

Zusammenhang von Vagus Evozierten Potentialen mit Riech-
funktion gemessen mit Sniffin' Sticks

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Beeretz, Stefan Georg

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. J. Fallgatter

2. Berichterstatter: Professor Dr. O. Garaschuk

„Es verschwindet viel... Mein Wissen, Geschichte, Geographie, das ist weg. Am Anfang habe ich mich auch geschämt. Aber jetzt stehe ich dazu und sage:

Die emotionale Erinnerung bleibt. Auch wenn die Patienten so sehr [so weit] in der letzten Phase sind, wo sie auch körperliche viele Einschränkungen haben - durch diese emotionale Ebene kann man sie, wann immer erreichen. Und das ist der Schlüssel um in Beziehung zu bleiben, mit den Menschen.“

Die demenzerkrankte Helga Rohra im Interview. „Es gibt ein Leben nach der Diagnose“
(2012)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| Inhaltsverzeichnis | I |
| Abbildungsverzeichnis | IV |
| Tabellenverzeichnis | VI |
| Abkürzungsverzeichnis | VII |
| 1. Einleitung und theoretischer Hintergrund..... | 1 |
| 1.1 Demenzerkrankungen | 2 |
| 1.1.1 Diagnostische Kriterien | 2 |
| 1.1.2 Wichtige Demenzerkrankungen | 4 |
| 1.2 Morbus Alzheimer | 7 |
| 1.2.1 Definition und Klinisches Bild | 7 |
| 1.2.2 Epidemiologie | 9 |
| 1.2.3 Risikofaktoren | 12 |
| 1.2.4 Pathogenese | 15 |
| 1.2.4.1 Amyloid-Plaques und Neurofibrillenbündel | 15 |
| 1.2.4.2 Konzepte zur Entstehung und Ausbreitung der Alzheimer Pathologie.. | 15 |
| 1.2.5 Entwicklungen in der Alzheimer-Diagnostik | 17 |
| 1.2.5.1 Mild Cognitive Impairment | 17 |
| 1.2.5.2 Neue Forschungskriterien nach Dubois..... | 19 |
| 1.2.5.3 Diagnostisches Vorgehen | 20 |
| 1.2.5.4 Perspektiven..... | 22 |
| 1.2.6 Therapie | 23 |
| 1.3 Olfaktorische Dysfunktion | 23 |
| 1.3.1 Physiologie des Riechens | 23 |
| 1.3.2 Definition und Ätiologie..... | 24 |
| 1.3.3 Diagnostik der Riechstörung | 25 |
| 1.3.4 Olfaktorische Dysfunktion als Frühzeichen von Morbus Alzheimer | 26 |
| 1.4 Topographische / Anatomische Verhältnisse | 27 |
| 1.4.1 Olfaktorisches System | 27 |
| 1.4.2 Nervus vagus, der zehnte Hirnnerv | 28 |
| 1.4.2.1 Funktionelle Anteile | 29 |

| | |
|---|-----------|
| 1.4.2.2 Der Verlauf..... | 29 |
| 1.4.2.3 Die Äste..... | 29 |
| 1.5 Invasive Vagusnervstimulation..... | 31 |
| 1.6 Evozierte Potentiale..... | 32 |
| 1.6.1 Definition und Beispiele..... | 32 |
| 1.6.2 Vagus somatosensorisch evozierte Potentiale..... | 33 |
| 1.6.3 Vagus evozierte Potentiale im Kontext neurodegenerativer Erkrankungen.. | 34 |
| 1.7 Ziel der Arbeit..... | 36 |
| 2. Methoden..... | 38 |
| 2.1 Die TREND Studie..... | 38 |
| 2.2 Versuchsteilnehmer..... | 38 |
| 2.3 Vagus somatosensorisch evozierte Potentiale..... | 40 |
| 2.3.1 Versuchsablauf und Instrumente..... | 40 |
| 2.3.2 Ausschluss von der Untersuchung..... | 42 |
| 2.4 Testung der Riechfunktion..... | 44 |
| 2.4.1 Versuchsablauf und Instrumente..... | 44 |
| 2.4.2 Ausschluss von der Untersuchung..... | 44 |
| 2.5 Statistische Analyse..... | 45 |
| 3. Ergebnisse..... | 46 |
| 3.1 VSEP..... | 46 |
| 3.2 Testung der Riechfunktion..... | 46 |
| 3.3 Ergebnisse der Analyse..... | 47 |
| 3.3.1 Deskriptive Analyse der Subgruppen..... | 47 |
| 3.3.2 Analyse der Peak-Latenzen..... | 49 |
| 3.3.3 Altersabhängige Analyse der Peak-Latenzen..... | 52 |
| 3.3.3.1 Probanden im Alter von 50 bis 59 Jahren..... | 54 |
| 3.3.3.2 Probanden im Alter von 60 bis 69 Jahren..... | 56 |
| 3.3.3.3 Probanden im Alter von über 70 Jahren..... | 58 |
| 4. Diskussion..... | 60 |
| 4.1 Analyse der Peak-Latenzen..... | 60 |
| 4.1.1 Altersunabhängige Analyse..... | 60 |
| 4.1.2 Altersabhängige Analyse..... | 61 |

| | |
|---|-----------|
| 4.2 Riechfunktion und Neurodegeneration..... | 61 |
| 4.3 Neurodegeneration und VSEP | 64 |
| 4.4 Das olfaktorische System - als Erstes betroffen? | 65 |
| 4.5 Störfaktoren der VSEP | 65 |
| 4.5.1 Muskeltonus und Artefakte | 65 |
| 4.5.2 Interindividuelle Unterschiede im Versorgungsgebiet des RANV | 66 |
| 4.5.3 Weitere Störfaktoren und Zeitfenster innerhalb der Studie..... | 67 |
| 4.6 Quelle der Fernfeld-Potentiale..... | 68 |
| 4.7 OD und VSEP als frühe Marker der AD | 69 |
| 4.8 Ausblick: Untersuchung der Faktoren in einer Alzheimer Hochrisikogruppe | 70 |
| 5. Zusammenfassung | 71 |
| 6. Literaturverzeichnis | 73 |
| Eigenständigkeitserklärung..... | 81 |
| Erklärung zum Eigenanteil..... | 82 |
| Danksagung..... | 83 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Ursachen einer Demenzerkrankung | 4 |
| Abbildung 2: Altersaufbau der Bevölkerung in der BRD | 11 |
| Abbildung 3: Bevölkerung nach Altersgruppen | 12 |
| Abbildung 4: Versorgungsgebiet und Verlauf des Ramus auricularis nervi vagi | 30 |
| Abbildung 5: VNS - Verlauf der mit dem N. vagus verbundenen Elektrode und Position des Generators im linken Brustbereich..... | 32 |
| Abbildung 6: Beispiel VSEP bei Stimulation rechts. | 34 |
| Abbildung 7: Signifikant verlängerte Latenzen bei AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Gemittelte VSEP über C4-F4 bei Stimulation rechts..... | 35 |
| Abbildung 8: Positionen der zur Messung verwendeten Elektroden. | 41 |
| Abbildung 9: Ergebnisse der Riechtestung mit „Sniffin’ Sticks“ | 47 |
| Abbildung 10: Fz-F4 - Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen nach Stimulation auf der rechten Seite | 51 |
| Abbildung 11: C4-F4 - Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen nach Stimulation auf der rechten Seite | 51 |
| Abbildung 12: Altersverteilung der C4-F4 Gruppe..... | 52 |
| Abbildung 13: Altersverteilung der Fz-F4 Gruppe | 53 |
| Abbildung 14: 50-59 Jahre (C4-F4): Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen nach Stimulation auf der rechten Seite | 55 |
| Abbildung 15: 50-59 Jahre (Fz-F4): Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen nach Stimulation auf der rechten Seite | 55 |
| Abbildung 16: 60-69 Jahre (C4-F4): Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen nach Stimulation auf der rechten Seite | 57 |
| Abbildung 17: 60-69 Jahre (Fz-F4): Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen nach Stimulation auf der rechten Seite | 57 |
| Abbildung 18: > 70 Jahre (C4-F4): Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen nach Stimulation auf der rechten Seite | 59 |
| Abbildung 19: > 70 Jahre (Fz-F4): Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen nach Stimulation auf der rechten Seite | 59 |

Abbildung 20: Stimulation mit 8 mAmpere an 5 verschiedenen Elektrodenpositionen am rechten Ohr. Ein klares evoziertes Potential ist in der Ableitung C4-F4 nur bei Stimulation der Innenseite des Tragus sichtbar..... 67

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Die gängigen Typen der Demenz und deren Charakteristika..... | 7 |
| Tabelle 2: Genetische Klassifikation der Alzheimer Demenzen..... | 13 |
| Tabelle 3: Kriterien des MCI..... | 18 |
| Tabelle 4: Neue Forschungskriterien für die AD | 20 |
| Tabelle 5: Überblick über die Terminologie von Diagnosen in Zusammenhang mit Riechstörungen. | 25 |
| Tabelle 6: Beispiele und Prinzip der evozierten Potentiale..... | 33 |
| Tabelle 7: Ausschlusskriterien bzw. Gründe für nicht durchgeführte Untersuchung | 43 |
| Tabelle 8: Übersicht der erfolgreich abgeleiteten VSEP über den verschiedenen Elektrodenpositionen..... | 46 |
| Tabelle 9: Fz-F4-Gruppe: Deskriptive Informationen der gesamten analysierten Probandengruppe sowie der Subgruppen „Hyposmie“ und „Keine Hyposmie“ | 48 |
| Tabelle 10: C4-F4 Gruppe: Deskriptive Informationen der gesamten analysierten Probandengruppe sowie der Subgruppen „Hyposmie“ und „Keine Hyposmie“ | 49 |
| Tabelle 11: Latenzen (ms) der Probanden mit Hyposmie und ohne Hyposmie. Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Testergebnisse | 50 |
| Tabelle 12: Alterskategorisierung nach Dekaden..... | 53 |
| Tabelle 13: 50-59 Jahre: Latenzen (ms) der Probanden mit Hyposmie und ohne Hyposmie. Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Testergebnisse.... | 54 |
| Tabelle 14: 60-69 Jahre: Latenzen (ms) der Probanden mit Hyposmie und ohne Hyposmie. Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Testergebnisse.... | 56 |
| Tabelle 15: > 70 Jahre: Latenzen (ms) der Probanden mit Hyposmie und ohne Hyposmie. Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Testergebnisse.... | 58 |
| Tabelle 16: Zusammenhang neurodegenerativer Erkrankungen mit dem Grad und der relativen Schwere eines Riechverlustes..... | 63 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|--|
| AD | Alzheimer's disease, Alzheimer Krankheit |
| Apo-E | Apolipoprotein-E |
| ADRDA | Alzheimer's Disease and Related Disorders Association |
| BRD | Bundesrepublik Deutschland |
| CERAD | Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease |
| DLB | Dementia with Lewy-Bodies, Lewy-Body-Demenz |
| DSM | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders |
| EEG | Elektroenzephalogram |
| EOAD | Early Onset Alzheimer's Disease |
| fMRI | functional Magnetic Resonance Imaging, funktionelle Magnetresonanztomographie |
| HNO | Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde |
| Hz | Hertz |
| ICD | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems |
| IPS | Idipathisches Parkinson Syndrom, Parkinson Krankheit |
| LC | Locus coeruleus |
| LOAD | Late Onset Alzheimer's Disease |
| M. | Musculus |
| MAE | Meatus acusticus externus |
| MCI | Mild cognitive impairment |
| MD | Major Depression, schwere Depression |
| Mio | Millionen |
| MMST | Mini-Mental-Status-Test |
| N. | Nervus |
| NCD | NeuroCognitive Disorder |
| NINCDS | National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke |
| OD | Olfaktorische Dysfunktion |
| OERP | Olfactory event related potentials, Olfaktorisch evozierte Potentiale |
| R., Rr. | Ramus, Rami |

| | |
|-------|--|
| REM | Rapid eye movement |
| RANV | Ramus auricularis nervi vagi |
| SD | Standard deviation, Standardabweichung |
| TREND | Tübinger evaluation of Risk factors for Early detection of NeuroDegeneration |
| USA | United States of America |
| Vagus | Nervus vagus |
| VNS | Vagusnervstimulation |
| VSEP | Vagus somatosensorisch evozierte Potentiale, Vagus evozierte Potentiale |

1. Einleitung und theoretischer Hintergrund

Anfang des 20. Jahrhunderts berichtete Alois Alzheimer in der psychiatrischen Klinik der Universität Tübingen erstmals „Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“ und beschrieb diese sogar auf mikroskopischer Ebene (Alzheimer, 1907). Einhundert Jahre später gibt es wohl wenige Menschen, die diese Krankheit nicht kennen. Ihre enorme Bedeutung gelangt mehr und mehr ins Bewusstsein der Gesellschaft. Aufgrund epidemiologischer Daten zu Bestand und Entwicklung der Alzheimer Krankheit (AD) lässt sich ableiten, dass das Gesundheitswesen sowohl zum jetzigen Zeitpunkt als auch in Zukunft stark von Demenz und AD geprägt sein wird. „Schon mäßige Erfolge in Strategien der Therapie und Prävention könnten die enorme Bürde, die das zukünftige Gesundheitswesen zu tragen haben wird, enorm reduzieren.“ (Brookmeyer et al., 2007)

Neben der gesundheitsökonomischen Ebene darf die enorme Bürde und Belastung für Patienten, Angehörige und Pflegende Demenzerkrankter nicht vergessen werden. Auf die eine oder andere Weise leuchtet ein, dass wir um Morbus Alzheimer in Zukunft nicht herumkommen. Intensive Forschungsbemühungen befassen sich mit Therapiemöglichkeiten und zunehmend mit Möglichkeiten der Früherkennung. Die Messung „Vagus somatosensorisch evozierter Potentiale“ (VSEP) ist derzeit Gegenstand verschiedener Untersuchungen (Fallgatter et al., 2003; Fallgatter et al., 2005; Polak et al., 2007; Polak et al., 2009; Polak et al., 2011; Metzger et al., 2012; Polak, Dresler, et al., 2013; Polak, Zeller, et al., 2013). Sie könnte sich in bereits existierende Methoden der Früherkennung einreihen und wird in der vorliegenden Arbeit in Zusammenhang mit Störungen der Riechfunktion, als weiterem Frühsymptom der AD (Huttenbrink et al., 2013) beleuchtet.

1.1 Demenzerkrankungen

Die Demenz ist keine Krankheit im eigentlichen Sinne, vielmehr handelt es sich um ein Syndrom, das ursächlich durch verschiedene Krankheiten bedingt sein kann.

1.1.1 Diagnostische Kriterien

Die AD, als häufigste Ursache einer Demenz, zeigt ungeachtet ihrer Einteilung in definierte Stadien bezüglich des klinischen Bildes einen sehr individuellen Verlauf. Gemeinsam ist der Demenz bei AD die stetige Progredienz (Schmidtke & Otto, 2012). Noch variabler bezüglich Klinik und Bildgebung verhält es sich bei anderen Demenzen, wie beispielsweise der zweithäufigsten vaskulären Demenz, oder der frontotemporalen Demenz (Schmidtke & Hüll, 2005). Im Folgenden werden die diagnostischen Kriterien einer Demenz nach ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation, sowie die Kriterien des nationalen Klassifikationssystems der USA, dem DSM-IV/5 dargestellt.

Nach der ICD-10 Klassifikation (World Health Organisation, 1993) ist die Abnahme von Gedächtnis und Denkvermögen, welche das tägliche Leben beeinträchtigt, Voraussetzung für die Diagnose einer Demenz. Bezogen auf die Gedächtnisleistung bedeutet dies, dass die Aufnahme, das Speichern oder die Wiedergabe neuer Informationen gestört ist. Außerdem geht in schweren Fällen früher gelerntes, vertrautes Gedächtnismaterial verloren. Das Denkvermögen ist ebenfalls beeinträchtigt, was sich in einer Störung des vernünftigen Urteilens, des Ideenflusses, sowie einer Störung der Verarbeitung aufgenommener Informationen auswirkt. Die Störungen sollten nicht als Teil eines Delirs, also einer rasch einsetzenden Bewusstseinsbeeinträchtigung, auftreten und im Zweifelsfall die Diagnose aufgeschoben werden. Zur Diagnosestellung sollte die Symptomatik zudem über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten bestehen. (World Health Organisation, 1993)

Nach den DSM-IV Kriterien (American Psychiatric Association, 1994) wird eine Demenz diagnostiziert, wenn auf Grund multipler kognitiver Defizite eine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung sowie mindestens eine der folgenden erläuterten Störungen besteht. Erstens die *Aphasie*, also die Störung der kohärenten Sprachproduktion, beziehungsweise des Sprachverständnisses. Zweitens die *Apraxie*, also die Beeinträchtigung

der Fähigkeit motorische Aktivitäten auszuführen (Voraussetzung ist hierbei ein intaktes sensorisches und motorisches System sowie das Verständnis der zu erledigenden Aufgabe). Drittens die *Agnosie*, eine Störung der Fähigkeit Objekte zu erkennen und zu identifizieren (Voraussetzung ist hierbei ein intaktes sensibles System). Viertens das *Dysexekutive Syndrom*, das mit der Beeinträchtigung der Exekutivfunktion, d.h. des Abstrakten Denkens, der Beurteilung, Planung und Ausführung von komplexen Aufgaben einhergeht. (Thies & Bleiler, 2011)

Diese kognitiven Defizite müssen eine bedeutsame Störung sozialer und beruflicher Funktionen hervorrufen und das tägliche Leben beeinflussen, damit die Diagnose einer Demenz gestellt werden kann. Zur Diagnosestellung einer Demenz sollte jedes der Defizite eine Verschlechterung gegenüber einem früheren Leistungsniveau darstellen. Auch nach DSM-IV werden Überlagerungen mit einer deliranten Episode in Erwägung gezogen. Zudem müssen andere psychische Erkrankung wie eine endogene Depression oder eine Schizophrenie als Ursache des Syndroms ausgeschlossen werden. (American Psychiatric Association, 1994)

2013 publizierte die American Psychiatric Association die fünfte Revision des DSM. Das DSM-5 nimmt Abstand vom Begriff der „Demenz“ und führt stattdessen die Termini „Major“ und „Mild Neurocognitive Disorder“ ein. Die Neurocognitive Disorder (NCD) stellt demnach eine Einteilung nach Schweregraden entlang eines Kontinuums dar, dessen beide Ausprägungen durch die Begriffe „Mild“ und „Major“ markiert werden. Ziel der Autoren ist es unter anderem, hierdurch die Ungenauigkeit des Demenzbegriffes bezüglich des Schweregrades zu beheben (Schaub & Freyberger, 2012). Die Differenzierung von „leichter“ und „schwerer“ NCD orientiert sich an neuropsychologischen Testergebnissen und ist durch die Störung in folgenden Bereichen charakterisiert: Aufmerksamkeit/Konzentration, exekutive Funktionen, Lernen und Gedächtnis, Sprachfunktionen, visuokonstruktive perzeptive Funktionen sowie soziale Kognition. (American Psychiatric Association, 2013). Es bleibt abzuwarten, inwiefern sich diese neue Betrachtung des Demenzsyndroms auf die erwartete ICD-11-Klassifikation auswirken wird.

1.1.2 Wichtige Demenzerkrankungen

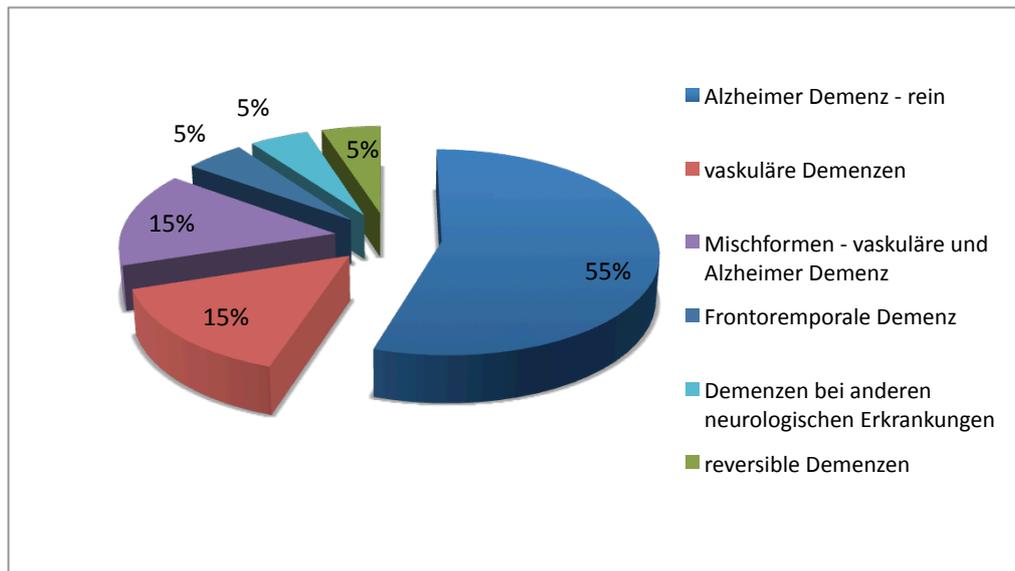


Abbildung 1: Ursachen einer Demenzerkrankung

Quelle: In Anlehnung an Elsberger, Lieb und Frauenknecht (2012)

Es gibt vielfältige Informationen zur prozentualen Verteilung einer Demenzursache. Diese unterscheiden sich teilweise, zeigen jedoch in der zentralen Tendenz übereinstimmende Ergebnisse. In den westlichen Ländern stellt die AD die häufigste Ursache einer Demenz dar, ihr Anteil wird auf mindestens zwei Drittel der Fälle geschätzt (Bickel, 2000). Zweithäufigster Vertreter ist die vaskuläre Demenz, bei der beschädigte Blutgefäße des Gehirns die Krankheit verursachen. Mischformen beider Krankheitsprozesse sind nicht selten (Todica et al., 2010). Abbildung 1 gibt eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der Hauptursachen einer Demenz.

In der folgenden Tabelle 1 kommen die gängigen Typen der Demenz genauer zur Darstellung. Hierbei wird kurz auf die jeweilige Demenz und deren Charakteristik eingegangen.

| Typ der Demenz | Charakter |
|---|---|
| Demenz bei Alzheimer Krankheit (Alzheimer's disease) AD | <p>a. Die häufigste Ursache einer Demenz. Ihr Anteil wird auf 60% - 80% geschätzt.</p> <p>b. <u>Frühsymptome</u>: Schwierigkeiten, sich Namen oder kürzliche Ereignisse zu behalten; Apathie und Depression; <u>Spätsymptome</u>: Eingeschränktes Urteilsvermögen; Desorientiertheit; Verwirrtheit; Verhaltensänderungen; Schwierigkeiten bei der Sprachproduktion, beim Schlucken und Gehen.</p> <p>c. Kennzeichnend sind Beta-Amyloid Plaques (extrazelluläre Ablagerung des Proteinfragments) und Bündel von fehlerhaftem Tau-Protein, die sich intrazellulär ablagern („Neurofibrillenbündel“).</p> |
| Vaskuläre Demenz (Multi-Infarkt, Post-Infarkt-Demenz) | <p>a. Wird als der zweithäufigste Demenz-Typ angesehen.</p> <p>b. Die Symptome sind vergleichbar mit denen der AD. Das Gedächtnis kann weniger betroffen sein.</p> <p>c. Ein verminderter Blutfluss in einige Bereiche des Gehirns führt zu entsprechender Symptomatik. Oft wird dies durch eine Serie kleiner Infarkte und Arterienverschlüsse ausgelöst.</p> |
| Mischtyp | <p>a. Die charakteristischen Kennzeichen einer AD + ein anderer Demenz-Typ (Vaskuläre Demenz, auch Lewy-Körper-Demenz). Nach ICD-10 definiert eine Mischung aus vaskulärer Schädigung und der AD den atypischen, bzw. den gemischten Demenztyp (World Health Organisation, 1993).</p> |
| Lewy-Körper-Demenz (Dementia with lewy bodies, DLB) | <p>a. Das Muster des Verfalls ähnelt dem der AD, wobei auch Gedächtnisstörungen, eingeschränktes Urteilsvermögen und Verhaltensänderungen dazugehören. Die DLB grenzt sich neurologisch durch die typische „Parkinson-Symptomatik“ deutlich von der AD ab. Es bestehen Rigor, extrapyramidale Symptome, eine posturale Störung mit häufigen Stürzen in der Anamnese. Ein Ruhetremor fehlt hingegen. (Wallesch & Förstl, 2012) Tägliche Schwankungen der Aufmerksamkeit und der Schwere der Symptome sind möglich.</p> <p>b. Kennzeichnend sind abnormale Ablagerungen des Proteins Alpha-Synuclein. Diese „Lewy-Körper“ finden sich innerhalb</p> |

| | |
|--|---|
| | der Nervenzellen. |
| Morbus Parkinson | <p>a. Patienten, die Von der Parkinsonkrankheit betroffen sind, entwickeln häufig in späteren Stadien der Krankheit eine Demenz.</p> <p>b. Auch hier sind „Lewy-Körper“, die abnormalen Ablagerungen des Proteins Alpha-Synuclein innerhalb der Nervenzellen kennzeichnend.</p> |
| Frontotemporale lobäre Degeneration (FTLD), Frontotemporale Demenz | <p>a. Typische Symptome sind Persönlichkeitsveränderungen, Verhaltensänderungen sowie Sprachprobleme.</p> <p>b. Spezielle Nervenzellen in frontalen und temporalen Hirnregionen sind betroffen.</p> <p>c. Mikroskopisch kommt es zu Zelluntergang und Gliose. Kennzeichnend sind typische Einschlusskörperchen, die „Pick bodies“ (Tau-Protein).</p> <p>d. Unterteilung in drei klinisch definierte Prägnanztypen (Neary et al., 1998):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frontale/frontotemporale Verlaufsform mit führender Wesenänderung (häufigste klinische Manifestation der FTLD) 2. Primär-progressive Aphasie - nichtflüssige Variante 3. Primär-progressive Aphasie - flüssige, semantische Variante |
| Creutzfeld-Jakob Krankheit | <p>a. Es entwickeln sich Beeinträchtigung des Gedächtnis, der Koordination und Persönlichkeitsveränderungen. Dies geschieht in einem sehr raschen Prozess.</p> <p>b. Im gesamten Gehirn findet sich atypisches Eiweiß (Prionen) sowie eine spongiforme Degeneration.</p> |

| | |
|--------------------------------|--|
| Normaldruckhydrozephalus (NPH) | a. Symptome sind Gehschwierigkeiten, Gedächtnisverlust und Inkontinenz. b. Der NPH ist durch eine auf Erweiterung der inneren Liquorräume gekennzeichnet. Es liegt jedoch kein deutlich erhöhter Hirndruck vor. |
|--------------------------------|--|

Tabelle 1: Die gängigen Typen der Demenz und deren Charakteristika

Quelle: In Anlehnung an Thies und Bleiler (Thies & Bleiler, 2011)

1.2 Morbus Alzheimer

1.2.1 Definition und Klinisches Bild

Die AD ist durch den Befall der Hirnrinde das Musterbeispiel der kortikalen Demenzen mit dem Leitsymptom der Demenz (Mumenthaler & Mattle, 2006). Eine Besonderheit ist, dass sie sich im Gegensatz zu anderen degenerativen oder symptomatischen Erkrankungen als „reine Demenz“ mit intellektuellen und psychischen Störungen ohne wesentliche körperliche Symptome entwickelt. Erst im fortgeschrittenen Stadium treten körperliche Symptome auf, die durch den Befall motorischer und sensorischer Rindenareale bedingt sind (Schmidtke & Hüll, 2005).

