

Vaskuläre und medikamentöse Einflussfaktoren auf das
fNIRS-Signal während einer Redeflussaufgabe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Alboji, Ahmed Mohammed Baker

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

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

2. Berichterstatter: Professor Dr. K. Scheffler

| Inhaltsverzeichnis | Seitenzahl |
|--|-------------------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Dementielle Erkrankungen und ihre Entstehungsweise | 1 |
| 1.2 Epidemiologie der dementiellen Erkrankungen | 3 |
| 1.3 Pathologie der Alzheimer-Erkrankung | 4 |
| 1.3.1 Symptomatik der Alzheimer-Erkrankung | 5 |
| 1.3.2 Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung | 6 |
| 1.4 Vaskuläre Risikofaktoren | 8 |
| 1.4.1 Arterielle Hypertonie | 8 |
| 1.4.2 Rauchen | 9 |
| 1.4.3 Diabetes Mellitus | 10 |
| 1.4.4 Hypercholesterinämie | 11 |
| 1.5 AAA-Medikamente (Antihypertensiva – Anitkoagulantien – Antidiabetika) | 12 |
| 1.5.1 Antihypertensiva | 12 |
| 1.5.2 Effekt der Antihypertensiva auf kognitive Leistungen bzw. auf die Prognose der AD | 12 |
| 1.5.3 Antidiabetika | 13 |
| 1.5.4 Antikoagulationen und Thrombozytenaggregationshemmer | 14 |
| 1.5.5 Effekt der ASS auf die kognitive Leistung bzw. auf die Prognose der AD | 14 |
| 1.6 Funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie (fNIRS) | 16 |
| 1.6.1 Definition | 16 |

| | | |
|-------|---|----|
| 1.6.2 | Historische Entwicklung der fNIRS | 16 |
| 1.6.3 | Physikalische Grundlagen der fNIRS | 17 |
| 1.6.4 | Hämoglobinoxygenierung | 19 |
| 1.6.5 | Hämodynamische Antwort | 19 |
| 1.6.6 | Neurovaskuläre Kopplung | 20 |
| 1.6.7 | fNIRS in der Psychiatrie und Neurologie | 21 |
| 1.6.8 | fNIRS bei kognitiven Prozessen und Alzheimer-Erkrankung | 21 |
| 2. | Methodik | 22 |
| 2.1 | TREND-Studie | 22 |
| 2.2 | Ablauf der Studie | 23 |
| 2.3 | Charakterisierung der Probanden anhand von vaskulären Risikofaktoren | 24 |
| 2.3.1 | Nikotinkonsum | 24 |
| 2.3.2 | Arterielle Hypertonie | 25 |
| 2.3.3 | Diabetes Mellitus | 26 |
| 2.3.4 | Adipositas | 26 |
| 2.3.5 | Hypercholesterinämie | 26 |
| 2.3.6 | Andere kardiologische bzw. vaskuläre Erkrankungen | 26 |
| 2.4 | Testverfahren | 27 |
| 2.4.1 | CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) | 27 |
| 2.4.2 | VFT (Verbal Fluency Test) | 27 |
| 2.5 | Das fNIRS-Gerät | 28 |

| | |
|---|----|
| 2.6 Statistische Analyse | 31 |
| 2.7 fNIRS-Datenanalyse | 33 |
| 3. Fragestellungen und Hypothesen | 34 |
| 4. Ergebnisse | 38 |
| 4.1 Verteilung der vaskulären Risikofaktoren anhand des VBI | 38 |
| 4.1.1 Häufigkeit der VBI-Gruppen | 38 |
| 4.1.2 Beschreibung | 40 |
| 4.1.3 Univariate Varianzanalyse | 44 |
| 4.1.4 Fehlerbalkendiagramme mit Post-Hoc-Tests | 45 |
| 4.2 Einfluss der AAA-Medikamente auf das fNIRS-Signal | 55 |
| 4.2.1 Die Verteilung der VBI-Gruppen zu den AAA-Medikamentengruppen | 57 |
| 4.3 Einfluss des VBI auf das fNIRS-Signal unter dem Einfluss der AAA-Medikamente | 64 |
| 4.3.1 Fehlerbalkendiagramme mit Post-Hoc-Tests | 66 |
| 5. Interpretation und Diskussion | 68 |
| 5.1 Effekt des VBI | 70 |
| 5.2 Effekt der AAA-Medikamente | 75 |
| 5.3 Änderung des Effekts des VBI unter dem Effekt der AAA-Medikamente | 77 |
| 6. Abstract / Zusammenfassung | 82 |

| | |
|------------------------------|----|
| 6.1 Abstract | 82 |
| 6.1.1 Background | 82 |
| 6.1.2 Goal | 82 |
| 6.1.3 Methodology | 83 |
| 6.1.4 Results | 83 |
| 6.2 Zusammenfassung | 84 |
| 6.2.1 Hintergrund | 85 |
| 6.2.2 Ziel | 85 |
| 6.2.3 Methodik | 86 |
| 6.2.4 Ergebnisse | 86 |
| 7. Literaturverzeichnis | 88 |
| 8. Anhang | 96 |
| 9. Erklärung zum Eigenanteil | 97 |

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der Demenzformen
- Abbildung 2: Altersabhängige Prävalenz der Demenz
- Abbildung 3: Häufigkeit des Auftretens der psychischen Symptome und Verhaltensauffälligkeit
- Abbildung 4: Der akute Effekt des Indomethacin (nichtselektiver Inhibitor der Cyclooxygenase (cox 1) und (cox 2)) auf die zerebrale Durchblutung
- Abbildung 5: Prinzip der funktionellen Nahinfrarot-Spektroskopie (fNIRS)
- Abbildung 6: Konzept der neurovaskulären Kopplung
- Abbildung 7: Gehirn-Modell mit funktioneller Nahinfrarot-Spektroskopie (fNIRS). Kanäle und numerische Kennzeichnung der Kanäle
- Abbildung 8: Lokalisation der NIRS-Optoden
- Abbildung 9: Struktur des experimentellen Redefluss-Tests (VFT) während der NIRS-Untersuchung
- Abbildung 10: Event-related average der hämodynamischen Antwort während der Aufgaben des Redeflusses des VFT
- Abbildung 11: Die Überlappung der VBI-Gruppen mit den Gruppen der AAA-Medikamente

Diagrammverzeichnis

Fehlerbalkendiagramme mit Post-Hoc-Tests:

- Gruppe 1: Effekt der VBI-Gruppen auf das globale fNIRS-Signal
- Gruppe 2: Effekt der VBI-Gruppen auf die ROI-Schläfenregion rechts bzw. links
- Gruppe 3: Effekt der VBI-Faktoren auf die ROI-Schläfe-Links-minus-Rechts

- Gruppe 4: Effekt der AAA-Medikamente auf das globale fNIRS-Signal
- Gruppe 5: Effekt der VBI-Gruppen auf die NIRS-Aktivierung in der ROI-Schläfe nach der Aufnahme der AAA-Medikamente als Kovariate

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Häufigkeitstabelle mit den VBI-Gruppen
- Tabelle 2: Deskriptive Statistik der VBI-Gruppen bezüglich des Alters, des Geschlechts und der verschiedenen psychologischen Tests
- Tabelle 3: Korrelations-Tabelle zwischen dem fNIRS-Signal und den Kovariaten, wie Alter und Geschlecht
- Tabelle 4: Multiple Regression verschiedener Variablen mit der fNIRS während der phonologischen Phase des VFT
- Tabelle 5: Multiple Regression verschiedener Variablen mit der fNIRS während der Wochentage-Aufgabe des VFT
- Tabelle 6: Multiple Regression verschiedener Variablen mit der fNIRS während der semantischen Phase des VFT
- Tabelle 7: Einfaktorielle ANOVA des Einflusses der VBI-Gruppen auf das Globale fNIRS-Signal während der verschiedenen Phasen des VFT
- Tabelle 8: Eine univariate Varianzanalyse der VBI-Gruppen als Zwischensubjektfaktor mit verschiedenen Kovariaten auf das Globale NIRS-Signal in den verschiedenen Phasen des VFT
- Tabelle 9: ANOVA der VBI-Gruppen auf die Schläfenregion rechts P2 bzw. links P 1
- Tabelle 10: ANOVA der VBI-Gruppen auf ROI-Schläfe-P1 minus P2
- Tabelle 11: Univariate Varianzanalyse der VBI auf ROI-Schläfe P1-minus -P2 mit anderen Kovariaten
- Tabelle 12: Häufigkeitstabelle der AAA-Medikamente

| | |
|-------------|---|
| Tabelle 13: | Deskriptive Statistiken der AAA-Medikamentengruppen |
| Tabelle 14: | Chi-Quadrat-Tests bezüglich der Häufigkeit der Geschlechterverteilung in den beiden AAA-Medikamentengruppen, einmal mit AAA-Medikamenten, einmal ohne AAA-Medikamente |
| Tabelle 15: | Korrelation der VBI-Gruppen mit den AAA-Medikamenten |
| Tabelle 16: | Häufigkeitstabelle der VBI-Gruppen im Verhältnis zu den AAA-Medikamenten |
| Tabelle 17: | ANOVA der AAA-Gruppen auf das globale NIRS-Signal |
| Tabelle 18: | ANOVA der AAA-Gruppen auf ROI-Schläfe-P1(links) und P2(rechts) auf das fNIRS-Signal |
| Tabelle 19: | ANOVA der AAA-Gruppen auf ROI-Schläfe-P1(links) – minus-P2(rechts) auf das fNIRS-Signal |
| Tabelle 20: | Univariate Varianzanalyse der VBI-Gruppen auf das globale fNIRS-Signal |
| Tabelle 21: | Univariate Varianzanalyse der VBI-Gruppen auf die ROI-Schläfe, sowohl links als auch rechts unter Einfluss der AAA-Medikamente |
| Tabelle 22: | Vergleich der Effektstärke (partielltes Eta-Quadrat) |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| AAA | Antihypertensiva, ASS und Antidiabetika |
| AD | Alzheimer-Erkrankung (engl. Alzheimer's disease) |
| AGE | Advanced Glycation Endproducts |
| ANOVA | Varianzanalyse (engl. analyses of variance) |
| APOE | Apolipoprotein E |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| A β | β -Amyloid |
| BOLD | blood oxygen level dependency |
| CAT | Categorie (phonologische Aufgabe) |
| CAT-oxy | Categorie während Oxygenierung |

| | |
|-----------------------|--|
| CAT-deoxy | Categorie während Deoxygenierung |
| CAR | common average reference |
| Cox | Cyclooxygenase |
| CT | Computertomographie |
| Deoxy | deoxygeniertes Hämoglobin |
| DM | Diabetes mellitus |
| DSM | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders |
| fMRT | (funktionelle) Magnet-Resonanz-Tomographie |
| fNIRS | (funktionelle) Nahinfrarotspektroskopie |
| HAAS | Honolulu Asia Aging Study |
| HAROLD-Modell | Reduktion der hemisphärischen Asymmetrie bei älteren Erwachsenen (engl. Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults) |
| HHb | desoxygeniertes Hämoglobin |
| ICD | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl. International Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| KHK | koronare Herzkrankheit |
| LET. | Letter (Semantische Aufgabe) |
| LET-oxy | Letter während Oxygenierung |
| LET-deoxy | Letter während Deoxygenierung |
| MMST | Mini-Mental-Status-Test |
| NbM | Nucleus basalis Meynert |
| NFT | neurofibrilläre Tangles |
| NINCDS-ADRDA | engl. National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association |
| NIRS | Nahinfrarotspektroskopie |
| Nm | Nanometer |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| O ₂ Hb,oxy | oxygeniertes Hämoglobin |
| rCBF | regionale zerebrale Durchblutung (engl. regional cerebral |

| | |
|------------|--|
| | blood flow) |
| ROI | Region of interest |
| SD | Standardabweichung |
| TREND | Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration |
| VBI | vaskulärer Belastungsindex |
| VD | vaskuläre Demenz |
| VFT | Verbal Fluency Test |
| WHO | World Health Organisation |
| WEEK | Wochentage |
| WEEK-oxy | Wochentage während Oxygenierung |
| WEEK-deoxy | Wochentage während Deoxygenierung |

Allgemein bekannte Abkürzungen oder Abkürzungen von Maßeinheiten, die im deutschen Sprachraum verwendet werden, sind in diesem Verzeichnis nicht aufgeführt.

1. Einleitung

Durch die zunehmend besseren Lebensbedingungen einschließlich der medizinischen Versorgung in Industriestaaten und die damit verbundene höhere Lebenserwartung der Menschen steigt auch die Anzahl der an Demenz erkrankten Menschen rasant an. Dabei stellt die Alzheimer-Erkrankung (AD) mit bis zu 60% die häufigste Form dieser dementiellen Erkrankungen dar (Bernhardt et al. 2002). Waren 1871 nur 4,6% der deutschen Bevölkerung älter als 65 Jahre, so stieg die Anzahl der älteren Menschen bis 1971 auf das Dreifache an (15,7%) und wird in den kommenden 20 Jahren bis ca. 23,8% ansteigen (Bernhardt et al. 2002). Bei der AD handelt es sich nicht um eine „Alterskrankheit“, vielmehr stellt das Alter einen bedeutenden Risikofaktor dar (besonders ab 65 Jahren), der den Krankheitsverlauf begünstigen kann (S3-Leitlinie Demenzen 2009). Der Abbau und Verlust kognitiver Funktionen und Alltagskompetenzen, die Beeinträchtigung der Orientierung, der Kommunikationsfähigkeit und der Identität sind Merkmale von Demenzerkrankungen. Demenzerkrankte im fortgeschrittenen Stadium sind nicht mehr fähig, ihr Leben selbständig zu führen und sind meist vollständig von ihrer Umwelt abhängig (S3-Leitlinie Demenzen 2009).

1.1 Dementielle Erkrankungen und ihre Entstehungsweise

Da es sich bei der AD um eine Form der dementiellen Erkrankungen handelt, wird zunächst einen kurzen Überblick über verschiedene Demenz-Typen gegeben, um schließlich die Entstehungsweisen und histopathologischen Veränderungen von AD darzustellen. In der ICD wird Demenz wie folgt definiert:

ICD-10-Definition:

Demenz (ICD-10-Code: F00-F03) ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Für die Diagnose einer Demenz müssen die Symptome nach ICD über mindestens

6 Monate bestanden haben. Die Sinne (Sinnesorgane, Wahrnehmung) funktionieren im für die Person üblichen Rahmen. Gewöhnlich begleiten Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation die kognitiven Beeinträchtigungen; gelegentlich treten diese Syndrome auch eher auf. Sie kommen bei Alzheimer-Krankheit, Gefäßerkrankungen des Gehirns und anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn und die Neuronen betreffen (Dilling et al. 2008).

In der Medizin werden die dementiellen Erkrankungen nach dem Schweregrad und der Ätiologie eingeteilt, wobei folgende Demenzformen unterschieden werden: AD, vaskuläre Demenz (VD), gemischte Demenz, Demenz bei Parkinson-Syndromen, Lewy-Körperchen-Demenz, Amyloidangiopathie, frontotemporale Demenz, Normaldruckhydrozephalus, Demenz im Zusammenhang mit Alkoholkrankheit und weitere Formen (Kopf et al. 2013). Die Haupterscheinungsform der Demenztypen stellt AD mit einem Anteil von über 50% der Erkrankten dar. Am zweit- bzw. dritthäufigsten treten die vaskulären und gemischten Demenzformen auf (Kopf et al. 2013). VD entstehen infolge von vaskulär bedingter Gehirnschädigung, d.h. sie sind „das Ergebnis einer Infarzierung des Gehirns als Folge einer vaskulären Krankheit, einschließlich der zerebrovaskulären Hypertonie“ (Leitlinie Demenzen 2009). Die übrigen oben aufgeführten, seltener erscheinenden Demenzformen unterscheiden sich in der Reihenfolge und Häufigkeit des Auftretens der Symptome (Kopf et. al. 2013).

| Differenzialdiagnostik | | | |
|------------------------|---------------------|------------------------------|-------------------------------|
| < 10 % | 15–20 % | 10–15 % | 60–70 % |
| sekundär | vaskulär | gemischt | degenerativ |
| Raumforderung | Multi-Infarkte | degenerativ + vaskulär | Alzheimer-Krankheit 40–50 % |
| toxisch | Mikroangiopathie | | frontotemporale Demenz 5–10 % |
| Metabolisch | Amyloid-Angiopathie | | Lewy-Körper-Krankheit 5–10 % |
| infektiös | Hämorrhagien | | Parkinson-Demenz 1 % |
| Mangelzustand | | | Chorea Huntington < 1 % |
| | | | andere < 1 % |

Abb.: Häufigkeitsverteilung der Demenzformen

Abb.1: Häufigkeitsverteilung der Demenzformen

(aus: http://media.medmedia.at/mm_media/uim/2012/07/Bildschirmfoto%202012-0_opt4.jpg)

1.2 Epidemiologie der dementiellen Erkrankungen

AD stellt die häufigste Ursache von Demenz dar, wobei nur 15–20% der Demenzen VD zuzuordnen sind. Die Krankheit tritt in den meisten Fällen erst nach dem 65. Lebensjahr auf, in seltenen Fällen auch schon ab dem 40. und betrifft vorwiegend Frauen (Leitlinie Demenzen 2009). Heute schätzt man die Zahl der Demenzerkrankten in Deutschland auf ca. 1,2 Million, wobei man aufgrund besserer medizinischer Versorgung und Älterwerden der Gesellschaft davon ausgeht, dass bis 2050 die Zahl der Erkrankten auf das Doppelte ansteigen wird (Kopf et al. 2013).

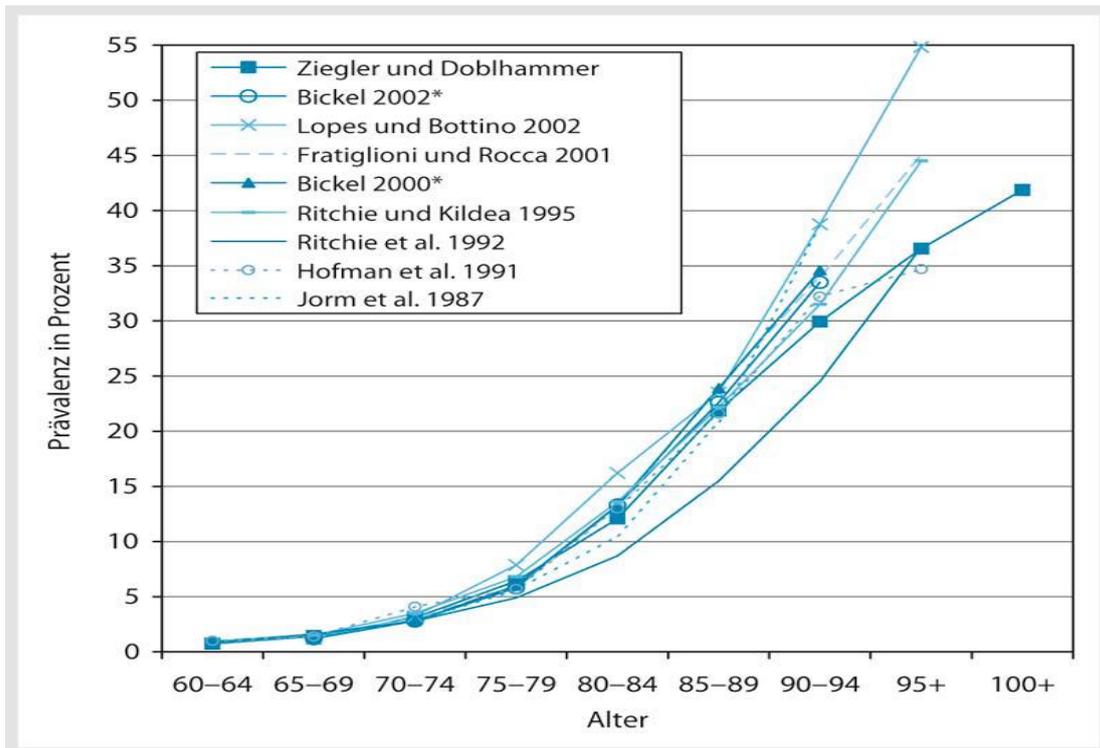


Abb. 2: Altersabhängige Prävalenz der Demenz. Daten aus europäischen und amerikanischen Erhebungen und Meta-Analysen (aus Ziegler, Doblhammer 2009)

1.3 Pathologie der Alzheimer-Erkrankung

AD ist gekennzeichnet durch Ablagerung von intrazellulären neurofibrillären Tangles, sowie extrazellulären Amyloidplaques (β -Amyloid), beginnend im Hirnstamm, im Hippokampus und auch der Amygdala (Stoppe 2006). Die cholinerge Transmitterfunktion stellt schon zu Beginn des Krankheitsverlaufs eine deutliche Beeinträchtigung mit einer Atrophie cholinergischer Neuronen im basalen Vorderhirn (Nucleus basalis Meynert) dar. Zusätzlich dazu findet sich auch eine deutliche Verminderung auf der postsynaptischen Seite bei den nikotinergen Rezeptoren (Stoppe 2006). Neben der langsamen Abnahme des Gehirnvolumens kommt es bei AD zu Eiweißablagerungen innerhalb der Gehirnzellen. Dabei handelt es sich um eine falsch beim Abbau geschnittene Form eines Amyloid-Proteins (β -Amyloid), das sich in Form von Amyloid-Plaques extrazellulär ablagert und die Funktion der Nervenzellen beeinträchtigt (Bickel 2014). Das Gehirnvolumen kann hierbei um bis zu 20% schrumpfen, was mit bildgebenden Verfahren wie CT oder MRT veranschaulicht werden

kann. Ein pathologisch sicheres Kriterium von AD sind die zwischen den Nervenzellen liegenden Eiweißablagerungen (Plaques) (Bickel 2014). Durch die Einlagerung des Amyloids in der Wand kleiner Blutgefäße kommt es zur Amyloid-Angiopathie, dies führt zu verminderter Durchlässigkeit und kann schließlich zu Störungen der Sauerstoff- und Energiezufuhr im Gehirn führen (Bickel 2014). Zudem befinden sich im Gehirn von Alzheimerpatienten Veränderungen der im Zytoplasma vieler Zellen vorkommenden Mikrotubuli. Unterschiedliche Proteine sind an Mikrotubuli angelagert, die mikrotubuliassoziierte Proteine genannt werden (MAP1–MAP5 sowie -tau) und zur Stabilisierung und Dynamik der Mikrotubuli beitragen (Frölich et al. 2002). Alle MAP werden funktionsabhängig variabel phosphoryliert. Das tau-Protein hingegen wird an 21 Epitopen übermäßig phosphoryliert und bindet dadurch nicht mehr an Mikrotubuli. Dadurch werden die Mikrotubuli instabil und tragen zur Störung des axoplasmatischen Flusses bei (Frölich et al. 2002). Bestimmte Gehirnregionen werden bevorzugt vom Nervenzelluntergang befallen: Bereits sehr früh kann eine Schädigung in limbischen, paralimbischen Gehirnregionen (cholinerges Projektionssystem des basalen Vorderhirns, entorhinaler Kortex und Hippokampus) und im Hirnstamm nachgewiesen werden (Arendt 2002).

1.3.1 Symptomatik der Alzheimer-Erkrankung

Bevor sich die ersten Symptome der AD zeigen, hat der Prozess der AD schon viele Jahre zuvor eingesetzt. Wenn die Neurodegeneration den mittleren Temporallappen und die für die Informationsspeicherung im Hippocampus verantwortliche Strukturen erreicht hat, kommen die ersten Leistungseinschränkungen zum Vorschein (Kurz 2002). Kognitive Störungen kann man mehrere Jahre vor der klinischen Diagnose von AD mithilfe neuropsychologischer Verfahren erkennen. Merkschwäche und Wortfindungsstörungen fallen besonders im frühen Demenzstadium ins Auge. Im späteren Verlauf fällt meist ein eingeschränktes Altgedächtnis auf (Kurz 2002). Im Verlauf der Erkrankung kommt es zum Verlust der Fähigkeit des Denkens, zur Agnosie (Unfähigkeit, Gegenstände oder Gesichter zu erkennen),

zur Apraxie (z.B. Unfähigkeit zur Erledigung alltäglicher Aufgaben, bspw. Anlegen der Kleidung, Benutzung des Essbestecks etc.), sowie bei mittelgradiger Demenz zur zeitlichen und örtlichen Desorientierung (Kurz 2002). Bei ca. 40% der Patienten entwickelt sich eine hohe Aggressionsbereitschaft und bei einem Teil Agitation. Bei 27% findet sich vermehrte Reizbarkeit, gefolgt von Apathie bei 25%. Etwa 24% der Patienten erfüllen die Kriterien einer Depression. Wahnvorstellungen und Angstzustände zeigen ca. 17–18%.

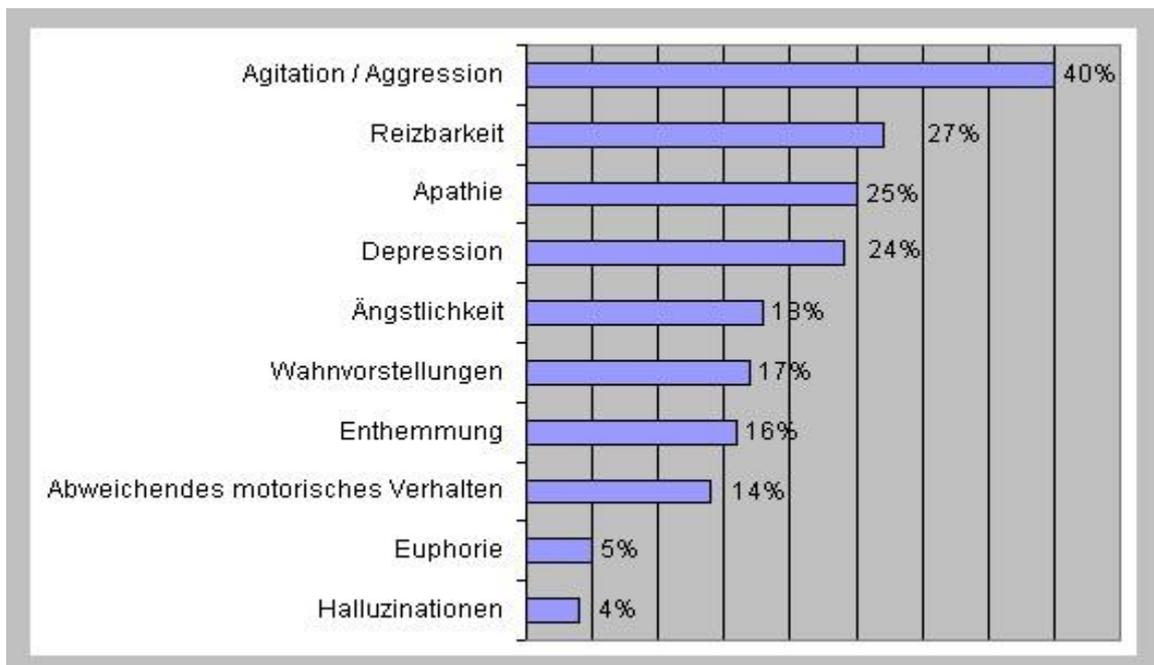


Abb. 3: Häufigkeit des Auftretens der psychischen Symptome und Verhaltensauffälligkeit (aus Margallo-Lana et al. 2001)

1.3.2 Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung

Die Demenz-Diagnose kann nach den Kriterien der ICD-10-Definition erfolgen. Die wichtigsten Kriterien stellen die Abnahme des Gedächtnisses und Denkvermögens, sowie Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens und der Verlust erlernter Fähigkeiten dar. Die Beschwerden müssen seit mindestens 6 Monaten bestehen (Dilling et al. 2008). Neben den Kriterien des ICD-10 für Demenz werden auch häufig die Kriterien des DSM-5 („Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“) verwendet. Dabei muss eine Gedächtnisstörung nachgewiesen werden und mindestens ein Defizit in den

folgenden Bereichen: Aphasie, Apraxie, Agnosie und Störung der Exekutivfunktionen. Diese kognitiven Defizite führen zu einer Beeinträchtigung der sozialen und beruflichen Funktionen und zur Verschlechterung des Leistungsniveaus (American Psychiatric Association 2013). Hinter der Syndromdiagnose verbergen sich verschiedene ursächliche Erkrankungen, die unterschieden werden müssen. Über den Verlauf und die Behandlung der Krankheit erlaubt erst die ätiologische Zuordnung eine fundierte Aussage. Zur empfohlenen ambulanten Basisdiagnostik gehören eine Anamnese, neurologische bzw. psychiatrische Beurteilungen, neuropsychologische Untersuchungen, zerebrale Bildgebung wie MRT und schließlich die Labordiagnostik (S3-Leitlinie Demenzen 2009). Für die AD kommen zusätzlich auch die Kriterien der NINCDS-ADRDA („National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association“), für die VD die Kriterien der NINDS-AIREN („National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences“) zur Anwendung (S3-Leitlinie Demenzen 2009).

In den letzten Jahren ist es zu großen Fortschritten bzgl. des Verständnisses der zugrunde liegenden Pathophysiologie, des klinischen Verlaufs und der Prognose verschiedener Demenzerkrankungen gekommen. Signifikante Fortschritte verzeichnete die Wissenschaft im Bereich der Früh- und Differenzialdiagnostik und auch ansatzweise im Bereich der Therapie von Demenzerkrankungen (S3-Leitlinie Demenzen 2009). Eine frühzeitige Diagnostik von Demenzerkrankungen ist unbedingt zu fordern, da es sich bei der Symptomatik von Demenzen um einen dynamischen und progredienten Prozess handelt und eventuell präventive oder früh genug einsetzende therapeutische Konzepte den Krankheitsverlauf und damit auch die Pflegebedürftigkeit hinauszögern können (S3-Leitlinie Demenzen 2009). Durch spezielle Untersuchungen, wie die Darstellung der regionalen Hirndurchblutung oder des regionalen Hirnstoffwechsels, kann die Sicherheit der Diagnose erhöht werden. Die Diagnose der Alzheimer-Krankheit lässt sich mit absoluter

Sicherheit nur durch die Untersuchung des Gehirns nach dem Tod stellen (S3-Leitlinie Demenzen 2009).

