latenzen und Geschlecht (n. Fz-F4 eingeschränkt)	48
Tabelle 13: Vergleich der Mittelwerte der Latenzen der Geschlechter	48
Tabelle 14: Mann-Whitney-U-Test: MMST Gruppen und VSEP-Latenzen (n. C4-F4 eingeschränkt)	49
Tabelle 15: Mittelwertvergleiche der MMST-Gruppen (C4-F4 eingeschränkt) ..	49

Tabelle 16: Mann-Whitney-U-Test: MMST Gruppen und VSEP-Latenzen (n. Fz-F4 eingeschränkt).....	50
Tabelle 17: Mittelwertvergleiche der MMST-gruppen (Fz-F4 eingeschränkt) (Latenzen in ms).....	50
Tabelle 18: Mann-Whitney-U-Test: Familienanamnese Demenz und VSEP-Latenzen (nach C4-F4 eingeschränkte Stichprobe)	51
Tabelle 19: Mittelwertvergleiche der Peak-Latenzen und der Variable „Familienanamnese Demenz“ (nach C4-F4 eingeschränkt)	51
Tabelle 20: Mann-Whitney-U-Test: Familienanamnese Demenz und VSEP-Latenzen (n. Fz-F4 eingeschränkt).....	52
Tabelle 21: Mittelwertvergleiche der Peak-Latenzen und der Variable „Familienanamnese Demenz“ (nach Fz-F4 eingeschränkt) (Latenzen in ms) ..	52

11. Erklärung zum Eigenanteil

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch die Studienkoordinatoren des TREND-Teams, im Rahmen der Tübinger Studie zur Erhebung von Risikofaktoren von Neurodegeneration. Die praktische Einarbeitung der Untersucher in die Methode der VSEP erfolgte durch Frau Ramona Täglic und Frau Diplom Psychologin Katja Hagen. Die Versuchsdurchführungen der VSEP zur Datengewinnung an 1080 Probanden wurden zu je einem Drittel von Frau Katja Hagen, Herrn Stefan Beeretz und Frau Gina Kromer durchgeführt. Die Eingabe der Daten, die Bewertung der VSEP, erfolgte jeweils zur Hälfte durch Herrn Stefan Beeretz und Frau Gina Kromer. Die statistische Auswertung und Interpretation der Daten für diese Studie erfolgte durch Frau Gina Kromer. Die Betreuung der Arbeit erfolgte durch Frau Katja Hagen und Herrn Dr. Florian Metzger, die beide auch das Manuskript korrigierten und beratend zum Gelingen der Arbeit beitrugen. Herr Professor Fallgatter war an der Konzeption der Studie beteiligt, er hat die Methode der VSEP entwickelt und das Thema der Arbeit freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

12. Anhang

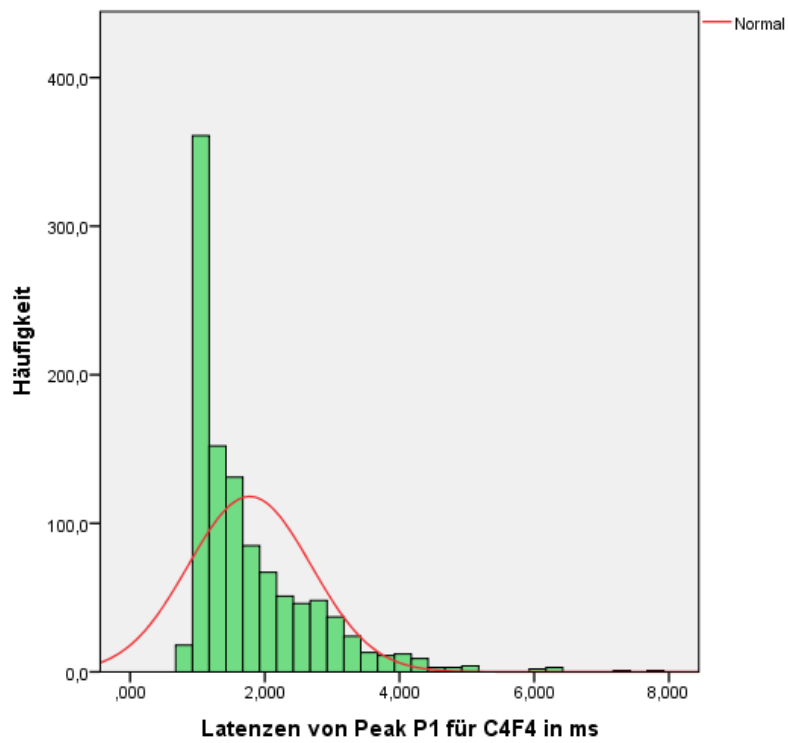


Abbildung 9: Latenzen Peak P1 von C4-F4 in ms (Gesamtstichprobe)