Prodromalstadium und Mild Cognitive Impairment. Der manifesten Alzheimer-Demenz geht eine mehrjährige präklinische Phase voraus, bevor die Krankheit anhand der klinischen Demenzkriterien diagnostiziert werden kann. Diese Prodromalphase kann mit kognitiven Defiziten, depressiven Symptomen und funktionellen Einschränkungen einhergehen (Amieva et al., 2008). Bei der leichten kognitiven Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment, MCI) handelt es sich gleichsam um ein Prodrom, das der manifesten Demenz über Jahre vorausgeht und als subjektive und objektivierbare kognitive Leistungsverschlechterung bei erhaltener Alltagskompetenz definiert ist (DGPPN & DGN, 2009). Das Konzept und die Kriterien der MCI wurden 1999 von Petersen et al. erstmals vorgestellt, 2004 von Winblad et al. erweitert und in Subgruppen unterteilt, um 2007 wiederum durch das von Dubois et al. publizierte neue Konzept der „Forschungskriterien für eine wahrscheinliche Alzheimer Krankheit“ in Frage gestellt zu werden. Diese zielen darauf ab die AD bereits im frühen Stadium anhand der nunmehr zur Ver-

fügung stehenden Biomarker zu erkennen. In Kapitel 1.2.5 wird näher auf diese Thematik um die Diagnostik der AD eingegangen.

Schmidtke und Hüll beschreiben die AD als eine über Jahre hinweg progredient verlaufende Erkrankung mit letztlich letalem Ausgang (für folgenden Abschnitt (Schmidtke & Hüll, 2005)). In den meisten Fällen verläuft sie in sehr ähnlicher Weise. Der Krankheitsverlauf erstreckt sich über 5-8 Jahre und kann nach dem Mini-Mental-Status-Test (MMST) in ein frühes (MMST >20 Punkte), ein mittleres (MMST 10-19 Punkte) und in ein spätes Stadium eingeteilt werden:

Frühes und mittleres Stadium. Der Beginn der Erkrankung zeichnet sich durch intellektuelle und psychische Störungen aus. Diese Störungen können vom Patienten über einen gewissen Zeitraum kompensiert werden sodass er im oberflächlichen Gespräch normal und intakt wirkt. Motorik, Sensorik und Koordination sind nicht betroffen, was sich im fortgeschrittenen Stadium ändern kann. Der Geruchssinn bildet eine Ausnahme und kann bereits früh gestört sein. Hierauf wird in Kapitel 1.6 genauer eingegangen. Auch im mittleren Stadium ist ein Leben mit Ehepartner und in der Familie durchaus möglich - trotz teilweise erheblicher kognitiver Einschränkungen die auch das praktische Alltagsleben beeinflussen. Oft treten in diesen Stadien Depression und seltener paranoide Symptome als nicht-kognitive Symptome auf.

Fortgeschrittenes Stadium. Die Variabilität des Fortschreitens ist der Tatsache geschuldet, dass die Patienten über unterschiedliche funktionelle Ressourcen verfügen, die sie über Wasser halten. Die Erkrankten leben an einer ständigen Kompensationsgrenze, auch die familiäre und häusliche Situation spielt eine wichtige Rolle. Diese Kompensationsgrenze kann sehr schmal sein, sodass schon kleine Zustandsveränderungen zu einer scheinbar beschleunigten Progression führen können und sich die Alltagskompetenz aus Sicht der Angehörigen rapide verschlechtert. Internistische Erkrankungen, Operationen, Infekte, aber auch Veränderung der Lebensumstände durch einen Umzug, eine Krankenhaus- oder Heimaufnahme oder den Tod des Ehepartners können zu einer raschen Dekompensation führen. Im Verlauf kommt es zu Rückzugstendenzen, im späten Stadium zu körperlich-neurologischen Krankheitszeichen. Nicht-kognitive Störungen sind im mittleren und späten Stadium insbesondere Angst, Erregung, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Halluzinationen und paranoide Symptome.

Warnzeichen. Thies und Bleiler (2011) stellen in „Alzheimer’s disease facts and figures“ fest, dass der Beginn des symptomatischen Musters meist durch das Unvermögen, neue Informationen zu speichern beziehungsweise sich an diese zu erinnern gekennzeichnet ist. Dies liegt unter anderem darin begründet, dass sich die Störung der Nervenzellfunktion üblicherweise als erstes in Hirnregionen findet, die an der Formatierung neuer Gedächtnisinhalte beteiligt sind. Die Autoren kennzeichnen 10 „Warnzeichen“, die Hinweise auf die AD geben können:

- 1) Gedächtnisverlust mit Beeinträchtigung des täglichen Lebens.
- 2) Schwierigkeiten im Planen oder Problemlösen.
- 3) Schwierigkeiten bei der Ausübung vertrauter Aufgaben beim Arbeiten, in der Freizeit oder zu Hause.
- 4) Zeitliche und örtliche Desorientiertheit.
- 5) Schwierigkeiten im Verständnis visueller Abbildungen und räumlicher Verhältnisse.
- 6) Neu auftretende Probleme mit Wörtern in schriftlicher oder gesprochener Form.
- 7) Das Verlegen von Gegenständen und der Verlust der Fähigkeit Schritte zurückzuverfolgen.
- 8) Eingeschränkte oder reduzierte Urteilsfähigkeit.
- 9) Sozialer Rückzug.
- 10) Änderungen in Stimmung und Persönlichkeit.

Diese Warnzeichen sind von alterstypischen Änderungen abzugrenzen.

1.2.2 Epidemiologie

Es genügen wenige Blicke auf die epidemiologischen Daten, um sich die enorme Bedeutung der AD vor Augen zu führen. Weltweit leben nach einer Studie von Ferri et al. aus dem Jahre 2005 24.3 Millionen Menschen mit einer Demenz. Die Autoren prognostizieren, dass sich diese Zahl alle zehn Jahre verdoppeln und bis 2040 auf 81.1 Millionen ansteigen wird - Auf die unterschiedlichen Regionen der Welt bezogen jedoch keineswegs uniform: So wird sich die Zahl der Erkrankten in entwickelten Ländern von 2001 bis 2040 um 100 % gesteigert haben, während Länder wie Indien und China, so-

wie deren asiatische und westlich pazifische Nachbarn einen Anstieg von 300 % im selben Zeitraum zu erwarten haben (Ferri et al., 2005). Brookmeyer et al. (2007) betonen die enorme jetzige und die zukünftige globale Bürde der AD. Die Autoren prognostizieren, dass sich die weltweite Prävalenz von 26,6 Millionen (2006) im Jahre 2050 als Resultat der alternden Weltpopulation auf 106,8 Millionen vervierfacht haben wird. Dies würde bedeuten, dass eine von 85 Personen von der Krankheit betroffen wäre.

In einer umfassenden Arbeit "Demenzsyndrom und Alzheimerkrankheit: Eine Schätzung des Krankheitsbestandes und der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland." beleuchtet Bickel (2000) Prävalenz und Inzidenz der AD in der Bundesrepublik Deutschland (BRD). Der Autor verwendet hierbei ausschließlich Daten aus Studien mit umfangreichen Stichproben oder aus Meta-Analysen von Einzelstudien: Zunächst wird auf die Altersentwicklung der BRD eingegangen. So hat sich im zwanzigsten Jahrhundert die Zahl der über 65-jährigen Bevölkerung vervierfacht (von 3,2 Mio auf 12,9 Mio), die Zahl der über 80-jährigen sogar verelffacht (von 0,3 Mio auf 3,2 Mio). Die folgenden Abbildungen stellen den demographischen Wandel und die Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung in der BRD graphisch dar.

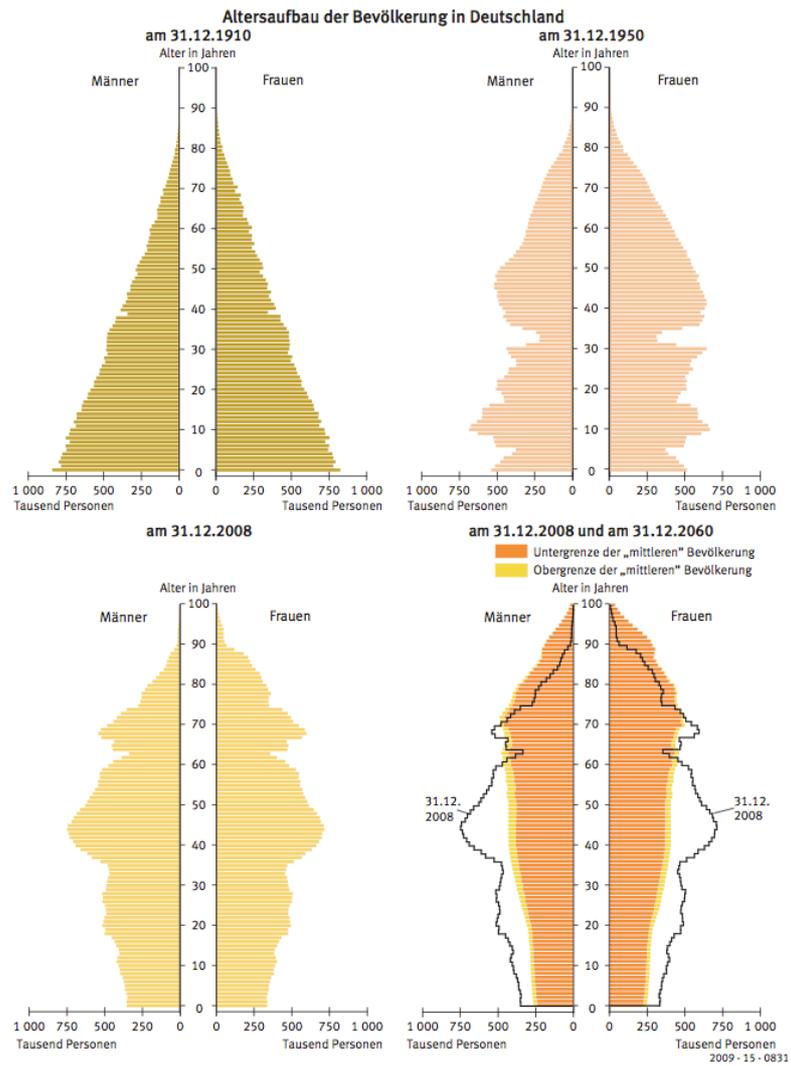


Abbildung 2: Altersaufbau der Bevölkerung in der BRD
 Quelle: Statistisches Bundesamt (2009)

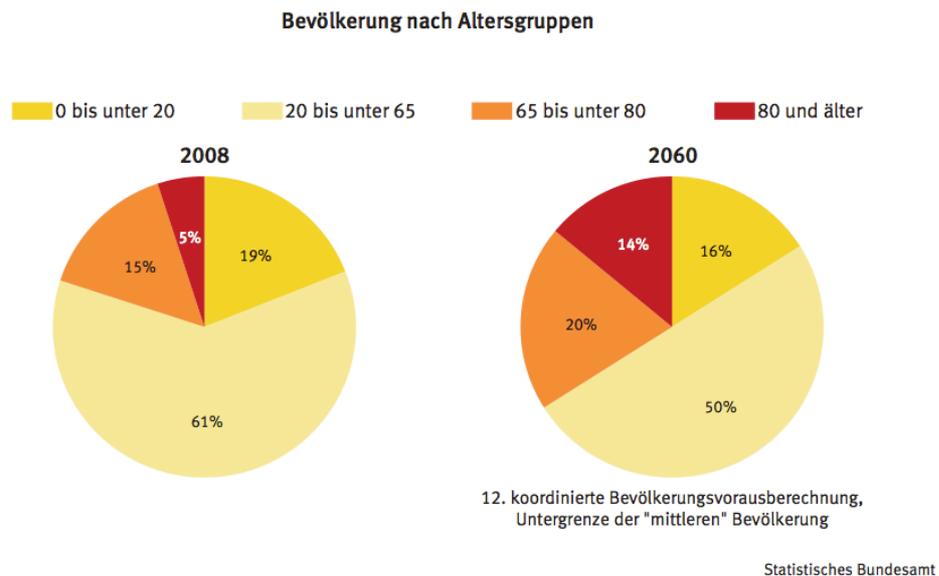


Abbildung 3: Bevölkerung nach Altersgruppen

Quelle: Statistisches Bundesamt (2009)

Für die AD als Krankheit des hohen Alters ist der in den Abbildungen 2 und 3 dargestellte Wandel der Altersstruktur von großer Bedeutung. An einer Demenzerkrankung leiden laut Bickel in der BRD im Mittel 900.000 Menschen. Bei etwa 650.000 ist dies durch die AD verursacht. Was die Inzidenz angeht, schätzt der Autor die sich in Deutschland pro Jahr neu entwickelnden Demenzerkrankungen auf etwa 200.000 Fälle. Unter diesen Neuerkrankungen finden sich etwa 120.000 neue Fälle der AD. Auf Frauen fallen 70 % der Erkrankungen, was durch die im Vergleich zu Männern höhere Lebenserwartung begründet wird. Für die Altenbevölkerung, das heißt Personen ab dem 65. Lebensjahr liegt die Einjahresinzidenz im Mittel bei 1 %.

1.2.3 Risikofaktoren

Wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung der Alzheimer Demenz ist das Lebensalter (Launer et al., 1999). Die AD als Altersdemenz sollte jedoch von dem normalen und unausweichlichen Alterungsprozess abgegrenzt werden (Lautenschlager et al., 1996). Die positive Familienanamnese als Risikofaktor scheint eine Rolle zu spielen und das Risiko tendiert mit der Anzahl betroffener Familienmitglieder zu steigen (Lautenschlager et al., 1996). Die Bedeutung der Familienanamnese insbesondere bezüglich des Ausmaßes, wird jedoch kontrovers diskutiert. So zeigte sich dieser Zusam-

menhang in einer Studie von Launer et al. (1999) als relativ schwach, was die Autoren in einer Überschätzung des Einflusses der positiven Familienanamnese auf die Entwicklung einer AD in Studien mit bereits prävalenten Patienten begründet sahen. Nach Meinung der Autoren berichten die Auskunftgeber bereits prävalenter Patienten bevorzugt über Fälle in der Familienanamnese - im Gegensatz zu gesunden Kontroll-Probanden. Behoben würde dieses Bias durch die Studien, bei denen Informationen der Patienten vor dem Eintritt der Demenz gesammelt werden.

In jedem Falle ist in diesem Zusammenhang sinnvoll, auf die Rolle der genetischen Vererbung im Kontext der AD einzugehen.

Molekulargenetische Befunde spielen im Kontext der AD eine wichtige Rolle und werden seit geraumer Zeit intensiv erforscht. Prinzipiell unterscheidet man bei der AD einen „Early-onset“-Typ (EOAD), der mit 35 bis 65 Jahren bereits sehr früh beginnen kann, von einem „Late-onset“-Typ (LOAD), der später, definitionsgemäß ab dem 65. Lebensjahr beginnt. Tabelle 2 gibt einen Überblick über diese beiden AD-Typen in Zusammenhang mit wichtigen molekulargenetischen Befunden.

| Typ | Chromosom | Gen |
|-------------------------------------|-----------|-------------------------------------|
| „Early-onset“ autosomal dominant | 21 | APP (amyloid precursor proteine) |
| „Late-onset“ | 19 | APOE (apolipoproteine E) |
| „Early-onset“ autosomal dominant | 14 | presenilin I proteine |
| „Early-onset“ autosomal dominant | 1 | presenilin II proteine |

Tabelle 2: Genetische Klassifikation der Alzheimer Demenzen

Quelle: In Anlehnung an Roses (1996)

Bei EOAD kann es sich um einen familiären, hereditären Alzheimerstyp handeln, welcher unter Berücksichtigung geographischer Unterschiede relativ selten vorkommt (<1%) und für den bisher wichtige Mutationen in drei verschiedenen Genen bekannt

sind (Schmidtke & Otto, 2012). Dieser hereditäre Typ führt bei Vererbung und Mutation garantiert zur Erkrankung, da es sich um einen autosomal dominanten Erbgang mit hoher Penetranz handelt.

Der „Late-Onset“-Typ wird im Wesentlichen der sporadischen Alzheimer Demenz zugeordnet. Das epidemiologische Lebenszeitrisko eine AD zu entwickeln beträgt bei einer Person, ohne positive Familienanamnese 15 %. Menschen, denen von einem Elternteil ein Apo-E4-Allel vererbt wurde, haben ein erhöhtes Risiko eine AD zu entwickeln, das Lebenszeitrisko beträgt bei ihnen 29 %. Menschen ohne ein Apo-E4-Allel haben ein Lebenszeitrisko von 9 % (Seshadri et al., 1995). Das bedeutet, dass das Apo-E4-Gen zwar die Wahrscheinlichkeit zu erkranken erhöht, aber keine individuelle Voraussagekraft hat. Darüber hinaus werden heute etliche Gene diskutiert, die einen Einfluss auf die Entstehung der AD haben sollen, sich aber noch nicht als Risikogene bezeichnen lassen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen: Das Gehirn benötigt eine große Menge an Sauerstoff und Nährstoffen. Hierzu ist ein gut funktionierendes, sehr verzweigtes System an gesunden Blutgefäßen von Nöten. Es liegt nahe, dass sich kardiovaskuläre Erkrankungen auch auf die Funktion des Gehirns auswirken. Verschiedene Studien belegen folgende Risikofaktoren: Übergewicht (in mittlerem Alter), hoher Cholesterinspiegel und hoher systolischer Blutdruck (in mittlerem Alter) erhöhen das Risiko für die Entwicklung einer AD (Kivipelto et al., 2005). Ein weiterer Risikofaktor ist starkes Rauchen in mittlerem Alter (Rusanen et al., 2011).

Eine gesunde Ernährung wiederum scheint protektiv: „Gesunde Probanden jeden Alters mit einem hohen Konsum an Früchten und Gemüse haben einen höheren Antioxidationslevel, geringeren oxidativen Stress und eine bessere kognitive Leistung gegenüber gesunden Probanden jeden Alters mit geringerem Konsum an Früchten und Gemüse“ (Polidori et al., 2009).

Weiterhin legen Studien von Lye and Shores (2000), sowie von Plassman et al. (2000) eine Assoziation mit dem Schädeltrauma und traumatischen Hirnverletzungen nahe.

1.2.4 Pathogenese

Die genauen Gründe, warum sich die AD entwickelt, sind nicht vollständig geklärt und Gegenstand zahlreicher Forschungen. Wahrscheinlich entwickelt sich die Krankheit nicht aufgrund von einem, sondern aufgrund von multiplen Faktoren. Einige dieser Faktoren konnte man genauer untersuchen und bewerten. In „Alzheimer’s disease facts and figures“ (Thies & Bleiler, 2011) werden die neuropathologischen Veränderungen, die mit der AD einhergehen beschrieben. So finden sich Ansammlungen von Beta-Amyloid auf der einen, sowie Tau-Protein auf der anderen Seite im Nervensystem der Erkrankten. Es kommt zum gestörten Informationsaustausch innerhalb der Neurone und zum Zelltod.

1.2.4.1 Amyloid-Plaques und Neurofibrillenbündel

Ansammlungen von Beta-Amyloid finden sich außerhalb der Nervenzelle im Bereich des synaptischen Spaltes (für folgenden Abschnitt (Thies & Bleiler, 2011)): Die 100 Billionen Neurone, die sich im menschlichen Gehirn finden, sind untereinander durch zahlreiche Synapsen (ca. 100 Trillionen) vernetzt und für den Informationsaustausch von Neuron zu Neuron zuständig. Dieser Informationsaustausch funktioniert durch chemische Impulse im synaptischen Spalt. Außerhalb der Nervenzelle, am synaptischen Spalt finden sich bei der AD Ansammlungen von Beta-Amyloid. Sie sind wahrscheinlich dafür verantwortlich, dass diese sensible Kommunikation gestört wird. Es kommt zum Zelltod, wodurch sich die Zahl der Neuronen reduziert.

Innerhalb der Nervenzelle finden sich Ansammlungen von Tau-Protein: Die Blockierung der Nährstoffversorgung der Neurone wird dem hohen Level an Tau-Protein innerhalb der Zelle zugeschrieben. Dies ist möglicherweise ein weiterer Faktor, der zum Zelltod führt. Die Fähigkeit zur Bildung von abnormen Tau-Protein und Einschlusskörperchen wird dabei wenigen, klar bestimmten Nervenzellarten zugeschrieben (Braak et al., 2013).

1.2.4.2 Konzepte zur Entstehung und Ausbreitung der Alzheimer Pathologie

Nach Braak et al. (2000) folgt die Ausbreitung der Neurofibrillenbündel in der AD einem regelhaften Muster. So finden sich die Ablagerungen zunächst in der transentorhi-

nenen Region und breiten sich im Verlauf über den Hippokampus auf den Neokortex aus. Hierbei wird eine direkte Ausbreitung von Neuron zu Neuron vermutet (Braak & Del Tredici, 2011). Neuropathologische Untersuchungen ergaben zudem eine Beteiligung des Hirnstammes im frühen Stadium der Krankheit (Parvizi et al., 2001; Braak et al., 2011). Nach Parvizi et al. sind bestimmte Kerngebiete, besonders im oberen dorsalen Teil des Hirnstammes selektiv betroffen. Zu diesen zählen auch verschiedene Kerngebiete des Vagus.

Ein stereotypes Ausbreitungsmuster findet sich bei den Amyloid-Ablagerungen nicht (Schmidtke & Hüll, 2005). Das neuropathologische Zusammenspiel der beiden pathologischen Prozesse wird derzeit jedoch intensiv diskutiert. Neuere Ansätze weisen speziell dem Locus coeruleus (LC) eine bedeutende Rolle für die Entwicklung der AD zu. So wird vermutet, dass Nervenzellen, die intrazellulär aggregiertes Tau im Bereich des LC enthalten, via anterogradem axonalen Transport die Freisetzung von Amyloid-Beta in den kortikalen Extrazellulärraum verursachen (Braak & Del Tredici, 2013). Demgegenüber wird diskutiert, ob die Zellen des LC und weitere Hirnstammkerne nicht die „Verursacher“, sondern erste „Opfer“ der Amyloid-Beta Pathologie seien (Mann & Hardy, 2013). Eine weitere Vermutung ist das Zusammenspiel beider neuropathologischer Prozesse als „kriminelle Verbündete“. Nach dieser Einschätzung sind dies jedoch bei weitem nicht die einzigen pathologischen Prozesse die AD verursachen und der Fokus der Untersuchungen sollte breiter gefächert werden (Attems & Jellinger, 2013).

Die neuropathologischen Veränderungen des olfaktorischen Systems bei der AD sind für diese Arbeit von besonderem Interesse. Christen-Zaech et al. merken an, dass dieses bereits früh in den degenerativen Prozess involviert ist (Christen-Zaech et al., 2003). So finden sich Neurofibrillenbündel und Neuropil-Fäden im Riechhirn so früh und regelhaft wie im entorhinalen Kortex. Pathologische Veränderungen im Bulbus Olfactorius werden als eine der ersten Prozesse im Krankheitsverlauf beschrieben. Die „olfaktorische Hypothese“ stellt zudem die Vermutung auf, wonach das olfaktorische System als eine Eingangspforte zum Gehirn für den Transport eines pathogenen Agens fungieren könnte (Mann et al., 1988).

1.2.5 Entwicklungen in der Alzheimer-Diagnostik

Die Diagnostik der AD ist nicht unproblematisch. Bis zum jetzigen Zeitpunkt kann die Krankheit mit Sicherheit erst post mortem anhand der alzheimer-typischen Pathologie im zentralen Nervensystem diagnostiziert werden. Dieses Kapitel gibt einen Überblick über die Entwicklung der Alzheimer-Diagnostik seit 1984.

1984 publizierte eine vom National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) und der Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) beauftragte Arbeitsgruppe ihre Ergebnisse zu Kriterien und klinischer Diagnose der AD (G. McKhann et al., 1984). Die Gruppe veröffentlichte die sogenannten NINCDS-ADRDA-Kriterien, die durch klinische Befunde eine „mögliche“, „wahrscheinliche“ und „gesicherte“ Alzheimer-Diagnose zuließen. Letztere setzte neben der Erfüllung der Kriterien für eine wahrscheinliche AD auch noch eine durch Biopsie oder Autopsie bestätigte Neuropathologie voraus. Der Labordiagnostik kam lediglich eine Funktion für den Ausschluss anderer Demenzursachen zu. Die Kriterien erzielten erstmals hohe Übereinstimmungsraten mit autopsischen Befunden und verbesserten die Alzheimer-Diagnostik maßgeblich (Schaub & Freyberger, 2012). Sie hielten sich über 25 Jahre, Reliabilität und Validität wurden bezüglich der Diagnose einer wahrscheinlichen AD vielfach bestätigt (Knopman et al., 2001).