1.4 Vaskuläre Risikofaktoren

Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie stellen nicht nur Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen dar, sondern üben auch einen bedeutenden Einfluss auf VD und AD aus. Eine additive zerebrovaskuläre Schädigung kann auf der einen Seite bei Patienten mit primärer neurodegenerativer Hirnschädigung krankheitsauslösend oder -verstärkend sein, und auf der anderen Seite sind an den neurovaskulären und neurodegenerativen Hirnschädigungen pathophysiologische Prozesse beteiligt, die durch vaskuläre Risikofaktoren beeinflusst werden (Busch 2011). Daher ist es wichtig, möglichst im mittleren Lebensalter mit Präventivmethoden zu beginnen, bevor sich die pathologischen Hirnveränderungen der Demenz entwickelt haben. Zum anderen sind sowohl an den neurodegenerativen, als auch an den neurovaskulären Hirnschädigungen pathophysiologische Prozesse beteiligt (z.B. oxidativer Stress und Inflammation), die durch vaskuläre Risikofaktoren beeinflusst werden (Busch 2011).

1.4.1 Arterielle Hypertonie

Hypertonie stellt einen bedeutenden Risikofaktor für Schlaganfall und koronare Herzkrankheiten dar. Darüber hinaus gilt die arterielle Hypertonie auch als Risikofaktor für VD. Die Rolle der arteriellen Hypertonie für die Entstehung von kognitiven Funktionseinschränkungen und die Entwicklung von Demenzprozessen ist in den vergangenen Jahren häufig diskutiert worden. Patienten mit VD weisen häufig eine seit mehreren Jahren bestehende Hypertonie auf (Schrader 2009). Das Risiko, an einer VD oder an AD zu erkranken, erhöht sich durch hypertone Blutdruckwerte im mittleren Lebensalter im Verlauf der kommenden 10 bis 20 Jahre um das Vier- bis Fünffache. Da bei manifester Demenz niedrige Blutdruckwerte dokumentiert werden, war dieser

Zusammenhang lange nicht klar. Daher führt ein nicht behandelter oder schlecht eingestellter Blutdruck im mittleren Lebensalter häufiger zu Entwicklungen einer VD und womöglich auch zu AD. Zudem ist es durchaus möglich, dass Hypertoniker im mittleren Lebensalter unbemerkt leichte kognitive Funktionsstörungen aufweisen (Lüders et al. 2011).

Die Hypertonie stellt den bedeutendsten Risikofaktor für zerebrale Ischämien dar, die die Häufigkeit von demenziellen Prozessen erhöhen. Nicht nur symptomatische zerebrale Ischämien begünstigen die Entwicklung einer Demenz, sondern auch sog. stille Ischämien (Schrader 2009). Personen, die an Hypertonie leiden, weisen zusätzlich in erhöhtem Umfang senile Plaques und neurofibrilläre Tangles auf (Breteler 2000).

Zahlreiche prospektive Studien zeigen, dass arterielle Hypertonie einen Risikofaktor für Demenz, v.a. AD und kognitive Leistungsminderung darstellt. Dies schließt Studien mit teilweise jahrzehntelangen Beobachtungszeiträumen ein. In einer Kohortenstudie wurden 70-jährige Patienten untersucht, deren Blutdruckwerte seit 20 Jahren dokumentiert wurden (Busch 2011). Die Autoren fanden bei diesen Patienten eine Korrelation zwischen erhöhten Blutdruckwerten im Alter von 50 Jahren und einer Verschlechterung der kognitiven Werte im Alter von 70 Jahren (Kilander et. al. 2000). Demnach ist geschätzt worden, dass bis zu 30% aller Demenzfälle (populationsattributables Risiko) auf einen Hypertonus im mittleren Lebensalter zurückzuführen sind (Busch 2011).

1.4.2 Rauchen

Durch mehrere Studien ist mittlerweile belegt, dass Rauchen ein Risiko für Demenz und das Einbüßen kognitiver Fähigkeiten darstellt. „In einer Metaanalyse von 19 prospektiven Studien mit insgesamt 26 374 Studienteilnehmern und Beobachtungszeiträumen von 2–30 Jahren war für aktuelle Raucher im Vergleich zu Personen, die nie geraucht hatten, das Risiko,

im Verlauf an einer AD oder einer VD zu erkranken, um jeweils 80% erhöht [relatives Risiko (RR) 1,79.“ (Busch 2011) Eine andere Metaanalyse, die 23 Longitudinalstudien beinhaltet, kam auf ein RR für alle Demenzformen von 1,16, und für AD ergab sich ein RR von 1,59 (Barnes et al. 2011). Aktuelle Raucher wiesen im Vergleich zu Nie-Rauchern eine deutlich größere Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit auf. Dieser Befund wurde durch eine kürzlich publizierte US-amerikanische Kohortenstudie mit 21 123 Personen im Alter von 50–60 Jahren bestätigt (Busch 2011). In einer kontrollierten Studie, die die Risikofaktoren für Demenz analysiert, hatten starke Raucher (> 2 Packungen pro Tag) im Vergleich zu Nie-Rauchern ein 2,6-fach erhöhtes Risiko, an einer AD, und ein 2,7-fach erhöhtes Risiko, an einer VD zu erkranken. Ein 33% höheres Risiko, an einer Demenz zu erkranken, zeigten Raucher mit geringerem Zigarettenkonsum (ab einer halben Schachtel pro Tag). Kein erhöhtes Risiko, an einer Demenz zu erkranken, hatten Ex-Raucher (Busch 2011).

1.4.3 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus wird durch verschiedene Studien mit einem erhöhten Risiko, an AD oder an anderen Demenzformen zu erkranken in Verbindung gebracht. Bei Typ-2-Diabetes spielen viele Faktoren eine Rolle, die an der Entwicklung kognitiver Störungen beteiligt sind, wie bspw. die genetische Prädisposition, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen und Depression (Bahrmann et al. 2011). So zeigten Studien, wie die Framingham-Studie, dass Diabetes mellitus Typ 2 bei langer Dauer schlechtere kognitive Fähigkeiten zur Folge haben kann. Das Risiko für eine Demenzerkrankung bei chronischer Hyperglykämie war in der Rotterdam-Studie 1,3-fach erhöht (Bahrmann et al. 2011). In einer Metaanalyse von Lu et al. 2009 wurde ebenfalls die Verbindung zwischen Diabetes und dem Risiko, an AD zu erkranken, untersucht. Zwei dieser Studien berichteten von Diabetes-Patienten, die ein erhöhtes Risiko besaßen, an AD zu erkranken, wohingegen fünf Studien kein signifikantes Risiko konstatieren konnten, was zu einem

kombinierten Risikofaktor von 1,39 führte. Somit stellt Diabetes ein erhöhtes Risiko dar, an Demenzen zu erkranken (Barnes et al. 2011). Augenscheinlich wird Diabetes mit mikro- und makrovaskulären Veränderungen in Verbindung gebracht. Es ist von daher möglich, dass diese Komponente zum klinischen Bild der AD beiträgt (Breteler 1999). Eine andere mögliche Erklärung führt zum Insulin selbst. Insulin und insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren fördern das neuronale Wachstum im Gehirn. Pathologische Studien zeigten Indizien für eine gestörte Weitergabe von Insulin-Signalen in Gehirnen von an AD erkrankten Menschen auf und nehmen an, dass insulin-abhängige Funktionen von pathogenetischer Bedeutung bei AD sein könnten (Breteler 1999).

Um kognitive Defizite frühzeitig erkennen zu können, empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Diabetes bei Diabetikern ein jährliches Screening auf kognitive Defizite. Dabei werden Testverfahren wie bspw. der Mini-Mental-Status-Test (MMST) angewendet.

1.4.4 Hypercholesterinämie

Es wurden nur wenige epidemiologische Berichte über die Beziehung zwischen Cholesterin und AD veröffentlicht. In einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe von 444 Männern im Alter von 70 bis 89 Jahren erwies sich nach der Kontrolle für Alter und APOE-Genotyp eine Verbindung zwischen einem früher gemessenen hohen Serum-Cholesterinspiegel (mittlerer Spiegel bei 6,5 mmol / l) und dem Vorhandensein von AD (Odds Ratio 3,1, 95% CI, 1,2 bis 8,5). Bei Männern, die anschließend AD entwickelten, verringerte sich der Serum-Cholesterinspiegel vor dem Auftreten von klinischen Symptomen der AD (Breteler 1999).

1.5 AAA-Medikamente (Antihypertensiva – Antikoagulantien – Antidiabetika)

1.5.1 Antihypertensiva

Antihypertensiva ist ein Begriff für Medikamente, die den Blutdruck senken. Der Zielblutdruck sollte dabei unter 140/90 mmHg liegen, optimal sind aber Werte von 120/80 mmHg. Die eingesetzten Antihypertensiva gehören meist zu den folgenden Substanzklassen: Diuretika, ACE-Hemmern, Beta-Blockern, Calciumantagonisten, AT1-Rezeptorenantagonisten, Alpha-Rezeptorenblocker usw. Mittel der ersten Wahl sind ACE-Hemmer und Beta-Blocker. Die Auswahl richtet sich nach dem Lebensalter und den Begleiterkrankungen des Betroffenen. Oft ist eine Monotherapie unzureichend wirksam, weswegen eine Kombination erforderlich wird.

1.5.2 Effekt der Antihypertensiva auf kognitive Leistungen bzw. auf die Prognose der AD

Eine Antihypertensiva-Therapie kann sowohl indirekt über die Reduktion der Gefäßveränderungen als auch direkt durch die Blutdrucksenkung Demenzerkrankungen verhindern bzw. reduzieren.

Zahlreiche Studien haben den Nutzen und die Vorteile der Antihypertensiva-Therapie als primäre Prävention der AD nachgewiesen. In der Honolulu Asia Aging Study (HAAS) wurden Hypertoniker zwölf Jahre lang beobachtet. Bei den gut eingestellten Hypertonikern war das Demenzrisiko um 40% reduziert (Peila et al. 2006). Die PROGRESS-Studie hat ebenfalls nachgewiesen, dass die Antihypertensiva-Therapie eine gute Prognose bei einer arteriellen Hypertonie in Bezug auf dementielle Erkrankungen bzw. AD begünstigt. Diese plazebokontrollierte Studie untersuchte die Wirkung der ACE-Hemmer kombiniert mit einem Diuretikum an Patienten nach zerebralen Insulten. Sie ergab eine relative Risikoreduktion von 19% bezüglich dementieller Entwicklung

(Tzourio et al. 2003). Erstaunlicherweise wurde in einer Substudie der HYVET-Studie trotz des fortgeschrittenen Alters im Durchschnitt von 83 Jahren eine 13%ige Reduktion einer Demenz erreicht (Peters et al. 2008). In der Rotterdam-Studie wurde an über 6 000 Patienten belegt, dass ein Therapiejahr mit Antihypertensiva zu 8%iger Risikoreduktion für Demenzerkrankungen bei Personen ≤ 75 führt (Haag et al. 2009). Positive Ergebnisse konnten auch in klinischen Studien mit Angiotensin-1-Rezeptorblockern gezeigt werden (Fogari et al. 2002). Offensichtlich führt eine antihypertensive Therapie bei Patienten mit AD zu einem positiven Einfluss der kognitiven Leistung. Über den Zeitraum von ca. 3 Jahren wiesen Patienten mit AD unter antihypertensiver Therapie signifikant höhere Punktzahlen im Mini-Mental-Status-Test (MMSE) auf als Patienten ohne Antihypertensiva (Duron et al. 2009). Die antihypertensive Therapie zeigt also einen deutlich positiven Einfluss auf kognitive Leistungen und reduziert damit die Wahrscheinlichkeit, an AD zu erkranken, um bis zu 38% (Murray et al. 2002), 50–55% (Forette et al. 1998) und 70% (Ruitenbergh et al. 2002).

Eine schlecht eingestellte Hypertonie erhöht das Risiko einer Demenzentwicklung im späteren Lebensalter. Eine Normotonie zu erreichen sollte das wichtigste Ziel jedes Hypertonikers sein. Ob bestimmte Antihypertensiva effektiver als andere Gruppen sind, ist noch nicht ausreichend belegt (Lüders et al. 2012).

1.5.3 Antidiabetika

Auch wenn Diabetes mellitus ein eindeutiger Risikofaktor für vaskulär bedingte Demenz darstellt, gibt es bislang keine zuverlässigen Interventionsstudien, die den Nutzen einer medikamentösen antidiabetischen Therapie zur Demenzprävention nachweisen können (Lüders et al. 2011). In den letzten Jahren erschienen Studien, die einen positiven Einfluss von Metformin (das häufigste Antidiabetikum) auf die kognitive Leistung der Mäuse fand. Es wird für möglich gehalten, dass Metformin Symptome der AD reduzieren könnte, indem

es Stammzellen dazu anregt, abgestorbene Hirnzellen zu ersetzen (Wang et al. 2012).

1.5.4 Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer

Antikoagulantien, auch Gerinnungshemmer, sind Medikamente, die die Blutgerinnung (Hämostase) hemmen. Antikoagulantien können je nach Indikation gezielt zur Vorbeugung (Prophylaxe) und Behandlung von Thrombosen eingesetzt werden.

Die am häufigsten verwendeten Thrombozytenaggregationshemmer sind ASS (Acetylsalicylsäure), sowie die Antikoagulantien Vitamin-K-Antagonisten (Marcumar) und die neuen oralen Antikoagulantien. 20% der Probanden der TREND-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration) sind antikoaguliert, wobei die meisten ASS (171 Probanden) und Marcumar (39 Probanden) einnehmen.

1.5.5 Effekt der ASS auf die kognitive Leistung bzw. auf die Prognose der AD

Einerseits kann die physiologische bzw. pharmakologische Wirkungsweise der ASS einen negativen Einfluss auf die Hirnaktivität haben. Die Blutflussantwort ist cyclooxygenaseabhängig (COX 2) und somit enzymabhängig. Und somit kann sie durch ASS und Indomethacin gehemmt werden (Nliwa et al. 2000). Der Mechanismus besteht hierbei möglicherweise in einer Metabolisierung der Arachidonsäure zu vasodilatierenden Epoxyeicosatreinsäuren (Harder et al. 1998). Beim Menschen sind jedoch genetische Variationen des COX-1-Gens, die die neuronale Aktivität sowie die hämodynamische Reaktion beeinflussen, vorhanden (Hahn et al 2011).

Der akute Effekt des Indomethacin (nichtselektiver Inhibitor der Cyclooxygenase (cox 1) und (cox2) auf die zerebrale Durchblutung führt zu einer Reduktion des BOLD-Kontrast des fMRI-Signals um 34%. Dies bedeutet also, dass die roten Blutkörperchen bis zu 34% weniger Sauerstoff tragen. Somit ist die Hirnaktivität (gemessen mit der BOLD-Response) um 34% geringer (Bruhn et al. 2001)

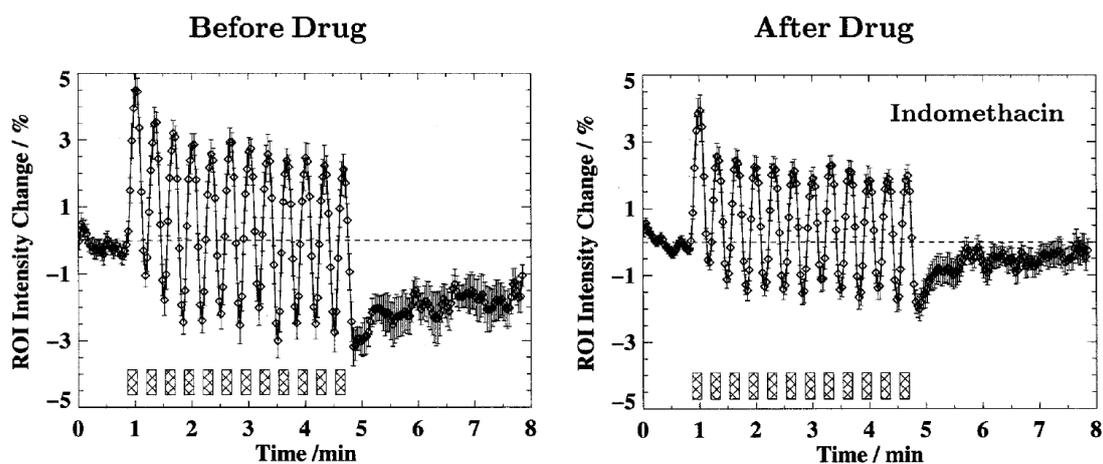


Abb. 4: Der akute Effekt des Indomethacin (nichtselektiver Inhibitor der Cyclooxygenase (cox 1) und (cox 2)) auf die zerebrale Durchblutung (aus Bruhn et al. 2001, J. of Magnetic Resonance Imaging)

Andererseits kann eine Langzeitwirkung der ASS einen positiven Einfluss auf die Hirndurchblutung und damit auf die kognitive Leistung haben. Dies ist durch den blutverdünnenden und kardiovaskulär schützenden Effekt zu erklären. Dieser Effekt wurde auch in anderen Studien nachgewiesen.

Eine schwedische Studie beobachtete über Jahre hinweg insgesamt 700 schwedische Frauen im Alter von 70–92 Jahren. Da die meisten unter ihnen an Herzerkrankungen litten, nahmen sie täglich eine kleine Dosis Aspirin zu sich (zwischen 75 und 160 Milligramm). Zu Beginn und am Ende der Studie wurden Gedächtnistests durchgeführt, sowie Sprachfähigkeit und andere mentale Fähigkeiten mit MMSE (mini mental state exam) geprüft. Die Frauen, die ASS eingenommen hatten, waren nicht nur deutlich besser als die Vergleichsgruppe, sondern konnten zum Teil ihre Leistungen verbessern (Kern et al. 2012). Die

langzeitige Einnahme der Thrombozytenaggregationshemmer (v.a. ASS) hat also auf Hirnleistungsminderung einen positiven Einfluss. Die Datenlage zur Demenzprävention ist noch unzureichend. Allerdings könnte durch Einsatz der Antikoagulantien, v.a. ASS, in der Schlaganfallprävention auch ein Effekt in der Reduktion von VD bzw. AD zu erwarten sein.

1.6 funktionelle Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS)

1.6.1 Definition

Neben der strukturellen Darstellung ermöglicht die Entwicklung der Bildgebungsverfahren, die physiologischen Veränderungen des Gehirns genauer zu betrachten. Dabei stellen diese Hirnfunktionsmessungen nicht nur für die Diagnose und die Feststellung der pathologischen Veränderung eine große Chance dar, sondern auch für die Beobachtung dieser Veränderungen und deren Verlauf. Damit besteht prinzipiell die Möglichkeit der Früherkennung vieler pathologischer Veränderungen bzw. der damit verbundenen Erkrankungen. Eines dieser Verfahren ist die funktionelle Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS).

fNIRS ist eine relativ neue, den Probanden nicht belastende, optische Methode zur Untersuchung der Oxygenierung der Hirngewebe (z.B. Fallgatter et al. 2004).

1.6.2 Historische Entwicklung der NIRS

Die Nah-Infrarot-Spektroskopie entwickelte sich seit den 1970er-Jahren zu einer Methode der nicht-invasiven Darstellung von Gewebeeigenschaften, vor allem auch des zerebralen Gewebes. Bereits 200 Jahre früher beschrieb Lambert den Zusammenhang von Lichtabsorption und Konzentration eines absorbierenden gelösten Stoffes.

Als Jöbsis 1977 gezeigt hatte, dass die zerebrale Oxygenierung nicht-invasiv durch Gewebe hindurch mit nahinfrarotem Licht untersucht werden kann, nahm die Bedeutung zur Anwendung dieser Methode am Menschen zu. Jöbsis führte diese Untersuchungen zunächst an anästhesierten Katzen, später auch an Menschen durch und prägte den Begriff „transkranielle Spektroskopie“ (Jöbsis et al. 1977).

Seit 1985 wird NIRS in zunehmendem Umfang in verschiedenen Bereichen der Humanmedizin erfolgreich als Monitoringmethode und in der Hirnforschung eingesetzt, um die zerebrale Oxygenierung und damit die Hirnaktivität bspw. bei frühgeborenen Kindern zu untersuchen (Fallgatter et al. 2004, Ehlis et al. 2014)

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die Hirnaktivität über die zerebrale Hämoglobinoxygenierung mit fNIRS darstellbar ist (z.B. Chance et al. 1993; Dieler et al. 2011; Ehlis et al. 2014; Hermann et al. 2005; Hirth et al. 1996; Hoshi u. Tamura 1993; Kato et al. 1993; Maki et al. 1995; Meinzer et al. 2007; Villringer et al. 1993).

1.6.3 Physikalische Grundlagen der fNIRS

Licht im Wellenlängenbereich zwischen 650 und 950 nm zeigt eine gute Übertragung im Gewebe (Jöbsis et al. 1977). Dieser Bereich wird als optisches Fenster bezeichnet (Jöbsis et al. 1977; Piantadosi 2007), weswegen dieses Prinzip zur Messung der Hirnaktivität angewendet wird. Dabei erfolgt die Aussendung eines Lichtes im nahinfraroten Bereich aus den auf dem Kopf des Probanden in einer Kopfhaube platzierten Emitter-Optoden. Das nicht absorbierte Licht wird dabei von drei Zentimeter entfernten Detektoren wieder aufgenommen (Fallgatter et al. 2004). Mithilfe eines modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes werden die Konzentrationsveränderungen von oxygeniertem (O_2Hb) und desoxygeniertem Hämoglobin (HHb) errechnet. Gemessen werden diese in einem Volumen von mehreren Kubikzentimetern, das direkt unterhalb der Sensoren liegt (Fallgatter et al. 2004; Plichta et al. 2006).

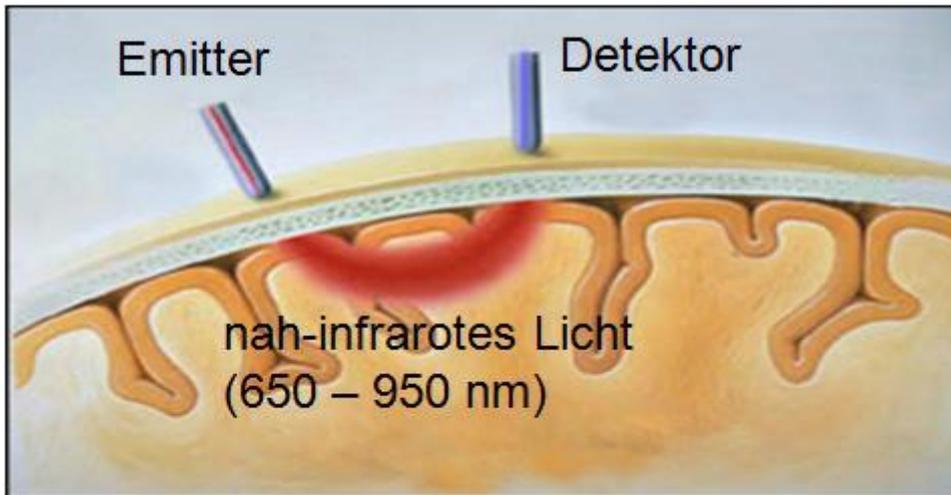


Abb. 5: Prinzip der funktionellen Nahinfrarot-Spektroskopie (fNIRS) (aus Fallgatter et al. 2004; Obrig u. Villringer 2003; Strangman et al. 2002)

Das Prinzip der NIRS ist durch das Lambert-Beer'sche Gesetz festgelegt:

$$\Delta A_{\lambda} = \Delta c \cdot \epsilon_{\lambda} \cdot d$$

Gleichung 1: A_{λ} =Abschwächung bei Wellenlänge λ ; ϵ =spezifischer Extinktionskoeffizient, c =Konzentration, d =Schichtdicke

Die Konzentration (c) eines gelösten Farbstoffes lässt sich berechnen, wenn man Licht einer bestimmten Wellenlänge (λ) durch eine Lösung schickt und die Abschwächung des Lichtes misst. Dazu müssen der Extinktionskoeffizient eines Farbstoffes (ϵ_{λ}) bei der verwendeten Wellenlänge und die Wegstrecke (d), die das Licht in dem Medium zurücklegt, bekannt sein (Haux et al. 2007). Diese Annahme gilt streng genommen nur für eine ‚unendlich verdünnte‘ Lösung, in der die Abschwächung des Lichtes allein durch Absorption bedingt ist und keine Streuung stattfindet (Haux et al. 2007). Die Wellenlänge des infraroten Lichts liegt bei 700–1000 nm, das Schädelkalotte und Hirngewebe von Versuchspersonen durchdringt. Dieses Licht wird im Hirngewebe von zwei Chromophoren (oxygeniertes Hämoglobin [O₂Hb] und reduziertes Hämoglobin [HHb]) absorbiert, die sich in ihrem Absorptionsspektrum unterscheiden.

1.6.4 Hämoglobinoxxygenierung

Da das Hämoglobin nur in den Erythrozyten vorkommt, kann seine Oxygenierung beim gesunden Menschen als Indikator des intravasalen Sauerstoffgehaltes gelten. Da eine hohe Aktivität eines Gewebes mehr Oxygenierung benötigt, und damit der Verbrauch steigt, steigt der intravasale Sauerstoffgehalt. Dies betrifft natürlich auch das kortikale Gewebe. Diese Methode ist demzufolge zur Darstellung funktioneller Aktivierung des kortikalen Gewebes geeignet, in tiefer gelegene Hirnregionen dringt das nah-infrarote Licht nicht ein.

Da das Hämoglobin entweder oxygeniert oder deoxygeniert ist und die beiden Zustände unterschiedliche Absorptionsspektren aufweisen, lassen sich zwei verschiedene fNIRS-Signale messen, nämlich [oxy-Hb] und [deoxy-Hb]. Beim Vergleich zwischen kognitiver Leistung und Ruhe kann zuverlässig dargestellt werden, dass [oxy-Hb] bei der Darstellung ein deutlich höheres Signal als das [deoxy-Hb] hat.

1.6.5 Hämodynamische Antwort

Eine höhere kortikale Aktivierung führt selbstverständlich zu einem höheren Energieverbrauch, der daraufhin in einer relativ kurzen Zeit mit einer Latenz von einigen Sekunden zur Verstärkung der lokalen Durchblutung führt (Hernik 2005). Diese Antwort bzw. Reaktion besteht in einer Erweiterung der Gefäße, die zu einer Steigerung von lokalem Blutfluss und -volumen führt. Damit erfolgt eine Kompensierung der erhöhten Deoxygenierungsrate, und es führt sogar zur Überversorgung mit oxygeniertem Hämoglobin.

1.6.6 Neurovaskuläre Kopplung

Das Verständnis der neurovaskulären Prozesse ist Voraussetzung für das Verständnis verschiedener bildgebender Verfahren, wie fNIRS.

Der Begriff „neurovaskuläre Kopplung“ beschreibt das Verhältnis zwischen lokaler Aktivität von Nervenzellen und den daraus folgenden Änderungen des regionalen zerebralen Blutflusses (CBF) (Munk 2011). Diese Kopplung ist ein physiologischer Mechanismus zur Regulierung der Blutversorgung des Gehirns, um den nötigen Bedarf des überaktivierten Nervengewebes an Sauerstoff und Glukose (durch Steigerung des Blutflusses hervorgerufen) zu decken. Aufgrund dessen ist dieser Mechanismus für die Darstellung neuronaler Aktivität geeignet. Die neurovaskuläre Kopplung erfolgt also durch eine Koordination von verschiedenen Ereignissen, die durch Neuronen, Gefäßzellen und verschiedene Mediatoren und Transmitter ausgelöst werden.

fNIRS-Signale zeigen, dass es durch die Zunahme von rCBF zu einem Überangebot an Sauerstoff kommt. Typischerweise findet man also einen Anstieg von [gesamt-Hb] und [oxy-Hb], während das [deoxy-Hb] absinkt (Haux et al. 2007). Von daher stellen [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] einen stabilen Indikator der vaskulären Reaktion dar (Obrig et al. 2000).

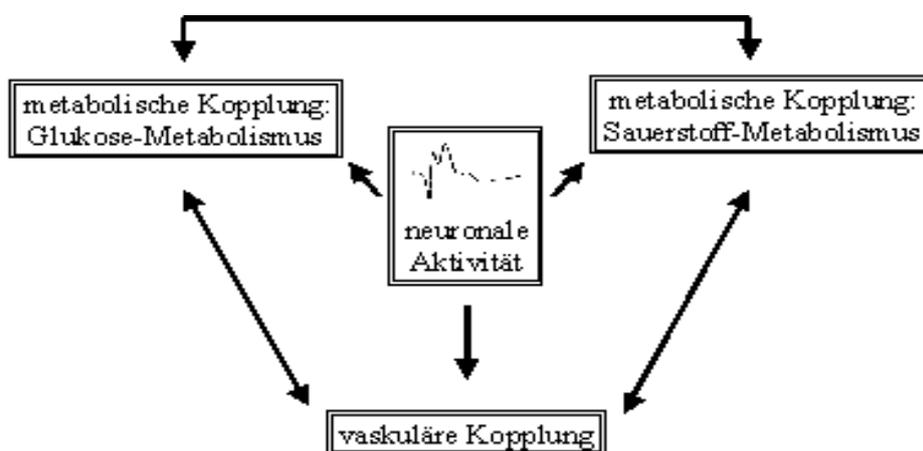


Abb.6: Konzept der neurovaskulären Kopplung: Neuronale Aktivierung führt entweder direkt oder über eine Erhöhung des Sauerstoff- und Glukosemetabolismus (metabolische Kopplung) zu Veränderungen des regionalen zerebralen Blutflusses (aus Lindauer et al. 2002)

1.6.7 fNIRS in der Psychiatrie und Neurologie

Da es sich bei der fNIRS-Untersuchung um eine einfache, nicht belastende Methode ohne Nebenwirkungen handelt, bietet sie einen großen Anwendungsraum, vor allem was die Beobachtung und die Messung der Pathologie der kortikalen Hirngewebe bzw. die kognitive Leistung angeht. Da mehrere psychiatrische und neurologische Erkrankungen, im Besonderen die Demenzerkrankungen, vorwiegend mit Einschränkung der kognitiven Leistung und Minderung der Oxygenierung der betroffenen Hirnareale einhergehen, erweist sich die fNIRS für ihre Untersuchung als geeignet (Haxby et al. 1988).

Eine mögliche Anwendung der Messung der Hirnfunktion durch fNIRS ist, bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen Hirnfunktionsstörungen festzustellen bzw. früh zu erkennen, wie z.B. schizophrene Erkrankungen, Depressionen und neurodegenerative Erkrankungen (Fallgatter et al. 2004, Ehlis et al. 2014).