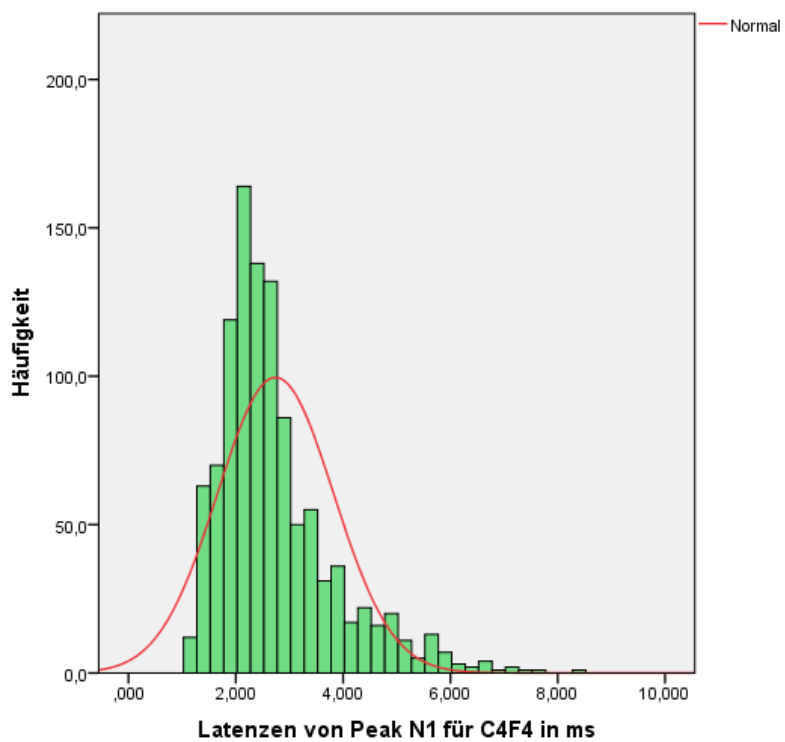


Abbildung 10: Latenzen von Peak N1 von C4-F4 in ms (Gesamtstichprobe)

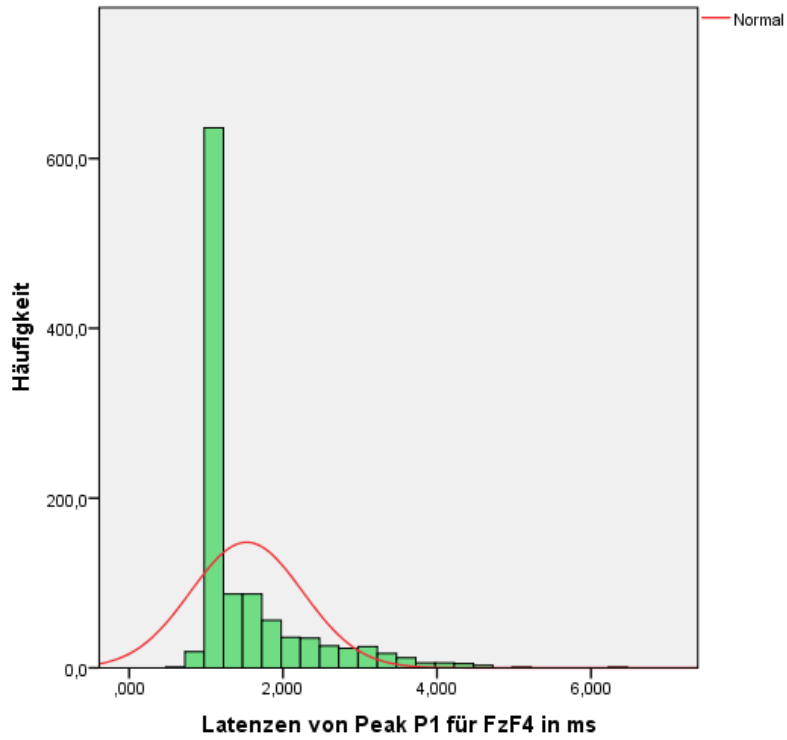


Abbildung 11: Latenzen von Peak P1 von Fz-F4 in ms (Gesamtstichprobe)

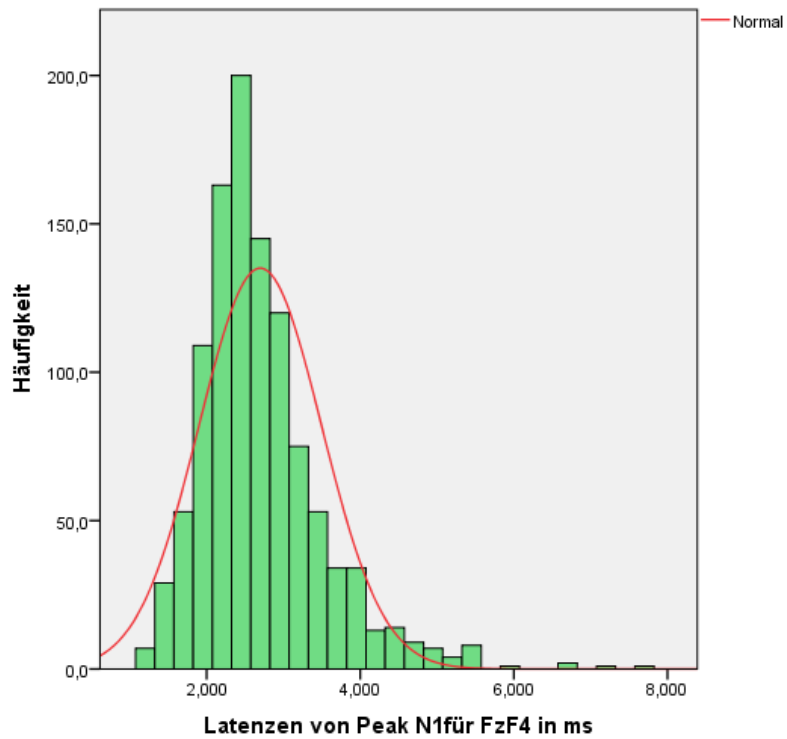


Abbildung 12: Latenzen von Peak N1 für Fz-F4 in ms (Gesamtstichprobe)