1.2.5.1 Mild Cognitive Impairment

Petersen et al. stellten 1999 das Konzept des MCI vor, womit die Lücke zwischen normaler kognitiver Funktion und manifester Demenz geschlossen werden sollte. Die Einführung einer Definition für den kognitiven Zustand vor Erreichen des Demenzstadiums erwies sich durchaus als hilfreich. Wenngleich allerdings jede Person vor Erreichen des Demenzstadiums eine Phase des MCI durchläuft, stellt sich bis heute die Herausforderung einer sehr geringen Spezifität. Die Symptomatik kann sich auf unterschiedliche Weise entwickeln, auch eine Stagnation oder Rückbildung ist möglich (Ehrensperger et al., 2012). In der ICD-10-Klassifikation ist die leichte kognitive Störung unter F06.7 zu finden.

Die Petersen-Kriterien wurden 2004 von Winblad et al. revidiert und durch eine Unterteilung in Subgruppen erweitert. Demnach wird zwischen „amnesic MCI“ (single domain oder multiple domain) und „non-amnesic MCI“ (single domain oder multiple domain) differenziert, mit jeweils unterschiedlichem Risiko sich in einem frühen Stadium der AD zu befinden (Winblad et al., 2004). So sind Patienten mit einem „amnesic MCI“ mit einem höheren Risiko behaftet eine Demenz vom Alzheimer-Typ zu entwickeln, während es bei Patienten mit einem „non-amnesic MCI“ gilt, andere Demenztypen zu diskutieren (Gauthier et al., 2006). Die jährliche Progressionsrate von MCI zu einer Demenz beträgt bis zu 10 Prozent, dies jedoch in Abhängigkeit von Untersuchungssetting und Definition der MCI (DGPPN & DGN, 2009; Mitchell & Shiri-Feshki, 2009). Die Petersen-Kriterien und die revidierten Kriterien nach Winblad sind in Tabelle 3 dargestellt.

| Kriterien des MCI nach Petersen et al. (1999) | Kriterien des MCI nach Winblad et al. (2004) |
|---|--|
| 1. Subjektive Gedächtnisstörung 2. Normale Alltagsaktivitäten 3. Normale sonstige kognitive Funktionen 4. Schlechte Gedächtnisleistung (objektivierbar) 5. Keine Demenz | 1. Nicht normal, nicht dement 2. Verschlechterung der Kognition a. von Patienten und/oder Angehörigen berichtet b. deutlich in objektiven Tests 3. Erhaltene grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens / minimale Beeinträchtigung komplexer Aktivitäten |

Tabelle 3: Kriterien des MCI

Quelle: In Anlehnung an Petersen et al. (1999), Winblad et al. (2004)

1.2.5.2 Neue Forschungskriterien nach Dubois

Die kontinuierliche Weiterentwicklung wissenschaftlicher Erkenntnisse bezüglich der AD sowie differenzialdiagnostisch wichtigen Erkrankungen wie der Lewy-Körperchen-Demenz und der Frontotemporalen Demenz hatten eine Revision der NINCDS-ADRDA-Kriterien zur Folge. 2007 wurden von Dubois et al. neue Forschungskriterien vorgeschlagen (Dubois et al., 2007). Die Autoren forderten ein Umdenken des Konzepts der Alzheimer-Diagnostik durch Einbeziehung auffälliger Biomarker. Neben klinisch frühen und signifikanten Störungen des episodischen Gedächtnisses sollten also nun auch strukturelle und funktionelle Bildgebung sowie Liquoranalyse zur Diagnose führen. Die Kriterien nach Dubois sind in Tabelle 4 dargestellt. Eine wahrscheinliche AD wird diagnostiziert, wenn das Hauptkriterium sowie mindestens ein weiteres Nebenkriterium erfüllt sind.

| |
|---|
| Neue Forschungskriterien für AD nach Dubois |
| <i>Hauptkriterium</i> Frühe signifikante Störung des episodischen Gedächtnis, welche folgende Merkmale zeigt 1. Patienten/Angehörige berichten über schrittweise progressiv verlaufende Änderungen der Gedächtnisleistung 2. In Tests objektivierbare signifikante Störung des episodischen Gedächtnisses, üblicherweise bestehend aus einer Abrufstörung 3. Die Störung des episodischen Gedächtnisses kann sich isoliert oder verbunden mit anderen kognitiven Veränderungen zeigen |
| <i>Nebenkriterien</i> A Atrophie des medialen Temporallappens → Volumenverlust des Hippocampus, des entorhinalen Kortex, der Amygdala im MRI (qualitative oder quantitative Beurteilung) B Abnormale Liquor-Biomarker: |

→ Niedriges Amyloid-Beta 1-42, erhöhte Total-Tau- und oder Phospho-Tau Konzentration

C Spezifisches Muster in der funktionelle Bildgebung mit PET:

→ Reduzierter Glukosemetabolismus in bilateral temporo-parietalen Regionen

D Nachweis einer autosomal dominanten Alzheimer-Mutation direkt in der Familie

Tabelle 4: Neue Forschungskriterien für die AD

Quelle: In Anlehnung an Dubois et al. (2007)

Die neuen Forschungskriterien setzen eine Demenz für die Diagnose nicht mehr notwendigerweise voraus. Der Krankheitsbegriff „Alzheimer Erkrankung“ wird als alle Stadien verbindende Entität gesehen (Schaub & Freyberger, 2012) wodurch auch das gängige Konzept des MCI in Frage gestellt wird. Die Erkennung der AD in frühem Stadium wird in den Fokus gerückt. Die aktuellen diagnostischen Leitlinien für die AD wurden 2011 veröffentlicht und entstanden durch Konsensbemühungen des amerikanischen National Institute of Aging und der US Alzheimer’s Association vor dem Hintergrund der neuen Forschungsergebnisse (Ehrensperger et al., 2012). Es wurden unter anderem Leitlinien für das „MCI aufgrund der Alzheimerkrankheit“ (Albert et al., 2011) und die „Demenz aufgrund der Alzheimer Krankheit“ (G. M. McKhann et al., 2011) publiziert.

1.2.5.3 Diagnostisches Vorgehen

Für das diagnostische Vorgehen ist zunächst die Syndromdiagnose einer Demenz nach den anerkannten Kriterien des ICD-10 vorgesehen (siehe oben). Diese kann vielfältige Ursachen haben. Die Ätiologie wird durch den Einsatz verschiedener Diagnostika eingegrenzt.

Anamnese: Neben der Eigenanamnese spielt die Fremdanamnese aufgrund der kognitiven Beeinträchtigung eine zentrale Rolle. Sie sollte sich an der typischen Klinik der AD und ihres Vorstadiums orientieren. Explizit sollten Defizite des episodischen Gedächtnisses, der Wortfindung, des räumliche Denkens, der Geschwindigkeit des Denkens und Handelns, des Urteils- und Auffassungsvermögens sowie der Alltagsaktivitäten abge-

fragt werden (Schmidtke & Otto, 2012). Darüber hinaus sollte die Anamnese die genaue Entwicklung und den Verlauf der Beschwerden, die vegetative Anamnese, vorbestehende somatische und psychische Erkrankungen, Familien- und Sozialanamnese sowie nicht zuletzt die Medikamentenanamnese umfassen (DGPPN & DGN, 2009).

Klinischer Status: Neben der psychiatrischen Untersuchung ist der internistische und der neurologisch klinische Status von großer Bedeutung, da hierdurch körperliche und mitunter reversible Demenzursachen aufgedeckt werden können (Elsberger et al., 2012). So können von neurologischer Seite zum Beispiel Parkinson-Symptomatik oder Hinweise zerebraler Ischämien auf primäre Demenzursachen hindeuten, bei Harninkontinenz ist ein Normaldruckhydrozephalus in Erwägung zu ziehen. Der psychopathologische Befund kann differentialdiagnostisch auf Depression, Delir, Schizophrenie (Negativsymptomatik) oder Abhängigkeitserkrankungen hinweisen. (DGPPN & DGN, 2009)

Zur *Neuropsychologischen Diagnostik* können Kurztests wie MMST und DemTect oder vertiefende Tests wie die CERAD+ -Testbatterie eingesetzt werden. Der MMST ist durch seine rasche (ca. 10 bis 15 Minuten) und unkomplizierte Durchführbarkeit verbreitet (Elsberger et al., 2012). Er zeigt Stärken in der Ausschluss- und Verlaufsdagnostik, ist aber aufgrund der hohen Prävalenz leichterer Demenzen als alleiniges Maß in Schwerpunktpraxen oder einer Memory-Clinic nicht sinnvoll. Für differentialdiagnostische Überlegungen ist er ungeeignet. Auch beim DemTect handelt es sich um einen Kurztest der in verschiedenen Untertests verbales Gedächtnis, kognitive Flexibilität, Wortflüssigkeit und Arbeitsgedächtnis überprüft. Er zeichnet sich durch eine gute Sensitivität für MCI und Alzheimer-Demenz aus und kommt in der BRD vielfach zum Einsatz. Die CERAD+ -Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) umfasst mehrere Untertests und schließt den MMST mit ein. Vorteil der aufwendigeren und multidimensionalen Testbatterie liegt unter anderem in der Differenzierung verschiedener MCI-Unterformen, die wiederum mit einem unterschiedlichen Risiko behaftet sind, eine Alzheimer- oder eine andere Demenzform zu entwickeln. (Petersen & Negash, 2008; Eschweiler et al., 2010)

Zerebrale Bildgebung: Bildgebende Methoden können eine AD nicht beweisen, jedoch in der Diagnostik hinweisend sein. Zur Stützung bei diagnostischer Unsicherheit können Computertomographie (CT) und insbesondere MRT eingesetzt werden (Elsberger et

al., 2012). Mithilfe der MRT kann mittlerweile sogar zwischen AD, Frontotemporaler Demenz und gesundem Altern differenziert werden. Automatische Analyseverfahren liefern hierbei vielversprechende Ergebnisse (Kloppel et al., 2008). Die MRT zeichnet sich durch eine hohe Auflösung ohne Röntgenbelastung aus und kann zudem Veränderungen darstellen, die gemäß der Dubois-Forschungskriterien für eine AD sprechen (Dubois et al., 2007).

Die *Liquordiagnostik* dient nicht zuletzt dem Ausschluss eines akuten oder chronisch-entzündlichen Prozesses. Für die Diagnostik relevante Liquorparameter sind Tau-Protein und Beta-Amyloid (1-42). Bei der AD liegen erhöhte Gesamt-Tau-Proteinwerte vor, während das Beta-Amyloid (1-42) in frühen Stadien einen vorübergehenden Anstieg und im späteren Verlauf erniedrigte Werte aufweist (Schmidtke & Otto, 2012). Auch diese Parameter sind nicht diagnostisch beweisend. Jedoch gehören veränderte Tau- und Beta-Amyloid Werte genau wie spezielle MRT-Befunde zu den neuen Forschungskriterien nach Dubois (Dubois et al., 2007).

1.2.5.4 Perspektiven

Die Alzheimer-Diagnostik ist nicht unproblematisch und unterliegt durch neue Forschungserkenntnisse einem stetigen Wandel. Auch nach den neuen Kriterien nach Dubois kommt der Klinik eine herausragende Bedeutung zu. Neben der sehr differenzierten Einbeziehung kognitiver Symptome forderten die Autoren erstmals eine gewichtigere unterstützende Einbeziehung spezifischer Biomarker (Ehrensperger et al., 2012). Die wissenschaftliche Neukategorisierung ist sinnvoll, jedoch für klinischen Alltag und Praxis zu aufwendig und durch hohe Kosten problematisch (Eschweiler et al., 2010). Bis heute stellt das Fehlen guter und leicht umsetzbarer Diagnostika eine Lücke dar, die es zu schließen gilt. Zukünftige Methoden sollten sich nicht nur durch hohe Sensitivität oder Spezifität auszeichnen, es muss zudem Wert auf eine unproblematische klinische Einsetzbarkeit gelegt werden. Die Forschung sollte sich jetzt darauf konzentrieren, für Neuentwicklung und Etablierung vergleichsweise kostengünstiger und unaufwändiger Biomarker und Screening-Methoden die Weichen zu stellen.

1.2.6 Therapie

Laut dem „Alzheimer’s Association Report“ gibt es derzeit keine Behandlung, die in der Lage ist dem Verfall der Gehirnzellen im Zuge der AD entgegenzuwirken (Thies & Bleiler, 2011). Dieser Prozess kann weder verlangsamt noch gestoppt werden. Eine Vielzahl von Forschungsprojekten befasst sich jedoch mit der Möglichkeit die Krankheit in andere Bahnen zu lenken. Es wird angenommen, dass zukünftige Behandlungsmethoden, die eine Verlangsamung oder das Aufhalten des degenerativen Prozesses der AD zum Ziel haben, dann am effektivsten sind, wenn sie im frühen Stadium der Krankheit eingesetzt werden (Frank et al., 2003; Andreasen & Blennow, 2005). Mindestens ein Jahrzehnt bevor erste schwere Symptome der AD, wie Gedächtniseinschränkungen auftreten, beginnen die ersten degenerativen Hirnprozesse. Dies müsste der Zeitpunkt sein, an dem zukünftige medikamentöse Therapien greifen (Thies & Bleiler, 2011).

1.3 Olfaktorische Dysfunktion

1.3.1 Physiologie des Riechens

Der Geruchssinn gehört zusammen mit dem Geschmackssinn zu den chemischen Sinnen, die bestimmte chemische Stoffe in Luft und Nahrung registrieren und einer Empfindung zuordnen (Huppelsberg & Walter, 2005). Für Düfte liegt die Wahrnehmungsschwelle deutlich unter der Erkennungsschwelle, um einen Geruch wahrzunehmen werden also an den Sinneszellen in der Regio olfactoria wesentlich weniger Moleküle des Duftstoffes benötigt als für die Erkennung desselben (Klinke & Baumann, 2010). Durch Andocken der Duftstoffe an die primären Sinneszellen werden Aktionspotentiale ausgelöst, die durch die Beteiligung von second-messenger-Systemen (cAMP und G-Proteine) im Sinne einer Signalkaskade intrazellulär verstärkt werden, was die sehr niedrige Wahrnehmungsschwelle erklärt (Huppelsberg & Walter, 2005). Auf die komplexe Verschaltung des olfaktorischen Systems wird in Kapitel 1.4.1 näher eingegangen. Die weitreichenden Verbindungen unter anderem zu autonomen Gebieten und der Amygdala weist auf die vielseitige Bedeutung des Riechsinn für den Menschen hin (Bähr & Frotscher, 2009).

1.3.2 Definition und Ätiologie

Die Geruchsstörungen werden klinisch in qualitative und quantitative Störungen eingeteilt (Bähr & Frotscher, 2009). Zu den quantitativen Störungen zählen zum Beispiel die Hyposmie und die Anosmie, wobei es sich bei dem einen um eine Herabsetzung, bei dem anderen um einen kompletten Verlust des Geruchssinnes handelt. Die Parosmie zählt zu den qualitativen Geruchsstörungen und kann sich beispielsweise als Kakosmie in der Wahrnehmung von faulem Geruch äußern. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Terminologie von Diagnosen in Zusammenhang mit Riechstörungen:

| Riechstörung | | Definition |
|----------------|--------------------------------|--|
| a. Quantitativ | Hyperosmie | Überempfindlichkeit |
| | Normosmie | Normale Empfindlichkeit |
| | Hyposmie | Verminderte Empfindlichkeit |
| | Anosmie (funktionelle Anosmie) | Anosmie: Vollständiger Verlust des Riechvermögens; Kein Hinweis auf ein Restriechvermögen vorhanden Funktionelle Anosmie: Sehr deutliche Einschränkung des Riechvermögens; Beinhaltet sowohl den kompletten Verlust als auch das Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung, welche jedoch im Alltag keine funktionelle Bedeutung hat |
| | partielle Anosmie | Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich verminderte Sensibilität gegenüber einem bestimmten Duftstoff / einer Duftstoffgruppe ohne pathologische Bedeutung für den Alltag |
| b. Qualitativ | Parosmie | Veränderte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Reizquelle |
| | Phantosmie | Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle |
| | Pseudosmie | Fantasievolle Umdeutung eines Geruchseindrucks unter dem Einfluss star- |

| | | |
|--|--------------------------|---|
| | | ker Affekte. Krankheitswert nur im Zusammenhang mit psychiatrischer Erkrankung (Syn.: Geruchsillusion) |
| | Olfaktorische Intoleranz | Übersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei normaler olfaktorischer Sensitivität |

Tabelle 5: Überblick über die Terminologie von Diagnosen in Zusammenhang mit Riechstörungen.

Quelle: In Anlehnung an: Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (2007)

Die Ursachen für die Entwicklung einer Riechstörung (Dysosmie) sind vielfältig. Neben Traumata, viralen Infekten, der Rhinosinusitis oder der Polyposis nasi gehören auch neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder die AD zu den häufigsten Ursachen und sind bei einer Dysosmie in Erwägung zu ziehen (Hummel et al., 2011). Fortschreitendes Alter ist ebenfalls Grund für das Nachlassen der Riechfähigkeit, was in Zusammenhang mit sinkender Regenerationsfähigkeit der sich unter normalen Umständen ständig neubildenden Riechsinneszellen gebracht wird (Hummel et al., 1997; Wilson et al., 2011; Huttenbrink et al., 2013).

1.3.3 Diagnostik der Riechstörung

Die Erhebung einer Anamnese stellt einen ersten, wichtigen Schritt dar: Es sollte auf die Rauchgewohnheiten, das Ess- und Trinkverhalten, Operationen und Unfälle eingegangen sowie eine ausführliche Medikamentenanamnese erhoben werden (Hummel et al., 2011). Auch empfiehlt sich neben einer detaillierten Befragung zu Beginn, Dauer und Entwicklung der Symptomatik, eine ausführliche Krankheitsanamnese z.B. bezüglich einer akuten Erkrankung der oberen Atemwege (Huttenbrink et al., 2013).

Eine HNO-ärztliche Untersuchung einschließlich Endoskopie des Nasenraums ist der nächste Schritt, ebenso wird häufig eine neurologische Untersuchung empfohlen. Bei dem Verdacht auf einen Aplasie oder Hypoplasie des Bulbus olfactorius als kongenitale Dysosmie wird eine Magnetresonanztomographie durchgeführt (Hummel et al., 2011).

Zur Untersuchung der Riechfähigkeit wird von Hüttenbrink et al. (2013) die Testung mittels „Sniffin’ Sticks“ empfohlen, die als Screeningtest zwischen „krank“ und „gesund“ unterscheiden kann. Genauere Rückschlüsse zur Ätiologie lassen sich jedoch nicht ziehen (Hüttenbrink et al., 2013). Auf die „Sniffin’ Sticks“ wird in Kapitel 2.4 näher eingegangen.

1.3.4 Olfaktorische Dysfunktion als Frühzeichen von Morbus Alzheimer

Defizite der Riechfunktion sind mittlerweile in einer Vielzahl von neurodegenerativen Erkrankungen beschrieben. Zu diesen zählen die AD, das idiopathische Parkinson Syndrom (IPS), Chorea Huntington, das Korsakow-Syndrom, die Frontotemporale Demenz, der Guam-Demenz-Parkinson-Komplex sowie die Amyotrophe Lateralsklerose (Mesholam et al., 1998).

Ein besonderer Fokus liegt auf dem IPS und der AD (Doty et al., 1988; Haehner et al., 2009). Menschen, die an ungeklärten Riechstörungen leiden, weisen ein erhöhtes Risiko auf, an einer dieser beiden neurodegenerativen Erkrankungen zu erkranken, wobei hierdurch jedoch nicht unmittelbar zwischen beiden Erkrankungen unterschieden werden kann (Hummel et al., 2011; Hüttenbrink et al., 2013). Der Zusammenhang zwischen Riechstörungen und der AD konnte in multiplen Studien belegt werden und wird bereits seit längerer Zeit untersucht (Doty et al., 1987; Mesholam et al., 1998; Hawkes, 2006). Bereits bei der MCI konnte die Dysosmie als Frühsymptom identifiziert werden (Djordjevic et al., 2008; Wilson et al., 2009; Hummel et al., 2011). Bei der MCI wird der olfaktorischen Dysfunktion (OD), hier der Identifikation von Gerüchen, zudem mittlerweile eine mögliche klinisch prädiktive Aussagekraft für die Entwicklung einer AD zugesprochen (Devanand et al., 2000). Es konnte ein Zusammenhang der OD mit dem Grad der Demenz bei vorliegender AD festgestellt werden (Murphy et al., 1990). Sogar bei präsymptomatischer AD tritt die OD auf. Wilson et al. (2009) konnten zeigen, dass bei älteren Menschen die nicht an einer Alzheimer bedingten Demenz oder einer MCI leiden, Riechstörungen mit dem Level der im Gehirn vorhandenen Alzheimer-Pathologie zusammenhängen und sogar mit sich später entwickelnden Prodromalsymptomen einhergehen.

Auch auf elektrophysiologischer Ebene, mit den „Olfactory and Trigeminal Event-Related Potentials“ wurde ein Zusammenhang der eingeschränkten Riechfunktion mit AD sowie der MCI gezeigt (Morgan & Murphy, 2012).

1.4 Topographische / Anatomische Verhältnisse

Der folgende Abschnitt soll einen systematischen Überblick über die komplexen topographischen Verhältnisse des Nervus Vagus, sowie des olfaktorischen Systems geben. Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an: Bähr & Frotscher, 2009 „Neurologisch-topische Diagnostik“.

1.4.1 Olfaktorisches System

Das olfaktorische System setzt sich aus folgenden Bestandteilen zusammen:

a. Das *erste Neuron* besteht aus der bipolaren Riechzelle in der Riechschleimhaut. In dieser Schleimhaut befinden sich Stützzellen, Sinneszellen und Bowman-Drüsen, die den Riechschleim, eine seröse Flüssigkeit sezernieren. Die Riechschleimhaut besteht aus einem circa 2 cm² großen Gebiet am Dach der Nasenhöhle in welchem sich Sinneszellen, die Riechzellen befinden. Es handelt sich hierbei um bipolare Zellen mit peripheren und zentralen Fortsätzen. Die peripheren Fortsätze enden als Riechhaare im Riechepithel. Die zentralen Fortsätze wiederum sind marklose Axone der Riechzellen, die zu Bündeln von hunderten zusammengelagert, gemeinsam von einer Schwann-Scheide umgeben sind. Sie werden als Fila olfactoria bezeichnet und enden im Bulbus olfactorius, wo sie auf Büschel- und Körnerzellen verschaltet werden. Der Bulbus olfactorius ist ein kolbenartiger Fortsatz des Tractus olfactorius. Es handelt sich um einen vorgeschobenen Teil des Telencephalon. Daher handelt es sich beim Nervus olfactorius vielmehr um eine Ausstülpung des Großhirns, als um einen echten Nerv.

b. Der Tractus olfactorius stellt das *zweite Neuron* dar. Das erste Neuron (=Sinnes- oder Riechzelle) wird im Bulbus olfactorius auf die Zellen des zweiten Neurons, die Büschel- und Mitralzellen umgeschaltet, deren Neuriten wiederum den Tractus olfactorius bilden. Dieser verläuft an der Basis des Frontallappen bis zur Substantia perforata, wo er sich in drei Teile aufteilt: Die Stria olfactoria lateralis, die Stria olfactoria medialis und einen Teil der Axone, der im Nucleus olfactorius anterior endet, welcher im Trigo-

num olfactorium liegt. Die Axone der Stria olfactoria lateralis verlaufen über den Limen insulae zum Corpus amygdaloideum, zum Gyrus semilunaris und zum Gyrus ambiens im Bereich der Area praepiriformis. Die Area praepiriformis gilt als primäre Riechrinde, hier befinden sich die dritten Neurone des olfaktorischen Kortex zum Gyrus parahippocampalis. Die Axone der Stria olfactoria medialis enden an Kernen vor der Commissura anterior, sowie an in der Area septalis (subcallosa), die einen Teil des limbischen Systems darstellt.

Interessant ist hierbei, dass das olfaktorische System, als einziges sensorisches System den Kortex direkt erreicht. Keine der drei genannten Faserbahnen wird im Thalamus verschaltet, bevor sie die Hirnrinde erreichen. Sie übergehen somit „das Tor zum Bewusstsein“. Die Tatsache, dass wir nach Geruchsreizen unterschiedliche Verhaltensweisen zeigen, ist der komplexen zentralen Verschaltung des olfaktorischen Systems geschuldet. So kommt es beispielsweise zu Reaktionen wie reflektorischer Speichelsekretion, wenn ein Appetit anregender Geruch dargeboten wird. Ein unangenehmer Geruch löst hingegen Übelkeit oder sogar Erbrechen aus. Angenehme und unangenehme Geruchsempfindungen gehen mit Emotionen einher. Diese Empfindungen und deren Verarbeitungen geschehen vermutlich über Hypothalamus, Thalamus und limbisches System.

Die Hauptverbindungen stellen hierbei das mediale Vorderhirnbündel und die Striae medullares thalami dar: Das mediale Vorderhirnbündel gibt auf seinem Verlauf seitlich durch den Hypothalamus Verbindungen zu hypothalamischen Kernen ab, zur Formatio reticularis, zu den Nuclei salivatorii und zum Nucleus dorsalis nervi vagi. Die Axone der Striae medullares thalami enden in den Nucleus habenulae. Diese Bahnen verlaufen weiter über den Nucleus interpeduncularis und haben weiterhin Verbindungen zur Formatio reticularis.

1.4.2 Nervus vagus, der zehnte Hirnnerv

Der Nervus vagus bildet als zehnter Hirnnerv zusammen mit dem Nervus glossopharyngeus (neunter Hirnnerv) und dem kranialen Anteil des Nervus accessorius (elfter Hirnnerv) das vagale System, welches gemeinsame Funktionen und Kerngebiete wie z.B. den Nucleus ambiguus oder den Nucleus solitarius besitzt. Er geht aus dem vierten

Kiemenbogen hervor und besitzt im Bereich des Foramen jugulare zwei Ganglien: Das Ganglion superius oder Ganglion jugulare, sowie das Ganglion inferius oder Ganglion nodosum.

1.4.2.1 Funktionelle Anteile

Der Vagus hat verschiedene funktionelle Anteile: 1. Einen *branchiogen-efferenten* Anteil, der seinen Ursprung im Nucleus ambiguus hat und die Pharynx- und Larynxmuskulatur versorgt. 2. Der *viszeral-efferente*, parasymphatische Anteil entspringt im Nucleus dorsalis nervi vagi und versorgt die Eingeweide von Brust- und Bauchraum. 3. *Viszeral-afferente* Anteile führen aus dem Bauchraum zum Ganglion inferius. 4. *Speziell viszeral-afferente* Fasern kommen von der Epiglottis und sind Teil des gustatorischen Systems. 5. Der *somatisch-afferente* Anteil versorgt mit seinen sensiblen Fasern die Hirnhaut der hinteren Schädelgrube, Gehörgang und einen Teil der Ohrmuschel und erreicht mit pseudounipolaren Ganglienzellen über das Ganglion superius unter anderem den Nucleus tractus spinalis nervi trigemini.