1.6.8 fNIRS bei kognitiven Prozessen und Alzheimer-Erkrankung

Zahlreiche Studien konnten in den letzten Jahren zeigen, dass das fNIRS-Signal während der Durchführung bestimmter neuropsychologischer Tests, wie dem Wisconsin-Card-Sorting-Test und dem VFT (Verbal Fluency Test, Redeflussaufgabe), eine hohe Konzentration des oxygenierten Hämoglobins und damit eine hohe kortikale Aktivierung aufwies (Fallgatter u. Strik 1998; Schroeter et al. 2002; Villringer et al. 1993).

Während der fNIRS-Untersuchung wurde ein VFT durchgeführt, der ein Aktivierungsmuster mit einem Anstieg von [oxy-Hb] und einer Verringerung von [deoxy-Hb] in den frontal- und temporal-kortikalen Regionen (Herrmann et al. 2003; Kameyama et al. 2004) gezeigt hat. Diese Beobachtungen stimmen zudem mit anderen Bildgebungsuntersuchungen überein (Cuenod et al. 1995; Dickins et al. 2001).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Erhöhung der [oxy-Hb] bei Männern größer als bei Frauen ist (Kameyama et al. 2004). Der Einfluss des Alters auf die fNIRS-Aktivierung wurde ebenfalls analysiert und zeigte ein verringertes fNIRS-Signal (Heinzel et al. 2012; Meinzer et al. 2009).

Eine deutliche Verringerung des fNIRS-Signals in den degenerierten kortikalen Arealen während eines VFT konnte in einer Studie mit fNIRS an AD-Patienten gezeigt werden (Hock et al. 1997).

Es wurde in vielen Studien bei normalen Menschen eine höhere Aktivierung in der linken als in der rechten Hemisphäre festgestellt (Cabeza et al. 2002). Dieser Linkslateralisationseffekt ist jedoch unter dem Einfluss des Alterns v.a. während kognitiver Leistungen abgeschwächt und reduziert. Diese Linkslateralisierung wird HAROLD-Modell (die Reduktion der hemisphärischen Asymmetrie bei älteren Erwachsenen, engl. Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults) genannt. Das HAROLD-Modell konnte mittels funktioneller Bildgebungen und anderer Tests des semantischen bzw. episodischen Arbeitsgedächtnisses festgestellt und bestätigt werden.

Das HAROLD-Modell konnte auf eine globale Reorganisation der neurokognitiven Netzwerke zurückgeführt werden. Die Ursachen können dabei Reduktion der kompensatorischen Funktion und neurodegenerative Prozesse der Nervenzellen sein (Cabeza et al. 2002). Das HARLOD-Modell wurde in vielen Studien anhand von fNIRS und fMRI nachgewiesen (Fallgatter et al. 1997; Hermann et al. 2005; Heinzel et al. 2012; Meinzer 2009).

2. Methodik

2.1 TREND-Studie

Bei der TREND-Studie handelt es sich um die *Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration*. Das Ziel der Studie ist

es, Risikofaktoren und genetische Informationen, die auf eine spätere Entwicklung einer Parkinson-Erkrankung oder AD hinweisen, zu ermitteln. Dafür wurden insgesamt 1 200 nicht demente Probanden, überwiegend mit einem Risikoprofil für Parkinson-Erkrankung oder AD (Riechstörung, REM-Schlafstörung, Depression in der Vorgeschichte) einer bestimmten Altersgruppe (50–80 Jahre) regelmäßig im 2-Jahresabstand untersucht (Hobert et al. 2011).

Die Studie wird im Rahmen des DZNE (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen) und HIH (Hertie-Institut für klinische Hirnforschung) in Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt.

2.2 Ablauf der Studie

Die Untersuchungen in der TREND-Studie werden ambulant durchgeführt. Diese Einzeluntersuchungen dauern jeweils etwa 3,5 Stunden. Dabei rotieren die Probanden an 8 verschiedenen nebeneinanderliegenden Stationen. An jeder Station hält sich der Probanden ca. 15 Min. auf. An der ersten Station werden Krankheitsdaten, Beschwerden und Medikationen erhoben und die Riechfähigkeit getestet. An der zweiten Station werden Vagus-evozierte Potentiale gemessen. An der dritten werden die Probanden neurologisch untersucht. Danach wird Blut von den Probanden gewonnen, um bestimmte genetische Parameter zu untersuchen. Im Anschluss werden motorische Aktivität, Gedächtnis, Bewegungsanalyse, Farbsehtest und Feinmotorik der Probanden getestet. Zur Messung der Hirnaktivität werden die Probanden mit fNIRS untersucht. Mit Ultraschall wird anschließend das Gehirn untersucht, um z.B. die Substantia nigra und die Intima media der Arteria Carotis Communis zu messen.

Außerdem geben die Probanden mittels Fragebögen allgemeine Informationen an, wie etwa wichtige Details zur Krankheitsgeschichte, zur Schlafqualität und

zum Lebensstil. Diese Fragebögen werden den Probanden vor der Untersuchung zugeschickt.

2.3 Charakterisierung der Probanden anhand von vaskulären Risikofaktoren

Insgesamt wurden 1 052 Probanden der ursprünglich untersuchten 1 102 in unsere Analyse aufgenommen. Die Probanden sind mittelwertig 65 Jahre alt. Vom weiblichen Geschlecht liegen genauso viele Probanden vor wie vom männlichen. 12 Probanden wurden aufgrund der Artefakten des fNIRS-Signals, 21 aufgrund des Fehlens der Case Report Form (CRF (Erhebungsbogen für klinische Studien), 13 Probanden, weil sie nicht Deutsch als Muttersprache hatten, und 3 Probanden wegen des Fehlens der NIRS-Ergebnisse ausgeschlossen.

Die untersuchten Probanden wurden in vier Gruppen unterteilt: Gruppe 0 ohne vaskuläre Risikofaktoren, Gruppe 1 mit einem Risikofaktor, Gruppe 2 mit zwei Risikofaktoren und Gruppe 3 mit mehr als zwei vaskulären Risikofaktoren. Insgesamt wurden 6 Faktoren als Variablen in der Analyse eingeschlossen, diese sind:

2.3.1 Nikotinkonsum

Die Probanden der TREND-Studie sollten die Menge des Zigarettenkonsums bzw. die Dauer angeben. Bei ehemaligen Rauchern sollte der Zeitpunkt des letztmaligen Konsums angegeben werden. Aus diesen Angaben wurde die Variable „starkes Rauchen“ definiert. Als starker Raucher wurde derjenige definiert, der entweder aktuell (bis zum Zeitpunkt der Untersuchung) rauchte oder geraucht hatte oder spätestens vor 10 Jahren aufgehört hatte. Da nur 5% der Raucher der TREND-Studie aktuell rauchen und gleichzeitig vor weniger als 10 Jahren angefangen haben, wurden die aktuellen Raucher direkt als starke Raucher bezeichnet. Da beinahe alle Studien, die sich mit dem Nikotinkonsum

beschäftigen, auf die Konsumdauer fokussiert sind, wurde die Menge der gerauchten Zigaretten nicht berücksichtigt.

Das heißt vereinfacht, dass diejenigen, die viel rauchen, in der Analyse berücksichtigt wurden. Die Kriterien dieser Definition sind nach wissenschaftlichen Studien bzw. Kriterien bestimmt worden, die nachgewiesen haben, dass das Risiko, an KHK (Koronare Herzkrankheit) zu erkranken, bei Ex-Rauchern nach 15 Jahren nicht mehr höher ist als bei einem lebenslangen Nichtraucher (04 Präventionsratgeber Deutsche Krebshilfe 2012; Heart 1989).

Andere Studien berichten aber, dass das vaskuläre Risiko des Rauchens schon nach 5 Jahren nicht mehr höher als bei den lebenslangen Nichtrauchern ist (Gellert et al. 2013).

Daraufhin wurde der Mittelwert aus den beiden Studien (nach 15 Jahren und nach 5 Jahren) übernommen. Die Probanden, die das Rauchen vor mehr als zehn Jahren aufgegeben hatten, wurden nicht als „starke Raucher“ betrachtet.

Insgesamt nahmen in der TREND-Studie 12% starke Raucher teil.

2.3.2 Arterielle Hypertonie

Die Diagnose einer arteriellen Hypertonie ist laut WHO definiert als systolischer Blutdruck von mindestens 140 mmHg bzw. diastolischer Blutdruck von über 90 mmHg. Da eine Diagnose einer arteriellen Hypertonie nur durch mehrfache Messungen valide ist und selbst die einmalige Messung aufgrund von Aufregung und der Aktivität hinsichtlich der Vielzahl der Untersuchungen zu artefaktbelastet erscheint, wurden die anamnestischen Daten als aussagekräftiger als die gemessenen Werte betrachtet. Ca. 45% aller Probanden gaben an, unter einer arteriellen Hypertonie zu leiden. Dabei wurde nur die aktuelle Diagnose gewertet, die Dauer der Erkrankung oder eine möglicherweise früher vorhandene arterielle Hypertonie wurden nicht verwertet.

2.3.3 Diabetes Mellitus

Bei Diabetes Mellitus handelt es sich um einen bedeutenden vaskulären Risikofaktor. Etwa 5% der deutschen Bevölkerung und 8% der Probanden der TREND-Studie leiden darunter. Dieser Risikofaktor wurde auch aus den Angaben der Probanden übernommen.

2.3.4 Adipositas

Nach der WHO-Definition liegt eine Adipositas ab einem Körpermasseindex (BMI, body mass index) von 30 kg/m^2 vor (WHO 2000), wobei drei Schweregrade unterschieden werden. Mit dem Alter steigt auch der Anteil der adipösen Personen. 15–20% der Deutschen sollen adipös sein (DGE Deutsche Adipositas Gesellschaft 2006). Bei Männern ist Adipositas in der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen am meisten verbreitet, bei Frauen in der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen. Dieser Effekt ist bei den Frauen besonders ausgeprägt. In der TREND-Studie sind ca. 13% aller Probanden adipös. Fast die Hälfte von ihnen gehört der VBI-Gruppe 3 an. Das zeigt auch die starke Korrelation der Adipositas mit den anderen vaskulären Risikofaktoren.

2.3.5 Hypercholesterinämie

Da Hypercholesterinämie ein wichtiger vaskulärer Risikofaktor ist, wurden die Angaben der Probanden über einen erhöhten Cholesterinwert in die Analyse eingeschlossen. Laut der eigenen Angabe der Probanden haben ca. 41% der Probanden eine Hypercholesterinämie.

2.3.6 Andere kardiologische bzw. vaskuläre Erkrankungen

Als sechster Risikofaktor ist in Anlehnung an andere vaskuläre Risikoindices (z.B. CHADS2-Score) das Vorhandensein von anderen verschiedenen kardiologischen und vaskulären Krankheitsbildern gemeint. Dazu gehören z.B. Herzrhythmusstörungen (wie Vorhofflimmern), das embolische Ereignisse und

ca. 30 % aller Schlaganfälle verursacht. Dazu gehören auch bekannte KHK (Koronare Herzkrankheit), die mit einem erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und eingeschränkter systolischen LV-Funktion einhergehen, sowie Varikosen, Thrombosen. Herzklappenfehler, PAVK (Periphere Arterielle Verschlusskrankheit), und Arteriosklerose etc..

Diese Krankheitsbilder stehen direkt oder auch indirekt in einem Zusammenhang mit dem vaskulären System und spielen dabei eine Rolle. Ca. 23% der TREND-Probanden weisen mind. eine dieser Erkrankungen auf.

2.4 Testverfahren

2.4.1 CERAD

Die neuropsychologische CERAD-Testbatterie entwickelt sich zum Standard für eine differenzierte Erfassung kognitiver Leistungsstörung bei Patienten mit Demenz. Es gibt sieben Untertests der CERADplus-Test-Batterie: Mini-Mental State Examination (MMSE), Wortflüssigkeitsaufgabe, Modified Boston Naming Test (MBNT), konstruktive Praxis, Lernen, Wiedergeben und Wiedererkennen einer Wortliste (Satzger et al. 2001). Inhaltlich werden durch die sieben Einzeltests der Batterie Orientierung, Sprache, konstruktive Praxis und Gedächtnis erfasst.

2.4.2 VFT (Verbal Fluency Test)

Neuropsychologische Untersuchungsverfahren haben in der klinischen Demenzdiagnostik in Hinblick auf Früherkennung demenzieller Erkrankungen und Therapieinterventionen eine große Bedeutung.

Der VFT ist das häufigste Testverfahren, das zur Untersuchung der kognitiven Funktion während der fNIRS-Messung angewendet wird. Das beweist u.a. die langfristige Zuverlässigkeit dieses Verfahrens, aufgrund seiner relativ geringen Anfälligkeit für Bewegungsartefakte (Dieler et al. 2011; Schecklmann et al.

2010). Auffälligkeiten bei der Wortfindung stellen eine der frühesten Anzeichen von AD dar (Henry et al. 2004).

2.5 Das fNIRS-Gerät

Ein 48-Kanal-NIRS-System (ETG-4000 optische Topographie-System, Hitachi Medical, Japan) wurde bei der TREND-Studie eingesetzt, um die hämodynamische Antwort der kortikalen Gewebe zu untersuchen. Dabei wurde eine Abtastrate von 10 Hz mit Optoden im Abstand von 3 cm verwendet. Für unsere Studie verwendeten wir 2-Teilhauben, die jeweils aus 8 Semileiter-Laserdioden (Wellenlängen: 695 ± 20 und 830 ± 20 nm) und 7 Detektoren in einem 3×5 Optodenfeld (Bereich von 12×6 cm) bestehen, die sich in 22 Kanäle für jede Hemisphäre unterteilt, wie Abb. 7 zeigt.

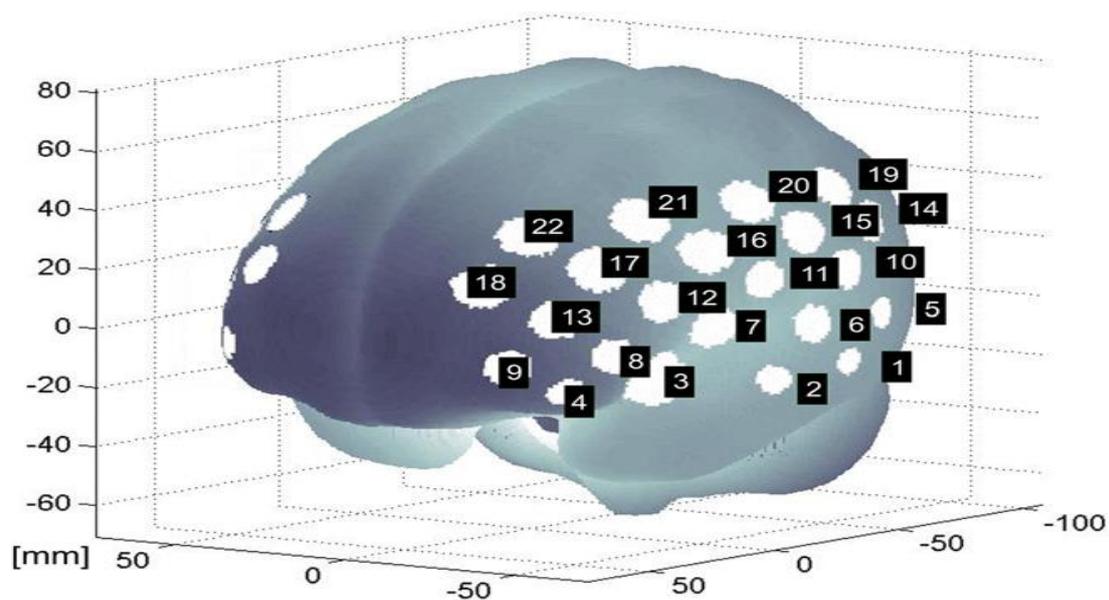


Abb. 7: Gehirn-Modell mit funktioneller Nahinfrarot-Spektroskopie (fNIRS). Kanäle und numerischen Kennzeichnung der Kanäle (aus Heinzl et al. 2011)

Die Probesets wurden bilateral entsprechend der Einstellung des internationalen 10-20-EEG-Systems für die Elektroden platziert. Linkseitig liegt das Probeset mit der Mitte zwischen Kanal 1 und 2 auf dem Marker T3, rechtsseitig entsprechend auf T4 positioniert. Die Punkte Fpz, T3 und T4 wurden nach diesem System durch Ausmessen bestimmt und mit einem roten

Kajalstift markiert. Außerdem wurde die kaudale Reihe der Optoden auf einer horizontalen Linie Fpz-T3 und Fpz-T4 ausgerichtet (Singh et al. 2005; Tsuzuki et al. 2007).

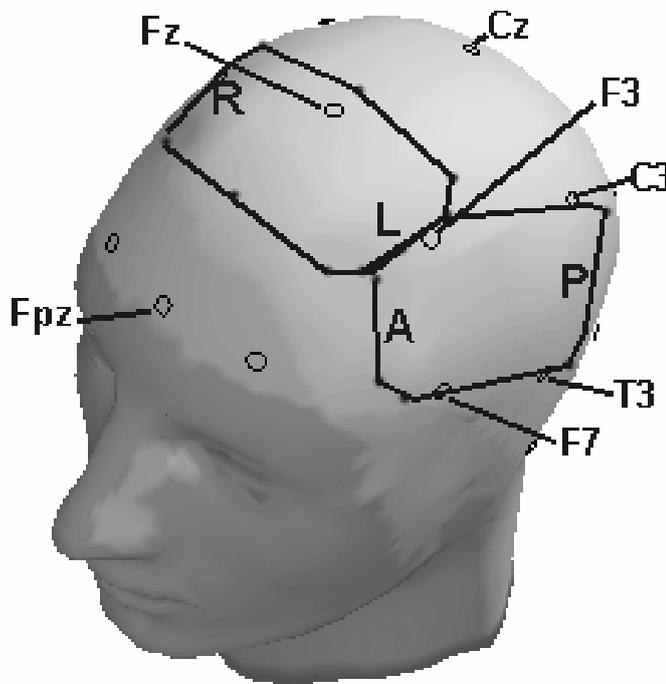


Abb. 8: Lokalisation der NIRS-Optoden; R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre, A = Anterior „vorder“, P = posterior „hinter“; Fpz, Fz, F3, F7, T3, C3, Cz sind Standard-Elektroden-Positionen (aus: Herrmann et al. 2005)

Natürlich spielen bei der Änderung des fNIRS-Signals extra- und intrakranielle Änderungen des Blutdruckes und Blutflusses durch z.B. Aufregung eine Rolle (Minati et al. 2011; Takahashi et al. 2011). Um diese durch Störfaktoren stehende Signaländerung zu korrigieren, wurde der mittlere Wert eines Beispielwertes der Probesets (22 Kanäle) berechnet und aus dem Signal von jedem Probeset (common average reference; CAR) von jedem Kanal subtrahiert (Heinzel et al. 2012). Ohne diese Korrekturverfahren könnten keine Rückschlüsse auf eine tatsächliche Signaländerung der fNIRS durch hämodynamische Reaktion und Hirnaktivität gezogen werden (Heinzel et al. 2012).

Der VFT ist das häufigste Testverfahren, das zur Untersuchung der kognitiven Funktion während der fNIRS-Messung angewendet wird. Deshalb wurde der VFT bei der NIRS-Untersuchung involviert, um die Wortflüssigkeit und somit die kognitive Leistung zu untersuchen.

Bei diesem Test soll der Proband möglichst viele Substantive innerhalb von 30 Sekunden mit einem vorgeschriebenen Anfangsbuchstaben aufsagen. Dabei handelt es sich um die phonologische Version. Bei den Anfangsbuchstaben der TREND-Studie wurden A, F und M eingesetzt. Der phonologischen Phase folgte die semantische, d.h. die Probanden wurden aufgefordert, Wörter zu bestimmten Kategorien zu nennen. Diese Phase dauerte ebenfalls 30 Sekunden. Dabei handelte es sich um Berufe, Früchte und Blumen. Bei den beiden Phasen wurden die Probanden dazu aufgefordert, Wortwiederholungen möglichst zu vermeiden. Jeder Phase folgte eine Kontroll-Aufgabe, und zwar das Aufzählen der Wochentage, 30 Sekunden lang, von Montag beginnend. Hierbei wurde das Tempo des Probanden von den Prüfern durch Anweisungen, dieses zu verlangsamen oder zu beschleunigen, angepasst. Zwischen diesen drei Phasen wurde eine Ruhepause von ebenfalls 30 Sekunden vorgesehen, sodass die gesamte Untersuchung ca. 9 Minuten dauerte.

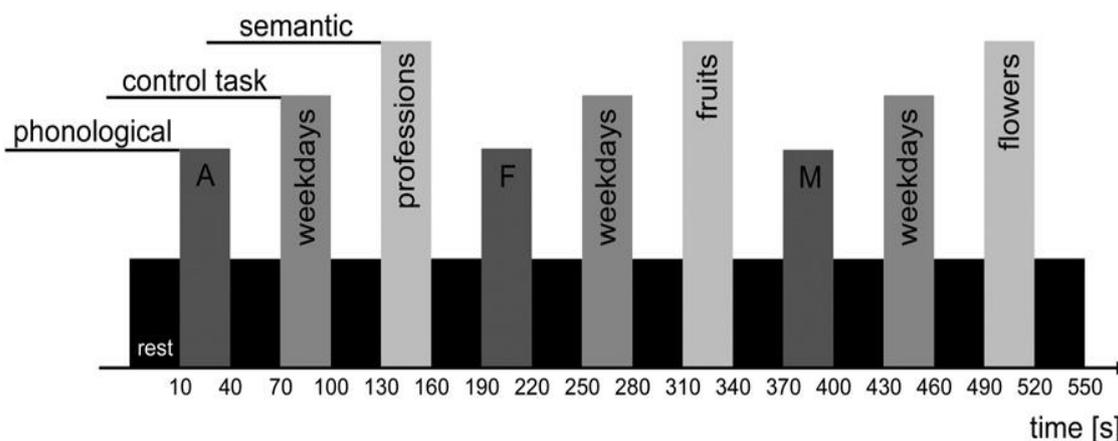


Abb. 9: Struktur des experimentellen Redefluss-Tests-(VFT)-Protokolls (aus Heinzl et al. 2012)

Die Untersuchung wurde in einem dunklen Raum durchgeführt. Während der Messungen saßen die Probanden in einem bequemen Sessel und hielten ihre Augen geschlossen. Die Probanden wurden angehalten, sich möglichst zu

entspannen, die Zähne nicht zusammen zu beißen, tiefes Ein- und Ausatmen zu vermeiden, sich auf das Aussprechen der Aufgabenwörter zu konzentrieren und jegliche körperliche Bewegung zu vermeiden. Falls sich Probanden trotz der Anweisung des Prüfers nicht an alle Aufgaben gehalten haben, wurde dieses Fehlverhalten genau notiert (z.B. „tief geatmet“, „gehustet“, „Kopf bewegt“ etc.).

2.6 Statistische Analyse

Als Grundlage für die statistischen Analysen wurde das fNIRS-Signal während der Kontrollaufgabe (Aufgabe des Aufzählens der Wochentage) vom Signal bei der phonologischen und semantischen Aufgabe abgezogen. Damit sollte die reine fNIRS-Aktivierung gewonnen werden und die Aktivierung, die durch physiologische und motorische Prozesse entsteht (wie z.B. Sprechen), verworfen werden (Buchstaben-Wochentage LET-WEEK; Kategorie-Wochentage CAT-WEEK).

Signifikante Erhöhungen (Ausreißer) und Verminderungen des Signals wurden mittels eines t-Tests (gegen 0) verglichen und korrigiert, indem die deutlichen Zunahmen bzw. Abnahmen (die sog. Ausreißer) gleich dem Mittelwert gestellt wurden. Um die verschiedenen Testverfahren angemessen unter zu bringen, haben wir FDR-Korrekturen (False Discovery Rate – FDR ist eine statistische Methode, um multiple Vergleiche zu korrigieren) angewendet (Singh u. Dan et al. 2006).

Die untersuchten Probanden wurden in vier Gruppen unterteilt: Gruppe 0 ohne VBI, Gruppe 1 mit einem Risikofaktor, Gruppe 2 mit zwei Risikofaktoren und Gruppe 3 mit mehr als zwei VBI-Faktoren. Die Probanden wurden zusätzlich noch in weitere vier Gruppen unterteilt, und zwar nach der AAA-Medikamenteneinnahme (Antihypertensiva, ASS und Antidiabetika). Gruppe 0 macht mehr als die Hälfte der Probanden mit ca. 53% aus, d.h. mehr als die Hälfte der Probanden nehmen keine Medikamente. Ein Drittel der Probanden

(29%) nehmen maximal ein Medikament von den drei Medikamentengruppen. Die meisten unter ihnen (ca. 84%) sind unter einer antihypertensiven Therapie in Behandlung. 15% der Probanden nehmen zwei Medikamente der drei Gruppen. Die Probanden in 2 nehmen ein Antihypertensivum mit 100% und mit ca. 84% ein ASS ein. Die kleinste Gruppe ist Gruppe 3 mit nur 21 Probanden, also die 2%, die alle drei Medikamente einnehmen. Der Chi-Quadrat-Test ermöglicht den Vergleich von erwarteten Häufigkeiten mit tatsächlich beobachteten Häufigkeiten. Dieser Test wurde durchgeführt (Tabelle 14), um die Häufigkeit und die Verteilung des Geschlechts innerhalb der AAA-Medikamentengruppen zu bestimmen.

Um den Einfluss der VBI-Gruppen bzw. AAA-Medikamente auf das globale fNIRS-Signal bzw. auf die ROI-Schläfenregion bei den verschiedenen Phasen des VFT (Tabellen 3, 9, 10, 17, 18 und 19) zu betrachten, wurde eine einfaktorielle ANOVA mehrmals durchgeführt. Dabei wurde das fNIRS-Signal, wie z.B. LET-oxy als abhängige Variable und die VBI-Gruppen bzw. AAA-Medikamente als Faktoren eingesetzt. Zur Untersuchung des Einflusses einer unabhängigen Variablen auf die Ausprägung einer Variablen wird die einfaktorielle Varianzanalyse herangezogen.

Es wurde eine univariate Varianzanalyse, also einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt (Tabellen 8, 11, 20 und 21). Dabei wurde das globale fNIRS-Signal, wie z.B. LET-oxy als abhängige Variable eingesetzt. Als unabhängige Variablen wurden die VBI-Gruppen bzw. AAA-Medikamente eingesetzt und als Kovariaten wurden Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahre und VFT-Performanz der jeweiligen fNIRS-Phase (Anzahl der genannten Wörter) aufgenommen. Die univariate Varianzanalyse besteht aus zahlreichen unterschiedlichen Anwendungen, die dazu dienen, Aufschlüsse über die zu den Ergebnissen führenden Faktoren zu finden, in diesem Fall also, welcher Faktor bzw. welche Faktoren den signifikanten negativen Einfluss auf das fNIRS-Signal verursachen. Um den Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen zu bestimmen und damit das Ausmaß bzw. den Unterschied des Einflusses

aufgrund der Häufigkeit der vaskulären Risikofaktoren zu untersuchen, werden die Post-Hoc-Tests benötigt. Die Post-Hoc-Tests geben entweder durch paarweise Mittelwertvergleiche oder durch Teilgruppenvergleiche Auskunft darüber, welche Mittelwerte sich signifikant voneinander unterscheiden.

Die Korrelation beschreibt den statistischen Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen. Da sich die VBI-Gruppen mit der AAA-Medikamenteneinnahme überlappen, führten wir eine Korrelation durch (Tabelle 15), um die Beziehung und die Überlappung zwischen den beiden Gruppen zu betrachten. Um den signifikanten Zusammenhang mancher Kovariaten (wie Alter, Geschlecht und VBI-Gruppen) zu bestätigen, wurde eine multiple Regression während der verschiedenen VFT-Phasen durchgeführt (Tabellen 4, 5 und 6).

Um letztlich die Veränderung des Einflusses der VBI-Gruppen auf das fNIRS-Signal unter dem Einfluss der AAA-Medikamente zu betrachten, wurde ein partielles Eta-Quadrat berechnet (Tabelle 22), um die Änderung der Effektstärke festzustellen. Um die Effektstärke zu vergleichen, stützen wir uns auf die Einteilung nach Cohen (kleiner Effekt $\geq 0,01$, mittlerer Effekt $\geq 0,06$, großer Effekt $\geq 0,14$).

2.7 fNIRS - Datenanalyse

Die Datenanalyse der fNIRS-Daten wurde mit der Software MATLAB 7.9 vorverarbeitet (The Math Works, Natick, MA, USA). Die statistische Analyse der fNIRS-Daten wurde mittels IBM/SPSS v21.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Die event-related averages sind Wellenformen, die durch die funktionelle hämodynamische Antwort während der unterschiedlichen Aufgaben des VFT hervorgerufen werden (Abb. 9). Diese Abbildung zeigt am stärksten einen Anstieg des O_2Hb während der phonologischen Phase. O_2Hb steigt auch während der semantischen Phase an, jedoch weniger als während der phonologischen. Bei der Wochentageaufgabe zeigt es keinen Anstieg an.