1.4.2.2 Der Verlauf

Unterhalb des Ganglion inferius läuft der Vagus, angelagert an die Arteria carotis interna und die Arteria carotis communis, abwärts in Richtung Mediastinum und erreicht dieses durch die Apertura thoracis superior. Bevor sich linker und rechter Nervenstamm der Vorder- und Rückseite der Speiseröhre anlagern, an der sie gemeinsam den Plexus oesophageus bilden, ziehen sie jeweils über Aortenstamm und Arteria subclavia hinweg. Gemeinsam mit dem Ösophagus passieren sie dann über den Hiatus oesophageus das Zwerchfell und gelangen in die Bauchhöhle.

1.4.2.3 Die Äste

Der Vagus hat das weitreichendste aller Innervationsgebiete der zwölf Hirnnerven. Er gibt in seinem komplexen Verlauf verschiedene Äste ab, die im Folgenden genauer beschrieben werden: 1. Der Ramus duralis versorgt die Hirnhaut im Bereich der hinteren Schädelgrube sensibel (somatisch-afferent). Er zieht vom Ganglion superius rückläufig durch das Foramen jugulare der Schädelbasis in die hintere Schädelgrube. 2. Der für diese Arbeit besonders wichtige Ramus auricularis nervi vagi (RANV) ist der einzige

Hautast des Vagus (somatisch-afferent). Er zieht vom Ganglion superius an die Hinterfläche der Ohrmuschel. Die peripheren Fasern stammen außerdem von der hinteren, unteren Wand des äußeren Gehörganges sowie der Innenseite des Tragus der Ohrmuschel (Peuker & Filler, 2002). Der RANV ist gemeinsam mit dem Nervus auricularis magnus und dem Nervus auriculotemporalis maßgeblich an der sensiblen Versorgung der Ohrmuschel beteiligt (Peuker & Filler, 2002). Abbildung 4 zeigt Verlauf und Versorgungsgebiete des RANV sowie dessen zentrale Verschaltung.

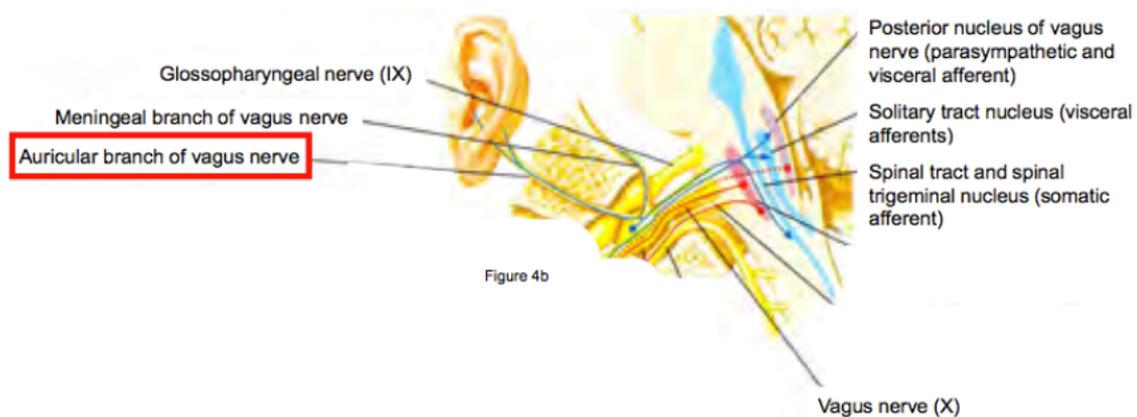


Abbildung 4: Versorgungsgebiet und Verlauf des Ramus auricularis nervi vagi

Quelle: Frangos et al., 2012 (Frangos et al., 2012)

3. Die Rami Pharyngei bilden gemeinsam mit Fasern des N. glossopharyngeus und des sympathischen Halsgrenzstranges den Plexus pharyngeus. Auf diesem Wege versorgen die Rr. pharyngei die Muskulatur des Pharynx sowie des weichen Gaumens (Musculus uvulae, M. levator veli palatini). Dieser Anteil ist somit speziell viszero-efferent, „branchiogen“. 4. Der N. laryngeus superior versorgt gemeinsam mit dem vom N. laryngeus recurrens stammenden N. laryngeus inferior die Kehlkopfmuskulatur. Er teilt sich in einen externen und internen Ast. Der Ramus externus innerviert über weitere Äste den M. constrictor pharyngis sowie im weiteren Verlauf den M. cricothyreoideus. Der R. internus versorgt die Schleimhaut vom Larynx bis zur Stimmritze sowie die Epiglottis sensibel. Von den peripheren Geschmacksfasern der Epiglottis führen außerdem pseudounipolare Ganglienzellen über das Ganglion inferius und erreichen auf diesem Wege den Nucleus tractus solitarii. 5. Der N. laryngeus recurrens zieht mit seinem rechten Anteil um die Arteria subclavia, mit seinem linken Anteil um den Aortenbogen herum,

bevor beide Teile parallel zwischen Trachea und Ösophagus in Richtung Kehlkopf verlaufen. Er innerviert ebenfalls die Kehlkopfschleimhaut, allerdings unterhalb der Stimmbänder. Motorisch innerviert er über den N. laryngeus inferior die übrigen Larynxmuskeln. 6. Die Rr. cardiaci cervicales superiores, sowie die Rr. cardiaci thoracici bilden gemeinsam mit sympathischen Fasern den Plexus cardiacus. 7. Der Plexus pulmonalis wird von den Rr. bronchiales gebildet. 8. Die Rr. gastrici (anteriores et posteriores) bilden gemeinsam mit Rr. hepatici, Rr. coeliaci, Rr. renales sowie mit sympathischen Fasern den Plexus coeliacus und den Plexus mesentericus superior und versorgen so die Baueingeweide.

1.5 Invasive Vagusnervstimulation

Die invasive Vagusnervstimulation (VNS) im Cervicalbereich wird bereits seit längerer Zeit angewandt und untersucht. Sie ist mit einer chirurgischen Intervention zur Implantation verbunden und erfolgt für gewöhnlich in Vollnarkose, wobei die Elektroden im Halsbereich mit den Nerven verbunden werden während das Stimulationsgerät im linken Brustbereich über der Clavicula im subkutanen Fettgewebe implantiert wird (Lulic et al., 2009). Abbildung 5 liefert hierzu eine Übersicht.



Abbildung 5: VNS - Verlauf der mit dem N. vagus verbundenen Elektrode und Position des Generators im linken Brustbereich

Quelle: Lulic et al. (2009)

Die VNS findet neben ihrer ursprünglichen Indikation bei der therapierefraktären Epilepsie (George et al., 2000; Vonck et al., 2001) mittlerweile bei affektiven Störungen ihre Anwendung. So wurde sie 2005 für die Therapie der therapierefraktären rezidivierenden schweren unipolaren oder bipolaren Depression zugelassen (O'Reardon et al., 2006). Die VNS scheint auch hier vielversprechend und wird neben ihrer Eigenschaft als invasive Methode als sicher angesehen (Daban et al., 2008). Weitere sich in Erprobung befindende Anwendungen sind Angststörungen, AD, Migräne, Fibromyalgie und Tinnitus (DGKN, 2015). Die invasive Vagusnervstimulation ist stets mit gewissen Risiken, wie Infektion oder Weichteil-Läsion im Rahmen des chirurgischen Eingriffes verbunden.

1.6 Evozierte Potentiale

1.6.1 Definition und Beispiele

Unter Evozierten Potentialen versteht man die Aufzeichnung der als Antwort auf einen transienten externen Reiz entstehenden Spannungsänderungen im Nervengewebe. Diese entstehen in engem zeitlichen Zusammenhang zum dargebotenen Stimulus und können über periphere afferente Nervenfasern, Rückenmark, Großhirnrinde oder Hirnstamm

abgeleitet werden. Man unterscheidet zwischen „near field“ und „far field“ Potentialen, welche entweder in unmittelbarer Nähe zur Generatorstruktur abgeleitet werden oder an elektrischen Grenzflächen entstehen (Hufschmidt & Lücking, 2009). Evozierte Potentiale gehören zu den etablierten Untersuchungsmethoden in der neurologischen Praxis und Klinik, für die etablierte Mindestanforderungen und Standards existieren, um Qualität und Vergleichbarkeit zu sichern (Buchner et al., 2002). Es werden beispielsweise akustisch evozierte Hirnstammpotentiale, visuell evozierte Potentiale (VEP) oder somatosensibel evozierte Potentiale (SEP) abgeleitet. Tabelle 6 gibt einen Überblick über Prinzip und Beispiele evozierter Potentiale:

| | afferente Systeme | efferente Systeme | endogene Systeme |
|-----------|---|-----------------------------------|---|
| Beispiele | somatosensibel akustisch oder visuell evozierte Potentiale | motorisch evozierte Potentiale | Ereignis-korrelierte Potentiale wie P300, MMN, N400 |
| Reizung | Peripherie | zentral | Peripherie (aku- stisch, visuell, soma- tosensibel) |
| Ableitung | zentral | Peripherie (über Zielmuskel) | zentral |

Tabelle 6: Beispiele und Prinzip der evozierten Potentiale

Quelle: In Anlehnung an Hufschmidt and Lücking (2009)

1.6.2 Vagus somatosensorisch evozierte Potentiale

Bei den Vagus somatosensorisch evozierten Potentialen (VSEP) handelt es sich um evozierte Potentiale des Hirnstamms. Diese können als „far field potentials“ der Vagus-Kerne des Hirnstammes gemessen werden. Kerngebiete und Funktion des Vagus werden bei dieser relativ neuen, nicht invasiven Methode untersucht, indem man sich das sensible Versorgungsgebiet des RANV zunutze macht (Fallgatter et al., 2003; Fallgatter et al., 2005). Dieses liegt, wie beschrieben, im äußeren Gehörgang und beinhaltet auch die Innenseite des Tragus an der Ohrmuschel. Hier wird der Nerv über zwei dünne Kupfer-Drähte mit 8 mA elektrisch stimuliert (Fallgatter et al., 2003). Die sensiblen Infor-

mationen werden vom RANV über das Ganglion superius in Richtung Hirnstamm geleitet. Es entstehen „far field potentials“, die in ungefährender Analogie zu der Methode der akustisch evozierten Hirnstammpotentiale mittels EEG-Elektroden abgeleitet werden (Hagen et al., 2014). Ein Beispiel VSEP ist in Abbildung 6 dargestellt.

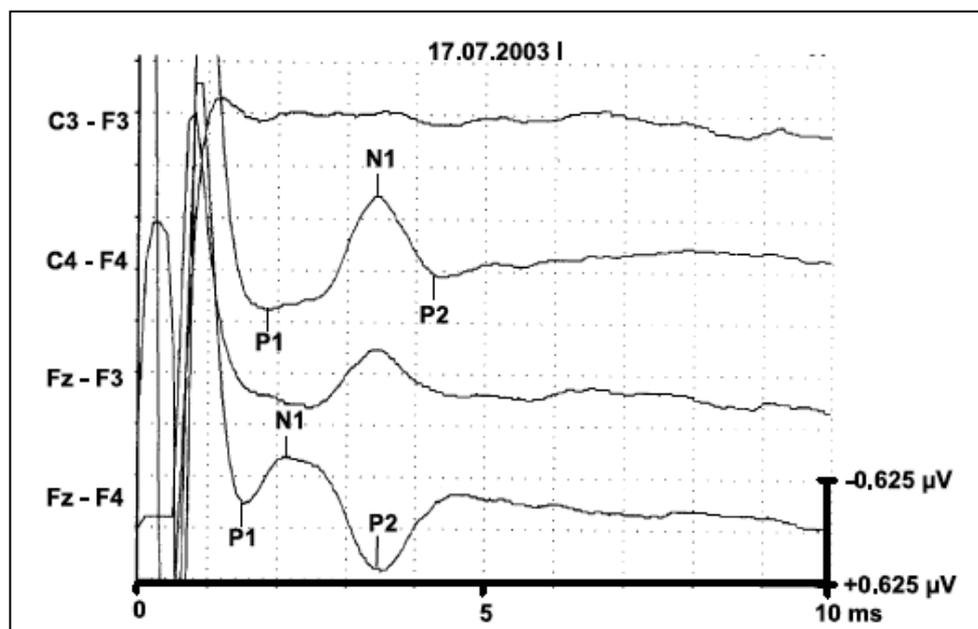


Abbildung 6: Beispiel VSEP bei Stimulation rechts.

Quelle: Fallgatter et al. (2003)

Es wird angenommen, dass es sich bei den VSEP um Hirnstammpotentiale handelt (Fallgatter et al., 2003; Kraus et al., 2013), welche den Vaguschenkern entspringen (Kraus et al., 2013). Diese Kerne sind bereits früh im Verlauf neurodegenerativer Erkrankungen wie der AD betroffen (Parvizi et al., 2001; Braak et al., 2011). Auf die Messmethode und auf die in dieser Studie verwendeten Messparameter der VSEP wird in Kapitel 2.3 näher eingegangen.

1.6.3 Vagus evozierte Potentiale im Kontext neurodegenerativer Erkrankungen

Seit der Veröffentlichung der Methode zur Messung der VSEP von Fallgatter et al. (Fallgatter et al., 2003) wurde diese sukzessive im Kontext neurodegenerativer Erkrankungen untersucht. So konnte ein Effekt des Alters auf die Latenzen der VSEP gezeigt werden (Fallgatter et al., 2005). In einer weiteren Studie beschrieben Polak et al. (2007)

signifikant verlängerte Latenzen der VSEP bei Patienten mit AD und MCI im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen (siehe Abbildung 7).

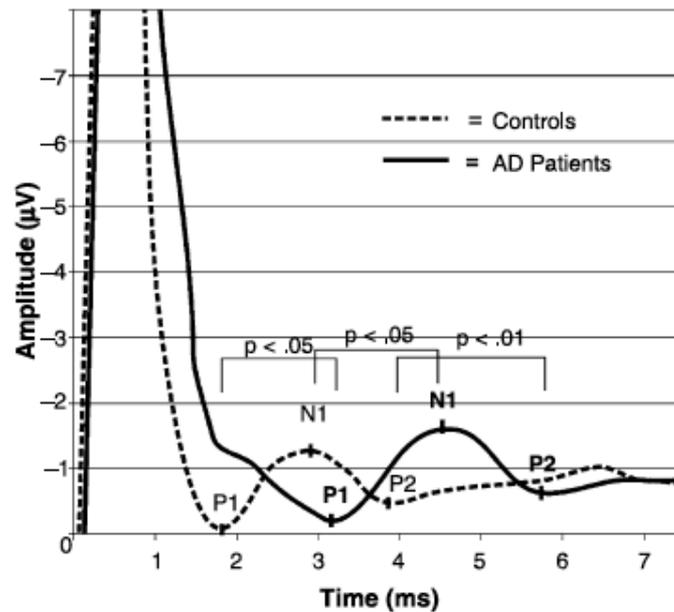


Abbildung 7: Signifikant verlängerte Latenzen bei AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Gemittelte VSEP über C4-F4 bei Stimulation rechts.

Quelle: Polak et al. (2007)

Metzger et al. konnten einen linearen Trend verlängerter Latenzen bei gesunden Kontrollgruppen, Patienten mit MCI und Patienten mit AD feststellen, wobei es signifikante Unterschiede zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den kognitiv eingeschränkten Probanden, nicht jedoch zwischen den Gruppen MCI und AD gab (Metzger et al., 2012).

Auch beim Morbus Parkinson gibt es Hinweise auf einen Beginn der Pathologie im tiefen Hirnstamm, genauer im Bereich des glossopharyngealen beziehungsweise vagalen Systems (Braak, Del Tredici, et al., 2003). Auf dieser Grundlage untersuchten Polak et al. den Zusammenhang von VSEP und dem IPS und konnten signifikante Latenzverzögerungen der Potentiale bei an IPS erkrankten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen feststellen (Polak et al., 2011). In einer weiteren Studie konnten ebenso verzögerte Latenzen der VSEP bei Patienten mit Multipler Sklerose mit Hirnstammbe-

teilung gezeigt werden (Polak, Zeller, et al., 2013). Die Autoren deuteten die Ergebnisse als weitere Hinweise auf eine Indikatorfunktion der VSEP für Dysfunktion im Bereich des Hirnstamms.

Die VSEP wurden überdies bei Patienten mit vaskulärer Demenz (VD), welche die zweithäufigste Demenzursache darstellt untersucht. Interessanterweise zeigten sich hier keine verzögerten Latenzen, was die Autoren in der unterschiedlichen Pathologie begründet sahen (Polak et al., 2009). Die VD zeichnet sich durch einen multifokalen, diffusen Befall des Gehirns aus. Im Gegensatz zur AD fehlt die Pathologie des vagalen Systems und der spezifische Befall von Hirnstammkernen. Die VSEP-Messung könnte somit zu dieser nicht seltenen Differentialdiagnose einen wichtigen Beitrag leisten. Eine weitere wichtige Differentialdiagnose, bei der die VSEP-Messung in Zukunft eine Rolle spielen könnte, stellt AD und die schwere Depression (MD) bei älteren Menschen dar. Gerade in den frühen Stadien der AD kann es zu affektiven Symptomen im Sinne einer Depression kommen (siehe oben). Polak et al. konnten in einer aktuellen Studie zeigen, dass bei älteren Patienten mit einer AD die VSEP-Latenzen prolongiert sind, bei solchen mit einer MD jedoch nicht. Auch in dieser Studie wird dies mit der unterschiedlichen pathologischen Manifestation der Erkrankungen im Gehirn begründet und auf ein Fehlen von spezifischer Hirnstamm-Pathologie bei der MD hingewiesen (Polak, Dresler, et al., 2013).

1.7 Ziel der Arbeit

Obwohl die AD mit Sicherheit erst post mortem diagnostiziert werden kann, ist eine klinische Diagnose in fortgeschrittenem Stadium mit großer Sensitivität und Spezifität möglich (Wilson et al., 2009). Aktuell steht die Erkennung der AD im präklinischen Stadium im Fokus zahlreicher Forschungsaktivitäten, da die pathologischen Prozesse lange Zeit vor Auftreten erster Symptome beginnen (Braak et al., 2013). Es wird angenommen, dass potentielle neuroprotektive Therapien am wirksamsten sein werden, wenn die Pathologie noch nicht fortgeschritten ist (Frank et al., 2003; Andreasen & Blennow, 2005). Um die Alzheimer-Erkennung in einem möglichst frühen Stadium zu gewährleisten ist es notwendig, Marker und Frühzeichen der Erkrankung zu identifizieren und, sofern diese verlässlich sind, weiter zu erforschen und zu etablieren. Insbesondere die Kombination verschiedener unabhängiger Marker ist eine wichtige Herange-

hensweise an die Früherkennung der AD (Wilson et al., 2009). Die meisten diagnostischen Methoden sind jedoch kostenintensiv und aufwendig. Für die Zukunft ist es angezeigt, Screeningmethoden zu finden die kostengünstig, risikoarm und unaufwendig sind. Zwei Methoden, welche diese Kriterien erfüllen, die Messung der VSEP und die Überprüfung der Riechfunktion, wurden in dieser Arbeit vorgestellt und werden im Folgenden auf Zusammenhänge untersucht.

Die Messung der VSEP fokussiert auf die Erkennung einer Dysfunktion des Vagusnerv beziehungsweise seiner Kerne im Hirnstamm. Bisherige Untersuchungen untermauern die Annahme, dass die Methode Auffälligkeiten bei einer Dysfunktion des Hirnstammes offenlegt. Dies kann wichtige Hinweise auf die Krankheit liefern, da sich die ersten pathologischen Veränderungen im Zuge der AD in diesem Bereich vorfinden. Ebenso früh und regelhaft kommt es zu pathologischen Veränderungen des olfaktorischen Systems. Bei der Hyposmie handelt es sich um ein wichtiges und gut belegtes Frühsymptom des MCI und der AD. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf einen differentialdiagnostischen Wert der Testung der Riechfunktion. Die Methode ist kostengünstig, leicht durchführbar und absolut nicht invasiv. Auch die VSEP-Messung ist vergleichsweise kostengünstig und unaufwendig. Die „Nicht-Invasivität“ ist für die direkte Vagusnervstimulation ein Novum. So war die invasive VNS in der Vergangenheit stets mit dem Aufwand und den Risiken eines operativen Eingriffes verbunden.

Die Zukunft der präklinischen Alzheimer-Diagnostik liegt in der Kombination verschiedener sensitiver und verlässlicher Biomarker der Krankheit. Nach aktuellen Erkenntnissen können die vorgestellten Methoden Hinweise auf eine Neurodegeneration liefern, wie sie bei der AD im subklinischen Stadium zu finden ist. In dieser Arbeit wird daher der Zusammenhang von Störungen der Riechfunktion mit VSEP untersucht. Es wird hypothetisiert, dass Probanden mit eingeschränkter Riechfunktion im Vergleich zu Probanden ohne Hyposmie ein unterschiedliches Auftreten der VSEP bezüglich der Latenz aufweisen. Genauer gesagt könnte sich dies im Sinne verlängerter Latenzen bei Hyposmikern zeigen.

2. Methoden

2.1 Die TREND Studie

Bei der TREND Studie handelt es sich um die „Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration“, eine longitudinale Studie, die auf einen Zeitraum von 20 Jahren ausgerichtet ist. Die Studie begann 2009/2010 mit der ersten Untersuchungsrunde. Circa 1200 Probanden, bei Einschluss etwa 50 bis 80 Jahre alt und in gesundem Zustand, werden im 2-Jahres-Abstand untersucht, um Risikofaktoren und Frühzeichen neurodegenerativer Erkrankungen wie der Alzheimer- oder der Parkinson Erkrankung zu identifizieren (Berg, 2012). Probanden mit den bekannten unspezifischen Markern einer Neurodegeneration wie Depression, REM-Schlafstörung oder Hyposmie sind hierbei explizit Teil der Studie, da sie eine erhöhte Vulnerabilität für die Entwicklung einer Parkinson- oder Alzheimer-Erkrankung aufweisen (Berg, 2008). Ziel ist unter anderem die Spezifität von Biomarkern der Neurodegeneration in risikoreichen Kohorten zu evaluieren.

Im Rahmen der TREND Studie werden multiple neurologische, vaskuläre, neuropsychologische und motorische Untersuchungen durchgeführt. Die Probanden durchlaufen acht Untersuchungsstationen, die jeweils ungefähr 25 Minuten in Anspruch nehmen. Die Testung der olfaktorischen Funktion ist hierbei ebenso Teil der Untersuchungen wie die neurophysiologische Untersuchung der Vagus evozierten Potentiale. Das letztgenannte Verfahren fand im Rahmen des zweiten Durchlaufes der TREND Studie erstmals seine Anwendung.

2.2 Versuchsteilnehmer

Sämtliche einbezogene Untersuchungsverfahren waren in Einklang mit der letzten Version der Deklaration von Helsinki. Alle Teilnehmer hatten den Untersuchungen nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Erklärung des Versuchsablaufs im Vorfeld zugestimmt. Die Untersuchungen wurden im Rahmen des zweiten Durchlaufes der TREND Studie an 1102 Versuchsteilnehmern durchgeführt. Es wurden 575 männliche sowie 527 weibliche Probanden untersucht. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Alter von 50 bis 83 Jahren (Mittelwert: 64,74; Median: 64; SD: 6,808). Bezüglich

der Ausbildung fand sich ein Minimum von 7 und ein Maximum von 20 Bildungsjahren (Mittelwert: 13,84; SD: 2,694), bei zwei Teilnehmern waren die Ausbildungsjahre nicht zu ermitteln.

Für die weitere Analyse wurden ausschließlich Probanden eingeschlossen, bei denen folgende Kriterien erfüllt waren:

- (1) Die Messung VSEP konnte durchgeführt werden
- (2)
 - (a) Über der Elektrodenposition Fz-F4 konnte ein eindeutiges VSEP mit deutlichen „Peaks“ „P1“, „N1“ und „P2“ abgeleitet werden
 - (b) Über der Elektrodenposition C4-F4 konnte ein eindeutiges VSEP mit deutlichen „Peaks“ „P1“, „N1“ und „P2“ abgeleitet werden
- (3) Die Testung der olfaktorischen Funktion konnte durchgeführt werden

(1) Bei 22 Probanden wurde die Messung der VSEP aus in Kapitel 2.3.2 genannten Gründen nicht durchgeführt. (2) (a) 615 Teilnehmer wurden auf Grund uneindeutiger Potentiale über Fz-F4 ausgeschlossen. (b) 669 Teilnehmer wurden auf Grund uneindeutiger Potentiale über C4-F4 ausgeschlossen. (3) Die olfaktorische Testung wurde bei 59 Probanden aus unten genannten Gründen nicht durchgeführt.

(a) Fz-F4 Gruppe: 440 Versuchsteilnehmer erfüllten die oben genannten Kriterien und wurden somit in die weitere Analyse einbezogen. Diese Probanden waren im Alter zwischen 50 und 82 Jahren (Mittelwert: 64,11; Median: 64; SD: 6,625). Es wurden 229 Personen männlichen, sowie 211 Personen weiblichen Geschlechtes untersucht. Bezüglich der Ausbildung fand sich ein Minimum von 8 und ein Maximum von 19 Bildungsjahren (Mittelwert: 13,84; SD: 2,694), bei einem Teilnehmer war die Anzahl der Ausbildungsjahre nicht zu ermitteln.

(b) C4-F4 Gruppe: In dieser Gruppe erfüllten 384 Versuchsteilnehmer die oben genannten Kriterien und wurden somit in die weitere Analyse einbezogen. Diese Probanden waren im Alter zwischen 51 bis 83 Jahren (Mittelwert: 64,39; Median: 64; SD: 6,722). Es wurden 219 Personen männlichen, sowie 165 Personen weiblichen Geschlechtes untersucht. Bezüglich der Ausbildung fand sich ein Minimum von 8 und ein Maximum

von 20 Bildungsjahren (Mittelwert: 14,21; SD: 2,717), bei einem Teilnehmer war die Anzahl der Ausbildungsjahre nicht zu ermitteln.

2.3 Vagus somatosensorisch evozierte Potentiale

2.3.1 Versuchsablauf und Instrumente

Die Untersuchungen wurden in einem Raum in ruhiger Atmosphäre durchgeführt. Die Teilnehmer wurden auf einem gepolsterten EEG-Stuhl, mit Armstützen und in Sitz- und Liegeposition verstellbarer Lehne untersucht. Für die Messung wurden die Teilnehmer in eine entspannte Liegeposition mit Kopfstütze gebracht. Für den Zeitraum der Stimulation und Messung wurden die Teilnehmer angewiesen, sich in eine entspannte Position zu begeben und Gesichts- und Nackenmuskulatur sowie insbesondere den Kiefer zu entspannen um Artefakte in der Ableitung zu vermeiden.

Für die Stimulation und Ableitung der VSEP wurde die Kopfhaut an den entsprechenden Elektrodenpunkten zunächst vorsichtig mit Nuprep[®] Skin Prep Gel (abrasives Reinigungsgel, Weaver and Company, Colorado, USA) vorbehandelt, um den Widerstand zwischen Elektrode und Kopfhaut zu verringern. Der Hautwiderstand wurde unter 5 k Ω gehalten. Fünf gestanzte Silberchlorid-Napfelektroden wurden mit Ten20[®] Conductive Paste (Leit-Klebepaste, Weaver and Company, Colorado, USA) auf der Kopfhaut befestigt. Die Lokalisation der Punkte erfolgte nach dem internationalen 10-20 System (Jasper, 1958) und wurde im Vorfeld der Stimulation bei jedem Probanden manuell durchgeführt. Folgende Elektrodenpunkte wurden für die Ableitung verwendet: Fz, F3, F4, C3 und C4. Abbildung 8 zeigt die Positionen der Elektroden, die bei der Messung zur Ableitung verwendet wurden.

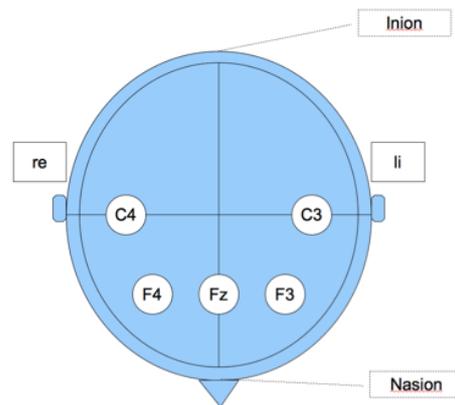


Abbildung 8: Positionen der zur Messung verwendeten Elektroden.

Quelle: Zeichnung in Anlehnung an Jasper (1958)

Die Elektroden Fz, F3 sowie F4 wurden mit jeweils zwei Miniatur-Abgreifklemmen („Krokodilklemmen“) verknüpft, da sie in der Verschaltung zweifach verwendet wurden. Die Ableitung erfolgte bipolar mit folgenden Verschaltungen: C3-F3, C4-F4, Fz-F3 und Fz-F4. Zur Erdung wurde ein Kupfererdungsband in Form eines Stirnbandes direkt über den Ohren um den Kopf herum angelegt.

Die Elektrode zur Stimulation des RANV wurde folgendermaßen konstruiert: Auf eine 1x1 cm große Leiterplatte wurde ein EEG-Kabel mit Lötzinn gelötet. Auf diese Platte wurden ebenfalls mit Lötzinn zwei Kupferlackdrähte gelötet. Die flexiblen Kupferlackdrähte waren ca. 10 cm lang mit einem Durchmesser von 0,05 mm (Fallgatter et al., 2003) und stellten die Stimulationselektrode dar. Diese Stimulationselektrode wurde mit einem doppelseitigen runden Klebestreifen an der rechten Wange nahe des rechten Ohres befestigt. Die beiden flexiblen Kupferlackdrähte, die als Anode und Kathode dienen, wurden mit EC2[®] Genuine Grass Electrode Cream (Elektroden-Klebe- und Leitpaste, Grass Products, Warwick, U.S.A.) auf der Innenseite des Tragus ca. 5 mm voneinander entfernt angebracht. Um die Stimulation des Ramus auricularis zu erreichen, wurde ein Draht gemäß dessen sensiblen Versorgungsgebietes (Peuker & Filler, 2002) am ventralen Rand des Meatus Acusticus internus an der Innenseite des Tragus angebracht. Der zweite Draht wurde ebenfalls auf der Tragusinnenseite des rechten Ohres 5 mm weiter distal befestigt. (Fallgatter et al., 2003)

Die Stimulation des Nervus vagus wurde mit Impulsen von 8 mA Stromstärke durchgeführt. Die Stimuli waren 0,1 ms lang und der Abstand zwischen ihnen betrug 2 s. Es wurde mit rechteckigen Impulsen gereizt. Die elektrische Hirnaktivität wurde während der Stimulation mittels Evidence 4004evo-System (4-Kanal-EMG/EP-System, Schreiber & Tholen Medizintechnik GmbH, Stade, BRD) mit einem Verstärkerfilter von 0,1 Hz bis 1 kHz gemessen. Die Rohdaten wurden im XML-Format exportiert und mit Matlab R2009b (MathWorks Inc., Natick, MA, USA) in ein mit dem Vision-Analyzer 2 (Brain Products, Munich, BRD) kompatibles Format übertragen.

Insgesamt wurden bei jedem Proband 100 artefaktfreie Epochen gemittelt. Die Artefaktbegrenzung lag bei 40 μ V und Einzelfällen bei 100 μ V, was entsprechend vermerkt wurde. Das Zeitfenster, in dem evozierte Potentiale erwartet und analysiert wurden, betrug 10 ms ohne Vorlaufzeit. Dies steht in Analogie zu bereits seit längerer Zeit in der Neurologie etablierten Messverfahren wie zum Beispiel Akustisch Evozierte Potentiale (Picton et al., 1974).

Die Peaks P1 und P2 wurden als der erste und zweite positive Ausschlag definiert. Der Peak N1 wurde als der negative Ausschlag zwischen P1 und P2 definiert. Bei den Vagus somatosensorisch evozierten Potentialen wurden die Peak-Latenzen (P1, N1, P2) sowie die Peak-to-Peak-Amplituden (P1-N1, N1-P2) semi-automatisch gemessen. Die vom Programm vorgeschlagenen Eckpunkte wurden kontrolliert und wenn nötig manuell korrigiert.

2.3.2 Ausschluss von der Untersuchung

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Ausschlusskriterien bzw. Gründe für eine nicht durchgeführte Untersuchung der VSEP und der Riechfunktion:

| Untersuchung | VSEP | Testung der Riechfunktion |
|-----------------|---|--|
| Ausschlussgrund | <ul style="list-style-type: none"> - Bekannte Epilepsie - Bekannter Herzschrittma- cher - Untersuchung nicht er- wünscht (Sensibilität auf elektrische Impulse u.ä.) | Aktuelle Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Akute Rhinitis - Aktuelle Heuschnupfen Probleme (die Heuschnupfen-Anamnese al- lein war kein Ausschlussgrund) Permanente Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Riechverlust nach Infekt oder Sinusitis - Riechverlust nach langjähriger Lösungsmittlexposition - Z.n. Nasennebenhöhlen- Operation - Polyposis nasi - Schädelfrakturen (in Abhängig- keit von der Lokalisation) |

Tabelle 7: Ausschlusskriterien bzw. Gründe für nicht durchgeführte Untersuchung

Die Untersuchung wurde bei 22 Probanden auf Grund eines Schrittmachers oder einer Epilepsie nicht durchgeführt, 1080 Probanden wurden gemessen. Von diesen Probanden wurden nur diejenigen in die weitere Analyse mit einbezogen, bei denen ein eindeutig erkennbares evoziertes Potential abgeleitet werden konnte. Fragliche, oder nicht eindeutige Potentiale wurden nicht berücksichtigt (Zur Differenzierung siehe Kapitel 3.1). Eine Übersicht liefert Tabelle 8 in Kapitel 3.

- Über der Elektrodenposition C4-F4 konnte bei 411 Probanden ein eindeutig erkennbares evoziertes Potential abgeleitet werden. Ein fragliches Potential fand sich in 299 Fällen. In 370 Fällen war das Potential nicht eindeutig.
- Über Fz-F4 konnte bei 465 Probanden ein eindeutig erkennbares evoziertes Potential abgeleitet werden. Ein fragliches Potential fand sich in 344 Fällen. In 271 Fällen war das Potential nicht eindeutig.

In dieser Arbeit werden bei Stimulation des Tragus auf der rechten Seite in Analogie zu vorangegangenen Studien die Daten der rechtshemisphärischen Ableitungen C4-F4 und Fz-F4 dargestellt (Fallgatter et al., 2005; Polak et al., 2007; Metzger et al., 2012). Die Ergebnisse dieser Probandengruppen (Fz-F4, C4-F4) werden im Folgenden analysiert.

2.4 Testung der Riechfunktion

2.4.1 Versuchsablauf und Instrumente

Die Testung der Riechfunktion erfolgte mittels der von Kobal und Hummel entwickelten olfaktorischen Testbatterie „Sniffin’ Sticks“ (Hummel et al., 1997; Wolfensberger & Schnieper, 1999; Hummel et al., 2007). Die Methode erlaubt die Untersuchung von Wahrnehmungsschwelle, Diskrimination und Identifikation, aus deren Ergebnissen der Summenwert TDI gebildet wird. Im Rahmen dieser Untersuchung erfolgte allein die Durchführung des Untertests „Identifikation“. Anhand dieser Werte erfolgte die Einteilung.

Bei den Sniffin’ Sticks handelt es sich um Filzstifte von ca. 14 cm Länge und 3 cm Durchmesser. Die Stifte enthielten 4 ml flüssigen beziehungsweise in Propylen-Glykol gelösten Riechstoff. Zur Präsentation des Geruchsstoffes wurde die Kappe für ca. 3 Sekunden abgenommen und die Stiftspitze ca. 2 cm von beiden Nasenlöchern entfernt platziert. Den Probanden wurden nacheinander 16 Duftstoffe angeboten. Nach dem Prinzip des „forced-multiple-choice“ musste der Proband aus jeweils vier Optionen die seiner Meinung nach richtige auswählen, was als Testergebnis eine ganze Zahl zwischen 0 und 16 ergab. Als „hyposmisch“ galten Probanden mit Riechvermögen bis zur zehnten Perzentile. Hierbei ist zu beachten, dass es sich um altersspezifische Normen handelt.

2.4.2 Ausschluss von der Untersuchung

Die Probanden wurden von der Testung bei akuter Rhinitis (Croy et al., 2011) oder aktueller Beschwerden aufgrund von Heuschnupfen vorübergehend ausgeschlossen. Ein permanenter Ausschluss der Probanden erfolgte bei Riechverlust nach Infekt oder Sinusitis (Landis et al., 2004). Riechverlust aufgrund langjähriger Lösungsmittlexposition,

Niereninsuffizienz, dem Zustand nach Chemotherapie oder nach Nasennebenhöhlen-Operation führten ebenfalls zum Ausschluss (vgl. Tabelle 7 Kapitel 2.3.2).

Die Testung der Riechfunktion konnte bei 1043 Probanden durchgeführt werden. Zu einem Ausschluss auf Grund einer aktuellen gesundheitlichen Einschränkung kam es bei 15 Teilnehmern auf Grund einer akuten Rhinitis, sowie bei 2 Teilnehmern wegen aktueller Probleme im Zusammenhang mit Heuschnupfen. Bei 42 Probanden wurde die Untersuchung aufgrund eines permanenten Ausschlusskriteriums nicht durchgeführt. Davon wurden 23 Teilnehmer wegen Riechverlust nach Infekt oder Sinusitis, 14 wegen Riechverlust bei Zustand nach einer Nasennebenhöhlen-Operation, sowie insgesamt 6 auf Grund der übrigen oben aufgeführten Einzelfälle von der Testung ausgeschlossen.

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mithilfe von SPSS[®] Statistics 22.0 (SPSS[®] Statistics, IBM[®] Company, Armonk, New York, USA) durchgeführt. Unter den 440 in der Fz-F4 Gruppe in die Analyse einbezogenen Versuchsteilnehmern konnte Gaußsche Normalverteilung lediglich für die Variablen Alter und die Latenzen von P2 der bipolaren Elektrodenposition Fz-F4 festgestellt werden. Weder die Latenzen von P1 und N1, noch die Variable Ausbildung zeigten eine Normalverteilung. Diese Ergebnisse entsprachen jenen in der C4-F4 Gruppe. Daher erfolgte die weitergehende Analyse mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U Test. Anhand dieses Tests lässt sich untersuchen, ob sich die zentrale Tendenz zweier unabhängiger Gruppen voneinander unterscheidet. Die Analyse erfolgte separat für die Latenzen der Punkte P1, N1 und P2 der VSEP. Zur Korrektur wurde die Bonferroni-Methode für multiples Testen angewandt.

3. Ergebnisse

3.1 VSEP

1080 Probanden wurden untersucht. Die Untersuchung wurde bei 22 Probanden auf Grund eines Schrittmachers oder einer Epilepsie nicht durchgeführt. Tabelle 8 gibt eine Übersicht der erfolgreich abgeleiteten VSEP über den verschiedenen Elektrodenpositionen, wie sie in Kapitel 2.3.2 bereits beschrieben wurde. Bei der Bewertung der Potentiale wurde zwischen „eindeutig erkennbaren“, „fraglich erkennbaren“ und „nicht eindeutigen“ evozierten Potentialen unterschieden. Bei den „fraglich erkennbaren“ ließ sich zwar prinzipiell ein Potential identifizieren, jedoch konnte dieses durch beispielweise Artefaktüberlagerung oder Unstimmigkeiten im zeitlichen Auftreten nicht als eindeutig gewertet werden und wurde deshalb nicht in der weiteren Analyse berücksichtigt. Bei den „nicht eindeutigen“, waren entweder gänzlich keine Potentiale in der Ableitung erkennbar, oder die Identifizierung jener durch starke Artefaktüberlagerung nicht möglich. Potentielle Ursachen und Lösungsvorschläge werden in Kapitel 4.5 aufgegriffen und diskutiert. Nur die eindeutig erkennbaren VSEP der Ableitungen C4-F4 und Fz-F4 wurden in Analogie zu vorangegangenen Studien in die weitere Analyse einbezogen.

| | eindeutig erkennbar | fraglich erkennbar | nicht eindeutig | gesamt |
|-------|---------------------|--------------------|-----------------|--------|
| C3-F3 | 164 | 311 | 604 | 1079 |
| C4-F4 | 411 | 299 | 370 | 1080 |
| Fz-F3 | 141 | 338 | 601 | 1080 |
| Fz-F4 | 465 | 344 | 271 | 1080 |

Tabelle 8: Übersicht der erfolgreich abgeleiteten VSEP über den verschiedenen Elektrodenpositionen

3.2 Testung der Riechfunktion

Die Testung der Riechfunktion konnte bei 1043 Probanden durchgeführt werden. Somit konnten diese Ergebnisse in die weitere Analyse einbezogen werden. Von den geteste-

ten Probanden lagen 893 im Normbereich der entsprechenden Kohorte. Bei insgesamt 150 Probanden wurde eine Hyposmie festgestellt (siehe Abbildung 9).

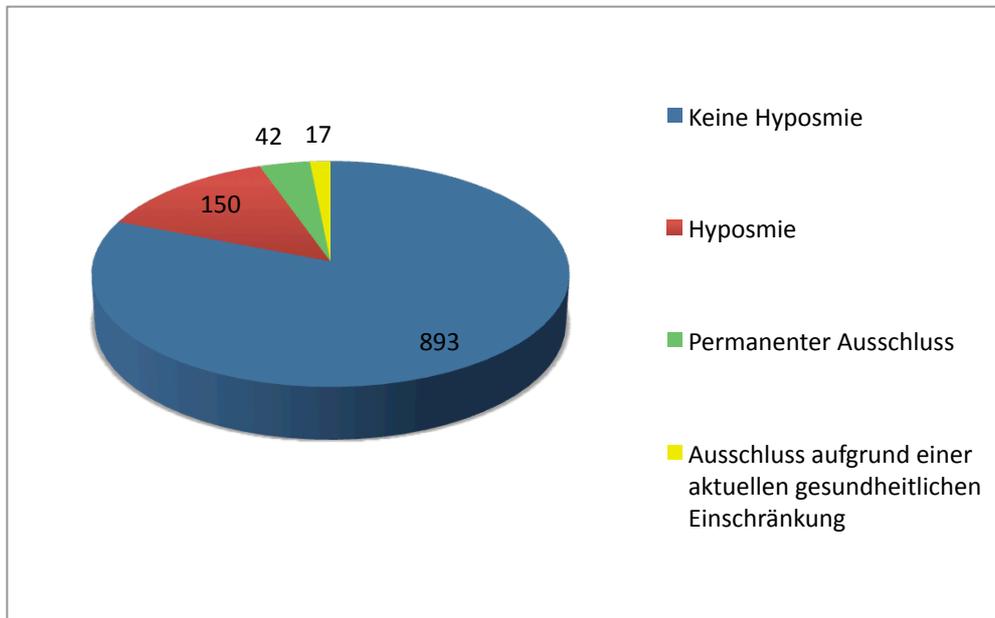


Abbildung 9: Ergebnisse der Riechtestung mit „Sniffin’ Sticks“

3.3 Ergebnisse der Analyse

3.3.1 Deskriptive Analyse der Subgruppen

(a) Fz-F4 Gruppe: In der analysierten Probandengruppe fanden sich unter den 440 analysierten Probanden 64 mit einer Hyposmie sowie 376 mit normaler Riechfunktion. Die Hyposmiker waren zwischen 52 und 80 Jahren alt und mit einem Mittelwert von 66,05 (SD: 6,703) älter als Probanden mit normaler Riechfunktion mit einem Mittelwert von 63,78 (Alter zwischen 50 und 82 Jahren; SD: 6,564). Hier ergab der parametrische t-Test einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Hyposmikern und Probanden mit normaler Riechfunktion bezüglich des Alters ($p=0,011$). Von den 64 Hyposmikern waren 44 männlichen sowie 20 weiblichen Geschlechts. Hier zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,004$) mit schwacher Effektstärke ($\Phi=-0,138$) zwischen Geschlecht und Einschränkung der Riechfunktion bei Durchführung des Chi-Quadrat-Tests. Bezüglich der nicht normalverteilten Ausbildungsjahre zeigte der nicht-parametrische Mann-Whitney-U Test keine signifikanten Unterschiede ($Z=-0,460$; $p=0,645$). Tabelle 9 liefert detaillierte Informationen.

| <i>Fz-F4-Gruppe</i> | Gesamt | Hyposmie | Keine Hyposmie |
|--------------------------|---------------|---------------|----------------|
| Gruppengröße | 440 | 64 | 376 |
| Alter | 64,11 ± 6,625 | 66,05 ± 6,703 | 63,78 ± 6,564 |
| Geschlecht (female/male) | 211 / 229 | 20 / 44 | 191 / 185 |
| Ausbildung | 13,84 ± 2,694 | 13,78 ± 2,853 | 13,85 ± 2,670 |

Tabelle 9: Fz-F4-Gruppe: Deskriptive Informationen der gesamten analysierten Probandengruppe sowie der Subgruppen „Hyposmie“ und „Keine Hyposmie“

(b) C4-F4 Gruppe: In dieser analysierten Probandengruppe fanden sich unter den 384 Probanden 53 mit einer Hyposmie, sowie 331 mit normaler Riechfunktion. Die Hyposmiker waren zwischen 52 und 82 Jahren alt und mit einem Mittelwert von 66,66 älter als Probanden mit normaler Riechfunktion mit einem Mittelwert von 64,03 (Alter zwischen 51 und 83 Jahren). Hier ergab der parametrische t-Test einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Hyposmikern und Probanden mit normaler Riechfunktion bezüglich des Alters ($p=0,08$). Von den 53 Hyposmikern waren 40 männlichen, sowie 13 weiblichen Geschlechts. Hier zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,003$) mit schwacher Effektstärke ($\Phi=-0,149$) zwischen Geschlecht und Einschränkung der Riechfunktion bei Durchführung des Chi-Quadrat-Tests. Bezüglich der nicht normalverteilten Ausbildungsjahre zeigte der nicht-parametrische Mann-Whitney-U Test keine signifikanten Unterschiede ($Z=-0,910$; $p=0,363$). Tabelle 10 liefert detaillierte deskriptive Informationen.

| <i>C4-F4-Gruppe</i> | Gesamt | Hyposmie | Keine Hyposmie |
|--------------------------|---------------|---------------|----------------|
| Gruppengröße | 384 | 53 | 331 |
| Alter | 64,39 ± 6,722 | 66,66 ± 6,788 | 64,03 ± 6,650 |
| Geschlecht (female/male) | 165 / 219 | 13 / 40 | 152 / 179 |
| Ausbildung | 14,21 / 2,717 | 13,92 ± 2,623 | 14,25 ± 2,733 |

Tabelle 10: C4-F4 Gruppe: Deskriptive Informationen der gesamten analysierten Probandengruppe sowie der Subgruppen „Hyposmie“ und „Keine Hyposmie“

3.3.2 Analyse der Peak-Latenzen

Die Peaks P1, N1 und P2 der VSEP wurden in den Ableitungen Fz-F4 und C4-F4 separat analysiert, um einen Zusammenhang zwischen einer Hyposmie und den Latenzen der VSEP zu untersuchen. Hierfür wurde der nicht parametrische Mann-Whitney-U Test verwendet, da in beiden Gruppen lediglich für die Latenzen von P2 Normalverteilung festgestellt werden konnte. Der Test erlaubt eine Beurteilung, ob sich die zentrale Tendenz zweier unabhängiger Gruppen signifikant voneinander unterscheidet. Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Ergebnisse.

| Ableitung | Probanden mit Hyposmie Mittelwert \pm SD | Probanden ohne Hyposmie Mittelwert \pm SD | Z | p |
|-----------|---|--|--------|-------|
| | P1 | P1 | | |
| C4-F4 | 1,254 \pm 0,408 | 1,401 \pm 0,447 | -2,823 | 0,005 |
| Fz-F4 | 1,256 \pm 0,338 | 1,292 \pm 0,445 | -0,759 | 0,448 |
| | N1 | N1 | | |
| C4-F4 | 2,419 \pm 0,711 | 2,490 \pm 0,625 | -1,331 | 0,183 |
| Fz-F4 | 2,577 \pm 0,438 | 2,508 \pm 0,550 | -1,722 | 0,085 |
| | P2 | P2 | | |
| C4-F4 | 4,060 \pm 1,031 | 3,991 \pm 0,901 | -0,193 | 0,847 |
| Fz-F4 | 4,473 \pm 0,962 | 4,234 \pm 0,969 | -1,873 | 0,061 |

Tabelle 11: Latenzen (ms) der Probanden mit Hyposmie und ohne Hyposmie. Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Testergebnisse

Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur für sechs durchgeführte Tests ($0,05/6$) lag das korrigierte Signifikanzniveau bei $p < 0,008$. Für P1 über C4-F4 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Probandengruppen. So wiesen die Hyposmiker für P1 im Vergleich zu Probanden mit normaler Riechfunktion signifikant verkürzte Latenzen auf. Bei den übrigen fünf von sechs Mittelwerten wurden keine signifikanten Gruppen-Unterschiede zwischen Probanden mit einer Hyposmie und Probanden mit einer der Norm ihres Alters entsprechenden Riechfunktion für die Peaks P1, N1 und P2 der VSEP gefunden. Dies gilt neben den üblichen Elektrodenpositionen C4-F4 und Fz-F4 auch für die Positionen C3-F3 und Fz-F3.

In den Abbildungen 10 und 11 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen für die Positionen C4-F4 und Fz-F4 graphisch dargestellt.