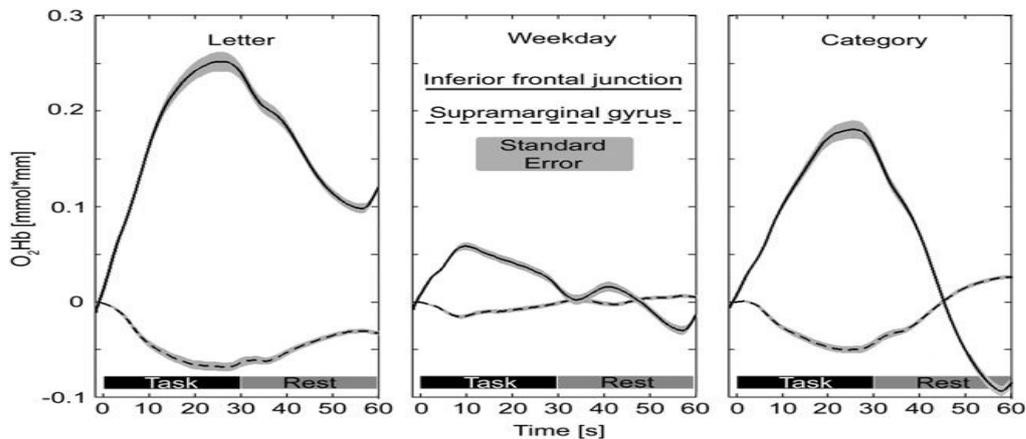


Abb. 10: Event-related average der hämodynamischen Antwort während der Aufgaben des Redeflusses des VFT (Buchstabe ist die phonologische Aufgabe, Weekday ist die Aufgabe des Rezitierens der Wochentage, Kategorie ist die semantische Aufgabe) (aus Heinzl et al. 2012)

In dieser Dissertation wird der Einfluss des VBI und der Einfluss der AAA-Medikamente (Antihypertensiva, Antidiabetika und ASS) auf das globale fNIRS-Signal und auf die ROI-Schläfenregion untersucht. Das globale fNIRS-Signal ist der Mittelwert des gesamten fNIRS-Signals während einer der VFT-Aufgaben ohne Korrektur der jeweiligen Signalkurven. Das ist das rohe, unkorrigierte fNIRS-Signal, das direkt mittels aller Amplituden und Messkanäle des fNIRS-Geräts am gesamten Kopf des jeweiligen Probanden gewonnen wurde.

Der englische Begriff „Region of Interest“ (abgekürzt ROI), bedeutet übersetzt „Interessensbereich“. Er wird verwendet, um eine Hirnregion für die statistische Auswertung vorab zu definieren.

3. Fragestellungen und Hypothesen

Ziel der TREND-Studie ist es, die Risikofaktoren der Alzheimer- und Parkinsonkrankheit zu identifizieren. Risikofaktoren, die zu einer Früherkennung dieser neurodegenerativen Erkrankungen führen, werden in der Untersuchung aufgezeigt. Inhalt der vorliegenden Dissertation ist es, den Einfluss der vaskulären Risikofaktoren, also den vaskulären Belastungsindex VBI und die dagegen eingenommenen Medikamente auf Hirndurchblutung und damit auf die

Aktivierung der fNIRS zu untersuchen. Zusätzlich soll fNIRS als Früherkennungsmethode für AD anhand des vorhandenen VBI entwickelt werden.

Ausgehend von den epidemiologischen Erhebungen und der Erkenntnis, dass die vaskulären Risikofaktoren bedeutende Risikofaktoren für die AD darstellen, stellen sich nun folgende Fragen:

1.) Verringert der vaskuläre Belastungsindex lokale und globale hämodynamische Antworten während der Bearbeitung phonologischer und semantischer Redeflussaufgaben im Rahmen des VFT?

Diese Fragestellung ist von besonderer Bedeutung, nicht nur weil die vaskulären Risikofaktoren zu neurodegenerativen Hirnschädigungen und zerebrovaskulären Veränderungen führen können, sondern auch weil wenige Studien dies durch eine hohe Anzahl an Risikopatienten – wie es bei der TREND-Studie der Fall ist – untersucht bzw. bewiesen haben. Besonderes Augenmerk gilt hier dem Verlauf der Veränderungen der Durchblutung des Hirngewebes.

2.) Haben die AAA-Medikamente (Antikoagulantien/ASS, Antihypertensiva und Antidiabetika) einen Gegeneffekt auf die vaskulären Risikofaktoren? Folgt daraus, dass sich die Hirnoxxygenierung bei Probanden unter der AAA-Therapie von denjenigen unterscheidet, die ohne vaskuläre Risikofaktoren sind?

Die Sinnhaftigkeit dieser Fragestellung liegt darin, dass Präventivmethoden im mittleren Lebensalter begonnen werden müssen, und zwar bevor sich pathologische Hirnveränderungen der AD entwickelt haben (Busch 2011). Dieser Effekt der Medikamente ist aber auf einer bestimmten physiologischen Ebene nicht nachvollziehbar. Es wurde nachgewiesen, dass ASS eine hemmende Wirkung auf die neurovaskuläre Kopplung hat. Für diesen Effekt liegen aber bei den Antihypertensiva (v.a. Beta-Blocker und ACE-Hemmer)

keine Studien vor, die einen Einfluss nachweisen oder widerlegen. AAA-Medikamente könnten eine negative Auswirkung auf die kognitive Leistung haben, da ASS die neurovaskuläre Kopplung hemmt.

Ausgehend von diesen Überlegungen ergeben sich für die vorliegende Untersuchung folgende abgeleitete Hypothesen, die anhand der fNIRS-Messung überprüft werden:

Hypothese 1

Teil 1.A

Probanden mit VBI im Vergleich zu Probanden ohne VBI zeigen eine niedrigere globale Hirndurchblutung bzw. eine schlechtere Hirnoxygenierung und damit ein vermindertes globales fNIRS-Signal. Diese Verminderung der Hirnoxygenierung ist bei der Durchführung des VFT bei der phonologischen Aufgabe ausgeprägter als bei der semantischen, da für die phonologische Aufgabe am meisten Hirnleistung benötigt wird. Während der Wochentage-Aufgabe zeigen die Probanden mit vaskulären Risikofaktoren jedoch weniger Unterschiede zu denjenigen ohne vaskuläre Risikofaktoren, da für diese Aufgabe keine erhöhte Hirnaktivierung erforderlich ist, wie es bei der phonologischen und semantischen Phase der Fall ist. Dieses verminderte fNIRS-Signal ist bei [oxy-Hb] ausgeprägter als bei [deoxy-Hb].

Teil 1.B

Je größer der VBI ist, desto niedriger fällt das globale fNIRS-Signal aus. Die Probanden, die also VBI Gruppe 3 zugeordnet wurden (mind. drei vaskuläre Risikofaktoren), zeigen die niedrigste NIRS-Aktivierung, d.h. niedriger als bei Gruppe 2 (zwei vaskuläre Risikofaktoren) und Gruppe 1 (ein vaskulärer Risikofaktor). Dieser Gruppenunterschied ist während der phonologischen und der semantischen Aufgabe ausgeprägter als während der Wochentage-Aufgabe. Er ist auch ausgeprägter bei [oxy-Hb] als bei [deoxy-Hb].

Der Unterschied der Hirnoxygenierung könnte sich wie folgt herausstellen:

Gruppe 3 < Gruppe 2 < Gruppe 1 < Gruppe 0

Hypothese 2

Teil 2.A

Die ROI-Schläfenregion (welche am meisten NIRS-Signaländerung im Gehirn aufweist) nimmt an Signaländerung mit zunehmendem VBI ab. Die Verringerung des fNIRS-Signals ist während der phonologischen bzw. semantischen Aufgabe ausgeprägter als bei der Wochentage-Aufgabe bzw. ausgeprägter bei [oxy-Hb] als bei [deoxy-Hb]. Diese Signalveränderung der Hirnoxygenierung der ROI-Schläfenregion stellt sich ebenso wie folgt heraus:

Gruppe 3 < Gruppe 2 < Gruppe 1 < Gruppe 0

Teil 2.B

Je mehr vaskuläre Risikofaktoren die Probanden aufweisen, desto weniger ausgeprägter zeigt sich das HAROLD-Modell (Reduktion der hemisphärischen Asymmetrie bei älteren Erwachsenen) an der ROI-Schläfenregion (Cabeza et al. 2002). Die Hirnaktivität der linken Schläfenregion wird also durch den VBI verringert und weist dadurch eine verminderte fNIRS-Aktivierung auf. Damit ist der Unterschied zu der rechten Schläfenregion verringert und das HAROLD-Modell ist weniger ausgeprägt.

Hypothese 3

Teil 3.A

Die Einnahme der AAA-Medikamente hat sowohl einen Einfluss auf das globale fNIRS-Signal als auch auf die fNIRS-Signaländerung in der ROI-Schläfenregion. Dieser Einfluss sollte sich auch in einem Gruppenunterschied, sowie bei der Hypothese 1 Teil B zeigen.

Teil 3.B

Es wird erwartet, dass der negative Effekt des VBI auf die fNIRS-Aktivierung durch die AAA-Medikamente teilweise in der positiven Richtung beeinflusst, also teilweise behoben wird. Diese Erwartungen gelten besonders während der phonologischen und semantischen Phase des VFT, also während der maximalen Hirnaktivierung.

4. Ergebnisse

4.1 Verteilung der vaskulären Risikofaktoren anhand des VBI

4.1.1 Häufigkeit der VBI-Gruppen

Zuerst soll die Verteilung der vaskulären Risikofaktoren in der TREND-Kohorte dargestellt und deren Einteilung anhand des VBI veranschaulicht werden.

| VBI-Gruppen | Gesamte Anzahl | Starkes Rauchen | | Arterielle Hypertonie | | Diabetes | | Andere kardialen Probleme | | Adipositas-BMI > 30 | | Erhöhtes Cholesterin | |
|-------------|----------------|-----------------|-----|-----------------------|-----|----------|-----|---------------------------|-----|---------------------|-----|----------------------|-----|
| 0 | 259 | 0,0 | | 0,0 | | 0,0 | | 0,0 | | 0,0 | | 0,0 | |
| 1 | 335 | 33 | 10% | 112 | 33% | 6 | 2% | 48 | 14% | 19 | 6% | 117 | 35% |
| 2 | 262 | 47 | 18% | 190 | 72% | 15 | 6% | 87 | 33% | 29 | 11% | 156 | 60% |
| 3 | 196 | 53 | 27% | 181 | 92% | 63 | 32% | 109 | 55% | 92 | 47% | 162 | 83% |
| Anzahl | 1052 | 133 | | 483 | | 83 | | 244 | | 140 | | 435 | |

Tabelle 1: Häufigkeitstabelle mit den VBI-Gruppen

In Tabelle 1 ist eine Häufigkeitstabelle mit den verschiedenen vaskulären Risikogruppen (VBI-Gruppen) dargestellt. Insgesamt wurden 1 052 Probanden der ursprünglich untersuchten 1 102 in unsere Analyse aufgenommen.

259 Probanden haben keinen vaskulären Risikofaktor und sind dementsprechend der Gruppe 0 zuzuordnen. Es ist deutlich zu erkennen, dass Gruppe 1 die Gruppe mit der größten Probandenanzahl darstellt (335 Probanden). 10% unter den Probanden sind Raucher, ein Drittel unter ihnen Hypertoniker und ein etwa ein weiteres Drittel (35%) weist einen erhöhten Cholesterinwert auf. Diese Merkmale sind auch bei Gruppe 2 zu beobachten. Gruppe 3 ist die kleinste Gruppe mit 196 Probanden: Ein Drittel unter ihnen sind starke Raucher und über 90% Hypertoniker. Zudem ist die Hälfte adipös. Insgesamt handelt es sich um 12% Raucher, 45% Hypertoniker, 8% Diabetiker, 23% der Probanden zeigen andere kardiologische Probleme auf, 13% sind adipös und 41% leiden unter Hypercholesterinämie.

| VBI-Gruppe n | Alter in Jahren | Sex 1=m 0=F | CERAD Phonemische Flüssigkeit | CERAD Semantische Flüssigkeit | CERAD MMSE | TMT B minus A | Ausbildungsjahren | VFT Phonologische Wörter | VFT Semantische Wörter | VFT Wochentage |
|--------------|-----------------|--------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|---------------|-------------------|--------------------------|------------------------|----------------|
| 0 | 64,0 ±6 | 0,53 ±0,5 | 13,5 ±4 | 23,0 ±6 | 28,5 ±1,25 | 47,0 ±27 | 14,0 ±2,6 | 6,0 ±2 | 10,0 ±2 | 9,5 ±1,5 |
| 1 | 65,0 ±7 | 0,51 ±0,5 | 12,8 ±4 | 22,7 ±5 | 28,5 ±1,3 | 48,0 ±33 | 14,0 ±2,7 | 6,2 ±2 | 10,0 ±2 | 9,5 ±1,3 |
| 2 | 66,0 ±7 | 0,52 ±0,5 | 12,7 ±5 | 22,2 ±6 | 28,4 ±1 | 55,0 ±37 | 13,6 ±2,8 | 6,0 ±2 | 9,5 ±2 | 9,5 ±1,6 |
| 3 | 66,0 ±6,5 | 0,52 ±0,5 | 12,3 ±5 | 21,2 ±6 | 28,1 ±1,2 | 56,0 ±37 | 13,4 ±2,8 | 6,0 ±2 | 9,4 ±2 | 9,5 ±1,3 |

Tabelle 2: Deskriptive Statistik der VBI-Gruppen bezüglich des Alters, des Geschlechts und der verschiedenen psychologischen Tests. ± ist die Standardabweichung

Da vaskuläre Risikofaktoren nicht die einzigen Faktoren sind, die in Abhängigkeit mit der Hirndurchblutung bzw. dem NIRS-Signal entstehen könnten, nehmen wir andere Variablen als Kovariaten auf. Diese Kovariaten könnten auch einen Zusammenhang mit dem NIRS-Signal haben.

Im Bereich unseres Interesses liegen Alter, Geschlecht, phonemische Flüssigkeit, CERAD-semantische Flüssigkeit, CERAD-MMSE, TMT-B-minus-A, Ausbildungsjahre und die genannten Wörter während den VFT, wie Buchstaben, Kategorie-Wörter und Wochentage.

4.1.2 Beschreibung

In Gruppe 0 sind die Probanden durchschnittlich um 2 Jahre jünger als in Gruppe 3 bzw. 2. Je älter der Proband also ist, desto mehr vaskuläre Risikofaktoren liegen vor. Dieser Effekt ist aber nur bis Gruppe 2 zu beobachten. Daraus resultiert, dass die Probanden in Gruppe 2 genauso alt sind wie in Gruppe 3. Bemerkenswert ist, dass das Geschlecht in den verschiedenen VBI-Gruppen kaum variiert, d.h. vom weiblichen Geschlecht liegen etwa genauso viele Probanden vor wie vom männlichen.

Im phonologischen VFT der CERADplus-Testbatterie ist der Mittelwert der genannten Wörter bei allen Gruppen gleich. Im Gegensatz dazu liegt ein Unterschied im semantischen VFT in der CERAD-Testbatterie um 2 Wörter weniger von Gruppe 0 zu Gruppe 3 vor. Man kann auch in Tabelle 2 feststellen, dass die Probanden der Gruppe 0 um ein halbes Jahr länger ausgebildet waren als die Probanden der Gruppe 2. Bezüglich der genannten Wörter beim VFT kann man keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen VBI-Gruppen feststellen.

| NIRS/Variate | Alter | SEX | Ausbildungsjahre | VBI-Gruppen | LET-Wörter | CAT-Wörter | Wochentage |
|-----------------|------------------------|------------------------|-------------------|------------------------|------------------|---------------------|-------------------|
| GLOBAL-LET-oxy | r= -0,09** p= 0,002 | r=-0,026 p= 0,1 | r=0,05 p=0,3 | r=-0,12** p=< 0,001 | r=0,01 p=0,29 | r=0,08** p=0,008 | r=0,01 p=0,6 |
| GLOBAL-WEEK-oxy | r=-0,12** p=< 0,001 | r=-0,18** p=< 0,001 | r=-0,03 p=0,1 | r=-0,04 p=0,09 | r=-0,01 p=0,5 | r=0,05 p=0,09 | r=0,04 p=0,07 |
| GLOBAL-CAT-oxy | r=-0,10** p=< 0,001 | r=-0,06** p=0,016 | r=0,037 p=0,11 | r=-0,11** p=< 0,001 | r=0,04 p=2,0 | r=0,047* p=0,6 | r=-0,001 p=0,9 |

Tabelle 3: Korrelations-Tabelle zwischen dem fNIRS-Signal und den Kovariaten, wie Alter und Geschlecht. r=Korrelation nach Pearson, P=Signifikanzwahrscheinlichkeit

In der Korrelations-Tabelle ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und den VBI-Gruppen mit der globalen fNIRS-Aktivierung zu erkennen.

| Abhängige Variablen | Unabhängige Variablen | Auswirkung | B | B | SA(B) |
|---------------------|-----------------------|------------|------------|--------|-------|
| LET-oxy | Geschlecht | (-) | -0,043 | -0,006 | 0,004 |
| | Alter | (-) | -0,07 * | -0,001 | 0,0 |
| | Ausbildungsjahren | (+) | 0,07 * | 0,002 | 0,001 |
| | VBI-Gruppen | (-) | -0,115 *** | -0,007 | 0,002 |
| | LET-Wörter(VFT) | (-) | -0,056(*) | -0,002 | 0,001 |

Tabelle 4: Multiple Regression verschiedener Variablen mit der fNIRS während der phonologischen Phase des VFT. p = 0.1(*), p= 0.05*, p = 0.01** und p = 0.001***, SA= Standardabweichung.

Multiple Regression

Um den signifikanten Zusammenhang mancher Kovariaten (Alter, Geschlecht und VBI-Gruppen) zu untersuchen, wurde eine multiple Regression für die verschiedenen VFT-Phasen durchgeführt.

Während der phonologischen Aufgabe zeigen die Ausbildungsjahre einen signifikant positiven Zusammenhang mit dem fNIRS-Signal. Das Alter und die VBI-Gruppen haben im Gegensatz dazu eine signifikant negative Korrelation mit dem fNIRS-Signal.

| Abhängige Variablen | Unabhängige Variablen | Auswirkung | B | B | SA(B) |
|---------------------|-----------------------|------------|-----------|---------|--------|
| WEEK-oxy | Geschlecht | (-) | -0,17 *** | -0,012 | 0,002 |
| | Alter | (+) | 0,097 *** | 0,0004 | 0,0003 |
| | Ausbildungsjahren | (+) | 0,003 | 0,00004 | 0,0003 |
| | VBI-Gruppen | (-) | -0,043 | -0,001 | 0,001 |
| | Wochentage(VFT) | (-) | -0,46 | -0,001 | 0,001 |

Tabelle 5: Multiple Regression verschiedener Variablen mit der fNIRS während der Wochentage-Aufgabe des VFT. $p = 0.1(*)$, $p = 0.05*$, $p = 0.01**$ und $p = 0.001***$, SA= Standardabweichung.

Bei der Durchführung der Wochentage-Aufgabe zeigte das Geschlecht einen hoch negativen signifikanten Zusammenhang mit dem fNIRS-Signal, während das Alter einen signifikant positiven Zusammenhang aufweist.

| Abhängige Variablen | Unabhängige Variablen | Auswirkung | β | B | SA(B) |
|---------------------|-----------------------|------------|-----------|---------|---------|
| CAT-oxy | Geschlecht | (-) | -0,068 * | -0,007 | 0,004 |
| | Alter | (-) | 0,079 * | -0,001 | < 0,001 |
| | Ausbildungsjahre | (+) | 0,04 | -0,001 | < 0,001 |
| | VBI-Gruppen | (-) | -0,102 ** | -0,005 | 0,002 |
| | CAT-Wörter(VFT) | (-) | -0,002 | -0,0004 | 0,001 |

Tabelle 6: Multiple Regression verschiedener Variablen mit der fNIRS während der semantischen Phase des VFT. $p = 0.1(*)$, $p = 0.05*$, $p = 0.01**$ and $p = 0.001***$, SA= Standardabweichung.

Während der semantischen Phase haben sowohl Geschlecht als auch Alter und VBI-Gruppen einen signifikant negativen Zusammenhang auf das globale fNIRS-Signal.

| | F | Signifikanz |
|----------------------|------|-------------|
| GLOBAL-LET-oxy | 7,0 | < 0,001 |
| GLOBAL-WEEK-oxy | 3,0 | 0,3 |
| GLOBAL-CAT-oxy | 5,1 | 0,002 |
| GLOBAL-LET-deoxy | 0,5 | 0,6 |
| GLOBAL-WEEK-deoxy | 0,88 | 0,45 |
| GLOBAL-CAT-deoxy | 2,0 | 0,10 |
| GLOBAL-LETWEEK-deoxy | 0,5 | 0,98 |
| GLOBAL-CATWEEK-deoxy | 0,78 | 0,5 |
| GLOBAL-LETWEEK-oxy | 5,0 | 0,003 |
| GLOBAL-CATWEEK-oxy | 2,6 | 0,05 |

Tabelle 7: Einfaktorielle ANOVA des Einflusses der VBI-Gruppen auf das globale fNIRS-Signal während der verschiedenen Phasen des VFT

In dieser Tabelle wird eine einfaktorielle ANOVA gezeigt, aus der man den Einfluss der VBI-Gruppen mit ihren verschiedenen Gruppen auf das globale fNIRS-Signal während der verschiedenen Phasen des VFT der NIRS-Untersuchung ablesen kann.

Einen Einfluss des VBI auf das fNIRS -Signal kann man anhand der Tabelle mit den F- und P-Werten feststellen. Die Werte zeigen einen signifikanten Einfluss auf das NIRS-Signal während der phonologischen und semantischen Aufgabe.

Der Einfluss der VBI-Gruppen auf Global LET-oxy ist signifikant. Bedeutend ist auch der Einfluss auf Global CAT. Dieser Effekt ist bei [deoxy-Hb] im Vergleich zu GlobalLET-deoxy und Global CAT-deoxy nicht zu beobachten.

Auf die fNIRS-Aktivierung haben die VBI während der Wochentage weder bei [deoxy-Hb] noch bei [oxy-Hb] einen Einfluss. Global LETWEEK bzw. Global CATWEEK sind die reine Aktivierung des fNIRS-Signals. Darauf zeigen VBI-Gruppen einen signifikanten Einfluss.

4.1.3 Univariate Varianzanalyse

Es wurde eine univariate Varianzanalyse durchgeführt, bei der das globale NIRS-Signal als abhängige Variable und als unabhängige Variable die VBI-Gruppen eingesetzt wurden. Als Kovariate wurden Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahre und VFT-Performanz der jeweiligen NIRS-Phase eingesetzt.

| Kovariate/NIRS | LET-oxy | | WEEK-oxy | | CAT-oxy | | LET-deoxy | | WEEK-deoxy | |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|------------|----------|
| | <i>F</i> | <i>p</i> | <i>F</i> | <i>p</i> | <i>F</i> | <i>p</i> | <i>F</i> | <i>p</i> | <i>F</i> | <i>p</i> |
| Alter | 5,4 | 0,01 | 10 | 0,001 | 6,6 | 0,01 | 1,6 | 0,2 | 0,58 | 0,4 |
| Ausbildungsjahre | 4,1 | 0,04 | 0,99 | 0,31 | 2,1 | 0,14 | 1,6 | 0,19 | 7 | 0,008 |
| Geschlecht | 1,7 | 0,19 | 32,5 | < 0,001 | 4,9 | 0,026 | 4,7 | 0,029 | 2,3 | 0,128 |
| VFT | 3,0 | 0,08 | 5,1 | 0,023 | 0,55 | 0,45 | 1,5 | 0,2 | 1,4 | 0,23 |
| VBI-Gruppen (Zwischensubjektfaktor) | 6,4 | < 0,001 | 3,0 | 0,027 | 4,2 | 0,005 | 0,45 | 0,7 | 0,68 | 0,56 |

| Kovariate/NIRS | CAT-deoxy | | LETWEEK-oxy | | CATWEEK-oxy | | LETWEEK-deoxy | | CATWEEK-deoxy | |
|--|-----------|----------|-------------|----------|-------------|----------|---------------|----------|---------------|----------|
| | <i>F</i> | <i>p</i> | <i>F</i> | <i>p</i> | <i>F</i> | <i>p</i> | <i>F</i> | <i>p</i> | <i>F</i> | <i>p</i> |
| Alter | 0,12 | 0,72 | 0,53 | 0,46 | 0,28 | 0,59 | 3,6 | 0,057 | 0,98 | 0,32 |
| Ausbildung | 0,7 | 0,39 | 2,6 | 0,1 | 0,72 | 0,39 | 0,34 | 0,5 | 1,8 | 0,17 |
| Geschlecht | 31 | 0 | 2,9 | 0,08 | 2,2 | 0,134 | 1,4 | 0,23 | 18,6 | < 0,001 |
| VFT | 1,5 | 0,2 | 0,36 | 0,54 | 0,56 | 0,45 | 0,16 | 0,68 | 0,07 | 0,79 |
| VBI-Gruppen (Zwischensubjektfaktor) | 1,79 | 0,14 | 4,5 | 0,004 | 2,1 | 0,087 | 0,09 | 0,96 | 0,8 | 0,48 |

Tabelle 8: Eine univariate Varianzanalyse der VBI-Gruppen als Zwischensubjektfaktor mit verschiedenen Kovariaten auf das globale NIRS-Signal in den verschiedenen Phasen des VFT.

Aus Tabelle 8 der univariaten Varianzanalyse kann ein unterschiedlich signifikanter Einfluss der VBI-Gruppen (als Zwischensubjektfaktor) und der anderen Kovariaten auf das globale NIRS-Signal in den verschiedenen Phasen des VFT erschlossen werden.

In der univariaten Varianzanalyse des phonologischen VFT während LET-oxy ist ein signifikanter Einfluss der VBI-Gruppen auf das globale NIRS-Signal festzustellen. Diese Beobachtung zeigt sich bei CAT-oxy, bei Week-oxy jedoch nicht.

Andererseits zeigen die F- und P-Werte einen signifikanten Unterschied bei den meisten Kovariaten, wie z.B. beim Geschlecht bei WEEK-oxy und bei CAT-oxy.

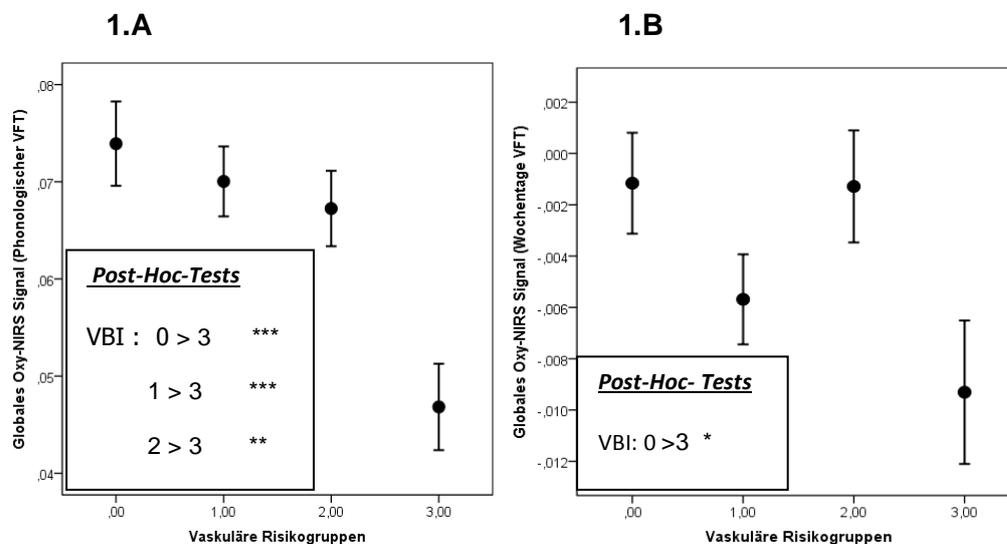
Der Effekt des VBI ist bei der [oxy-Hb] der fNIRS-Aktivierung sichtbar. Wenn man nun bei [deoxy-Hb] das fNIRS-Signal veranschaulicht, findet man keinen Effekt des VBI

Somit stehen die VBI-Gruppen in Korrelation mit dem fNIRS-Signal. Diese Korrelation zeigt sich ausgeprägt während der phonologischen Aufgabe. (Hypothese 1.A)

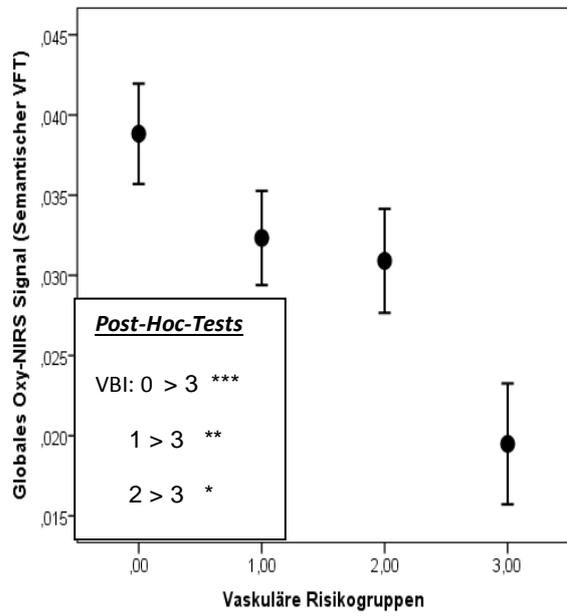
4.1.4 Fehlerbalkendiagramme mit Post-Hoc-Tests

Durch die unten dargestellten Fehlerbalkendiagramme kann man den VBI-Einfluss auf das globale fNIRS-Signal genauer darstellen, indem man den Unterschied zwischen den einzelnen VBI-Gruppen bestimmt

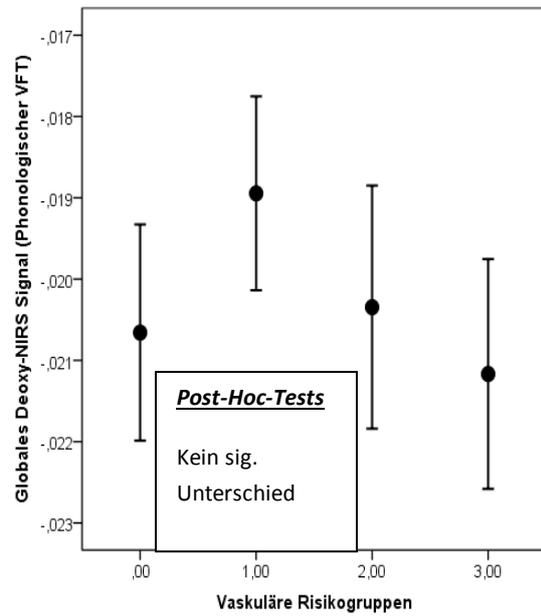
Fehlerbalkendiagramme Gruppe 1: Effekt der VBI-Gruppen auf das globale fNIRS-Signal



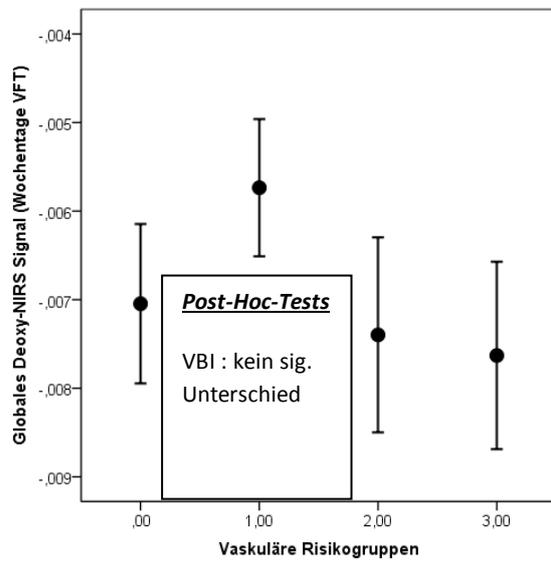
1.C



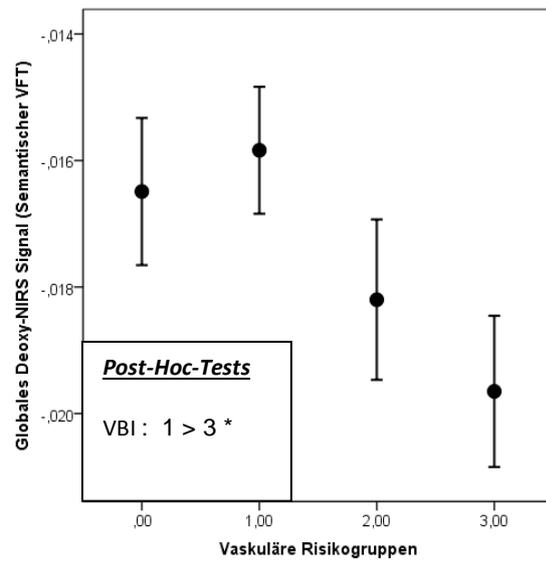
1.D

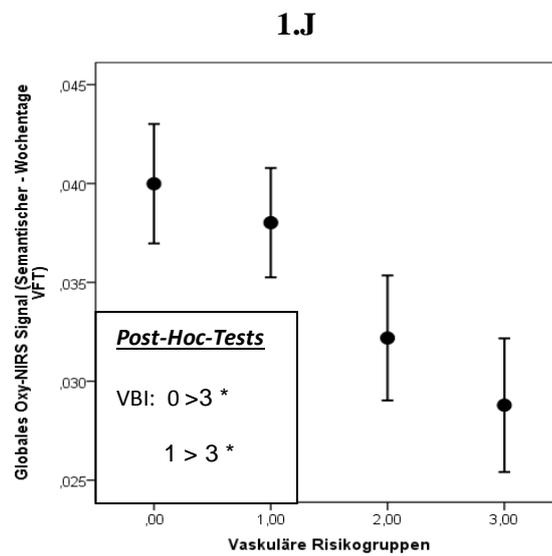
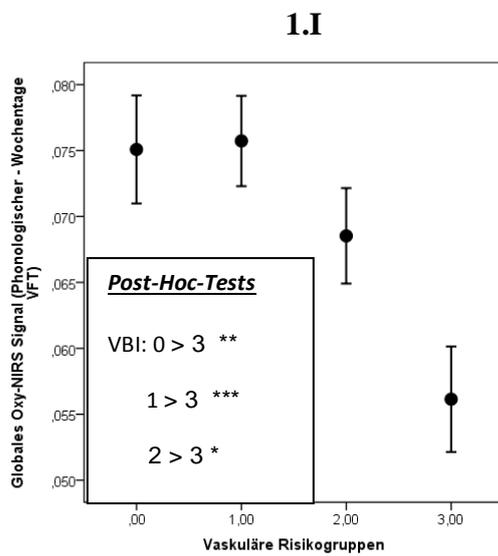
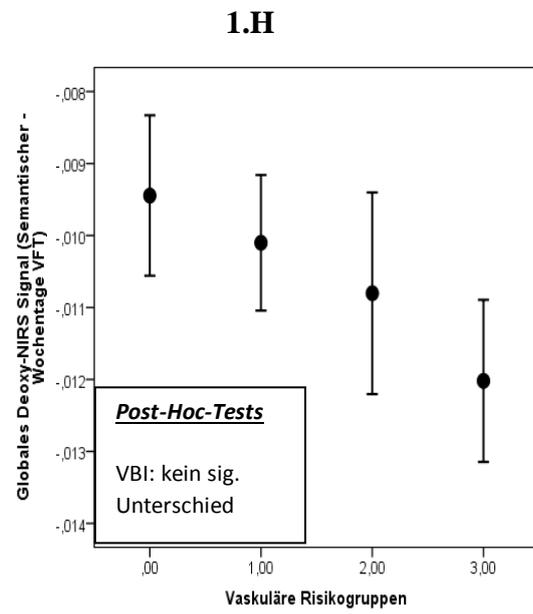
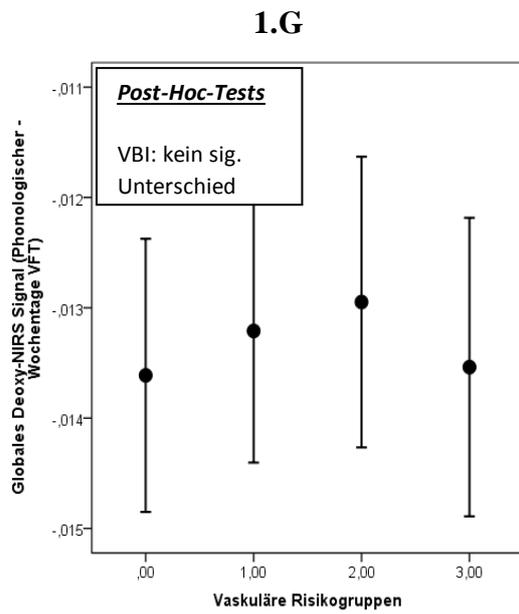


1.E



1.F





$p = 0.1(*)$, $p = 0.05*$, $p = 0.01**$ und $p = 0.001***$

Bei LET-oxy kann ein signifikanter Unterschied zwischen den VBI-Gruppen mit einem sichtbaren Abstieg der Mittelwerte des fNIRS-Signals festgestellt werden. Der Post-Hoc-Test zeigt einen signifikanten Gruppenunterschied. Der Unterschied der Mittelwerte liegt darin, dass sich die Gruppen 0, 1 und 2 signifikant von Gruppe 3 unterscheiden. Dies bedeutet, dass die Mittelwerte der NIRS-Signale bei Gruppe 0 bzw. 1 und 2 höher sind als diejenigen bei Gruppe 3.

Bei CAT-oxy ist der Effekt ähnlich wie bei LET-oxy. Der Effekt sieht aber teilweise anders mit einem schwachen Gruppenunterschied bei WEEK-oxy aus, wo nur Gruppe 0 sich von Gruppe 3 unterscheidet.

Eindeutig schwächer ist der Unterschied zwischen den VBI-Gruppen bei [deoxy-Hb], wobei dieser noch bei CAT-deoxy mit $1 > 3$ erhalten bleibt und sich bei WEEK-deoxy kein Gruppenunterschied zeigt.

Wenn wir LETWEEK anschauen, finden wir einen signifikanten Unterschied bei [oxy-Hb], bei [deoxy-Hb] jedoch nicht. Ähnlich sieht es bei CATWEEK mit einem signifikanten Unterschied bei [oxy-Hb] und keinem bei [deoxy-Hb] aus.

Es ist also erkennbar, dass je größer der VBI ist, desto niedriger das globale fNIRS-Signal ausfällt (Hypothese 1.B).

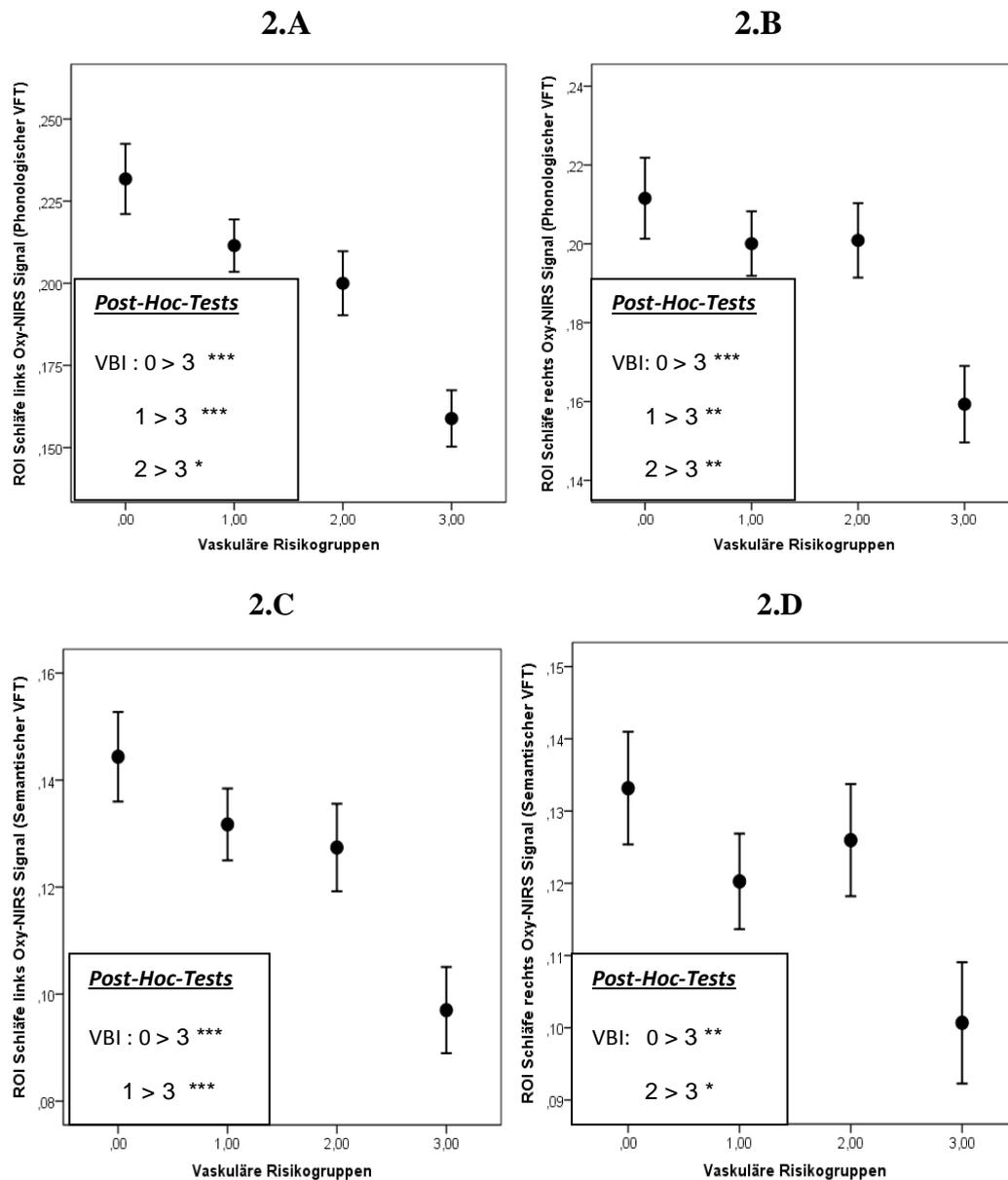
| | F | p |
|------------------------------|------|---------|
| ROI-Schläfe-P1-LET-oxy | 9,1 | < 0,001 |
| ROI-Schläfe-P2-LET-oxy | 4,9 | 0,002 |
| ROI-Schläfe-P1-WEEK-oxy | 2,5 | 0,05 |
| ROI-Schläfe-P2-WEEK-oxy | 1,8 | 0,13 |
| ROI-Schläfe-P1-CAT-oxy | 5,4 | 0,001 |
| ROI-Schläfe-P2-CAT-oxy | 2,7 | 0,04 |
| ROI-Schläfe-P1-LET-deoxy | 1,0 | 0,38 |
| ROI-Schläfe-P2-LET-deoxy | 2,5 | 0,05 |
| ROI-Schläfe-P1-WEEK-deoxy | 1,5 | 0,19 |
| ROI-Schläfe-P2-WEEK-deoxy | 1,7 | 0,15 |
| ROI-Schläfe-P1-CAT-deoxy | 0,7 | 0,53 |
| ROI-Schläfe-P2-CAT-deoxy | 3,03 | 0,02 |
| ROI-Schläfe-P1-LETWEEK-deoxy | 3,0 | 0,02 |
| ROI-Schläfe-P2-LETWEEK-deoxy | 1,0 | 0,39 |
| ROI-Schläfe-P1-CATWEEK-deoxy | 1,1 | 0,31 |
| ROI-Schläfe-P2-CATWEEK-deoxy | 0,7 | 0,5 |
| ROI-Schläfe-P1-LETWEEK-oxy | 9,5 | < 0,001 |
| ROI-Schläfe-P2-LETWEEK-oxy | 3,5 | 0,015 |
| ROI-Schläfe-P1-CATWEEK-oxy | 4,9 | 0,002 |
| ROI-Schläfe-P2-CATWEEK-oxy | 1,2 | 0,3 |

Tabelle 9: ANOVA der VBI-Gruppen auf die Schläfenregion rechts P2 bzw. links P1.

Die Darstellung der Tabellenwerte zeigt durch die ANOVA den Einfluss der VBI-Gruppen auf die Schläfenregion rechts bzw. links. Dieser Einfluss der VBI-Gruppen zeigt einen Seitenunterschied.

Um diesen Seitenunterschied festzustellen und zu sichern, wird eine Varianzanalyse mit Fehlerbalkendiagrammen und Post-Hoc-Tests durchgeführt. Dafür nehmen wir LET-oxy bzw. CAT-oxy als Beispiel.

Fehlerbalkendiagramme Gruppe 2: Effekt der VBI-Gruppen auf die ROI-Schläfenregion rechts bzw. links:



$p = 0.1(*)$, $p = 0.05*$, $p = 0.01**$ und $p = 0.001***$

Ein Gruppenunterschied ist sowohl links als auch rechts zu beobachten, jedoch ist der Unterschied links leicht ausgeprägter. Links bei LET und CAT sind höhere Post-Hoc-Werte mit P-Werten von $< 0,001$ zu sehen, die hoch signifikant sind. Rechts ist der P Wert mit einem Wechsel von $< 0,01$ und $< 0,05$, d.h. signifikant bis hoch signifikant.

Somit kann Hypothese 2.A bestätigt werden.

Die Fehlerbalkendiagramme zeigen also tatsächlich einen Unterschied des VBI-Einflusses zwischen links und rechts und damit eine Lateralisierung nach links. Dieser Seitenunterschied muss nun genauer betrachtet und weiter bestätigt bzw. gesichert werden. Dafür wird eine Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Seiten (P1-P2) und den dazugehörigen ANOVA und Varianzanalyse benötigt.

| | F | Signifikanz |
|---------------------------------------|-----|-------------|
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-LET-oxy | 2,7 | 0,04 |
| ROI-Schläfe-P1_minus-P2-WEEK-oxy | 1,2 | 0,3 |
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-CAT-oxy | 2,1 | 0,09 |
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-LET-deoxy | 3,2 | 0,2 |
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-WEEK-deoxy | 0,8 | 0,44 |
| ROI-Schläfe-P1_minus-P2-CAT-deoxy | 1,4 | 0,23 |
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-LETWEEK-deoxy | 3,5 | 0,014 |
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-CATWEEK-deoxy | 4,7 | 0,003 |
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-LETWEEK-oxy | 4,4 | 0,004 |
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-CATWEEK-oxy | 4,7 | 0,003 |

Tabelle 10: ANOVA der VBI-Gruppen auf ROI-Schläfe-P1 minus P2

Die VBI-Gruppen haben einen signifikanten Einfluss auf die Mittelwertdifferenz der beiden Seiten der Schläfenregion (Linkslateralisierung). Der Effekt des signifikanten Einflusses ist bei [oxy-Hb] stärker. Während der Wochentage-Aufgabe sind keine signifikanten Ergebnisse zu erwähnen.

Der Effekt bei LETWEEK bzw. CATWEEK ist deutlich stärker. Erstaunlicherweise ist er bei [deoxy-Hb] auch signifikant, sowohl bei LETWEEK als auch bei CATWEEK.

Gefolgt wird diese ANOVA von einer univariaten Varianzanalyse der VBI auf die ROI-Schläfe P1-minus-P2 mit den Kovariaten Alter, Geschlecht, die genannten

VFT-Wörter, jedoch ohne AAA-Medikamente. Dadurch kann der VBI-Effekt sicherer festgestellt werden.

| Kovariate/NIRS | P1-P2 LET-oxy | | P1- P2 CAT-oxy | | P1-P2 LET-deoxy | | P1-P2 CAT-deoxy | |
|----------------|---------------|----------|----------------|----------|-----------------|----------|-----------------|----------|
| | <i>F</i> | <i>p</i> | <i>F</i> | <i>P</i> | <i>F</i> | <i>p</i> | <i>F</i> | <i>p</i> |
| VBI-Gruppen | 2,6 | 0,04 | 2,2 | 0,08 | 2 | 0,08 | 1,1 | 0,34 |

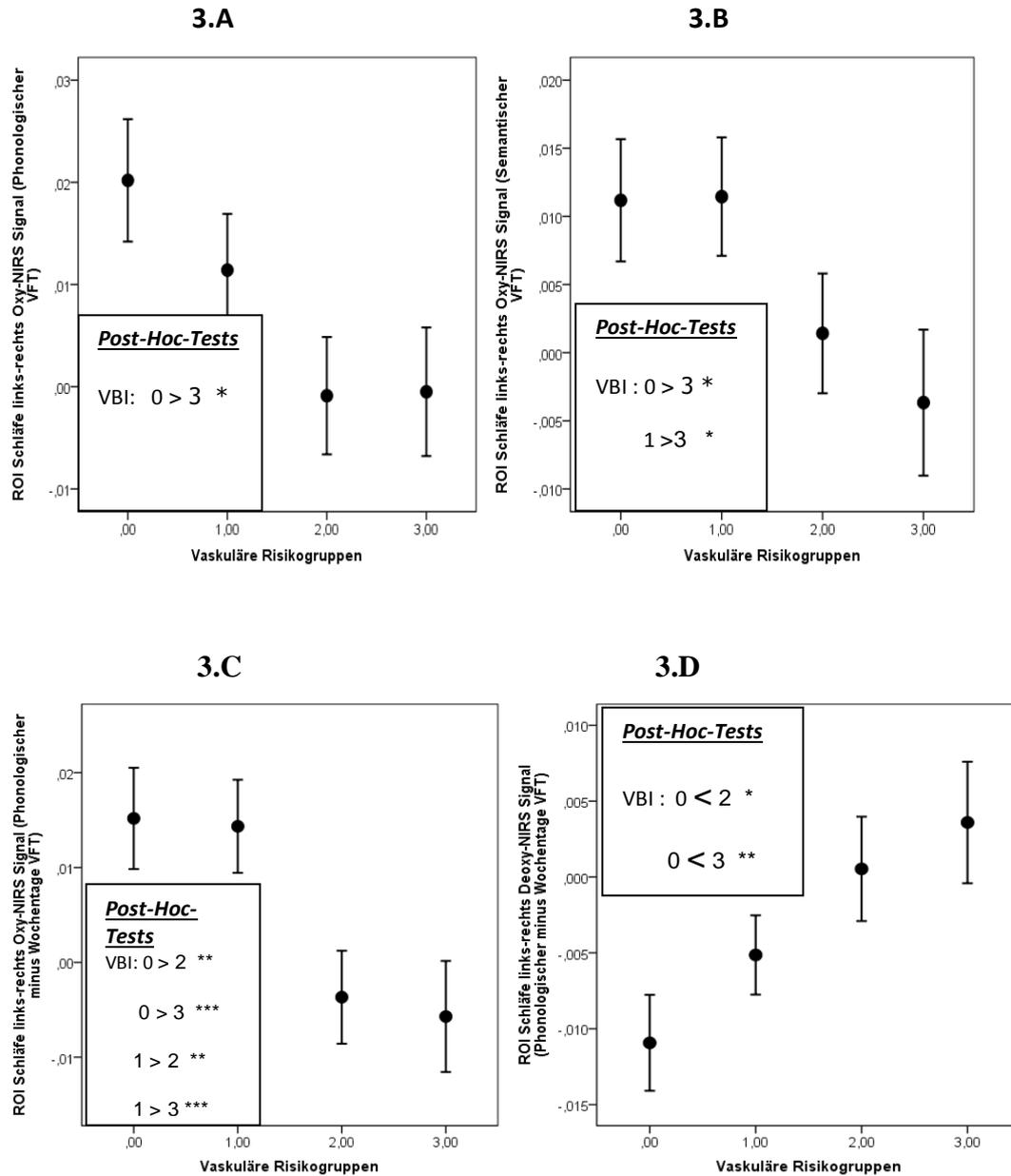
| P1-P2 LETWEEK-oxy | | P1-P2 CATWEEK-oxy | |
|-------------------|----------|-------------------|----------|
| <i>F</i> | <i>p</i> | <i>F</i> | <i>P</i> |
| 4,5 | 0 ,003 | 5,2 | 0,001 |

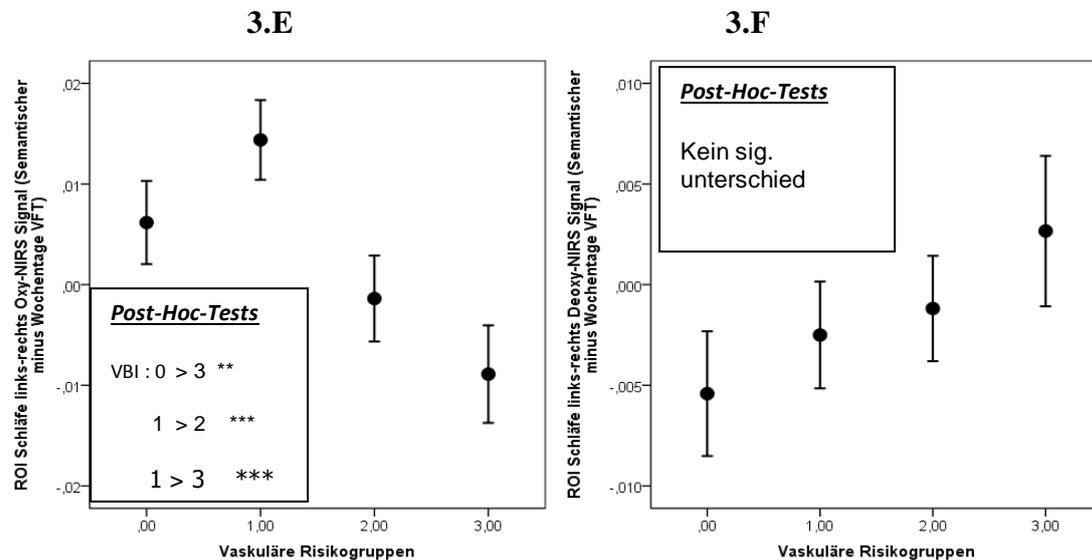
Tabelle 11: Univariate Varianzanalyse der VBI auf ROI-Schläfe P1-minus-P2 mit anderen Kovariaten

Tabelle 11 zeigt deutlich einen signifikanten Einfluss der VBI-Faktoren auf die ROI-Schläfe-Links-minus-Rechts. Sowohl während der phonologischen Phase LET-oxy und LETWEEK-oxy, als auch der semantischen Phase Cat-oxy und CATWEEK-oxy zeigen die F- und die P-Werte einen signifikanten Einfluss der VBI-Gruppen. Bei [deoxy-Hb] ist dies nicht der Fall.

Um diesen Gruppenunterschied zu sichern, benötigen wir wieder die Fehlerbalkendiagramme von den univariaten Varianzanalysen und den Post-Hoc-Tests.

Fehlerbalkendiagramme Gruppe 3: Effekt der VBI-Faktoren auf die ROI-Schläfe-Links-minus-Rechts





$p = 0.1(*)$, $p = 0.05*$, $p = 0.01**$ und $p = 0.001***$.

Die Diagramme zeigen bei LET-oxy einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen der Gruppe 0 und 3 mit einem hohen Signifikanzniveau. Bei CAT-oxy ist ein Gruppenunterschied 0>3 und 1 >3 zu sehen, mit keinem Unterschied zu Gruppe 2.

Der Gruppenunterschied zeigt sich am stärksten bei LETWEEK-oxy, er ist zwischen den Gruppen 0 und 2 bzw. 3, auch zwischen den Gruppen 1 und 2 bzw. 3 zu beobachten.

Auffällig bei LETWEEK-deoxy ist, dass sich die Mittelwerte bei der Gruppe 0 signifikant von den Gruppen 2 und 3 unterscheiden. Bei CATWEEK-deoxy findet man keinen signifikanten Gruppenunterschied.

Somit ist Hypothese 2.B bestätigt.

Der bisher analysierte Einfluss der vaskulären Risikofaktoren auf das fNIRS-Signal könnte auch durch Effekte der eingenommenen Medikamente zu erklären sein, wie etwa durch Antikoagulantien und die

Antiaggregationstherapie als auch durch Antihypertensiva und Antidiabetika. Deshalb wurde nun die Anzahl der AAA-Medikamente mit den gleichen Methoden analysiert (Abschnitt 2), mit denen auch die VBI-Gruppen (Abschnitt 1) analysiert wurden. Anschließend wurden die Effekte der VBI auf das fNIRS-Signal (Abschnitt 3) unter der Berücksichtigung der Medikamente als Kovariate untersucht, um herauszufinden, ob die Medikamente in Anwesenheit der vaskulären Risikofaktoren einen von VBI unabhängigen Einfluss auf das globale NIRS-Signal haben.

4.2 Einfluss der AAA-Medikamente auf das fNIRS-Signal

| Gr./Med. | AAA | | Antikoagulantien/ASS | | Antidiabetika | | Antihypertensiva | |
|----------------|------|-------|----------------------|-------|---------------|------|------------------|-------|
| Gruppe 0 | 561 | 52,9% | 0,0 | | 0,0 | | 0,0 | |
| Gruppe 1 | 303 | 29,0% | 40 | 7,6% | 7 | 2,2% | 256 | 84,4% |
| Gruppe 2 | 161 | 15,3% | 135 | 84,5% | 26 | 15,4 | 161 | 100% |
| Gruppe 3 | 20 | 2 % | 20 | 100% | 20 | 100% | 20 | 100% |
| Gesamte Anzahl | 1045 | | 195 | | 53 | | 437 | |

Tabelle 12: Häufigkeitstabelle der AAA-Medikamente

Tabelle 12 zeigt die Häufigkeit der eingenommenen Medikamentenklassen in den eingeteilten Medikamentengruppen. Gruppe 0 macht mehr als die Hälfte der Probanden mit ca. 53% aus, d.h. mehr als die Hälfte der Probanden nehmen keine Medikamente. Ein Drittel der Probanden (29%) nehmen maximal ein Medikament von den drei Medikamentengruppen ein. Die meisten unter ihnen (ca. 84%) sind unter einer antihypertensiven Therapie in Behandlung. 15% der Probanden nehmen zwei Medikamente von den drei Gruppen ein. Die Probanden in Gruppe 2 nehmen ein Antihypertensiva mit 100% und mit ca. 84% ein ASS ein. Die kleinste Gruppe ist Gruppe 3 mit nur 20 Probanden, also die 2%, die alle drei Medikamente einnehmen.

Daraus kann man erschließen, dass sich 437 Probanden unter antihypertensiver Therapie befinden, also ca. 42%, und ca. 20% unter

anthrombozytärer Therapie. Die wenigsten unter den Probanden nehmen Antidiabetika ein (ca. 4% aller Probanden).

| | Alter (Jahre) | Geschlecht (w/m) | Ausbildungsjahre (Jahre) | Mittelwert- korrekte- Letter (Wörter) | Mittelwert- korrekte-Cat (Wörter) | Mittelwert- Wochentage (Wörter) |
|--------------|------------------|---------------------|-----------------------------|--|---|---------------------------------------|
| Keine AAA | 63,4 ±6 | 0,49 ±0,5 | 14 ±2,7 | 6,2 ±2 | 9,9 ±2 | 9,5 ±1,5 |
| AAA | 67,3 ±6 | 0,54 ±0,5 | 13,4 ±2,8 | 6,0 ±2 | 9,5 ±2 | 9,6 ±1,5 |

Tabelle 13: Deskriptive Statistiken der AAA-Medikamentengruppen. Mittelwert ± Standardabweichung

In der Tabelle werden andere Faktoren bzw. Kovariaten angezeigt, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennen lassen. Es geht also um eine Gruppe, die AAA-Medikamente einnimmt, und eine andere Gruppe, die dies nicht tut. Die Probanden, die keine AAA-Medikamente einnehmen, sind durchschnittlich um ca. 4 Jahre jünger als diejenigen, die AAA-Medikamente einnehmen.

Im VFT und im Mittelwert der Anzahl der korrekt genannten Buchstaben, Kategorien und Wochentage findet man einen minimalen Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor. Diejenigen, die z.B. AAA-Medikamente einnehmen, haben durchschnittlich ca. ein Drittelwort bei der Buchstabenphase, und ein halbes Kategoriewort weniger genannt als diejenigen, die keine einnehmen. Anders verhält es sich bei den Wochentagen, bei denen in beiden Gruppen die gleiche Anzahl genannt wurde.