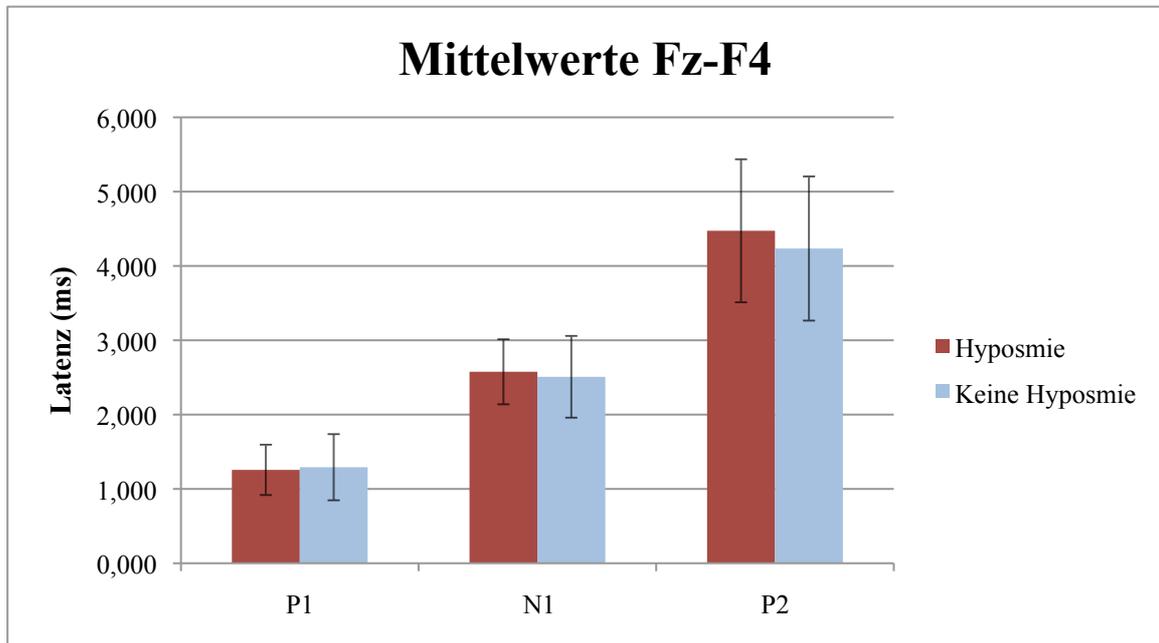


Abbildung 10: Fz-F4 - Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen nach Stimulation auf der rechten Seite

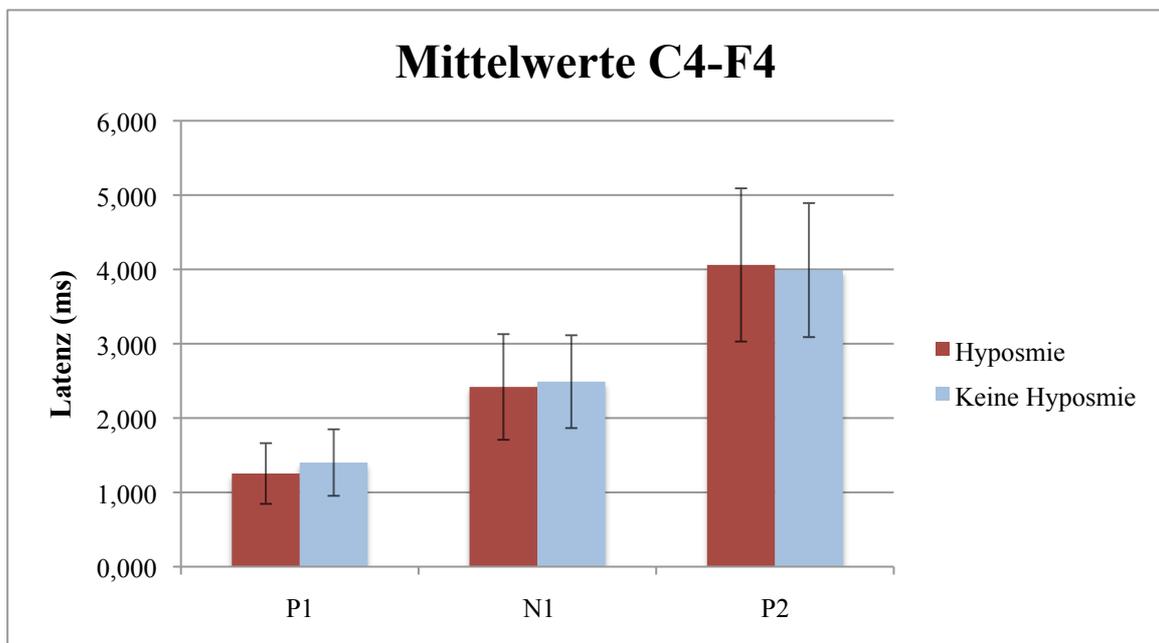


Abbildung 11: C4-F4 - Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen nach Stimulation auf der rechten Seite

3.3.3 Altersabhängige Analyse der Peak-Latenzen

Für die folgende Analyse wurde eine Aufteilung der Probanden nach Lebensalters zum Untersuchungszeitpunkt unternommen. Für die Aufteilung nach Dekaden entstanden mit Probanden von „50 bis 59 Jahren“, „60 bis 69 Jahren“ und „über 70 Jahren“ drei Alterskategorien. Das Alter erstreckte sich insgesamt von 50 Jahren bis 83 Lebensjahren, sodass die Probanden bis zum 83. Lebensjahr in die Probandengruppe „über 70“ inkludiert wurden. Die Abbildungen 12 und 13 geben eine Übersicht über die Altersstruktur der Probandengruppen C4-F4 und Fz-F4. Tabelle 12 zeigt die Alterskategorisierung nach Dekaden.

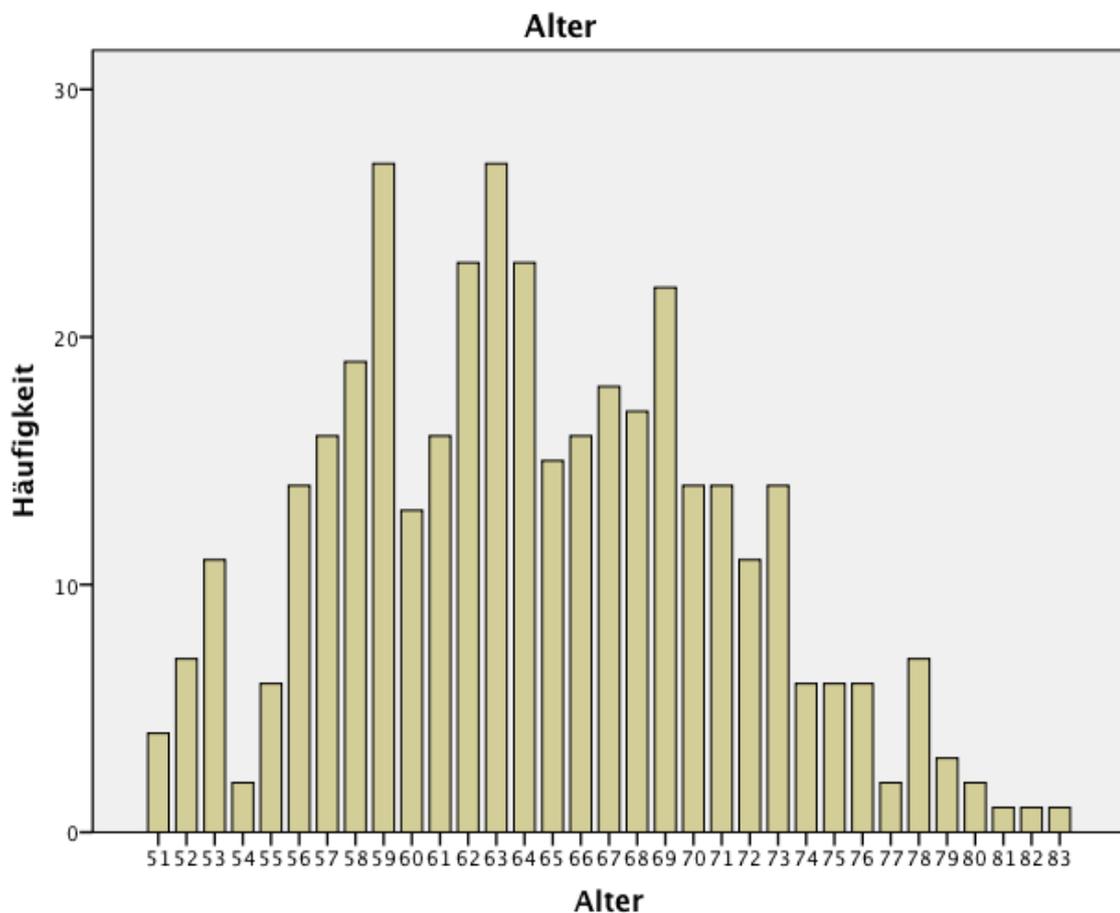


Abbildung 12: Altersverteilung der C4-F4 Gruppe

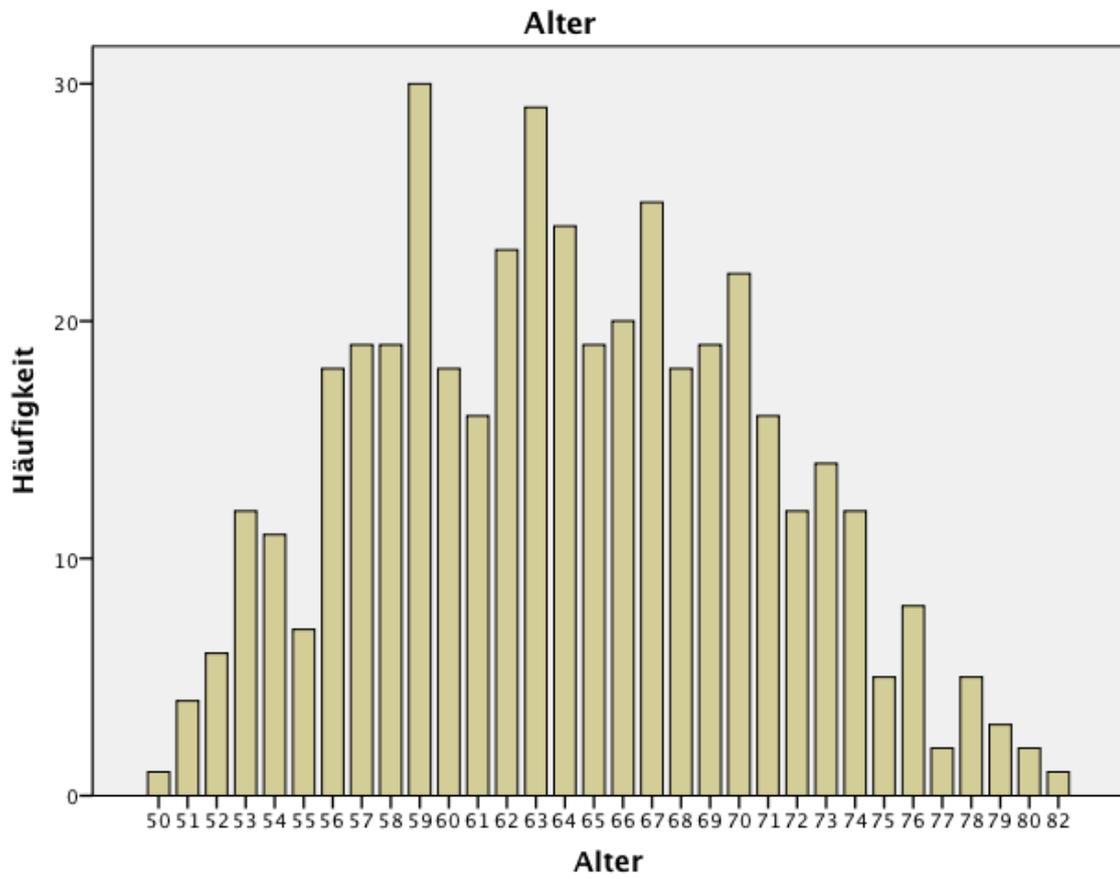


Abbildung 13: Altersverteilung der Fz-F4 Gruppe

| Alterskategorie | Gesamt | C4-F4 | Fz-F4 |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|
| 50 - 59 Jahre | 288 (26,1 %) | 106 (27,6 %) | 127 (28,9 %) |
| 60 - 69 Jahre | 533 (48,8 %) | 190 (49,5 %) | 211 (48,0 %) |
| > 70 Jahre | 281 (25,5 %) | 88 (22,9 %) | 102 (23,2 %) |
| Gesamt | 1102 (100 %) | 384 (100 %) | 440 (100 %) |

Tabelle 12: Alterskategorisierung nach Dekaden

3.3.3.1 Probanden im Alter von 50 bis 59 Jahren

Die Ergebnisse für die Gruppe der 50 bis 59-jährigen Probanden sind in Tabelle 13 dargestellt.

| Ableitung | Probanden mit Hyposmie Mittelwert \pm SD | Probanden ohne Hyposmie Mittelwert \pm SD | Z | p |
|-----------|---|--|--------|-------|
| | P1 | P1 | | |
| C4-F4 | 1,200 \pm 0,288 | 1,449 \pm 0,453 | -1,887 | 0,059 |
| Fz-F4 | 1,275 \pm 0,314 | 1,262 \pm 0,424 | -0,296 | 0,767 |
| | N1 | N1 | | |
| C4-F4 | 2,450 \pm 0,283 | 2,588 \pm 0,655 | -0,317 | 0,751 |
| Fz-F4 | 2,692 \pm 0,453 | 2,507 \pm 0,597 | -1,514 | 0,130 |
| | P2 | P2 | | |
| C4-F4 | 4,156 \pm 0,863 | 4,074 \pm 0,899 | -0,341 | 0,733 |
| Fz-F4 | 4,604 \pm 0,818 | 4,306 \pm 1,048 | -1,129 | 0,259 |

Tabelle 13: 50-59 Jahre: Latenzen (ms) der Probanden mit Hyposmie und ohne Hyposmie. Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Testergebnisse

Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur für die sechs durchgeführten Tests (0,05/6) lag das korrigierte Signifikanzniveau bei $p < 0,008$. Für die Probanden von 50 bis 59 Jahren wurden keine signifikanten Gruppen-Unterschiede zwischen Probanden mit einer Hyposmie und Probanden mit einer der Norm ihres Alters entsprechenden Riechfunktion für die Peaks P1, N1 und P2 der VSEP gefunden.

In den Abbildungen 14 und 15 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen für die Positionen C4-F4 und Fz-F4 graphisch dargestellt.

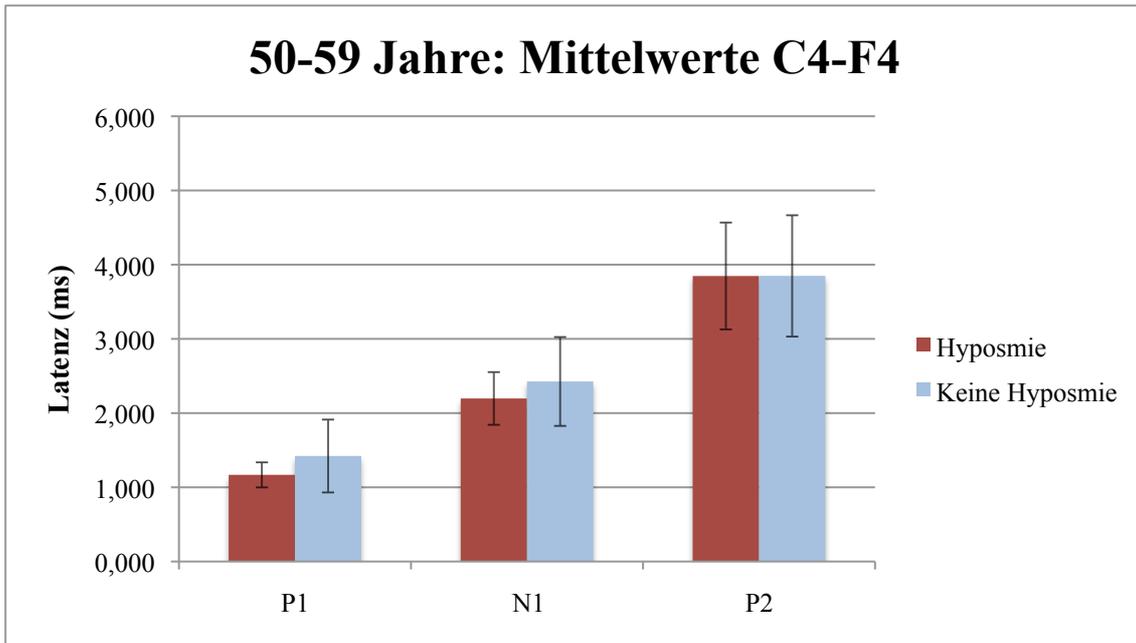


Abbildung 14: 50-59 Jahre (C4-F4): Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen nach Stimulation auf der rechten Seite

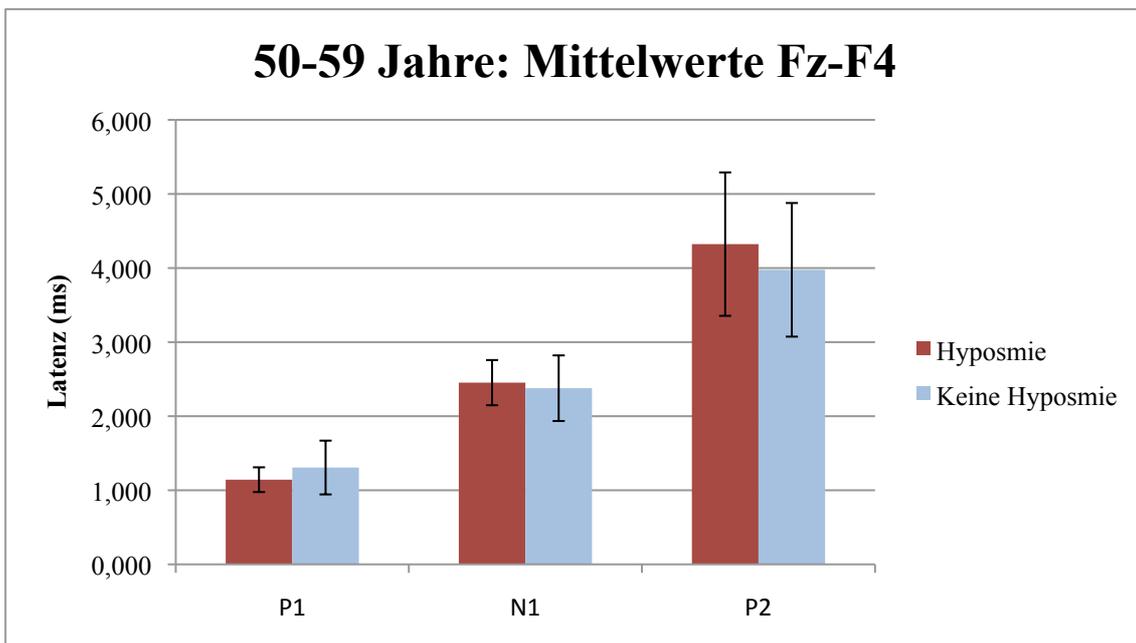


Abbildung 15: 50-59 Jahre (Fz-F4): Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen nach Stimulation auf der rechten Seite

3.3.3.2 Probanden im Alter von 60 bis 69 Jahren

Die Ergebnisse für die Gruppe der 60 bis 69-jährigen Probanden sind in Tabelle 14 dargestellt.

| Ableitung | Probanden mit Hyposmie Mittelwert \pm SD | Probanden ohne Hyposmie Mittelwert \pm SD | Z | p |
|-----------|---|--|--------|-------|
| | P1 | P1 | | |
| C4-F4 | 1,321 \pm 0,522 | 1,363 \pm 0,422 | -1,218 | 0,223 |
| Fz-F4 | 1,320 \pm 0,409 | 1,305 \pm 0,492 | -0,235 | 0,814 |
| | N1 | N1 | | |
| C4-F4 | 2,545 \pm 0,911 | 2,459 \pm 0,613 | -0,138 | 0,890 |
| Fz-F4 | 2,611 \pm 0,493 | 2,569 \pm 0,555 | -0,881 | 0,378 |
| | P2 | P2 | | |
| C4-F4 | 4,162 \pm 1,227 | 4,002 \pm 0,935 | -0,369 | 0,712 |
| Fz-F4 | 4,519 \pm 1,022 | 4,307 \pm 0,931 | -1,099 | 0,272 |

Tabelle 14: 60-69 Jahre: Latenzen (ms) der Probanden mit Hyposmie und ohne Hyposmie. Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Testergebnisse

In der Alterskategorie von 60 bis 69 Jahren führte die Anwendung der Bonferroni-Korrektur für sechs durchgeführte Tests ($0,05/6$) zu einem korrigierten Signifikanzniveau von $p < 0,008$. Es zeigten sich keine signifikanten Gruppen-Unterschiede zwischen Probanden mit einer Hyposmie und Probanden mit einer der Norm ihres Alters entsprechenden Riechfunktion für die Peaks P1, N1 und P2 der VSEP.

In den Abbildungen 16 und 17 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen für die Positionen C4-F4 und Fz-F4 graphisch dargestellt.

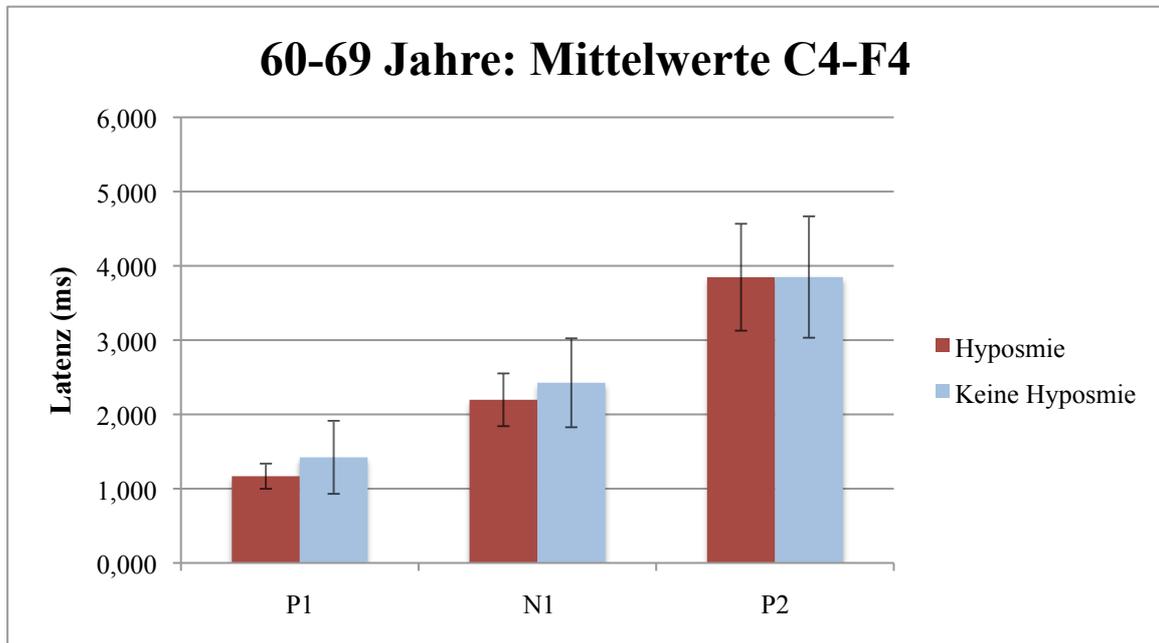


Abbildung 16: 60-69 Jahre (C4-F4): Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen nach Stimulation auf der rechten Seite

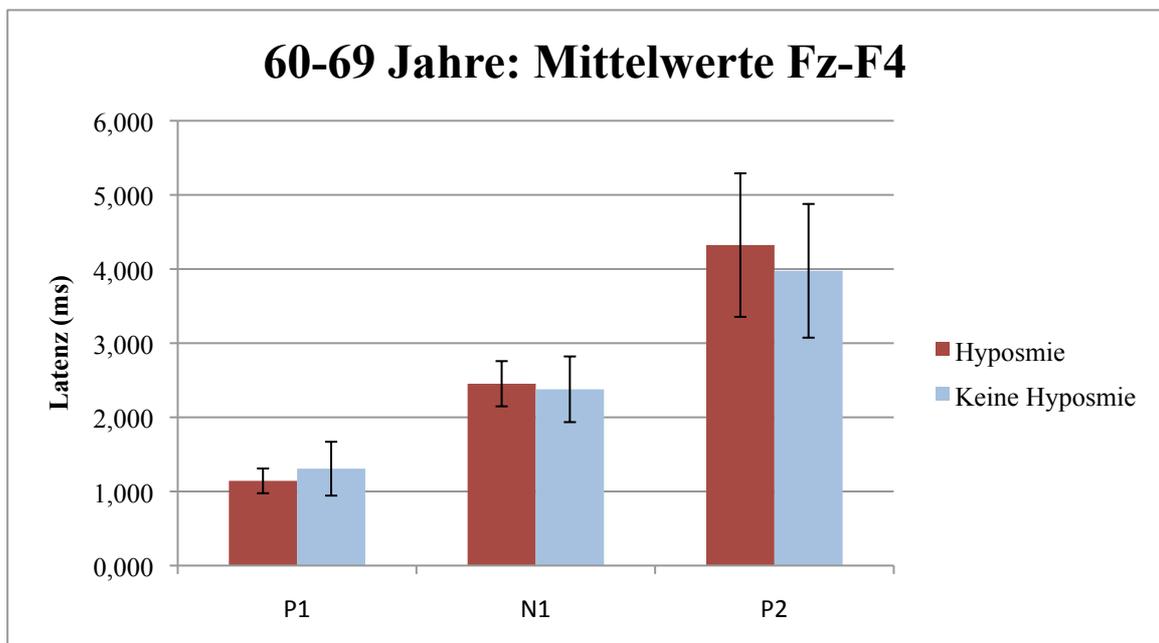


Abbildung 17: 60-69 Jahre (Fz-F4): Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen nach Stimulation auf der rechten Seite

3.3.3.3 Probanden im Alter von über 70 Jahren

Die Ergebnisse für die Gruppe der über 70-jährigen Probanden sind in Tabelle 15 dargestellt.

| Ableitung | Probanden mit Hyposmie Mittelwert \pm SD | Probanden ohne Hyposmie Mittelwert \pm SD | Z | p |
|-----------|---|--|--------|-------|
| | P1 | P1 | | |
| C4-F4 | 1,168 \pm 0,169 | 1,422 \pm 0,491 | -1,742 | 0,081 |
| Fz-F4 | 1,143 \pm 0,167 | 1,307 \pm 0,363 | -2,050 | 0,40 |
| | N1 | N1 | | |
| C4-F4 | 2,197 \pm 0,355 | 2,426 \pm 0,599 | -1,428 | 0,153 |
| Fz-F4 | 2,453 \pm 0,305 | 2,378 \pm 0,443 | -1,008 | 0,313 |
| | P2 | P2 | | |
| C4-F4 | 3,847 \pm 0,720 | 3,849 \pm 0,817 | -0,069 | 0,945 |
| Fz-F4 | 4,323 \pm 0,968 | 3,976 \pm 0,902 | -1,501 | 0,133 |

Tabelle 15: > 70 Jahre: Latenzen (ms) der Probanden mit Hyposmie und ohne Hyposmie. Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Testergebnisse

Das korrigierte Signifikanzniveau für die Gruppe der Probanden über 70 Jahre lag nach Anwendung der Bonferroni-Methode erneut bei $p < 0,008$ ($0,05/6$). Es wurden keine signifikanten Gruppen-Unterschiede zwischen Probanden mit einer Hyposmie und Probanden mit einer der Norm ihres Alters entsprechenden Riechfunktion für die Peaks P1, N1 und P2 der VSEP gefunden.

In den Abbildungen 18 und 19 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen für die Positionen C4-F4 und Fz-F4 graphisch dargestellt.

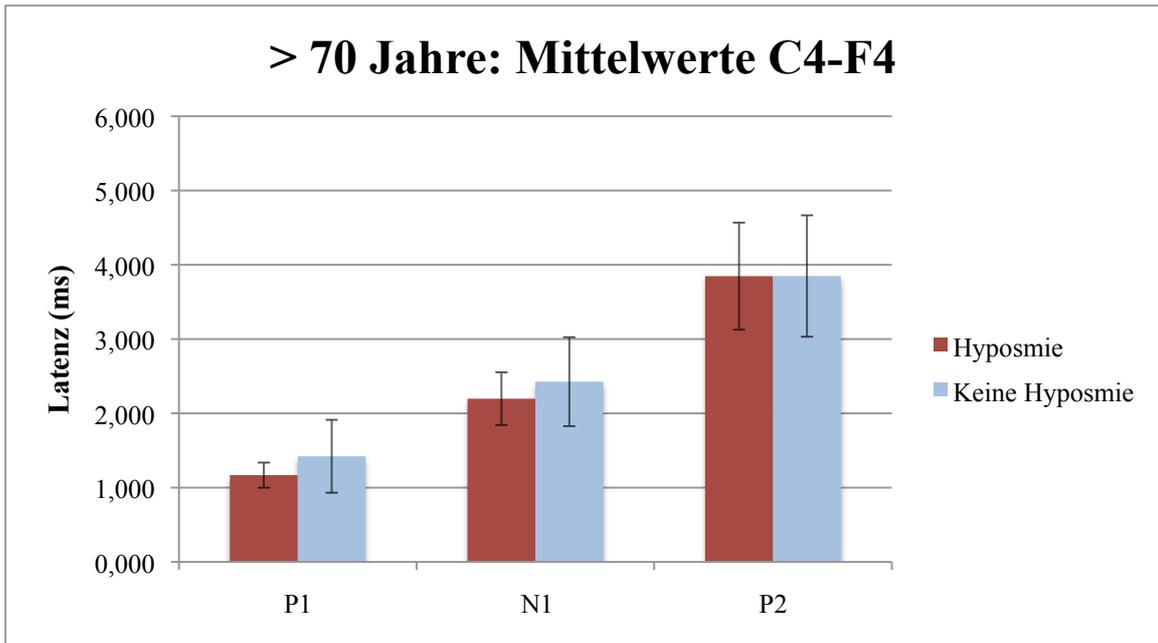


Abbildung 18: > 70 Jahre (C4-F4): Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen nach Stimulation auf der rechten Seite

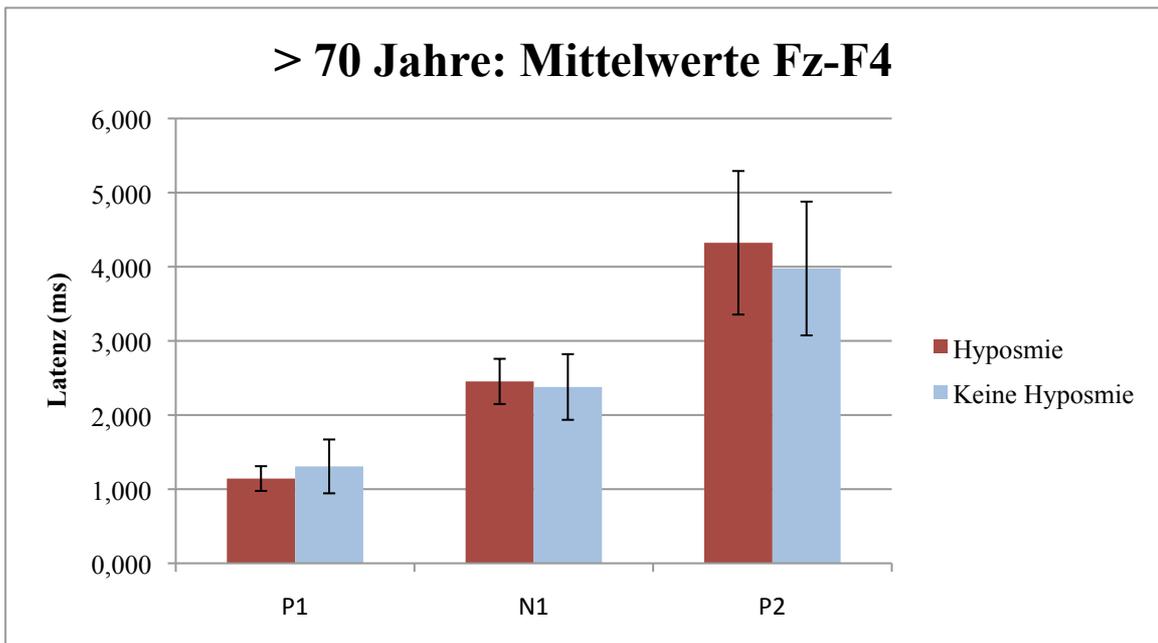


Abbildung 19: > 70 Jahre (Fz-F4): Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen nach Stimulation auf der rechten Seite

4. Diskussion

4.1 Analyse der Peak-Latenzen

4.1.1 Altersunabhängige Analyse

Bei der vorliegenden Analyse wurde für den Peak P1 der Ableitung C4-F4 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Probanden mit einer Hyposmie und Probanden mit einer der Norm ihres Alters entsprechenden Riechfunktion gefunden. So wiesen die Hyposmiker für P1 signifikant verkürzte Latenzen auf, demgegenüber waren die Latenzen bei Probanden mit normaler Riechfunktion prolongiert. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu der eingangs formulierten Vermutung, nach der in einem für Neurodegeneration risikoangereicherten Probandengut eine gestörte Riechfunktion mit prolongierten Latenzen der VSEP einhergehen könnte.

Die Bewertung der vorliegenden Signifikanz und deren Interpretation ist nicht unproblematisch, zumal die Ursache der Hyposmie im Einzelfall ungeklärt bleibt. Geht man von Neurodegeneration aus, wäre beispielsweise eine auf neuronaler Plastizität beruhende Kompensation denkbar (Braus, 2010). So könnte eine strukturelle Funktionsstörung durch Degeneration in tieferen Strukturen des Riechhirns oder dem OB, wie sie in Frühstadien der AD vorkommt (s.o.) eine kompensatorische, stärkere Vernetzung der intakten Strukturen bedingen. Diese könnte rascheres Fortleiten der Impulse und somit früher auftretende VSEP verursachen. Nicht selten haben Degeneration und Zelluntergang auf der einen, eine Wachstumsaktivierung und besserer Vernetzung auf der anderen Seite zur Folge.

Zu beachten ist auch, dass im Gegensatz zu P1 über C4-F4 bei den übrigen analysierten Peaks keine Signifikanz gezeigt werden konnte. Bezüglich dieser fünf Punkte lassen sich dementsprechend auch keine Aussagen mit einer Tendenz in die eine, oder andere Richtung treffen. In diesem Zusammenhang sollte daher auf eine begrenzte Aussagekraft hingewiesen werden.

4.1.2 Altersabhängige Analyse

Im nächsten Schritt wurde eine Unterteilung der Probanden nach Dekaden vorgenommen. Diese wurden gleichsam bezüglich der Peak-Latenzen der VSEP auf signifikante Unterschiede zwischen Hyposmikern und Nicht-Hyposmikern untersucht. Interessant ist, dass sich bei der nach Dekaden getrennten Analyse keine unterschiedlichen Latenzen zeigten. So konnten bei den 50-59-jährigen, den 60-69-jährigen oder den über 70-jährigen keine signifikanten Gruppenunterschiede gezeigt werden. Dies sind weitere Anhaltspunkte für die zunächst begrenzte Aussagekraft der einzelnen Signifikanz der altersunabhängigen Analyse und dafür, dass zur genaueren Untersuchung des Zusammenhanges weitere Studien von Nöten sind, die selbigen zu widerlegen oder zu bekräftigen im Stande sind.

Im Folgenden wird daher von einem ungeklärten beziehungsweise nicht eindeutigen Zusammenhang zwischen VSEP und Riechfunktion ausgegangen. Auf dieser Grundlage erfolgt die weitere Diskussion.

4.2 Riechfunktion und Neurodegeneration

Es fanden sich unter den 440 analysierten Probanden 64 mit einer Hyposmie, sowie 376 mit normaler Riechfunktion. Die VSEP der gesamten analysierten Probandengruppe zeigten bezüglich der Mittelwerte der Latenzen in der Analyse eine Signifikanz für P1 über C4-F4, jedoch für die weiteren Peaks keine signifikanten Unterschiede zwischen Hyposmikern auf der einen und Probanden mit normaler Riechfunktion auf der anderen Seite. Auch die nach Dekaden getrennte Analyse zeigte keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Latenzen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen demnach diesbezüglich keinen eindeutigen Zusammenhang. Insbesondere zeigten sich keine verlängerten Latenzen bei den Hyposmikern, was eingangs hypothetisiert wurde.

Dies scheint insofern plausibel, als dass ein Riechverlust zwar häufig und früh im Verlauf der AD auftritt, jedoch keineswegs als spezifisches Zeichen der Erkrankung anzusehen ist. Die Hyposmie wird vielmehr als relativ unspezifischer, ergänzender Biomarker auf dem Weg zur Diagnose der AD diskutiert (Hawkes, 2006).

Dass eine OD in diesem Kontext nicht spezifisch auf die AD hinweist wird unter anderem deutlich wenn man sich den ebenfalls gut belegten Zusammenhang der Riechstörung mit dem IPS vor Augen führt (Doty et al., 1988; Haehner et al., 2009). Bei beiden Erkrankungen, AD und IPS kann dieses Symptom im Prodromalstadium der Entwicklung kognitiver Defizite oder der typischen motorischen Symptomatik um viele Jahre vorausgehen (Huttenbrink et al., 2013). Hawkes (2006) weist zudem darauf hin, dass die Riechfunktion in einer Vielzahl neurodegenerativer Erkrankungen betroffen sein kann. Innerhalb dieser Gruppe spricht der Autor ihr überdies einen gewissen differentialdiagnostischen Wert zu, beispielsweise beim Essentiellen Tremor und dem IPS. Einen Überblick hierzu gibt Tabelle 16:

| Krankheit | Relative Schwere des Riechverlusts |
|--|------------------------------------|
| IPD, LBD, PDC | +++ |
| MSA, HC, DIPD, Lubag, AD, DS | ++ |
| MND, SCA2, Friedreich's Ataxie | + |
| PSP, ET | 0/+? |
| CBD, VP, PD, MPTP Parkinsonismus, idiopathische Dystonie, SCA3 | 0? |
| <p>Legende: +++ = Ausgeprägte Schädigung; + = mild; 0 = normal. IPD = Idiopathic Parkinson's disease, LBD = Lewy Body Disease, PDC = Guam PD-dementia complex, MSA = Multiple System Atrophy, HC = Huntington's chorea, DIPD = Drug induced PD, AD = Alzheimer's disease, DS = Down syndrome, MND = Motor neurone disease, SCA2 = spinocerebellar ataxia type 2, PSP = progressive supranuclear palsy, ET = essential tremor, CBD = Cortico-basal degeneration, VP = Vascular parkinsonism, PD = Parkin disease.</p> | |

Tabelle 16: Zusammenhang neurodegenerativer Erkrankungen mit dem Grad und der relativen Schwere eines Riechverlustes

Quelle: In Anlehnung an Hawkes (Hawkes, 2006).

Es zeigt sich, dass eine Störung der Riechfunktion häufig mit Neurodegeneration in Verbindung steht. Die OD geht jedoch nicht zwangsläufig mit einer Degeneration auf Hirnstammebene oder speziell im Bereich der Vagus-Kerne einher. Unser Ergebnis, dass es keinen eindeutigen Zusammenhang gibt zwischen Riechstörungen und Degeneration der Vagus-Kerne, die wir mit den VSEP zu messen suchen, erscheint in diesem Kontext plausibel. Zudem werden Riechstörungen allgemein als häufiges und mit dem Alter zunehmendes Symptom betrachtet (Huttenbrink et al., 2013).

4.3 Neurodegeneration und VSEP

Wie einleitend erörtert, ist die Messung der VSEP eine relativ neue elektrophysiologische Untersuchungsmethode die derzeit als früher Marker für neurodegenerative Erkrankungen wie der AD diskutiert wird. Dieser Methode liegt die Annahme zugrunde, dass durch elektrische Impulse im Bereich des Versorgungsgebiet des RANV, der Vagusnerv und dessen Kerne auf Funktion oder Dysfunktion untersucht werden können. Parvizi et al. konnten in einer Untersuchung zeigen, dass Hirnstammkerne bei der Alzheimer Krankheit selektiv betroffen sind (Parvizi et al., 2001). So sind unter anderem verschiedene Kerne des Vagusnervs wie der motorische Nucleus dorsalis nervi vagi oder der Nucleus tractus solitarii betroffen. Zu Letzterem werden somatosensorische Informationen aus dem RANV geleitet (Peuker & Filler, 2002). Ähnliche Ergebnisse finden sich ebenso für das IPS (Braak, Rub, et al., 2003). Theoretisch wurde die Methode der Stimulation des RANV erstmals von Ventureyra (2000) im Zusammenhang mit therapierefraktärer Epilepsie vorgestellt. Fallgatter stellte 2003 die Methode der VSEP vor und nahm an, dass es sich bei diesen um Fernfeld-Potentiale des Hirnstammes handelt (Fallgatter et al., 2003). Passend zu dieser Annahme konnten weitere Studien belegen, dass verschiedene Erkrankungen mit Affektion der Kerngebiete des N. Vagus im Hirnstamm signifikant verlängerte Latenzen der VSEP aufweisen. Hierzu zählen neben der AD auch das IPS (Polak et al., 2007; Polak et al., 2011; Metzger et al., 2012). Polak et al. konnten überdies zeigen, dass Patienten mit Multipler Sklerose und Hirnstammaffektion ebenfalls signifikant verlängerte Latenzen der VSEP aufwiesen (Polak, Zeller, et al., 2013). Dies alles unterstützt die Vermutung, dass die abgeleiteten Potentiale tatsächlich Fernfeld-Potentiale sind, die vom Hirnstamm ausgehen.

Da nicht jede neurodegenerativen Erkrankung, bei der es eine Hirnstammaffektion gibt, mit Riechstörungen einhergeht und umgekehrt, erscheint es nicht verwunderlich, dass in dieser Arbeit kein direkter Zusammenhang zwischen verlängerten Latenzen der VSEP und Störungen der Riechfunktion festgestellt werden konnte, obwohl es sich bei VSEP und Riechfunktion um Funktionen von phylogenetisch alten Hirnregionen handelt.

4.4 Das olfaktorische System - als Erstes betroffen?

Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten Hinweise darauf geben, dass das Riechsystem mit als Erstes im Zuge neurodegenerativer Erkrankungen wie AD betroffen ist. Diese zeigten, dass Hyposmiker keine vergleichsweise verlängerten Latenzen der VSEP aufwiesen, teilweise waren diese sogar verkürzt. Nach bisheriger Lage der Forschung bezüglich der VSEP würde dies gegen eine Dysfunktion beziehungsweise Neurodegeneration des Hirnstammes, beziehungsweise der dortigen Vaguskerne sprechen. Dies könnte man dahingehend deuten, dass bei Hyposmikern zwar eine Degeneration im Bereich des Riechsystems besteht, eine Degeneration im Bereich der Hirnstammkerne jedoch (noch) nicht. Es bleibt zum jetzigen Zeitpunkt natürlich ungeklärt, ob sich diese im Laufe der Zeit noch entwickeln wird. Daher sollte im weiteren Verlauf der TREND Studie beobachtet werden, ob die untersuchten Hyposmiker in der Folgezeit eine Verlängerung der VSEP-Latenzen entwickeln. Dies könnte dann darauf hindeuten, dass das olfaktorische System mit als Erstes im Zuge neurodegenerativer Erkrankungen wie der AD betroffen ist und sich weitere Strukturen im Prozess der Erkrankung anschließen. Darüber hinaus wären hierzu, ergänzend zu den bereits existierenden, weitere Studien auf neuropathologischer Ebene wünschenswert (vgl. Kapitel 1.2.4). Ein Verweis auf die Überlegungen von Mann et al. (1988), nach der das olfaktorische System eine Eintrittspforte für ein pathogenes Agens, das die Erkrankung auszulösen vermag darstellen könnte, ist in diesem Zusammenhang ebenfalls interessant.

4.5 Störfaktoren der VSEP

4.5.1 Muskeltonus und Artefakte

Ein entscheidender Störfaktor bei der Hirnstrommessung ist ein zu hoher Muskeltonus im Bereich der Nacken- und Gesichtsmuskulatur. Insbesondere angespannte Kaumuskeln können eine elektrische Ableitung der Hirnströme stark beeinträchtigen und mit Artefakten überlagern.

Es erscheint logisch, dass es nicht allen Probanden gleichermaßen gelingt, sich für die Untersuchung „auf Knopfdruck“ in einen entspannten Zustand zu versetzen. Um dies dennoch so gut wie möglich zu gewährleisten, wurden die Probanden in einen beque-

men Liegestuhl mit verstellbarer Kopfstütze platziert. Weiterhin wurden sie gebeten, so gut wie möglich Gesichtsmuskulatur und Kiefergelenk zu entspannen. Oftmals gelang hierdurch eine Verbesserung. Zudem wurde ein Artefaktfilter von 40 μV korrigierend eingesetzt. In einigen Fällen musste der Filter auf 100 μV erhöht werden, um eine Durchführung der Messung möglich zu machen. Dies wurde entsprechend dokumentiert.

Die Artefakte durch erhöhten Muskeltonus müssen als potentielle Quelle für verfälschte Ergebnisse in Betracht gezogen werden.

4.5.2 Interindividuelle Unterschiede im Versorgungsgebiet des RANV

Die Ohrmuschel wird sensorisch hauptsächlich von drei Nerven versorgt: Dem Nervus auricularis magnus, dem Nervus auriculotemporalis sowie dem RANV (Peuker & Filler, 2002). Das sensible Versorgungsgebiet des RANV beinhaltet einen Teil des Meatus acusticus externus (MAE), sowie die Innenfläche des Tragus (Peuker & Filler, 2002; Bähr & Frotscher, 2009). Die Versorgungsgebiete überschneiden sich und weisen interindividuelle Unterschiede auf, was sich in der Arbeit von Peuker und Filler (2002) gut nachvollziehen lässt. Fallgatter et al. (2003) konnten zeigen, dass VSEP nur dann entstehen, wenn an der richtigen Position auf der Innenseite des Tragus am Übergang zum MAE, das heißt im Versorgungsgebiet des RANV, stimuliert wurde. Die Autoren stellten zudem fest, dass durch die Stimulation an verschiedenen anderen Positionen der Ohrmuschel, wie am Lobulus auriculae, der Scapha, dem Crus superius antihelicis oder am Oberrand der Helix kein evoziertes Potential ausgelöst werden konnte. Dies ist in Abbildung 20 dargestellt.

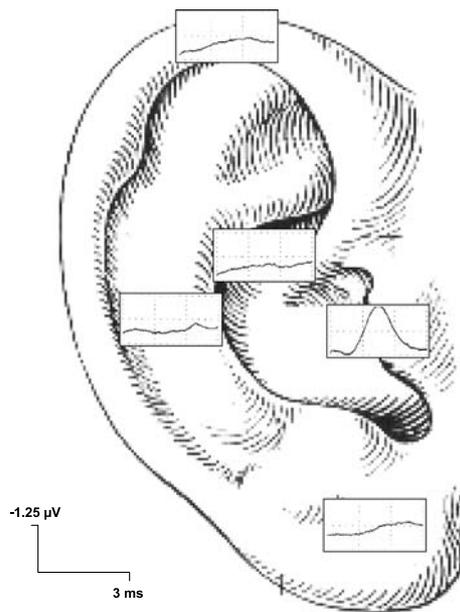


Abbildung 20: Stimulation mit 8 mA an 5 verschiedenen Elektrodenpositionen am rechten Ohr. Ein klares evoziertes Potential ist in der Ableitung C4-F4 nur bei Stimulation der Innenseite des Tragus sichtbar.

Quelle: Fallgatter et al. (2003)

Die nicht exakte Platzierung der Elektrode während der Untersuchung muss als potentielle Fehlerquelle in Betracht gezogen werden. In der Praxis war es in einigen Fällen möglich, durch Umplatzieren der Elektrode ein besseres Ergebnis zu erzielen.

4.5.3 Weitere Störfaktoren und Zeitfenster innerhalb der Studie

Die Methode der VSEP bringt einige individuelle Faktoren mit sich, die möglicherweise Fehlerquellen der Ergebnisse darstellen. Zu diesen Störfaktoren zählen unter anderem Haardichte, Haardicke und Haarschnitt des Probanden. Diese Gegebenheiten können zu Schwierigkeiten beim Anbringen der Elektroden und bei der Identifikation der Elektrodenpunkte führen. Desweiteren stellen Schwierigkeiten bei der Entspannung, ein hoher kaum zu senkender Widerstand zwischen Elektrode und Kopfhaut oder interindividuelle Unterschiede im Versorgungsgebiet des RANV einige bedeutende Störfaktoren dar. Letzterer kann das Anbringen der Stimulationselektrode erschweren.

Für die Untersuchung eines Probanden innerhalb der TREND Studie war ein ungefähres Zeitfenster von 25 Minuten vorgesehen. Dieser Zeitrahmen ist unter normalen Bedingungen für die VSEP optimal und konnte teilweise sogar unterschritten werden.

Ein Aufeinandertreffen von mehreren der oben genannten Faktoren, kann die in Aufbau und Durchführung durchaus anspruchsvolle Untersuchung der VSEP jedoch rasch verkomplizieren. Dies ist ebenfalls als potentielle Fehlerquelle in Erwägung zu ziehen. In solchen Einzelfällen könnte ein flexibleres Zeitfenster hilfreich sein, um diesen individuellen Faktoren noch besser beizukommen und somit optimale Ergebnisse zu erzielen.

4.6 Quelle der Fernfeld-Potentiale

Eine weitere Frage, die sich stellt, ist die genaue Lokalisation der Quelle der Fernfeld-Potentiale, die sich nach der Stimulation des RANV ableiten lassen. In anderen Worten, wovon genau gehen die VSEP aus?

Wie bereits diskutiert, wird angenommen, dass es sich bei den VSEP um Fernfeld-Potentiale des Hirnstammes handelt (Fallgatter et al., 2003). Dieser Annahme liegen plausible anatomische Überlegungen zugrunde (Ventureyra, 2000). Darüber hinaus konnten Studien belegen, dass verschiedene Erkrankungen mit Affektion der Kerngebiete des Vagus signifikant verlängerte Latenzen der VSEP aufweisen. Die AD (Polak et al., 2007; Metzger et al., 2012), das IPS (Polak et al., 2011) sowie die Multiple Sklerose mit Hirnstammaffektion (Polak, Zeller, et al., 2013). Hierdurch wird die Vermutung unterstützt, dass die abgeleiteten Potentiale auf Hirnstammebene entstehende Fernfeld-Potentiale sind.

Die genaue Lokalisation der Quelle kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend geklärt werden. Es gilt herauszufinden, ob die VSEP den Vagus-kernen speziell, genauer dem Nucleus tractus solitarius oder den Projektionen zum Locus coeruleus respektive den Raphe-kernen entspringen. Dies kann durch eine Kombination der transkutanen Vagusnervstimulation des RANV mit einer Bildgebungsmethode wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) gelingen. Erste Untersuchung in diese Richtung liefern in der Tat konsistente Ergebnisse. So konnten Kraus et al. in einer Bildgebungs-Studie bestätigen, dass die transkutane Vagusnervstimulation im Vergleich zu der ver-

breiteten invasiven Stimulation des Hirnnervs durchaus ähnliche Effekte im fMRI liefert (Kraus et al., 2007). Überdies konnte ein Effekt auf den Hirnstamm (LC, Nucleus tractus solitarii) während der Stimulation im anterioren äußeren Gehörgang im fMRI festgestellt werden (Dietrich et al., 2008; Kraus et al., 2013).

Zusammenfassend kann man sagen, dass es sich nach aktuellem Stand bei den VSEP in der Tat um Potentiale handelt, die auf Hirnstammebene entstehen. Weitere Untersuchungen zur exakten Lokalisation dieser sind für die Zukunft von Nöten.

4.7 OD und VSEP als frühe Marker der AD

Verlängerte Latenzen der VSEP finden sich sowohl bei der AD als auch beim IPS. Beide Erkrankungen gehen bereits im frühen Stadium mit Affektionen der Vaguskerne im Bereich des Hirnstammes einher. Ebenfalls sind beide Erkrankungen regelhaft, deutlich und früh mit Störungen der Riechfunktion assoziiert. Insofern könnte man sowohl die verlängerten Latenzen der VSEP als auch die OD als unspezifische Marker betrachten, die eine ergänzende Funktion auf dem Weg zur frühen Diagnose einer AD (IPS) erfüllen könnten.

Ob beide Faktoren, in erster Linie die noch wenig untersuchten VSEP in der Praxis tatsächlich als Marker für ein frühes Stadium der Krankheit eingesetzt werden können, müssen zukünftige Untersuchungen zeigen. Insbesondere wird die weitere Beobachtung der Probanden im Verlauf der longitudinalen TREND Studie von großer Wichtigkeit sein. So könnte beispielsweise ermittelt werden, ob die Kombination der potentiellen Marker OD und verlängerte Latenzen der VSEP einen prädiktiven Wert bezüglich der Entwicklung kognitiver Defizite oder einer AD hat.

Unsere Ergebnisse widersprechen diesen Überlegungen nicht. Es ist auch von diesem Standpunkt aus greifbar, dass verlängerte Latenzen der VSEP nicht zwingend mit einer OD einhergehen. Immerhin kann eine OD neben Neurodegeneration (mit oder ohne Hirnstammaffektion) multiple andere Ursachen haben, bei denen nicht zwangsläufig eine Pathologie im Bereich des Hirnstammes vorhanden ist (siehe oben).

Wilson et al. (2009) heben die Unabhängigkeit als wichtige Eigenschaft bei der Entwicklung eines Biomarkers hervor. In dieser Arbeit zeigte sich kein eindeutiger Zu-

sammenhang bezüglich VSEP-Latenz und OD. Dies klärt jedoch keineswegs abschließend, ob beide Faktoren als gänzlich unabhängig voneinander zu betrachten sind. Auch hier könnten auf Grundlage des neuropathologischen Befallsmusters Bildgebungsstudien mit fMRI aufschlussreich sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl die Störung der Riechfunktion als Frühzeichen der AD oder des IPS, als auch die Ableitung Vagus somatosensorisch evokeder Potentiale in Zukunft eine ergänzende Funktion als Marker für eine frühere Erkennung der Alzheimer Krankheit erfüllen könnten. Hierzu sind weitere Studien auf diesem Gebiet notwendig.