In beiden Gruppen sind etwa gleich viele männliche wie weibliche Probanden (0=weibliche Probanden, 1=männliche Probanden). Um das zu bestätigen, wurden Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Chi-Quadrat-Tests (Tabelle 14) zeigen auch keinen signifikanten Unterschied mit asymptotischer Signifikanz von 0,11 zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Geschlechterverteilung.

| Chi-Quadrat-Tests | Wert | df | Asymptotische Signifikanz |
|-------------------|------|----|---------------------------|
| Nach Pearson | 2,5 | 1 | 0,112 |

Tabelle 14: Chi-Quadrat-Tests bezüglich der Häufigkeit der Geschlechterverteilung in den beiden AAA-Medikamentengruppen, einmal mit AAA-Medikamenten, einmal ohne AAA-Medikamente

4.2.1 Die Verteilung der VBI-Gruppen zu den AAA-Medikamentengruppen:

Da sich die VBI-Gruppen mit der AAA-Medikamenteneinnahme überlappen, stellen wir Tabellen und Diagramme dar, um Beziehung und Überlappung zwischen beiden Gruppen zu betrachten.

| AAA/VBI | INDEX-Vaskuläres Risiko |
|-------------------------------|---------------------------|
| Anzahl AAA- Medikamente | $r=,64^{**}$ $P= < 0,001$ |

Tabelle 15: Korrelation der VBI-Gruppen mit den AAA-Medikamenten. r: Korrelation nach Spearman-Rho P: Signifikanz (2-seitig) $p = 0.1(*)$, $p = 0.05^*$, $p = 0.01^{**}$ und $p = 0.001^{***}$

Mit einem r von 0,64 und einem P-Wert von $<0,001$ stellt man einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der eingenommenen AAA-Medikamente und den vaskulären Risikofaktoren fest. Eine Korrelation von 0,64 bedeutet, dass ca. 41% der Varianz in AAA-Medikamente durch VBI aufgeklärt wird.

| AAA/VBI | Keine-AAA-Medikamente | | AAA-Medikamente | | Antikoagulantien/ASS | | Antidiabetika | | Antihypertensiva | |
|--------------|-----------------------|---------|-----------------|---------|----------------------|---------|---------------|---------|------------------|---------|
| | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent |
| VBI-Gruppe 0 | 245 | 91% | 21 | 7,8% | 16 | 6% | 0,0 | 0% | 10 | 3,7% |
| VBI-Gruppe 1 | 212 | 61,6% | 130 | 36,9% | 48 | 13,4% | 5,0 | 1,1% | 113 | 32,4% |
| VBI-Gruppe 2 | 82 | 32,2% | 177 | 67,8% | 59 | 23,4% | 13 | 5% | 157 | 61,7% |
| VBI-Gruppe 3 | 20 | 10,6% | 166 | 87,8% | 74 | 41,8% | 35 | 19,6% | 155 | 86,2% |

Tabelle 16: Häufigkeit der VBI-Gruppen im Verhältnis zu den AAA-Medikamenten

Die Probanden aus der VBI-Gruppe 0, die keine Risikofaktoren aufweisen, nehmen zu 91% keine AAA-Medikamente. Erstaunlicherweise nehmen aber ca. 8% von ihnen AAA-Medikamente zu sich, obwohl sie keine Risikofaktoren angegeben haben. In Gruppe 1 nehmen ca. 37% der Probanden AAA-Medikamente zu sich, vorwiegend ein Antihypertensivum. In Gruppe 2 steigt die Anzahl derjenigen, die AAA-Medikamente einnehmen, auf ca. 68%. In Gruppe 3 nehmen ca. 88% der Probanden AAA-Medikamente ein, wobei an erster Stelle Antihypertensiva und an zweiter Antikoagulantien eingenommen werden.

Abbildung 11 zeigt eine Darstellung des Zusammenhanges bzw. der Überlappung zwischen den vier VBI-Gruppen und den AAA-Medikamentengruppen.

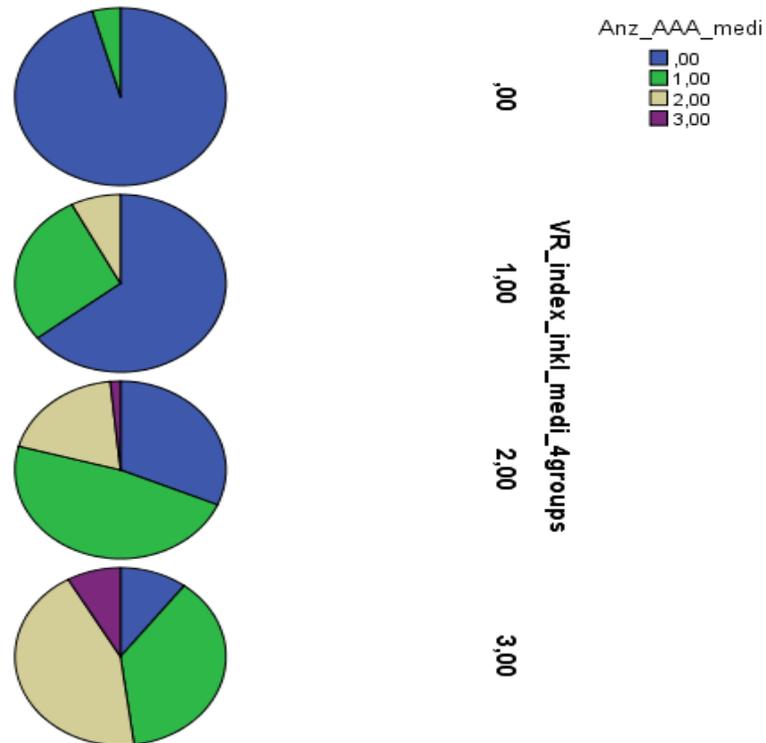


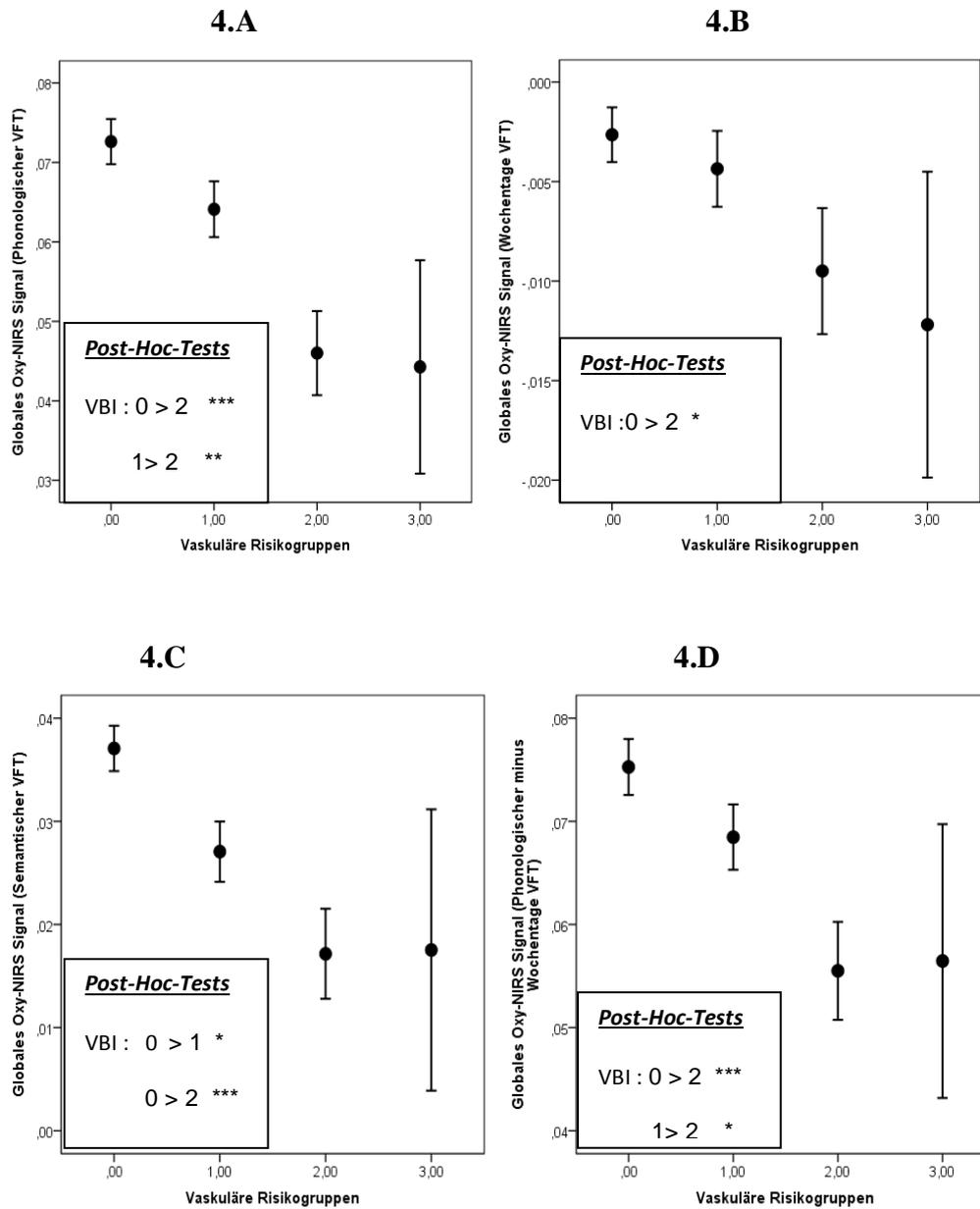
Abb. 11: Die Überlappung der VBI-Gruppen mit den Gruppen der AAA-Medikamente

| | F | Signifikanz |
|----------------------|------|-------------|
| GLOBAL-LET-oxy | 7,7 | < 0,001 |
| GLOBAL-WEEK-oxy | 2,0 | 0,1 |
| GLOBAL-CAT-oxy | 7,2 | < 0,001 |
| GLOBAL-LET-deoxy | 1,7 | 0,16 |
| GLOBAL-WEEK-deoxy | 0,1 | 0,95 |
| GLOBAL-CAT-deoxy | 1,5 | 0,19 |
| GLOBAL-LETWEEK-deoxy | 2,2 | 0,08 |
| GLOBAL-CATWEEK-deoxy | 1,7 | 0,15 |
| GLOBAL-LETWEEK-oxy | 4,79 | 0,003 |
| GLOBAL-CATWEEK-oxy | 3,8 | 0,01 |

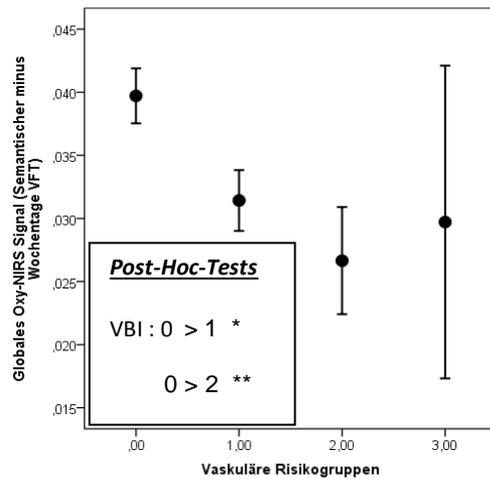
Tabelle 17: ANOVA der AAA-Gruppen auf das globale NIRS-Signal

In der Tabelle wird der Einfluss der AAA-Medikamenteneinnahme auf das globale fNIRS-Signal angezeigt. Man sieht, dass die F- und P-Werte einen positiven Zusammenhang zeigen. Dieser Effekt bleibt während fast allen NIRS VFT-Phasen mit unterschiedlichen F- bzw. P-Werten erhalten.

Fehlerbalkendiagramme Gruppe 4: Effekt der AAA-Medikamente auf das globale fNIRS-Signal:



4.E



$p = 0.1(*)$, $p = 0.05*$, $p = 0.01**$ und $p = 0.001***$.

Die Fehlerbalkendiagramme zeigen einen unterschiedlichen Einfluss der AAA-Medikamentengruppen auf das globale fNIRS-Signal. Dieser Gruppenunterschied sieht bei allen dargestellten Diagrammen ähnlich aus, sodass der Unterschied ausschließlich zwischen den Gruppen 0 und zwischen Gruppen 1 bzw. 2 zu sehen ist. Zusätzlich zu diesem Effekt ist ein weiterer Gruppenunterschied während der phonologischen Phasen, also während LET-oxy und LETWEEK-oxy, und zwar zwischen den Gruppen 1 und 2, zu erkennen. Es fällt auf, dass Gruppe 3 keinen Unterschied zu den anderen Gruppen zeigt.

| | F | Signifikanz p |
|------------------------------|-------|---------------|
| ROI-Schläfe-P1-LET-oxy | 15,12 | < 0,001 |
| ROI-Schläfe-P2-LET-oxy | 12 | < 0,001 |
| ROI-Schläfe-P1-WEEK-oxy | 2,6 | 0,046 |
| ROI-Schläfe-P2-WEEK-oxy | 4,9 | 0,003 |
| ROI-Schläfe-P1-CAT-oxy | 14,5 | < 0,001 |
| ROI-Schläfe-P2-CAT-oxy | 13,9 | < 0,001 |
| ROI-Schläfe-P1-LETWEEK-oxy | 12,2 | < 0,001 |
| ROI-Schläfe-P2-LETWEEK-oxy | 5,6 | < 0,001 |
| ROI-Schläfe-P1-CATWEEK-oxy | 9,8 | < 0,001 |
| ROI-Schläfe-P2-CATWEEK-oxy | 8,5 | < 0,001 |
| ROI-Schläfe-P1-LET-deoxy | 1,5 | 0,20 |
| ROI-Schläfe-P2-LET-deoxy | 1,15 | 0,32 |
| ROI-Schläfe-P1-WEEK-deoxy | 0,27 | 0,84 |
| ROI-Schläfe-P2-WEEK-deoxy | 1,06 | 0,36 |
| ROI-Schläfe-P1-CAT-deoxy | 1,02 | 0,38 |
| ROI-Schläfe-P2-CAT-deoxy | 0,58 | 0,62 |
| ROI-Schläfe-P1-LETWEEK-deoxy | 2,6 | 0,046 |
| ROI-Schläfe-P2-LETWEEK-deoxy | 0,4 | 0,7 |
| ROI-Schläfe-P1-CATWEEK-deoxy | 2,2 | 0,083 |
| ROI-Schläfe-P2-CATWEEK-deoxy | 1,79 | 0,14 |

Tabelle 18: ANOVA der AAA-Gruppen auf ROI-Schläfe-P1(links) und P2(rechts) fNIRS-Signal

In dieser Tabelle wird eine einfaktorielle ANOVA des AAA-Medikamenten-Einflusses auf die ROI-Schläfen-Region, sowohl rechts (P2) als auch links (P1) angezeigt.

Die AAA-Medikamente stehen im Zusammenhang mit den beiden Schläfenregionenhälften bzw. haben darauf einen Einfluss. Es scheint aber so, dass der Einfluss nur auf die Oxygenierungsphasen signifikant ist und auf deoxy nicht. Sowohl die rechte als auch die linke Hälfte sind von diesem Effekt betroffen.

| | F | Signifikanz p |
|---------------------------------------|------|---------------|
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-LET-oxy | 2,5 | 0,05 |
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-WEEK-oxy | 1,8 | 0,14 |
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-CAT-oxy | 0,9 | 0,42 |
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-LET-deoxy | 4,3 | 0,005 |
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-WEEK-deoxy | 1,2 | 0,30 |
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-CAT-deoxy | 0,41 | 0,74 |
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-LETWEEK-oxy | 1,4 | 0,23 |
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-CATWEEK-oxy | 0,65 | 0,58 |
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-LETWEEK-deoxy | 3,1 | 0,023 |
| ROI-Schläfe-P1-minus-P2-CATWEEK-deoxy | 0,31 | 0,81 |

Tabelle 19: ANOVA der AAA-Gruppen auf ROI-Schläfe-P1(links)-minus-P2(rechts) fNIRS-Signal

In dieser Tabelle wird ebenfalls eine einfaktorielle ANOVA der AAA-Medikamente auf die ROI-Schläfe-minus-rechts angezeigt.

Signifikant ist der Einfluss bei LET-oxy. Nicht signifikant ist der Einfluss bei WEEK-oxy, wie auch bei CAT-oxy. Bei den restlichen VFT-Phasen gibt es auch keinen signifikanten Einfluss wie bei WEEK-deoxy, CAT-deoxy, LETWEEK-oxy, CATWEEK-oxy und CATWEEK-deoxy, wobei es bei LET-deoxy signifikant ist und auch bei LETWEEK-deoxy. Daraus ergibt sich, dass die AAA-Medikamente einen signifikanten Einfluss nur während der phonologischen Phase haben.

Die Einnahme der AAA-Medikamente hat sowohl einen Einfluss auf das globale fNIRS-Signal als auch auf die fNIRS-Signaländerung in der ROI-Schläfenregion. Dieser Einfluss zeigte sich auch in einem Gruppenunterschied. Somit ist Hypothese 3.A bestätigt.

4.3 Einfluss des VBI auf das fNIRS-Signal unter dem Einfluss der AAA-Medikamente

| NIRS / Kovariate | LET-oxy | | CAT-oxy | | CAT-deoxy | | LETWEEK-oxy | | CATWEEK-oxy | |
|---------------------|---------|------|---------|-------|-----------|---------|-------------|------------|-------------|------|
| | F | p | F | p | F | p | F | p | F | P |
| Alter | 3,5 | 0,06 | 3,9 | 0,047 | 1,9 | 0,16 | 0,1 | 0,7 | < 0,001 | 0,99 |
| Geschlecht | 0,2 | 0,6 | 27 | 0,096 | 20 | < 0,001 | 7,2 | < 0,001 | 3,0 | 0,07 |
| VFT | 0,9 | 0,32 | 0,006 | 0,9 | 0,85 | 0,35 | ,005 | 0,94 | 0,9 | 0,3 |
| AAA-med. | 2,8 | 0,09 | 3,39 | 0,06 | 1,0 | 0,32 | 3,5 | 0,06 | 2,7 | 0,09 |
| VBI-Gruppen | 2,7 | 0,04 | 1,2 | 0,2 | 3,4 | 0,01 | 1,11 | 0,3 | 5,7 | 0,63 |

Tabelle 20: Univariate Varianzanalyse der VBI-Gruppen auf das globale fNIRS-Signal

Es wurde eine Varianzanalyse mit VBI als Zwischensubjektfaktor durchgeführt, welche AAA-Medikamente, Alter, Geschlecht und VFT als Kovariaten haben, um den Einfluss der VBI-Gruppen auf das globale NIRS-Signal unter den AAA-Medikamenten zu bestimmen. Sowohl bei LET-oxy zeigen die Medikamente eine statistische Tendenz eines Einflusses wie auch bei CAT-oxy. Bei CAT-deoxy haben die AAA-Medikamente keinen Zusammenhang mit dem NIRS-Signal.

Ein ähnliches Bild zeigt sich für LETWEEK-oxy, bei dem die AAA-Medikamente mit einer statistischen Tendenz einen Einfluss zeigen. Auch bei CATWEEK-oxy werden die NIRS-Signale von den AAA-Medikamenten beeinflusst.

Es konnte auch beobachtet werden, dass die VBI-Gruppen immer noch einen signifikanten Einfluss auf die meisten globalen NIRS-Signale haben, bei LET-oxy und CAT-deoxy, obwohl die AAA-Medikamente als Kovariaten miteinbezogen wurden. Dazu wird erneut die Varianzanalyse von den VBI-

Gruppen zum Vergleich benötigt, um zu untersuchen, ob sich der Effekt der VBI-Gruppen dabei verändert hat.

| Kovariate/NIR S | ROI-Schläfe-P1 -LET-oxy | | ROI-Schläfe-P2 -LET-oxy | | ROI-Schläfe-P1 -CAT-oxy | | ROI-Schläfe-P2 -CAT-oxy | |
|--------------------|----------------------------|---------|----------------------------|---------|----------------------------|---------|----------------------------|---------|
| | F | p | F | p | F | p | F | p |
| Alter | 21,2 | < 0,001 | 23,9 | < 0,001 | 34,5 | < 0,001 | 21,7 | < 0,001 |
| Geschlecht | 19,4 | < 0,001 | 16,5 | < 0,001 | 6,8 | 0,009 | 7,4 | 0,007 |
| VFT | 1,2 | 0,26 | 0,5 | 0,47 | 0,7 | 0,39 | 1,5 | 0,21 |
| AAA-medis | 4,9 | 0,026 | 5,6 | 0,018 | 7,2 | 0,007 | 14,7 | 0,0001 |
| VBI-Gruppen | 2,1 | 0,09 | 1,6 | 0,17 | 1,0 | 0,39 | 1,5 | 0,2 |

| ROI-Schläfe-P1- WEEK-oxy | | ROI-Schläfe-P2- WEEK-oxy | |
|-----------------------------|---------|-----------------------------|---------|
| F | p | F | p |
| 13 | < 0,001 | 7,9 | 0,005 |
| 7,5 | 0,006 | 16,4 | < 0,001 |
| 1,0 | 0,30 | 0,2 | 0,60 |
| 1,4 | 0,22 | 1,3 | 0,24 |
| 2,6 | 0,047 | 1,99 | 0,11 |

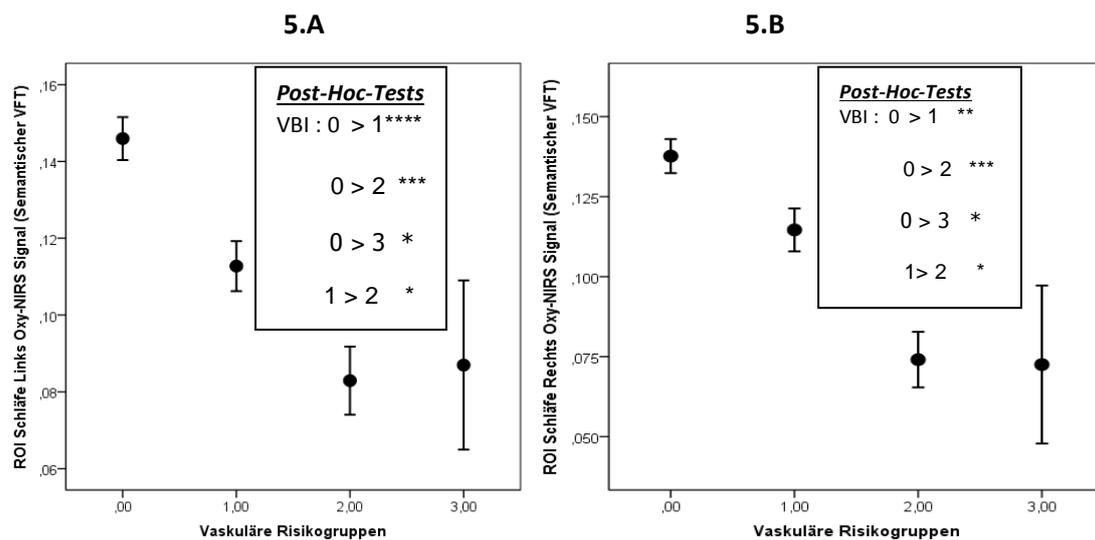
Tabelle 21: Univariate Varianzanalyse der VBI-Gruppen auf die ROI-Schläfe, sowohl links als auch rechts unter Einfluss der AAA-Medikamente

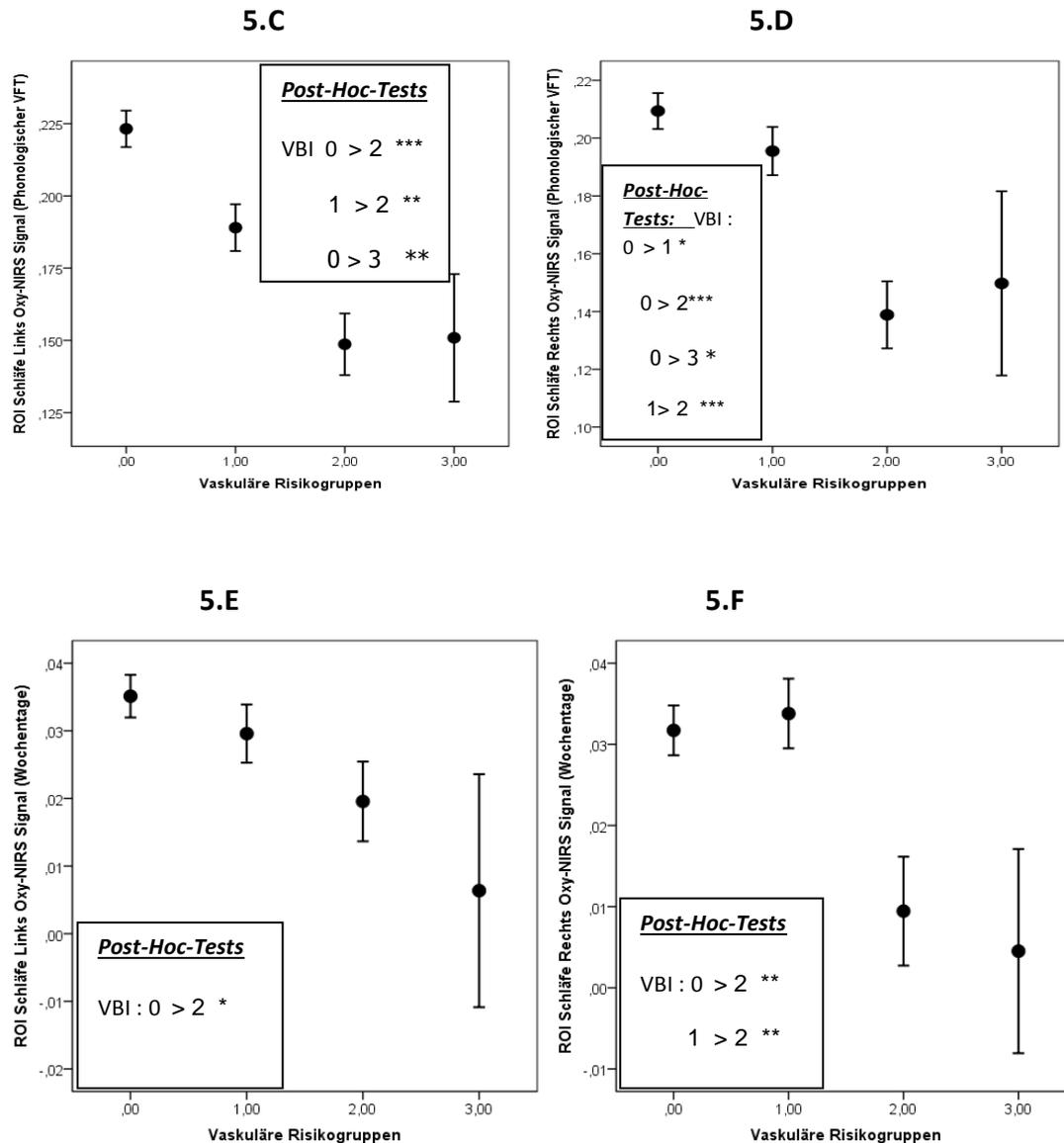
Eine Varianzanalyse wurde erneut durchgeführt, um den Einfluss der VBI-Gruppen auf die ROI-Schläfe, sowohl links als auch rechts unter den AAA-Medikamenten zu bestimmen. Dabei ist VBI als Zwischensubjektfaktor aufgeführt und die AAA-Medikamente, Alter, Geschlecht und VFT als Kovariaten. Bei LET-oxy, sowohl P1 als auch P2, steht ein ungefähr gleich stark signifikanter Einfluss, wobei die LET-oxy bei P1 und P2 sehr stark vom Alter und Geschlecht beeinflusst werden. Auf CAT-oxy haben die AAA-Medikamente einen signifikanten Einfluss links und rechts. Während der Wochentage haben die AAA-Medikamente keinen Einfluss.

4.3.1 Fehlerbalkendiagramme mit Post-Hoc-Tests

In den folgenden Abbildungen werden die Fehlerbalkendiagramme der Varianzanalyse des Einflusses der VBI-Gruppen auf die fNIRS-Aktivierung in der ROI-Schläfe nach der Aufnahme der AAA-Medikamente als Kovariate dargestellt. Dargestellt wurde auch der Gruppenunterschied zwischen den einzelnen VBI-Gruppen.

Fehlerbalkendiagramme Gruppe 5: Effekt der VBI-Gruppen auf die NIRS-Aktivierung in der ROI-Schläfe nach der Aufnahme der AAA-Medikamente als Kovariate





$p = 0.1(*)$, $p = 0.05*$, $p = 0.01**$ und $p = 0.001***$.

Zuletzt wird ein Vergleich zwischen dem Einfluss der VBI-Gruppen auf das globale fNIRS-Signal während der verschiedenen VFT-Phasen mit ihrem Einfluss unter der Berücksichtigung der AAA-Medikamente durchgeführt. Zwei univariate Varianzanalysen des VBI auf das globale fNIRS-Signal mit den Kovariaten Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahren und den genannten VFT-Wörtern wurden durchgeführt. Dabei wurden die AAA-Medikamente nur einmal als Kovariate mitaufgenommen. Hierbei wurde ein partielles Eta-Quadrat berechnet, um die Änderung der Effektstärke festzustellen und daraufhin den Einfluss der AAA-Medikamente auf den negativen Einfluss der VBI-Gruppen auf

das fNIRS-Signal zu betrachten. Anbei ist die Einteilung nach Cohen zu erwähnen (kleiner Effekt $\geq 0,01$, mittlerer Effekt $\geq 0,06$, großer Effekt $\geq 0,14$) (Leonhardt 1988).

| VFT-Aufgabe | Partielles Eta-Quadrat ohne Einfluss der AAA-Medikamente | Partielles Eta-Quadrat mit Einfluss der AAA-Medikamente |
|-------------|--|---|
| LET-oxy | 0,018(K) | 0,002(KE) |
| WEEK-oxy | 0,009(KE) | 0,001(KE) |
| CAT-oxy | 0,12(M) | 0,002(KE) |
| LETWEEK-oxy | 0,013(K) | 0,001(KE) |
| CATWEEK-oxy | 0,006(KE) | 0,001(KE) |

Tabelle 22: Vergleich der Effektstärke (partielles Eta-Quadrat) (kleiner Effekt $\geq 0,01$, mittlerer Effekt $\geq 0,06$, großer Effekt $\geq 0,14$) (KE: Kein Effekt, K: kleiner Effekt, M: mittlerer Effekt, G: großer Effekt)

Bei LET-oxy wurde ein kleiner Effekt mit einem Wert von 0,018 nach Cohen berechnet. Dieser Effekt wird aber unter Einfluss der AAA-Medikamente mit 0,002 viel kleiner. Der Effekt ist auch bei LETWEEK-oxy ähnlich. Während der semantischen Phase ist mit 0,12 ein mittlerer Effekt zu beobachten; dieser wird aber auch unter dem Einfluss der AAA-Medikamente viel niedriger. Während WEEK-oxy ist kein Effekt nach der Einteilung nach Cohen zu finden.

Da der Effekt der VBI-Gruppen durch die AAA-Medikamente kleiner wird, kann die Hypothese 3.B bestätigt werden.

5. Interpretation und Diskussion

Die neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere die Alzheimer-Erkrankung, gehen mit verschiedenen pathologischen Veränderungen einher. Dieser Prozess berührt nicht nur die zelluläre und molekulare Ebene, sondern auch die vaskuläre bzw. die mikroangiopathische Ebene (Supprian et al. 2003). Daher ist ein vaskulär prädiktiver Wert für die Entwicklung der dementiellen neurodegenerativen Erkrankung in der AD-Früherkennung bzw. -Diagnostik von großer Bedeutung.

In der TREND-Studie wurden ca. 1 102 Probanden untersucht, die noch keine Demenz entwickelt haben. Von ihnen wurden 1 052 in der Analyse eingeschlossen, mit dem Ziel, die Hirndegeneration bzw. Aktivitätsminderung früh zu diagnostizieren. Ziel der TREND-Studie ist es, diejenigen Risikofaktoren der Alzheimer- und Parkinson-Krankheit zu identifizieren, die zu einer Früherkennung dieser neurodegenerativen Erkrankung bei Patienten führen, die noch keine Symptomatik zeigen.

Mit der funktionellen Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) untersuchten wir die kortikalen hämodynamischen Reaktionen, welche durch die Bearbeitung einer phonologischen und semantischen VFT im Rahmen des VFT zustande kommen. Die Hirnaktivierung ist nicht nur durch VFT bedingt, sondern auch durch generelle Aktivierungseffekte, z.B. durch die Untersuchungssituation und Hirnaktivitäten, die vom Sprechen produziert werden. Deswegen wurde zur Kontrolle das Wochentage-Rezitieren neben der phonologischen und semantischen VFT beigefügt.

In vielen Studien wurde ein negativer Einfluss des Alters auf die fNIRS bzw. fMRI-Aktivierung analysiert wie bspw. bei Heinzl et al. 2012 und bei Meinzer et al. 2009. Es stellt sich aber die Frage, wie die Konsequenzen und die Vorteile dieser Erkenntnisse und die dadurch gewonnenen diagnostischen und therapeutischen Vorteile ins praktische und klinische Leben umzusetzen sind, um AD früh erkennen und therapieren zu können. Die Alterung der Menschen kann zwar nicht verhindert werden, wohl aber Assoziationen des Alterns, wie die vaskulären Risikofaktoren. Die vaskulären Risikofaktoren sind die wichtigsten und häufigsten Risikofaktoren und Begleiterkrankungen im Alter, und ihr gemeinsames Auftreten in Verbindung mit AD ist häufig. Epidemiologische Studien haben ergeben, dass vaskuläre Risikofaktoren mit kognitiver Beeinträchtigung verbunden sind, vor allem mit AD. Ihr Vorhandensein begünstigt und verstärkt die Symptome der AD (Breteler 1999). Die am häufigsten auftretende unter den vaskulären Risikofaktoren ist die Arterielle Hypertonie (bei 45% aller Probanden der TREND-Studie besteht eine

arterielle Hypertonie; siehe Tabelle 1). Bekannt ist, dass Patienten mit vaskulären und neurodegenerativen Demenzerkrankungen häufig eine seit mehreren Jahren bestehende Hypertonie aufweisen (Schrader 2009). Diese Veränderungen ereignen sich nicht nur auf langsamer zellulärer und neuropathologischer Ebene, sondern eine arterielle Hypertonie kann auch direkt durch vaskuläre Schädigungen zu einer kognitiven Funktionseinschränkung führen (Lüders et al. 2012).

Der arteriellen Hypertonie folgt die Hypercholesterinämie mit einer Häufigkeit von 41% unter den Probanden der TREND-Studie. Zahlreiche Studien belegen, dass Cholesterin bei AD eine große Rolle spielt und eine Korrelation zwischen ihnen besteht (Breteler 1999; Zenker et al. 1986).

Aus diesen Gründen und Erkenntnissen hat unsere Studie bzw. diese Dissertation die Ziele, den Einfluss des VBI und die dagegen eingenommenen Medikamente auf die Aktivierung der fNIRS zu untersuchen und fNIRS als Früherkennungsmethode für die Entwicklung der AD anhand der vorhandenen vaskulären Risikofaktoren zu entwickeln.

5.1 Effekt des VBI

Die untersuchten Probanden wurden in vier Gruppen unterteilt: Gruppe 0 ohne VBI, Gruppe 1 mit einem Risikofaktor, Gruppe 2 mit zwei Risikofaktoren und Gruppe 3 mit mehr als zwei VBI-Faktoren.

Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss der vaskulären Last auf das globale fNIRS-Signal, auch unter dem Einfluss mehrerer Kovariaten, z.B. beim Alter, VFT-Performance und den Ausbildungsjahren. Der Einfluss des Alters auf das fNIRS-Signal bestätigt viele Studien und Ergebnisse der funktionellen Bildgebungen, die eine altersbedingte physiologische und anatomische Veränderung des menschlichen Gehirns gezeigt haben (Cabeza 2001; Raz 2000). Die Ausbildungsjahre können logischerweise auf zwei verschiedenen

Ebenen den Einfluss bewirken. Die kardiovaskuläre Ebene steht mit den Ausbildungsjahren im Zusammenhang. Auf der einen Seite ist der Zusammenhang durch den Lebensstil und die Ernährung zu erklären, auf der anderen Seite können die Ausbildungsjahre auch Einfluss durch Gehirntraining und Verstärkung des Gedächtnisses ausüben erklärt werden.

Daraufhin betrachten wir die die Korrelation in Tabelle 4 und die Multiple Regression in Tabellen 5, 6 und 7. Beide statistischen Verfahren ergeben einen signifikanten Zusammenhang zwischen den VBI-Gruppen und dem globalen fNIRS-Signal.

Damit ist die Hypothese 1.A bestätigt, nämlich dass Probanden mit VBI im Vergleich zu Probanden ohne VBI eine niedrigere globale Hirndurchblutung bzw. eine schlechtere Hirnoxygenierung und damit ein vermindertes globales fNIRS-Signal zeigen. Diese Verminderung der Hirnoxygenierung ist bei der Durchführung des VFT bei der phonologischen Aufgabe ausgeprägter als bei der semantischen, da für die phonologische Aufgabe am meisten Hirnleistung benötigt wird.

Die Ergebnisse stimmen mit vielen Studien und physiologischen Theorien überein, die einen negativen Einfluss der vaskulären Risikofaktoren auf die kognitive Leistung aufgezeigt hatten (Breteler 1999; Lüders et al. 2011; Schrader 2009).

Die Varianzanalyse in Tabelle 8, die Korrelation in Tabelle 4 und die Multiple Regression zeigen keinen Zusammenhang zwischen der kortikalen Aktivierung des fNIRS-Signals und der Anzahl der richtig genannten Wörter bei VFT-Performance. Diese Ergebnisse stimmen mit Heinzl et al. 2012 und Herrmann 2005 überein. Erstaunlicherweise zeigt das Geschlecht im Gegensatz zu früheren Studien wie Herrmann et al. 2005 eine deutliche signifikante Korrelation mit dem globalen fNIRS-Signal sowohl während der Wochentage als auch der semantischen Phase. Dies könnte an der Beobachtung liegen,

dass sich weibliche Probanden mehr Mühe bei der Wortfindung gegeben haben. Im Einklang mit anderen Studien (Heinzel et al. 2013; Herrmann et al. 2005; Meinzer et al. 2009) zeigt das Alter einen Einfluss auf das fNIRS-Signal sowohl während der phonologischen als auch semantischen Aufgabe, als auch während der Wochentage-Aufgabe. Die Alterung verringert also die neurovaskuläre Kopplung und Hirnaktivität sogar während der einfachsten Aufgabe (Wochentage rezitieren). Diese Bedeutung weist daraufhin, wie stark die Hemmung der Hirnaktivität durch Alterung ist.

Während der phonologischen Aufgabe LET-oxy (Fehlerbalkendiagramme Gruppe 1.A) stellt man einen signifikanten Unterschied zwischen VBI-Gruppen mit einem sichtbaren Abstieg der Mittelwerte der fNIRS-Signale fest. Dieser Effekt ist auch während der semantischen Phase CAT-oxy (Fehlerbalkendiagramme Gruppe 1. C) zu beobachten.

Es kann bestätigt werden, dass je größer der VBI ist, desto niedriger das globale fNIRS-Signal ausfällt. Somit ist Hypothese 1.B bestätigt.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass mit steigenden vaskulären Risikofaktoren der einzelnen Gruppen die globale fNIRS-Aktivierung weniger stark ist und damit auch die hämodynamische Antwort und die kortikale Hirnaktivierung.

Es kann auch beobachtet werden, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Einfluss der VBI auf Gruppe 2 und 3 gibt. Dies könnte bedeuten, dass zwei vaskuläre Risikofaktoren ausreichend sind, um die hämodynamische Antwort zu vermindern.

Auf der anderen Seite haben diejenigen, die einen einzigen vaskulären Risikofaktor aufweisen, keinen Unterschied zu denjenigen, die gar keinen haben. Dies könnte auch bedeuten, dass ein einziger vaskulärer Risikofaktor nicht ausreichend ist um die Hirnaktivierung zu verringern.

Eine höhere Aktivierung in der linken als in der rechten Hemisphäre, also ein Linkslateralisationseffekt (HAROLD-Modell), wurde in vielen Studien (Fallgatter et al. 1997; Heinzl et al. 2012; Herrmann et al. 2005; Herrmann et al. 2006; Meinzer et al. 2009; Schecklmann et al. 2008;) festgestellt. Um diesen Effekt anhand unserer vorliegenden Ergebnisse zu analysieren, untersuchen wir als ROI die Schläfenregion rechts und links und analysieren den Einfluss der vaskulären Risikofaktoren darauf und klären, ob sich diese Linkslateralisierung darunter beeinflussen lässt bzw. abgeschwächt wird.

Aus Tabelle 9 kann der Unterschied zwischen den beiden Seiten unter dem Einfluss der VBI-Gruppen beobachtet werden. Die VBI-Gruppen haben einen signifikanten Einfluss nur während der [oxy-Hb]. Somit konnte die Hypothese 2.A nur teilweise bestätigt werden: Der VBI zeigt also nur während der Oxygenierungsphase einen Effekt.

Diese Signaländerung der fNIRS an der ROI-Schläfenregion (Tabellen 10 und 11) variiert in den verschiedenen VBI-Gruppen, wie in der Darstellung der Fehlerbalkendiagramme der Gruppe 2 A–D und Post-Hoc-Tests zu sehen ist. Das absteigende Muster der Mittelwerte ist klar angezeigt. Dieser Gruppenunterschied (durch Post-Hoc-Tests) ist sowohl links als auch rechts und sowohl während der phonologischen als auch der semantischen Aufgabe des VFT zu sehen. Daraus ist zu erschließen, dass die VBI den Linkslateralisierungseffekt abschwächen.

Damit ist Hypothese 2.B bestätigt.

Der Effekt (VBI-Einfluss) ist also nicht nur mit Bezug auf die globale fNIRS-Aktivierung, sondern auch die Schläfenregion erkennbar. Zu den Funktionsbereichen der Schläfenregion gehören der auditorische Cortex (Hörzentrum), das Wernicke-Sprachzentrum, das sog. visuelle Arbeitsgedächtnis und das Zentrum der Erkennung von komplexen

nichträumlichen auditorischen und visuellen Reizen, insbesondere die Gesichtserkennung.

Die ROI-Schläfenregion nimmt also an Signaländerung mit zunehmenden VBI ab. Wenn die Leistung der Temporallappen (Schläfenregion) eingeschränkt ist (z.B. durch VBI), sind die anderen Funktionen der Schläfenregion möglicherweise auch eingeschränkt, wie z.B. die Bestimmung der Hörrichtung, das Wernicke-Sprachzentrum (sensorisches Sprachzentrum) und das Arbeitsgedächtnis. Bei einer Schwächung des Arbeitsgedächtnisses (visuelles Gedächtnis und Kurzzeitgedächtnis) handelt es sich um ein Hauptsymptom der AD, sie liegt aus diesem Grund im Zentrum unseres Interesses. Daraufhin empfehlen wir für weitere Analysen einen direkten Zusammenhang zwischen dem Arbeitsgedächtnis (als Leistung der Schläfenregion) und dem fNIRS-Signal zu untersuchen

Aus diesen Beobachtungen kann Folgendes erschlossen werden: Je mehr vaskuläre Risikofaktoren die Gruppe hat, desto weniger beträgt die Mittelwertdifferenz der beiden Seiten der Schläfenregion. Das heißt also: weniger Aktivierung der fNIRS-Signale an der ROI-Schläfenregion rechts. Somit ist die Fähigkeit der rechten Hirnareale zu kompensieren durch die VBI vermindert.

Cabeza hat in seiner Arbeit (Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults: The HAROLD Model) eine altersbedingte Asymmetrie und eine Kompensation der rechten Hirnhälfte aufgrund der Reduktion der kognitiven Leistung der linken Hirnhälfte festgestellt (Cabeza 2002). Andere Einflussfaktoren wurden jedoch nicht berücksichtigt.

Da keine den Einfluss der VBI auf das HAROLD-Modell untersuchenden Studien gefunden wurden, liegen uns keine Vergleichsergebnisse vor, um unsere Ergebnisse zu sichern bzw. zu widerlegen. Außerdem wurde bei fast

allen Studien das HAROLD-Modell hauptsächlich an dem PFC (präfrontale cortex) untersucht.

Die Wirkung der vaskulären Risikofaktoren liegt nicht nur darin, dass die hämodynamische Antwort und damit die kognitive Leistung verringert wird, sondern auch darin, dass sie die kompensatorische Entwicklung der rechten Hirnhälfte (HAROLD-Modell) verhindert, da die Fähigkeit der rechten Hirnareale zu kompensieren durch die VBI geringer ist.

Nun haben wir den Einfluss der VBI-Gruppen auf das fNIRS-Signal betrachtet, im Weiteren ist zu diskutieren, ob der Effekt tatsächlich durch die VBI zustande gekommen ist oder durch die wegen VBI eingenommenen Medikamente, die wir nicht mit den anderen Kovariaten aufgenommen haben, da die VBI und die Medikamente sich sehr stark überlappen. Deshalb wurde der Einfluss der VBI-Gruppen nochmals analysiert, aber unter Berücksichtigung der Medikamente in der Kovariatenliste. Dadurch versuchen wir herauszufinden, ob die Medikamente überhaupt einen Einfluss auf die fNIRS-Aktivierung haben und ob der Einfluss der VBI-Gruppen unter den Medikamenten konstant bleibt oder sich unter der medikamentösen Therapie ändert bzw. normalisiert.

5.2 Effekt der AAA-Medikamente

In der Häufigkeitstabelle 12 kann festgestellt werden, dass ungefähr die Hälfte der Probanden keine AAA-Medikamente, ein Drittel unter ihnen mindestens eines, 15% mindestens zwei, 2% (also 21 Personen) alle drei Medikamentengruppen einnehmen.

Während der Datenbearbeitung und Analyse ist eine starke Überlappung der VBI-Faktoren und der AAA-Medikamente aufgefallen (Tabelle 16). Die AAA-Medikamente stehen in deutlich linearem Zusammenhang zu der Anzahl der vaskulären Risikofaktoren. Die Häufigkeitstabelle in Tabelle 12 und der Abbildung 12 zeigen eine sichtbar detaillierte und genaue Überlappung der VBI-

Gruppen und AAA-Medikamente. In der Tabelle ist deutlich erkennbar, dass die die AAA-Medikamenten-Einnahme der Probanden umso höher ist, je höher die Anzahl ihrer VBI-Faktoren ist.

Einen signifikanten Einfluss (Tabelle 17) der AAA-Medikamente auf die globale fNIRS-Aktivierung mit unterschiedlich signifikantem Einfluss während der phonologischen und semantischen Phase wird aufgezeigt.

Die ANOVAs und das absteigende Muster der Fehlerbalkendiagramme weisen auf einen negativen Einfluss der Medikamente auf das fNIRS-Signal hin. Aufgrund der Überlappung der AAA-Medikamente mit den VBI-Gruppen ist es unklar, ob die Quelle dieses negativen Einflusses tatsächlich die AAA-Medikamente sind oder ob der Einfluss der VBI dominierend ist. Diese negative Wirkung der AAA-Medikamente auf das fNIRS-Signal könnte natürlich auch auf die physiologische bzw. pharmakologische Wirkungsweise zurückzuführen sein, denn z.B. Acetylsalicylsäure ASS hemmt die Cyclooxygenase und damit auch die neurovaskuläre Kopplung (Bruhn et al. 2001). Der negative Einfluss kann natürlich auch daran liegen, dass die Patienten in der TREND-Studie, die AAA-Medikamenten einnehmen, um ca. 4 Jahren älter sind.

Der akute Effekt der Indomethacin (nichtselektiver Inhibitor der Cyclooxygenase (cox 1) und (cox2)) auf die zerebrale Durchblutung führt zu einer Reduktion des BOLD-Kontrasts des fMRI-Signals um 34%.

Dahingegen könnte eine Langzeitwirkung der ASS einen positiven Einfluss auf die Hirndurchblutung und damit auf das fNIRS-Signal haben. Dies ist mit dem inflammatorischen kardiovaskulär protektiven und antithrombozytären Effekt zu erklären. Es wurde auch in vielen Studien nachgewiesen, dass ASS einen guten Einfluss auf die Hirnleistungsstörung hat (Kern et al. 2012).

Andere Studien haben auch einen guten Einfluss der Antihypertensiva auf die Hirndurchblutung nachgewiesen. (Duron et al. 2009; Fogari et al. 2002; Haag et al. 2009).

Auch wenn Diabetes mellitus ein eindeutiger Risikofaktor für vaskulär bedingte Demenz darstellt, gibt es bislang keine zuverlässigen Interventionsstudien, die den Effekt einer medikamentös antidiabetischen Therapie zur Demenzprävention belegen können. Ein positiver Einfluss ist aber theoretisch durch ein gut eingestelltes Krankheitsbild und die dadurch verminderten pathologischen Veränderungsprozesse der Gefäße zu erklären.

Wir können also Hypothese 3.A (die Einnahme der AAA-Medikamente haben sowohl einen Einfluss auf das globale fNIRS-Signal als auch auf die fNIRS-Signaländerung in der ROI-Schläfenregion) bestätigen, aber eine deutliche Erklärung des negativen Effekts der AAA-Medikamente, sowohl auf das globale fNIRS-Signal als auch auf die ROI-Schläfenregion, ist nicht genau zu evaluieren.

5.3 Änderung des Effekts des VBI unter dem Effekt der AAA-Medikamente

Im Zentrum unseres Interesses steht die Betrachtung, wie sich der Einfluss der VBI-Gruppen nach der Aufnahme der AAA-Medikamente als Kovariate verändert. Nach Hinzufügung der AAA-Medikamente zur Kovariatenliste wurde eine univariate Varianzanalyse auf das globale fNIRS-Signal durchgeführt. Zuletzt führten wir einen Vergleich zwischen dem Einfluss der VBI-Gruppen auf das globale fNIRS-Signal während der verschiedenen VFT-Phasen und dem der VBI-Gruppen unter dem Einfluss der AAA-Medikamente als Kovariaten durch. Zwei univariate Varianzanalysen der VBI-Gruppen auf das globale fNIRS-Signal mit den Kovariaten Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahre und den genannten VFT-Wörtern wurden durchgeführt. Dabei wurden die AAA-Medikamente nur einmal als Kovariate aufgenommen. Es wurde daraus das partielle Eta-Quadrat berechnet (Tabelle 22), um die Änderung der Effektstärke

festzustellen, und um daraufhin den Einfluss der AAA-Medikamente auf den negativen Einfluss der VBI-Gruppen auf das fNIRS-Signal zu untersuchen.

Die Eta-Quadrat-Werte zeigen klar niedrigere Werte unter dem Einfluss der AAA-Medikamente, sowohl während der phonologischen als auch der semantischen Phase des VFT. Die Veränderung liegt darin, dass sich dieser Effekt unter Einbezug der Effekte der VBI-Gruppen von einem mittleren bzw. kleinen Effekt in einen schwächeren bis zu keinem Effekt verwandelt. Das heißt also, dass durch den Einbezug der AAA-Medikamente die negative Beeinflussung der VBI minimiert wird. Damit ist Hypothese 3.B bestätigt.

Das heißt also, dass die AAA-Medikamente selbst einen negativen Einfluss auf das fNIRS-Signal gezeigt haben, dessen Varianzaufklärung am fNIRS-Signal sich in Teilen mit denen der VBI deckt, und sich der negative Einfluss der VBI-Gruppen bei Aufnahme der AAA-Medikamente als Kovariate verringert hat. Dies ist sowohl während der phonologischen als auch der semantischen Phase zu beobachten. Diese Hinweise stimmen mit den Beobachtungen von Martin J. Herrmann 2008 nicht überein, die von einem Hinweis auf Verringerung der Antihypertensiva der hämodynamischen Antwort berichtet haben. Sie stimmen aber dennoch mit den Beobachtungsstudien überein, die einen positiven Einfluss der AAA-Medikamente auf die kognitive Leistung bewiesen haben, wie z.B. die Honolulu Asia Aging Study (HAAS), die PROGRESS-Studie (Duron et al. 2009; Fogari et al. 2002; Forette et al. 1998; ; Haag et al. 2009; Murray et al. 2002; Peila et al. 2006; Peters et al. 2008; Tzourio et al. 2003; Wang et al. 2012).

Diese Beobachtungen könnten einen Teil der „Neutralisierung“ des negativen Einflusses der VBI-Faktoren auf die Schläfen-links-Lateralisierung der NIRS-Aktivierung erklären.

Diese Studien untersuchten einzelne Medikamentengruppen. Die Frage aber, ob bestimmte Antihypertensiva effektiver als andere Gruppen sind, ist noch

nicht ausreichend belegt. Deshalb könnten in weiteren Analysen einzelne Wirkstoffklassen der AAA-Medikamentengruppen untersucht werden. Diese sollten getrennt voneinander untersucht werden, um den Unterschied der Wirksamkeit in Bezug auf die Prognose der AD zu betrachten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass je mehr vaskuläre Risikofaktoren die Probanden aufweisen, desto geringer ihre kortikale Hirnaktivität ist bzw. die hämodynamische Antwort und damit auch das fNIRS-Signal. Dieser Effekt trifft sowohl auf das globale NIRS-Signal als auch die ROI-Schläfenregion zu. Des Weiteren haben wir eine Teil-Neutralisierung dieses Effekts durch die AAA-Medikamente nachgewiesen. Es ist nicht ganz einfach, diesen positiven Effekt der AAA-Medikamente genauer zu untersuchen, da die Probanden meist nicht ohne Grund damit therapiert werden, d.h. die Medikamenteneinnahme ist konfundiert mit dem VBI. Deshalb kann nur das Aufheben des negativen Einflusses und nicht der positive Einfluss selbst untersucht werden. Es fehlt außerdem eine Kontrollgruppe, die langfristig AAA-Medikamente einnimmt ohne vaskuläre Risikofaktoren zu haben. Außerdem die Probanden, die keine AAA-Medikamente einnehmen, sind durchschnittlich um ca. 4 Jahre jünger als diejenigen, die AAA-Medikamente einnehmen. Dies konnte natürlich auch eine Rolle für den negativen Einfluss der fNIRS-Signal unter der AAA-Medikamenten.

Bei den Ergebnissen können auch andere Faktoren bzw. physiologische Einflüsse eine Rolle spielen, wie bspw. die Kopfmorphologie der einzelnen Probanden in Bezug z.B. auf den Kopfgrößenunterschied und die Haardichte bzw. Haarlosigkeit zwischen den männlichen und den weiblichen Probanden. Für weitere Untersuchungen und Analysen empfehlen wir die Kopfmorphologie zu berücksichtigen. Zu den physiologischen Faktoren gehört auch die vaskuläre Morphologie der einzelnen Probanden, die das fNIRS-Signal beeinflussen kann (Takahashi et al. 2011).

Andere Verhaltens- bzw. psychische Prozesse können das fNIRS-Signal beeinflussen, wie etwa Artikulationsbewegung beim Aussprechen der Wörter bzw. Husten, Räuspern, verstärkt laute Aussprache und Kopfbewegung. Solche auffällige Bewegungen wurden während der Untersuchung notiert, wurden aber in die Analyse nicht mit aufgenommen.

Eine weitere Möglichkeit von externen Einflussgrößen könnte die übertriebene Aufmerksamkeit sein. Diese erhöhte Aufmerksamkeit ist besonders bei Probanden, die eine positive Familienanamnese haben, zu beobachten (Heinzel 2012), und bei denjenigen mit neu aufgetretener Einschränkung der kognitiven Leistung, die gegebenenfalls mit der hohen Aufmerksamkeit das Gegenteil beweisen möchten und damit ein erhöhtes fNIRS-Signal verursachen können. Die Aufregung spielt bei manchen Probanden auch eine große Rolle. Diese Aufregung beeinflusst physiologisch die Hirnaktivität, was dadurch geschieht, dass das zentrale Nervensystem auf Stress und Aufregung reagiert, zunächst mit erhöhter Aktivität in bestimmten Hirnregionen und Bereichen des autonomen Nervensystems. Stress, Aufregung und andere Emotionen bewirken via Mandelkern und Hypothalamus eine vermehrte Ausschüttung von Stresshormonen aus der Nebenniere, danach kommt es zu einer Aktivierung des Sympathikus, die mit einer vermehrten Bildung von Adrenalin und Noradrenalin einhergeht. Daraus resultieren eine Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz, sowie eine Verengung der Blutgefäße.

Für den Gegeneffekt, also eine niedrige fNIRS-Aktivierung, könnten andere Faktoren eine Rolle spielen, wie etwa Müdigkeit und verringertes Interesse mancher Probanden. Die Position der Probanden in den acht Versuchen der TREND-Studie hat eine kleine positive Korrelation ($r \sim 0,1$) mit der phonologischen und semantischen Wortflüssigkeits-Leistung gezeigt (Heinzel 2012). Das heißt also die späteren Positionen in der Reihenfolge, v.a. die nach anstrengenden Untersuchungen (wie Kraftübungen und Gleichgewichtsuntersuchungen), gehen mit niedrigerer NIRS-Aktivierung einher.

Nicht nur die Position der Probanden könnte eine Rolle spielen, sondern auch die Lage der NIRS-Untersuchungszimmer. Im zweiten und dritten Untersuchungszeitraum wurden die Untersuchungszimmer aus technischen Gründen einen Stock tiefer genutzt als es in den anderen sieben Stationen der TREND-Studie der Fall war. Infolgedessen kamen manche ältere Probanden nach ca. 5 Minuten Treppensteigen und Suche nach den Räumen erschöpft an. Infolgedessen wird für weitere Analysen und Untersuchungen empfohlen, die Position der Probanden in der Analyse zu berücksichtigen. Depression und eine niedergeschlagene Stimmung können auch eine Rolle bei verringerter fNIRS-Aktivierung spielen, vor allem da wir eine hohe Anzahl an depressiven Probanden im Rahmen der TREND-Studie haben. Dies empfehlen wir auch zu untersuchen und zu berücksichtigen.

Es wurde versucht, die wichtigsten vaskulären Risikofaktoren zu umfassen. Es gibt jedoch andere Nebenfaktoren, die eine Rolle spielen können. Diese Faktoren können entweder zu vaskulärer Belastung führen oder auch direkt die fNIRS Aktivierung beeinflussen. Diese Faktoren wurden in der Analyse nicht eingeschlossen, wie etwa der Lebensstil und die Ernährung der Probanden. Man könnte aber dagegen argumentieren, indem man behauptet, dass die Faktoren, die wir erhoben haben, wie Hypertonie und Adipositas, Folgen des Lebensstils und der Ernährung sind. Daraufhin wäre es nicht notwendig, diese Faktoren in der Analyse zu berücksichtigen.

Der Tabakkonsum könnte die Hirnaktivität nicht nur vaskulär negativ beeinflussen und damit das AD-Risiko erhöhen, sondern auch durch viele weitere Inhaltsstoffe, z.B. Neurotoxine, die der Tabak enthält. Damit könnte die Hirnaktivität durch oxidativen Stress beeinflusst werden (Barnes, Yaffe 2011).

Aufgrund des Mangels an Vergleichsstudien, die den Einfluss der vaskulären Risikofaktoren bzw. der Medikamente auf das fNIRS-Signal untersucht haben, haben wir uns auf die physiologischen Theorien bzw. auf die pathologischen

Hypothesen und die Beobachtungsstudien gestützt. Daraufhin wird für weitere Analysen und Untersuchungen empfohlen, dieses Thema genauer zu analysieren, da unsere Ergebnisse zeigen, dass die vaskulären Risikofaktoren ein wichtiger Prädiktor für die kortikale Aktivierung bzw. für die dementielle Entwicklung anhand des fNIRS-Signals sein können und die AAA-Medikamente als Präventivmethoden im Alter eingesetzt werden können, bevor sich pathologische Hirnveränderungen der AD entwickelt haben und bevor die ersten Symptome auftreten.

6. Abstract / Zusammenfassung

6.1 Abstract

This study is one of the few research projects to date which have dealt with both the influence of vascular risk factors on the fNIRS signal, as well as the influence of antihypertensives, anticoagulants and antidiabetics on the fNIRS signal. Furthermore, in no other study a higher number of subjects have been examined using fNIRS.

6.1.1 Background

The processes at work in neurodegenerative diseases such as AD (Alzheimer's disease) are found not only on the cellular and molecular levels, but also on the vascular. Therefore, a vascular predictive value for the development of neurodegenerative diseases is extremely important for the early detection and the diagnosis of AD. In using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS), we analyzed the cortical hemodynamic response during the execution of a phonological and semantic verbal fluency test.

6.1.2 Goal

The goal of the TREND study (Tübinger evaluation of Risk factors for Early detection of Neuro Degeneration) is to identify risk factors of Alzheimer's and Parkinson's disease. Identifying these risk factors can lead to the early detection of these neurodegenerative diseases in patients without symptoms.

The objective of this study is to investigate the influence of the vascular risk factors, i.e. the VBI and the medications taken against it, on the hemodynamic response, as well as on the activation of the fNIRS. Additionally, fNIRS shall be developed as an early detection method for AD by way of the existing VBI.

The main hypothesis the VBI of the hemodynamic response is reduced during the execution of phonologic and semantic verbal fluency. It will also investigate whether the AAA-medications also have an influence on the fNIRS signal, and if they counteract the negative influence of the VBI and neutralize it.