4.8 Ausblick: Untersuchung der Faktoren in einer Alzheimer Hochrisikogruppe

Der Frage nach der Nutzbarkeit der VSEP zur Früherkennung könnte im Rahmen einer Studie unter anderen Voraussetzung nachgegangen werden. Dies könnte beispielsweise mit Probanden gelingen, die einem weiter erhöhten Risiko ausgesetzt sind, an einer AD zu erkranken. Bei Trägern einer genetischen Variante des Apolipoprotein-E-Gens (Apo-E) ist dies der Fall: dem Apo-E4-Allel (siehe oben). Bei heterozygoten Trägern erhöht sich das Risiko an einer AD zu erkranken um das Dreifache, bei Homozygoten sogar um das 13-fache (Farrer et al., 1997). Dieser Effekt ist gut untersucht, jedoch von der jeweiligen Altersgruppe abhängig. Bei Homozygoten zeigt sich der Zusammenhang am deutlichsten in der Altersgruppe von 55-65 Jahren, bei Heterozygoten in der Altersgruppe von 60-70 Jahren. Zudem gibt es deutliche geographische Unterschiede, besonders zwischen Afrika und dem asiatischen Raum (Bickel, 2005).

Unter diesen Voraussetzungen beleuchteten Morgan und Murphy (Morgan & Murphy, 2012) bereits die Riechfunktion bei Menschen mit erhöhtem Risiko eine AD zu entwickeln. Die Autoren konnten beispielsweise verlängerte Latenzen der Olfaktorisch evokeden Potentiale (OERP) bei Apo-E4 positiven im Vergleich zu Apo-E4 negativen Probanden zeigen. Die VSEP könnte man in einem ähnlichen Setting untersuchen. Auch eine Untersuchung des Zusammenhangs von VSEP mit Riechfunktion in diesem Rahmen wäre denkbar.

5. Zusammenfassung

Die Alzheimer Erkrankung (AD) als Hauptursache für eine Demenz ist nicht zuletzt aufgrund ihrer demographischen Entwicklung eine der größten medizinischen und ökonomischen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts. Weltweit befassen sich multiple Forschungsprojekte intensiv mit Pathogenese, Früherkennung, Therapie und Prävention dieser Erkrankung. Obwohl es derzeit keine Möglichkeit gibt, der AD therapeutisch oder präventiv entgegenzuwirken wird vermutet, dass zukünftige Therapiemethoden am wirksamsten früh im Zuge der Erkrankung und deren Pathologie sein werden.

Zur Pathologie, bei der sich Amyloidablagerungen und hyperphosphoryliertes Tau-Protein als Neurofibrillenbündel finden, wurde ein stereotypes Ausbreitungsmuster besonders hinsichtlich der Tau-Pathologie beschrieben. Früh in der Entwicklung weisen neben dem Riechsystem besonders der Hirnstamm und einzelne Kerngebiete des Nervus Vagus alzheimerartige Pathologien auf.

Riechstörungen spielen bei neurodegenerativen Erkrankungen eine bedeutende, vielseitige Rolle. Eine besondere und vielfach belegte Bedeutung hat die Hyposmie als Frühsymptom bezüglich des idiopathischen Parkinson Syndroms (IPS) und der AD.

Die Methode „Vagus somatosensorisch evozierte Potentiale“ (VSEP) wurde 2003 von Fallgatter et al. erstmals vorgestellt. Es handelt sich um eine elektrophysiologische Messmethode, bei der nach Stimulation des sensiblen Hautastes des Vagus auf der Innenseite des Tragus der Ohrmuschel, am Übergang zum Meatus acusticus externus Hirnstammpotentiale entstehen. Diese VSEP können bei korrekter Durchführung über EEG-Elektroden verlässlich abgeleitet werden und zeigen verzögerte Latenzen bei neurodegenerativen Erkrankungen mit Affektion des Hirnstamms im Gebiet der Vaguskerne. Zu diesen Erkrankungen gehören, AD und Mild Cognitive Impairment, IPS und Multiple Sklerose mit entsprechender Affektion.

Zwischen Störungen der Riechfunktion im Sinne einer Hyposmie und verlängerten Latenzen der VSEP konnte bei den analysierten Probanden kein Zusammenhang festgestellt werden. Dies ist auf Grund der geringen Spezifität beider Faktoren nicht unplausibel. Eine verkürzte Latenz bezüglich eines Peaks bei der altersunabhängigen Analyse

gibt jedoch Anlass zu weiteren Untersuchungen des allgemeinen Zusammenhangs zwischen Hyposmie und VSEP.

Während die Hyposmie bereits als gut belegtes, wenn auch unspezifisches Frühzeichen einer AD gilt, empfiehlt es sich für die Zukunft, auch die VSEP in einer Hochrisikogruppe für Alzheimer zu untersuchen und somit die Tauglichkeit als Screening-Methode zur Entwicklung einer AD weiter zu überprüfen. Ebenso wäre der Zusammenhang zwischen VSEP und Störungen der Riechfunktion in einer solchen Risikogruppe erneut zu evaluieren.

6. Literaturverzeichnis

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 270-279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin*, 64, 146-148.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) 4th ed.* Washington, DC: American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) 5th ed.* Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Peres, K., Barberger-Gateau, P., . . . Dartigues, J. F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*, 64(5), 492-498. doi: 10.1002/ana.21509
- Andreasen, N., & Blennow, K. (2005). CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 107(3), 165-173. doi: 10.1016/j.clineuro.2004.10.011
- Attems, J., & Jellinger, K. A. (2013). Amyloid and tau: neither chicken nor egg but two partners in crime! *Acta Neuropathol*, 126(4), 619-621. doi: 10.1007/s00401-013-1167-9
- Bähr, M., & Frotscher, M. (2009). *Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie - Funktion - Klinik*: Thieme.
- Berg, D. (2008). Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*, 5(3-4), 133-136. doi: 10.1159/000113682
- Berg, D. (2012). Is pre-motor diagnosis possible? The European experience. *Parkinsonism Relat Disord*, 18 Suppl 1, S195-198. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70061-X
- Bickel, H. (2000). Demenzsyndrom und Alzheimerkrankheit: Eine Schätzung des Krankheitsbestandes und der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland. *Das Gesundheitswesen*, 62, 211-218.
- Bickel, H. (2005). Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. In C.-W. F. Wallesch, H. (Ed.), *Demenzen* (pp. S. 1-15). Stuttgart, New York.: Georg Thieme Verlag.
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2011). Alzheimer's pathogenesis: is there neuron-to-neuron propagation? *Acta Neuropathol*, 121(5), 589-595. doi: 10.1007/s00401-011-0825-z
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2013). Reply: the early pathological process in sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 126(4), 615-618. doi: 10.1007/s00401-013-1170-1
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24(2), 197-211.
- Braak, H., Del Tredici, K., Schultz, C., & Braak, E. (2000). Vulnerability of select neuronal types to Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 924, 53-61.
- Braak, H., Feldengut, S., & Del Tredici, K. (2013). [Pathogenesis and prevention of Alzheimer's disease: when and in what way does the pathological process begin?]. *Nervenarzt*, 84(4), 477-482. doi: 10.1007/s00115-012-3688-1

- Braak, H., Rub, U., Gai, W. P., & Del Tredici, K. (2003). Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm*, *110*(5), 517-536. doi: 10.1007/s00702-002-0808-2
- Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., & Del Tredici, K. (2011). Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol*, *70*(11), 960-969. doi: 10.1097/NEN.0b013e318232a379
- Braus, D. F. (2010). Plastizität - biologische Grundlage der Veränderung *EinBlick ins Gehirn: Eine andere Einführung in die Psychiatrie* (2 ed., pp. 44 - 59). Wiesbaden: Thieme.
- Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., & Arrighi, H. M. (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *3*(3), 186-191. doi: 10.1016/j.jalz.2007.04.381
- Buchner, H., Claßen, J., Haupt, W. F., Kunesch, E., Lowitzsch, K., Milnik, V., . . . Stöhr, M. (2002). Empfehlungen für die Ausbildung "Evozierte Potenziale" - Mindestanforderungen für die Durchführung Klinische Neurophysiologie. *Klinische Neurophysiologie*, *33*, 223-229.
- Christen-Zaech, S., Kraftsik, R., Pilleuit, O., Kiraly, M., Martins, R., Khalili, K., & Miklossy, J. (2003). Early olfactory involvement in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci*, *30*(1), 20-25.
- Croy, I., Landis, B. N., Meusel, T., Seo, H. S., Krone, F., & Hummel, T. (2011). Patient adjustment to reduced olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *137*(4), 377-382. doi: 10.1001/archoto.2011.32
- Daban, C., Martinez-Aran, A., Cruz, N., & Vieta, E. (2008). Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord*, *110*(1-2), 1-15. doi: 10.1016/j.jad.2008.02.012
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, K.-u. H.-C. (2007). Riechstörungen: Leitlinien zur Epidemiologie, Patophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie. Retrieved 05/2015, from Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050_S2_Riechstoe_rungen_mit_Algorithmus_05-2007_05-2011_01.pdf
- Devanand, D. P., Michaels-Marston, K. S., Liu, X., Pelton, G. H., Padilla, M., Marder, K., . . . Mayeux, R. (2000). Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry*, *157*(9), 1399-1405.
- DGKN, Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung. (2015). Vagusnervstimulation. *Behandlungsmethoden der Neurophysiologie*. Retrieved 05/2015, 2015, from <http://www.dgkn.de/patienten/therapie/behandlungsmethoden-der-neurophysiologie/vagusnervstimulation/>
- DGPPN, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, & DGN, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. (2009). S3-Leitlinien "Demenzen". Retrieved 05/2015, from Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie <https://www.dgppn.de/fileadmin/...leitlinien/s3-leitlinie-demenz-kf.pdf>

- Dietrich, S., Smith, J., Scherzinger, C., Hofmann-Preiss, K., Freitag, T., Eisenkolb, A., & Ringler, R. (2008). [A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI]. *Biomed Tech (Berl)*, 53(3), 104-111. doi: 10.1515/BMT.2008.022
- Djordjevic, J., Jones-Gotman, M., De Sousa, K., & Chertkow, H. (2008). Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 29(5), 693-706. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.11.014
- Doty, R. L., Deems, D. A., & Stellar, S. (1988). Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*, 38(8), 1237-1244.
- Doty, R. L., Reyes, P. F., & Gregor, T. (1987). Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain Res Bull*, 18(5), 597-600.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., . . . Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6(8), 734-746. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3
- Ehrensperger, M. M., Bläsi, S., Hafner, M., Sollberger, M., & Monsch, A. U. (2012). Neue Diagnosekriterien für die Alzheimer-Krankheit - Bedeutung für die Praxis. *Psychiatrie & Neurologie*, 3/2012, 17-21.
- Elsberger, S., Lieb, K., & Frauenknecht, S. (2012). *Intensivkurs Psychiatrie*: Elsevier Health Sciences Germany.
- Eschweiler, G. W., Leyhe, T., Klöppel, S., & Hüll, M. (2010). Neue Entwicklungen in der Demenzdiagnostik. *Dtsch Aerztebl Int.*, 107(39), 677-683. doi: 10.3238/arztebl.2010.0677
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A. C., Ringel, T. M., & Herrmann, M. J. (2005). Age effect on far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *Int J Psychophysiol*, 56(1), 37-43. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2004.09.007
- Fallgatter, A. J., Neuhauser, B., Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Wagener, A., Scheuerpflug, P., . . . Riederer, P. (2003). Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm*, 110(12), 1437-1443. doi: 10.1007/s00702-003-0087-6
- Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., . . . van Duijn, C. M. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 278(16), 1349-1356.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., . . . Sczufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366(9503), 2112-2117. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0
- Frangos, E., Ellrich, J., Dell'Italia, J., Wise, N., & Komisaruk, B. R. (2012). *Activation of human vagus nerve afferent projections via electrical stimulation of external ear: fMRI evidence*. Paper presented at the Annual Meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, LA, United States.
- Frank, R. A., Galasko, D., Hampel, H., Hardy, J., de Leon, M. J., Mehta, P. D., . . . Trojanowski, J. Q. (2003). Biological markers for therapeutic trials in Alzheimer's disease. Proceedings of the biological markers working group; NIA

- initiative on neuroimaging in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 24(4), 521-536.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., . . . International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive, i. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367(9518), 1262-1270. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68542-5
- George, M. S., Sackeim, H. A., Rush, A. J., Marangell, L. B., Nahas, Z., Husain, M. M., . . . Ballenger, J. C. (2000). Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry*, 47(4), 287-295.
- Haehner, A., Boesveldt, S., Berendse, H. W., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P. A., . . . Hummel, T. (2009). Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*, 15(7), 490-494. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.12.005
- Hagen, K., Ehrlis, A. C., Schneider, S., Haeussinger, F. B., Fallgatter, A. J., & Metzger, F. G. (2014). Influence of different stimulation parameters on the somatosensory evoked potentials of the nervus vagus--how varied stimulation parameters affect VSEP. *J Clin Neurophysiol*, 31(2), 143-148. doi: 10.1097/WNP.0000000000000038
- Hawkes, C. (2006). Olfaction in neurodegenerative disorder. *Adv Otorhinolaryngol*, 63, 133-151. doi: 10.1159/000093759
- Hufschmidt, A., & Lücking, C. H. (2009). *Neurologie compact: Für Klinik und Praxis*: Georg Thieme Verlag.
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264(3), 237-243. doi: 10.1007/s00405-006-0173-0
- Hummel, T., Landis, B. N., & Huttenbrink, K. B. (2011). Smell and taste disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 10, Doc04. doi: 10.3205/cto000077
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*, 22(1), 39-52.
- Huppelsberg, J., & Walter, K. (2005). *Kurzlehrbuch Physiologie : [nach dem neuen GK 1]*: Thieme.
- Huttenbrink, K. B., Hummel, T., Berg, D., Gasser, T., & Hahner, A. (2013). Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Dtsch Arztebl Int*, 110(1-2), 1-7, e1. doi: 10.3238/arztebl.2013.0001
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. . *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10(2), 371-375. doi: 10.1016/0013-4694(58)90053-1
- Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Kareholt, I., Winblad, B., . . . Nissinen, A. (2005). Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 62(10), 1556-1560. doi: 10.1001/archneur.62.10.1556
- Klinke, R., & Baumann, R. (2010). *Physiologie*: Thieme.
- Kloppel, S., Stonnington, C. M., Barnes, J., Chen, F., Chu, C., Good, C. D., . . . Frackowiak, R. S. (2008). Accuracy of dementia diagnosis: a direct comparison

- between radiologists and a computerized method. *Brain*, 131(Pt 11), 2969-2974. doi: 10.1093/brain/awn239
- Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J. L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., . . . Stevens, J. C. (2001). Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56(9), 1143-1153.
- Kraus, T., Hosl, K., Kiess, O., Schanze, A., Kornhuber, J., & Forster, C. (2007). BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm*, 114(11), 1485-1493. doi: 10.1007/s00702-007-0755-z
- Kraus, T., Kiess, O., Hosl, K., Terekhin, P., Kornhuber, J., & Forster, C. (2013). CNS BOLD fMRI effects of sham-controlled transcutaneous electrical nerve stimulation in the left outer auditory canal - a pilot study. *Brain Stimul*, 6(5), 798-804. doi: 10.1016/j.brs.2013.01.011
- Landis, B. N., Konnerth, C. G., & Hummel, T. (2004). A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 114(10), 1764-1769. doi: 10.1097/00005537-200410000-00017
- Launer, L. J., Andersen, K., Dewey, M. E., Letenneur, L., Ott, A., Amaducci, L. A., . . . Hofman, A. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology*, 52(1), 78-84.
- Lautenschlager, N. T., Cupples, L. A., Rao, V. S., Auerbach, S. A., Becker, R., Burke, J., . . . Farrer, L. A. (1996). Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology*, 46(3), 641-650.
- Lulic, D., Ahmadian, A., Baaj, A. A., Benbadis, S. R., & Vale, F. L. (2009). Vagus nerve stimulation. *Neurosurg Focus*, 27(3), E5. doi: 10.3171/2009.6.FOCUS09126
- Lye, T. C., & Shores, E. A. (2000). Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychol Rev*, 10(2), 115-129.
- Mann, D. M., & Hardy, J. (2013). Amyloid or tau: the chicken or the egg? *Acta Neuropathol*, 126(4), 609-613. doi: 10.1007/s00401-013-1162-1
- Mann, D. M., Tucker, C. M., & Yates, P. O. (1988). Alzheimer's disease: an olfactory connection? *Mech Ageing Dev*, 42(1), 1-15.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Meshulam, R. I., Moberg, P. J., Mahr, R. N., & Doty, R. L. (1998). Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol*, 55(1), 84-90.

- Metzger, F. G., Polak, T., Aghazadeh, Y., Ehli, A. C., Hagen, K., & Fallgatter, A. J. (2012). Vagus somatosensory evoked potentials--a possibility for diagnostic improvement in patients with mild cognitive impairment? *Dement Geriatr Cogn Disord*, *33*(5), 289-296. doi: 10.1159/000339359
- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, *119*(4), 252-265. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x
- Morgan, C. D., & Murphy, C. (2012). Individuals at risk for Alzheimer's disease show differential patterns of ERP brain activation during odor identification. *Behav Brain Funct*, *8*, 37. doi: 10.1186/1744-9081-8-37
- Mumenthaler, M., & Mattle, H. (2006). *Kurzlehrbuch Neurologie*: G. Thieme.
- Murphy, C., Gilmore, M. M., Seery, C. S., Salmon, D. P., & Lasker, B. R. (1990). Olfactory thresholds are associated with degree of dementia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, *11*(4), 465-469.
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., . . . Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, *51*(6), 1546-1554.
- O'Reardon, J. P., Cristancho, P., & Peshek, A. D. (2006). Vagus Nerve Stimulation (VNS) and Treatment of Depression: To the Brainstem and Beyond. *Psychiatry (Edgmont)*, *3*(5), 54-63.
- Parvizi, J., Van Hoesen, G. W., & Damasio, A. (2001). The selective vulnerability of brainstem nuclei to Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, *49*(1), 53-66.
- Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr*, *13*(1), 45-53.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, *56*(3), 303-308.
- Peuker, E. T., & Filler, T. J. (2002). The nerve supply of the human auricle. *Clin Anat*, *15*(1), 35-37. doi: 10.1002/ca.1089
- Picton, T. W., Hillyard, S. A., Krausz, H. I., & Galambos, R. (1974). Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *36*(2), 179-190.
- Plassman, B. L., Havlik, R. J., Steffens, D. C., Helms, M. J., Newman, T. N., Drosdick, D., . . . Breitner, J. C. (2000). Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology*, *55*(8), 1158-1166.
- Polak, T., Dresler, T., Zeller, J. B., Warrings, B., Scheuerpflug, P., Fallgatter, A. J., . . . Metzger, F. G. (2013). Vagus somatosensory evoked potentials are delayed in Alzheimer's disease, but not in major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. doi: 10.1007/s00406-013-0415-2
- Polak, T., Ehli, A. C., Langer, J. B., Plichta, M. M., Metzger, F., Ringel, T. M., & Fallgatter, A. J. (2007). Non-invasive measurement of vagus activity in the brainstem - a methodological progress towards earlier diagnosis of dementias? *J Neural Transm*, *114*(5), 613-619. doi: 10.1007/s00702-007-0625-8
- Polak, T., Markulin, F., Ehli, A. C., Metzger, F., Langer, J. B., Ringel, T. M., & Fallgatter, A. J. (2009). Auricular vagus somatosensory evoked potentials in vascular dementia. *J Neural Transm*, *116*(4), 473-477. doi: 10.1007/s00702-009-0202-4

- Polak, T., Weise, D., Metzger, F., Ehlis, A. C., Langer, J. B., Schramm, A., . . . Classen, J. (2011). Vagus nerve somatosensory evoked potentials in Parkinson's disease. *J Neurol*, 258(12), 2276-2277. doi: 10.1007/s00415-011-6084-z
- Polak, T., Zeller, D., Fallgatter, A. J., & Metzger, F. G. (2013). Vagus somatosensory-evoked potentials are prolonged in patients with multiple sclerosis with brainstem involvement. *Neuroreport*, 24(5), 251-253. doi: 10.1097/WNR.0b013e32835f00a3
- Polidori, M. C., Pratico, D., Mangialasche, F., Mariani, E., Aust, O., Anlasik, T., . . . Nelles, G. (2009). High fruit and vegetable intake is positively correlated with antioxidant status and cognitive performance in healthy subjects. *J Alzheimers Dis*, 17(4), 921-927. doi: 10.3233/JAD-2009-1114
- Rohra, H. (2012, 10.09.2014) *Es gibt ein Leben nach der Diagnose/Interviewer: A. Engelen*. SWR2 Tandem, SWR.
- Roses, A. D. (1996). Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annu Rev Med*, 47, 387-400. doi: 10.1146/annurev.med.47.1.387
- Rusanen, M., Kivipelto, M., Quesenberry, C. P., Jr., Zhou, J., & Whitmer, R. A. (2011). Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med*, 171(4), 333-339. doi: 10.1001/archinternmed.2010.393
- Schaub, R. T., & Freyberger, H. J. (2012). Diagnostik und Klassifikation. In C.-W. F. Wallesch, H. (Ed.), *Demenzen* (pp. S. 87-110). Stuttgart, New York.: Georg Thieme Verlag.
- Schmidtke, K., & Hüll, M. (2005). Alzheimer-Demenz. In C.-W. F. Wallesch, H. (Ed.), *Demenzen* (pp. S. 152-175). Stuttgart, New York.: Georg Thieme Verlag.
- Schmidtke, K., & Otto, M. (2012). Alzheimer-Demenz. In C.-W. F. Wallesch, H. (Ed.), *Demenzen* (pp. S. 203-227). Stuttgart, New York.: Georg Thieme Verlag.
- Seshadri, S., Drachman, D. A., & Lippa, C. F. (1995). Apolipoprotein E epsilon 4 allele and the lifetime risk of Alzheimer's disease. What physicians know, and what they should know. *Arch Neurol*, 52(11), 1074-1079.
- Statistisches Bundesamt. (2009). Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Wiesbaden.
- Thies, W., & Bleiler, L. (2011). 2011 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 7(2), 208-244. doi: 10.1016/j.jalz.2011.02.004
- Todica, O., Wiltfang, J., & Hermann, D. (2010). Vaskuläre Demenz. In D. Hermann, Steiner, T., Diener, H.-C. (Ed.), *Vaskuläre Neurologie* (pp. S. 269-267). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Ventureyra, E. C. (2000). Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept. *Childs Nerv Syst*, 16(2), 101-102. doi: 10.1007/s003810050021
- Vonck, K., Van Laere, K., Dedeurwaerdere, S., Caemaert, J., De Reuck, J., & Boon, P. (2001). The mechanism of action of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: the current status. *J Clin Neurophysiol*, 18(5), 394-401.
- Wallesch, C.-W., & Förstl, H. (2012). Demenz mit Lewy-Körperchen. In C.-W. F. Wallesch, H. (Ed.), *Demenzen* (Vol. 228-232). Stuttgart, New York.: Georg Thieme Verlag.
- Wilson, R. S., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Boyle, P. A., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2009). Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci*, 1170, 730-735. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04013.x

- Wilson, R. S., Yu, L., & Bennett, D. A. (2011). Odor identification and mortality in old age. *Chem Senses*, *36*(1), 63-67. doi: 10.1093/chemse/bjq098
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., . . . Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*, *256*(3), 240-246. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x
- Wolfensberger, M., & Schnieper, I. (1999). [Sniffin'Sticks: a new system for olfactory assessment in routine clinical practice]. *HNO*, *47*(7), 629-636.
- World Health Organisation. (1993). The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. Geneva.

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel „Zusammenhang von Vagus evozierten Potentialen mit Riechfunktion gemessen mit Sniffin' Sticks“ selbstständig angefertigt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder unveröffentlichten Schriften übernommen wurden, habe ich als solche gekennzeichnet.

Ich versichere zudem, dass ich die vorliegende Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und, dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Studie wurde von Herrn Prof. Dr. med. Andreas J. Fallgatter, Frau Prof. Dr. med. Daniela Berg, Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Eschweiler und Herrn PD Dr. med. Walter Maetzler konzipiert und geleitet.

Die Projektleitung oblag Herrn Professor Fallgatter, Herrn Dr. med. Florian Metzger und Frau Dr. rer. nat. Katja Hagen. An der technischen Umsetzung war Frau Ramona Täglich (MTAF) beteiligt.

Die Datenakquisition und Vorverarbeitung wurde bezüglich der „Vagus evozierten Potentiale“ von Frau Dr. Hagen, Frau Gina Kromer (Ärztin) und mir, Stefan Beeretz (Arzt) durchgeführt.

Die Datenakquisition und Vorverarbeitung wurde bezüglich der olfaktorischen Testung von Frau Aminah Flinspach, Frau Sandra Hasmann, Frau Ulrike Sünkel und Herrn Daniel Holz durchgeführt.

Die Analyse der Daten wurde in Kooperation mit Herrn Dr. Metzger und Frau Dr. Hagen von mir vorgenommen.

Die Studienteilnehmer wurden im Rahmen der TREND Studie rekrutiert.

Ich habe die Dissertationsschrift verfasst. Herr Prof. Fallgatter, Herr Dr. Metzger und Frau Dr. Hagen haben die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

Danksagung

Mein Dank gilt allen, die an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren und mir Unterstützung und Rückhalt gegeben haben.

Ich möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Andreas J. Fallgatter bedanken, der mir die Promotion an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen unter seiner Leitung ermöglichte und stets ein offenes Ohr für mich hatte.

Herrn Dr. med. Florian Metzger möchte ich für die Themastellung, Impulse zur Weiterentwicklung der Arbeit, die gute Betreuung und seine Hilfsbereitschaft danken.

Bei Frau Dipl. Psych. Dr. Katja Hagen möchte ich mich für die gute und vielseitige Betreuung und Hilfsbereitschaft bedanken.

Mein Dank gilt meiner Kollegin Frau Gina Kromer für die gute und kollegiale Zusammenarbeit während der Untersuchungen.

Meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglichten, danke ich für die immerwährende Unterstützung und den Rückhalt, der mir nicht zuletzt während der Fertigstellung dieser Arbeit durch sie zuteil wurde. Auch dem Rest meiner Familie, sowie all den Freunden, die mich tatkräftig unterstützt haben möchte ich von ganzem Herzen danken.

Nicht zuletzt gilt mein Dank dem gesamten Team der TREND Studie sowie den zahlreichen Probanden, die sich an der Studie beteiligt haben.