6.1.3 Methodology

In all, 1,102 subjects without dementia between 50 and 80 years old were examined regularly in 2-year intervals using the fNIRS (near-infrared spectroscopy) in accordance with the TREND study. Because some psychiatric and neurological diseases, above all dementia illnesses, involve limitations in cognitive performance and the loss of oxygenation of the affected cerebral areas, the fNIRS has proven to be suitable for their diagnosis. The examined subjects were divided into four groups, for the VBI as well as for the AAA-medications: group 0 without vascular risk factor, group 1 with a vascular risk factor, group 2 with two risk factors and group 3 with more than two risk factors. For the AAA-medications (anticoagulants, antihypertensives and antidiabetics) the subjects were divided as follows: group 0 didn't take any AAA-medications, group 1 took one AAA-medication, group 2 took two AAA-medications and group 3 is the one which took all three AAA-medications. First, the effect and the influence of the VBI on the fNIRS signal were analyzed without taking the AAA-medications into account, in order to ascertain the pure influence of the VBI. Subsequently, the effects and influences of the VBI on the fNIRS signal were analyzed while taking the AAA-medications into consideration in order to deduce whether the effect of the VBI was altered, and especially reduced, as a result.

6.1.4 Results

In summary, it can be maintained that the fNIRS activation becomes lower with vascular risk factors. This applies to the global fNIRS signal as well as the ROI (regions of interest) in the temple region. This effect correlated with the increasing number of vascular risk factor. That means, the more vascular riskfactors the subjects have, the lower is the fNIRS-signal.

Because of the heavy overlapping of both groups – the VBI groups and the AAA-medications groups – we analyzed the influence of the VBI groups once again taking the effect of the AAA-medications in the covariate lists into account. In doing so we attempted to deduce firstly whether the medications have an effect on the fNIRS activation at all, and whether the influence of the VBI groups stays constant or is reduced/ normalized by the AAA-medicinal therapy. We observed that the AAA-medications also show a negative influence on the fNIRS activation. Due to the overlapping of the AAA-medications with the VBI-groups, however, it is unclear whether the source of this negative influence is actually the AAA-medications, or whether the influence of the VBI is dominant.

In comparing the values showing the strength of the effect of the VBI's influence on the fNIRS signal with and without taking the AAA-medications into account, it could be deduced that the AAA-medications also have a negative influence on the fNIRS signal and by accounting for it as a covariate the negative influence of the VBI groups is often no longer observed. This was apparent both during the phonological as well as the semantic phases of the VFT tests. The change was such that the effect of the VBI groups decreased from a small to a minimal or non-significant one.

Our results show that the VBI is an important predictor for changes in hemodynamic responses during a cognitive task and might, thus, play an important role for the early detection of demential illnesses, especially AD, using the fNIRS signal.

6.2 Zusammenfassung

Bislang gehört die vorliegende Arbeit zu den wenigen Studien, die sich nicht nur mit dem Einfluss der vaskulären Risikofaktoren auf das fNIRS-Signal, sondern auch mit dem Einfluss der Antihypertensiva, Antikoagulantien und Antidiabetika auf das fNIRS-Signal beschäftigt haben. Bei dieser Studie handelt es sich zudem um eine Studie, im Rahmen derer die höchste Anzahl an Probanden mittels fNIRS untersucht worden ist.

6.2.1 Hintergrund

Die Prozesse der neurodegenerativen Erkrankungen wie etwa die Alzheimer-Erkrankung berühren nicht nur die zelluläre und molekulare, sondern auch die vaskuläre Ebene. Von daher ist ein vaskulär prädiktiver Wert für die Entwicklung der dementiell neurodegenerativen Erkrankungen in der AD-Früherkennung bzw. -Diagnostik von großer Bedeutung. Mit der funktionellen Nah-Infrarot-Spektroskopie (fNIRS) untersuchten wir die kortikale hämodynamische Reaktion, welche durch die Durchführung eines phonologischen und semantischen VFTs im Rahmen des VFT zustande gekommen ist.

6.2.2 Ziel

Bei TREND handelt es sich um die Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration. Ziel der TREND-Studie ist es, die Risikofaktoren der Alzheimer- und Parkinsonkrankheit zu identifizieren. Risikofaktoren, die zu einer Früherkennung dieser neurodegenerativen Erkrankungen bei Patienten ohne Symptomatik führen, werden aufgezeigt. Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, den Einfluss der vaskulären Risikofaktoren, also der vaskuläre Belastungsindex VBI und die dagegen eingenommenen

Medikamente, auf hämodynamische Antwort und damit auf die Aktivierung des fNIRS zu untersuchen. Zusätzlich soll fNIRS als Früherkennungsmethode für AD anhand des vorhandenen VBI entwickelt werden.

Es soll der Frage nachgegangen werden, ob der VBI die hämodynamische Antwort während der Durchführung phonologischer und semantischer Redeflussaufgaben im Rahmen des VFT verringert und ob die AAA-Medikamente auch einen Einfluss auf das fNIRS-Signal haben bzw. ob sie dem negativen Einfluss des VBI entgegenwirken und diesen neutralisieren wenn AAA-Medikamente als Kovariate berücksichtigt werden.

6.2.3 Methodik

Insgesamt wurden 1 102 nicht demente Probanden zwischen 50 und 80 Jahren regelmäßig im 2-Jahresabstand anhand der fNIRS (Nah-Infrarot Spektroskopie) im Rahmen der TREND-Studie untersucht. Da einige psychiatrische und neurologische Erkrankungen, vor allem die Demenzerkrankungen, meist mit Einschränkungen der kognitiven Leistung und dem Verlust der Oxygenierung der betroffenen Hirnareale einhergeht, erweist sich die fNIRS für ihre Diagnostik als geeignet. Die untersuchten Probanden wurden zweimal, einmal nach dem VBI und einmal nach den AAA-Medikamenten in vier Gruppen unterteilt. Nach dem VBI wurden die Probanden wie folgt unterteilt: Gruppe 0 ohne VBI, Gruppe 1 mit einem vaskulären Risikofaktor, Gruppe 2 mit zwei Risikofaktoren und Gruppe 3 mit mehr als zwei Risikofaktoren. Nach AAA-Medikamente (Antikoagulantien, Antihypertensiva und Antidiabetika) wurden die Probanden wie folgt unterteilt: Gruppe 0 nimmt keine AAA-Medikamente, Gruppe 1 nimmt ein AAA-Medikament, Gruppe 2 nimmt zwei AAA-Medikamente und Gruppe 3 ist diejenige, die alle AAA-Medikamente zu sich nimmt. Zunächst wurden die Wirkung und der Einfluss des VBI auf das fNIRS-Signal ohne Berücksichtigung der AAA-Medikamente untersucht, um den reinen Einfluss des VBI zu gewinnen. Später wurden Wirkung und Einfluss des VBI auf das fNIRS-Signal

unter Berücksichtigung der AAA-Medikamente als Kovariate untersucht, um zu erschließen, ob sich der Effekt des VBI dabei ändert.

6.2.4 Ergebnisse

Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass die vaskulären Risikofaktoren einen negativen Einfluss auf die fNIRS-Aktivierung aufweisen. Dies betrifft sowohl das globale fNIRS-Signal als auch die ROI-Schläfenregion. Je mehr die Probanden vaskuläre Risikofaktoren aufweisen, desto niedriger ist außerdem die fNIRS-Aktivierung.

Wegen der starken Überlappung der beiden Gruppen, also der VBI-Gruppen und AAA-Medikamenten-Gruppe, analysierten wir erneut den Einfluss der VBI-Gruppen unter Berücksichtigung der Wirkung der AAA-Medikamente in der Kovariatenliste. Dadurch versuchten wir zu erschließen, ob die Medikamente zunächst überhaupt einen Einfluss auf die fNIRS-Aktivierung haben und ob der Einfluss der VBI-Gruppen konstant bleibt oder sich mit AAA-Medikation als Kovariate verringert. Dabei wurde beobachtet, dass die AAA-Medikamente einen negativen Einfluss auf die fNIRS-Aktivierung aufzeigen. Aufgrund der Überlappung der AAA-Medikamente mit den VBI-Gruppen ist jedoch unklar, ob es sich bei der Quelle dieses negativen Einflusses tatsächlich um die AAA-Medikamente handelt oder ob der Einfluss des VBI dominierend ist.

Durch den Vergleich der Werte der Effektstärke des Einflusses des VBI auf das fNIRS-Signal mit und ohne Berücksichtigung der AAA-Medikamente konnte gezeigt werden, dass die AAA-Medikamente geteilte Varianz des fNIRS Signals mit dem VBI aufklären und somit, durch Aufnahme der AAA-Medikamente als Kovariate, der von Medikamenten unabhängige Einfluss des VBIs auf fNIRS sehr gering bzw. nicht-signifikant ist. Dies ergab sich sowohl während der phonologischen als auch der semantischen Phase des VFT. Die Veränderung liegt darin, dass sich der Effekt der VBI-Gruppen von einem schwachen Effekt noch weiter verringert hat.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der vaskuläre Belastungsindex VBI ein Prädiktor hämodynamischer Antworten ist und damit eine Rolle bei der Früherkennung dementieller Erkrankungen, v.a. AD, anhand des fNIRS-Signals spielen könnte.

7. Literaturverzeichnis

- Alzheimer A: Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde, in: Allgemeine Zeitschrift Psychiatrie 64 (1907): 146–148.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4. Aufl., Washington DC (1994).
- Arendt T: Neuronale Pathologie, in: Beyreuther K, Einhäupl K, Förstl H u. Kurz A: Demenzen – Grundlagen und Klinik, Stuttgart (2002): 106–117.
- Bahrmann A et al.: Diabetes und Demenz, in: Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie 1 °C 2012, Erlangen-Nürnberg (2011): 17–21.
- Barnes DE, Yaffe K: The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer’s disease prevalence, in: Lancet Neurol (2011): 819–828.
- Bauer J: Die Alzheimer-Krankheit, Stuttgart / New York (1994).
- Bernhardt T, Seidler A, Frölich L: Der Einfluss von psychosozialen Faktoren auf das Demenzerkrankungsrisiko, in: Fortschr. Neurol. Psychiat. 70 (2002): 233–288.
- Beyreuther K, Einhäupl K, Förstl H, Kurz A: Demenzen – Grundlagen und Klinik, Stuttgart (2002).
- Birks J: Cholinesterase inhibitors for AD’s disease, in: Cochrane Database Syst Rev, Jan 25; (1) (2006): CD005593. Review.
- Breteler, MB: Vascular risk factors for AD’s disease: An epidemiologic perspective, in: Neurobiology of Aging 21 (2000): 1–2, 153–160.
- Bruhn H, Fransson P u Frahm J: Modulation of Cerebral Blood Oxygenation by Indomethacin: MRI at Rest and Functional Brain Activation, in: Journal of Magnetic Resonance Imaging, Vol. 13, Issue 3, (2001): 328–333.

- Busch, M: Demenzerkrankungen: Epidemiologie und Bedeutung vaskulärer Risikofaktoren, in: CardioVasc 2011; 11 (5): 32–38.
- Cabeza R: Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults: The HAROLD Model, in: Psychology and Aging, Vol. 17, No.1 (2002): 60-85.
- Chance B, Zhuang Z, UnAh C et al.: Cognition-activated low-frequency modulation of light absorption in human brain, in: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1993, 90: 3770–3774.
- Cuenod CA, Bookheimer SY, Hertz-Pannier L, Zeffiro TA, Theodore WH u. Le Bihan D.: Functional MRI during word generation, using conventional equipment: A potential tool for language localization in the clinical environment, in: Neurology 45 (1995): 1821–1827.
- Dickins DW, Singh KD, Roberts N, Burns P, Downes JJ, Jimmieson P u. Bentall RP: An fMRI study of stimulus equivalence, in: Neuroreport 12 (2001): 405–411.
- Dieler AC, Tupak SV, Fallgatter AJ: Functional near-infrared spectroscopy for the assessment of speech related tasks, in: Brain & Language (2011): 13–20.
- Dilling H, Mombour W. et al.: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F), Klinisch-diagnostische Leitlinien. 6. Aufl. Bern (2008).
- Duron E, Rigaud AS, Dubail D et al.: Effects of antihypertensive therapy on cognitive decline in Alzheimer's disease, in: American Journal of Hypertension, Vol. 22, No. 9 (2009): 1020–1024.
- Engel, S: Alzheimer und Demenzen (2006).
- Fallgatter AJ, Ehlis A Ch, Wagener A, Michel T, Herrmann MJ: Nah-Infrarot-Spektroskopie in der Psychiatrie, in: Nervenarzt 9 (2004): 911–916.
- Fallgatter AJ, Strik WK: Frontal brain activation during the Wisconsin Card Sorting Test assessed with two-channel nearinfrared spectroscopy, in: European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 248 (1998): 245–249.
- Fogari R, Preti P, Mugellini A et al.: Influence of losartan and atenolol on cognitive function in very elderly hypertensive patients, in: American Journal of Hypertension, Vol. 15 (2002): 36 A.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA et al.: Prevention of dementia in

randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial., in: Lancet (1998): Abstract.

- Frölich L et al.: Molekulare Pathologie Teil 1, in: Beyreuther K, Einhäupl K, Förstl H, Kurz A: Demenzen – Grundlagen und Klinik, Stuttgart (2002): 72–98.
- Gellert C, Schöttker B, Müller H, Holleczeck B u. Brenner H (2013): Impact of smoking and quitting on cardiovascular outcomes and risk advancement periods among older adults, in: European Journal of Epidemiology: 1.
- Haag MDM, Hofman A, Koudstaal PJ et al.: Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia. A prospective cohort study, in: Neurology 72 (2009): 1727–1734.
- Hahn T, Heinzl S, Plichta MM et al.: Neurovascular coupling in the human visual cortex is modulated by cyclooxygenase-1 (COX-1) gene variant, in: Cereb Cortex (2011): 1659-66.
- Haux D: Nahinfrarotspektroskopie und funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie: simultaner Ansatz bei motorischer Einzelstimulation, Diss., Berlin (2007): 12–18, 27.
- Haxby JV, Grady CL, Koss E, Horwitz B, Schapiro M, Friedland RP: Heterogeneous anterior-posterior metabolic patterns in dementia of the Alzheimer type, in: Neurology 38 (1988): 1853–1863.
- Heart J: When does the risk of acute coronary heart disease in ex-smokers fall to that in non-smokers? A retrospective study of patients admitted to hospital with a first episode of myocardial infarction or unstable angina. Jul 1989; 62(1): 16–19.
- Heinzl S, Metzger FG, Ehli AC, Korell R, Alboji A, Haeussinger FB, Hagen K, Maetzler W, Eschweiler GW, Berg D, Fallgatter AJ: Aging-related cortical reorganization of verbal fluency processing: a functional near-infrared spectroscopy study, Neurobiology of Aging (2012): 1-6.
- Heinzl S: Multimodal neuroimaging of prefrontal cortex (dys)function: EEG, fNIRS, fNIRS-fMRI and Imaging Genetics approaches, Diss. Würzburg (2012): 85–91, 102.
- Henry JD, Crawford JR, Phillips LH: Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis, in: Neuropsychologia

42 (2004): 1212–1222.

- Hernik W: Lehrbuch Funktionelle Bildgebung, in: Psychiatrie und Psychotherapie, methodische Grundlagen und Anwendungen, Stuttgart / New York (2005): 26.
- Hernik W: Physiologische Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie (2005): 26.
- Herrmann MJ, Langer J, Jacob C, Ehlis AC u. Fallgatter AJ: Reduced Prefrontal Oxygenation in Alzheimer Disease During Verbal Fluency Tasks, in: American Journal of Geriatric Psychiatry 15 (2007): 133–134.
- Herrmann MJ, Walter A, Ehlis A-C, Fallgatter AJ. 2006. Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: Effects of age and gender, in: Neurobiol Aging 27: 888–894.
- Herrmann, MJ, Ehlis AC, Fallgatter AJ: Frontal activation during a verbal-fluency task as measured by near-infrared spectroscopy, in: Brain Res. Bull. 61 (2003): 51–56.
- Herrmann MJ, Walter A, Ehlis AC u. Fallgatter AJ: Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: Effects of age and gender, in: Neurobiology of Aging 27 (2006): 889–890.
- Herrmann MJ, Ehlis AC, Scheuerpflug P u. Fallgatter AJ: Optical Topography with Near-Infrared Spectroscopy During a Verbal-Fluency Task, in: Journal of Psychophysiology, Vol. 19 (2005): 101, 103–104.
- Hirth C, Obrig H, Villringer K et al.: Non-invasive functional mapping of the human motor cortex using near-infrared spectroscopy in: Neuroreport (1996): 1977–1981.
- Hobert, MA, Niebler R, Meyer SI, Brockmann K, Becker C, Huber H, Gaenslen A, Godau J, Eschweiler GW, Berg D, Maetzler W: Poor trail making test performance is directly associated with altered dual task prioritization in the elderly;^a baseline results from the TREND study, in: PLoS ONE 6 (2011): 2.
- Hock C, Villringer K, Müller-Spahn F, Wenzel R, Heekeren H, Schuh-Hofer S et al.: Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with Alzheimer's disease monitored by means of near-infrared spectroscopy (NIRS) – correlation with simultaneous rCBF-PET measurements, in: Brain Res 755 (2) (1997): 293–303.

- Hoshi Y, Onoe H, Watanabe Y et al.: Non-synchronous behavior of neuronal activity, oxidative metabolism and blood supply during mental tasks in man, in: *Neurosci .Lett.*, 172 (1994): 129–133.
- Jack CR Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ: Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade, in: *Lancet Neurol.* 9 (2010): 1–4.
- Jöbsis FF: Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters, in: *Science* 198 (1977): 1264–1267.
- Kameyama M, Fukuda M, Uehara T, Mikuni M.: Sex and age dependencies of cerebral blood volume changes during cognitive activation: a multichannel near-infrared spectroscopy study, in: *Neuroimage* 22 (2004): 1715–1721.
- Kato, T., Kamei, A., Takashima, S. et al. Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy, in: *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 516–520.
- Kern S, Skoog I, Östling S et al: Does low-dose acetylsalicylic acid prevent cognitive decline in women with high cardiovascular risk? A 5-year follow-up of a non-demented population-based cohort of Swedish elderly women, in: *BMJ open* (2012): 4–6.
- Kopf et al.: Demenz. Diagnostik und Therapie, in: *Der Internist* 7 (2013): 827–833.
- Kurz A: Klinik der Alzheimer-Erkrankung, in: Beyreuther K, Einhäupl K, Förstl H u. Kurz A: Demenzen "C Grundlagen und Klinik, Stuttgart (2002): 168–184.
- Leonhart R: Institut Power- und Effektgrößenanalyse: 4, 9.
- Lindauer, Ute: Mechanismen und Mediatoren der neurovaskulären Kopplung im Gehirn. Habil. Berlin (2001): 3.
- Lüders S, Stöve S u. Schrader J: Prävention der vaskulären Demenz. Evidenz und Praxis, in: *Der Internist* 2 (2012): 223–229.
- Maki A, Yamashita Y, Ito Y. et al.: Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography, in: *Med. Phys.* (22) (1995): 1997–2005.

- Margallo-Lana et al. (2002)
- Meinzer M, Flaisch T, Wilser L, Eulitz C, Rockstroh B, Conway T, Gonzalez-Rothi L u. Crosson B: Neural Signatures of Semantic and Phonemic Fluency in Young and Old Adults, in: *Journal of Cognitive Neuroscience* 21:10 (2009): 2014–2016.
- Minati L, Kress IU, Visani E, Medford N, Critchley HD: Intra- and extra-cranial effects of transient blood pressure changes on brain near-infrared spectroscopy (NIRS) measurements, in: *J. Neurosci. Methods* 197 (2011): 283–288.
- Munk K: *Taschenlehrbuch Biologie Zoologie*. Stuttgart (2011): 482.
- Murray MD, Lane KA, Gao S et al.: Preservation of cognitive function with antihypertensive medications: A longitudinal analysis of a community-based sample of African Americans, in: *Arch Intern Med* (2002) 162: 2090–2096.
- Obrig H, Wenzel R, Kohl M et al.: Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain?, in: *Int. J. Psychophysiol.* (2000); 35: 125–142.
- Peila R, White LR, Masaki K et al.: Reducing the risk of dementia. Efficacy of long-term treatment of hypertension, in: *Stroke* 37 (2006): 1165–1170.
- Peters R, Beckett N, Forette F et al.: Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial, in: *Lancet* 7 (2008): 683–689.
- Piantadosi CA: Early development of near-infrared spectroscopy at Duke University, in: *J Biomed Opt*, 12 (6) (2007): 62–102.
- Plichta MM, Herrmann MJ, Baehne CG, Ehlis AC, Richter MM, Pauli P et al.: Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based on craniocerebral correlations: reproducibility of activation?, in: *Hum Brain Mapp*, 28 (8) (2007): 733–741.
- Ruitenberg A, Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A et al.: Antihypertensive drugs and incidence of dementia: The Rotterdam Study, in: *Neurobiol Aging* 2001 (22): 407–412.
- Raz, N. Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings, in: F. I. M. Craik

- & T. A. Salthouse (Eds.): Handbook of aging and cognition (2nd ed., pp. 1–90). Mahwah, NJ: Erlbaum. (2000).
- Satzger W, Hampel H, Padberg F, Bürger K, Nolde Th, Ingrassia G, Engel RR: Zur praktischen Anwendung der CERAD-Testbatterie als neuropsychologisches Demenzscreening, in: Nervenarzt 72 (2001): 196.
 - Schecklmann M, Ehlis AC, Plichta MM, Fallgatter AJ: Influence of muscle activity on brain oxygenation during verbal fluency assessed with functional near-infrared spectroscopy, in: Neuroscience 171 (2010): 434–442.
 - Schrader: Schlaganfall und Hypertonie, in: Der Internist 4 (2009): 423–431.
 - Schroeter ML, Zysset S, Kupka T, Kruggel F, von Cramon DY: Near-infrared spectroscopy can detect brain activity during a color-word matching Stroop task in an event-related design, in: Hum Brain Mapp 17 (2002): 61–71.
 - Singh AK u. Dan I: Exploring the false discovery rate in multichannel NIRS, in: Neuroimage 33 (2006): 542–549.
 - Singh AK, Okamoto M, Dan H, Jurcak V u. Dan I: Spatial registration of multichannel multi-subject fNIRS data to MNI space without MRI in: Neuroimage 27 (2005): 842–851.
 - Stoppe G: Demenz: Diagnostik – Beratung – Therapie. München 2006.
 - Strangman G, Boas DA u. Sutton JP: Non-invasive neuroimaging using near-infrared light, in: Biol Psychiatry, 52(7) (2002): 679–693.
 - Supprian T et al.: Leitthema: Marklagerveränderungen bei neurodegenerativen und vaskulären Demenzerkrankungen. Online-Publikation (2003): 1.
 - Supprian T et. al: Der Radiologie (2003): 1.
 - Takahashi T, Takikawa Y, Kawagoe R, Shibuya S, Iwano T, Kitazawa S: Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task, in: Neuroimage 57 (2011): 991–1002.
 - Tsuzuki D, Jurcak V, Singh AK, Okamoto M, Watanabe E, Dan I: Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space, in: Neuroimage 34 (2007): 1506–1518.

- Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al.: Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease, in: Arch Intern Med 163 (2003):1069–1075
- Villringer A, Planck J, Hock C et al.: Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults, in: Neurosci. Lett. 1993; 154: 101–104.
- Wang J et al.: Metformin activates an atypical PKC-CBP pathway to promote neurogenesis and enhance spatial memory formation, in: Cell Stem Cell 11 (2012): 32–34.
- Zenker G, Költringer P, Bone G, Niederkorn K, Pfeiffer K, Jürgens: Lipoprotein(a) as a strong indicator for cerebrovascular disease, in: Stroke 17 (1986): 942–945.
- Ziegler U, Doblhammer G: Prevalence and incidence of dementia in Germany - a study based on data from the public sick funds in 2002, in: Gesundheitswesen 71 (2009): 281–290.
- S 3 – Leitlinie Demenzen, hrsg. v. DDPPN u. DGN (2009): 12–54.

Internet-Quellen:

- 04 Präventionsratgeber, richtig Aufatmen, Deutsche Krebshilfe. Diese Broschüre wurde gemeinsam erstellt mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum DKFZ; S. 31.
- Bickel, H: Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen In: Deutsche Alzheimer Gesellschaft. 06 / 2014: 1–5.
(http://www.deutschealzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/FactSheet_02.pdf)

Schaubild:

- http://media.medmedia.at/mm_media/uim/2012/07/Bildschirmfoto%202012-0_opt4.jpg

8. Anhang



Universitätsklinikum Tübingen
 Psychophysiologie und Optische Bildgebung



TREND-Studie
 Tübinger evaluation of Risk factors for Early detection of Neurodegenerative Disorders

ID: _____ Uhrzeit: _____ Runde: ____ Untersucher-ID:

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

Station 6

Nahinfrarot-Spektroskopie

Nikotin: nein ja

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

 Zigaretten pro Tag letzter Zigarette vor

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
|--|--|--|--|

 Minuten

Koffein: nein ja _____

Aspirin/
 ASS: nein ja _____

| | Σ Pause | | | Σ Pause | | | Σ Pause | |
|----------|----------------|--|------------|----------------|--|----------------|----------------|--|
| A | | | Wochentage | | | Berufe | | |
| F | | | Wochentage | | | Früchte | | |
| M | | | Wochentage | | | Blumen | | |

Kommentar:

9. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertation

Die TREND-Studie wird in Kooperation zwischen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie (Prof. Andreas Fallgatter) und dem *Hertie-Institut für klinische Hirnforschung* (Prof. Daniela Berg) am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt.

Herr Prof. Dr. med. Andreas J. Fallgatter ist an der Gestaltung und der Konzipierung der TREND-Studie, sowie der fNIRS-Untersuchungen beteiligt. Er hat die vorliegende Dissertation als Doktorvater betreut.

Herr Dr. med. Florian Metzger hat die Arbeit ebenfalls konzeptionell betreut und korrigiert. Er war auch an der Gestaltung der fNIRS-Untersuchungen beteiligt.

Herr Dr. rer. nat. Sebastian Heinzel war an der Durchführung der fNIRS-Untersuchungen beteiligt und hat die praktische Arbeit und die fNIRS Datenanalyse und die statistischen Analyse intensiv betreut. Er hat die Abbildungen 7, 9, 10 und 11 erstellt und zur Verwendung in dieser Dissertation zur Verfügung gestellt.

Herr Robert Korell war an den fNIRS-Untersuchungen beteiligt.

Zudem waren Herr Dr. rer. nat. Florian Häußinger und Frau Dr. phil. Ann-Christine Ehlis an den fNIRS Datenanalysen beteiligt.

Ulrike Sünkel war für die Organisation der Dateneingabe, die Zusammenführung von Daten und die Datenaufbereitung zuständig und hat den größten Teil der Daten eingegeben.

Die TREND-Studie ist mit mehr als 1200 Versuchsteilnehmern eine organisatorisch umfangreiche Longitudinal-Studie, welche ohne ein großes Team an engagierten Mitarbeitern nicht möglich wäre. Die Organisation (z.B. Einbestellung/Rekrutierung) der Studie (u.a. koordiniert von Prof. Daniela Berg), sowie die Erstellung der TREND-Datenbank (Corina Maetzler) wurde nicht vom Verfasser der Dissertation vorgenommen. Einen Teil (20 Arbeitsstunden) der Dateneingabe in die TREND-Datenbank wurde vom Verfasser der Dissertation geleistet.

Der Verfasser der Dissertation, Herr Alboji, war an den fNIRS-Untersuchungen an den Probanden beteiligt (ca. 40% aller Messungen, ca. 500 Probanden).

Er war ebenso an der Daten-Analyse, Eingabe, Bearbeitung und Recherche, sowie an der Verfassung der Hypothesen beteiligt. Er hat alle Tabellen und die Dissertation selbst verfasst.

Ort, Datum, Unterschrift

Danksagung

Am Ende meiner Doktorarbeit schulde ich vielen Menschen einen herzlichen Dank.

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter für die Ermöglichung der Erstellung meiner Doktorarbeit und für die Überlassung des interessanten Themas im Bereich der TREND-Studie.

Besonders danken möchte ich Herrn Dr. rer. nat. Sebastian Heinzl, Dipl.-Biologe, für die intensive Betreuung, für die Ausbildung zur Durchführung der NIRS-Untersuchungen und für die zahlreichen Ideen und Anregungen. Ebenso bedanke ich mich bei Dr. Florian Metzger für die intensive Betreuung und Korrektur.

Ferner möchte ich meinen Eltern danken, die mich seelisch und moralisch durch ihre Bittgebete unterstützt haben.

Besonders möchte ich mich bei meiner Frau bedanken, die mir nicht nur während des Studiums und der Doktorarbeit geduldig und aufbauend zur Seite stand, sondern mich auch bei der Korrektur der Dissertation unterstützt hat.

Curriculum vitae

Ahmed Alboji

Medizinische Klinik III, Kardiologie und Kreislaufkrankungen

Otfried-Müller-Str. 10

D-72076 Tübingen

Tel.: 0049 (0)7071 2982712

Mail: ahmed.alboji@med.uni-tuebingen.de

Persönliche Daten

| | |
|------------------------|-----------------------------|
| Geburtsdatum und -ort: | 04. April 1987, Gaza |
| Nationalität: | deutsch |
| Familienstand: | verheiratet, 2 Kinder |
| Sprachen: | Deutsch, Arabisch, Englisch |

Schule / universitäre Laufbahn

| | |
|------------------------|---|
| Jul. 2005 | Abitur, Al-Karmel Schule, Gaza-Stadt |
| Jan. 2006 – Sept. 2006 | Deutsch-Sprachschule, Herder-Institut, Universität Leipzig |
| Apr. 2007 – Mär. 2010 | Vorklinischer Abschnitt des Humanmedizinstudiums an der Eberhard Karls Universität Tübingen |
| Apr. 2010 – Apr. 2014 | Klinischer Abschnitt des Humanmedizinstudiums an der Eberhard Karls Universität Tübingen |
| 30. April 2014 | Ärztliche Prüfung |

2011 – 2016

Doktorarbeit am Universitätsklinikum
Tübingen, Abt. für Psychiatrie und
Psychotherapie (Prof. Dr. med. A. Fallgatter)

*„Vaskuläre und medikamentöse
Einflussfaktoren auf das fNIRS-Signal
während einer Redeflussaufgabe“*

Beruflicher Werdegang

Seit Aug. 2014

Assistenzarzt am Universitätsklinikum
Tübingen, Medizinische Klinik III, Kardiologie
und Kreislauferkrankungen (Ärztl. Direktor:
Prof. Dr. med. M. Gawaz)