

Aus der Klinik für:

Neurologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lars Timmermann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Anodale transkranielle Gleichstromstimulation des linken dorsolateralen Präfrontalkortex bei Patienten mit leichter vaskulärer Demenz

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Sebastian Lucien André

aus Karlsruhe

Marburg, 2020

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 18.09.2020

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Prof. Dr. med. Veit Mylius

1. Korreferent: Prof. Dr. Kircher

Hinweis:

Die im Text genannten Gebrauchs-, Handels- und Warenbezeichnungen sind zum Teil patent- und urheberrechtlich geschützt. Aus dem Fehlen eines besonderen Hinweises bzw. Copyright Zeichens (©) darf nicht geschlossen werden, dass kein Schutz besteht. Selbiges gilt für die zitierten Studien Artikel und Arbeiten.

Aus Gründen der besseren Leserlichkeit werden in der vorliegenden Arbeit männliche Personenbezeichnungen verwendet. Unter diesen Bezeichnungen werden sowohl weibliche als auch männliche Personen zusammengefasst.

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	8
2	Abbildungsverzeichnis	11
3	Tabellenverzeichnis	12
4	Einleitung	13
4.1	Demenz	13
4.1.1	Definition und Diagnosekriterien	13
4.1.2	Epidemiologie.....	14
4.1.3	Einteilung von Demenzen	14
4.1.3.1	Einteilung nach neuroanatomischer Lokalisation	14
4.1.3.2	Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten.....	15
4.1.4	Diagnostik der Demenz	15
4.1.4.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	15
4.1.4.2	Psychometrie.....	16
4.1.4.3	Differentialdiagnosen der Demenz auf syndromaler Ebene.....	17
4.1.4.4	Weitere Methoden in der allgemeinen Demenzabklärung	17
4.1.5	Klinisch bedeutsame Demenzformen	18
4.1.6	Vaskuläre Demenz.....	18
4.1.6.1	Epidemiologie der vaskulären Demenz.....	19
4.1.6.2	Risikofaktoren der vaskulären Demenz.....	19
4.1.6.3	Ätiopathogenese der vaskulären Demenz	20
4.1.6.4	Diagnose der vaskulären Demenz	22
4.1.6.5	NINDS-AIREN-Kriterien.....	22
4.1.6.6	Bildgebung bei vaskulärer Demenz	23
4.1.6.7	Psychometrie.....	25
4.1.6.8	Weitere Diagnostik bei VD	27
4.1.6.9	Entitäten bei vaskulärer Demenz	27
4.1.6.10	Subkortikale vaskuläre Enzephalopathie	27
4.1.6.11	Strategische Infarkte	28
4.1.6.12	Multiinfarktdemenz.....	29
4.1.6.13	CADASIL	29
4.1.6.14	Leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB).....	30
4.1.6.15	Mixed Dementia (MD)/ gemischte Demenz.....	31
4.1.6.16	Weitere Entitäten der VD.....	31

4.1.6.17	Therapie der vaskulären Demenz.....	31
4.1.7	Morbus Alzheimer	32
4.1.7.1	Epidemiologie des Morbus Alzheimer	32
4.1.7.2	Risikofaktoren des Morbus Alzheimer	32
4.1.7.3	Ätiopathogenese des Morbus Alzheimer.....	33
4.1.7.4	Klinische Symptomatik der Alzheimer Demenz	34
4.1.7.5	Diagnostik des Morbus Alzheimers	36
4.1.7.6	Therapie des Morbus Alzheimer	36
4.1.7.7	Sekundäre Demenzformen	38
4.2	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	40
4.2.1	Historischer Überblick über die Gleichstromstimulation.....	40
4.2.2	Neurophysiologische Grundlage der tDCS	41
4.2.3	Funktionsweise der tDCS.....	44
4.2.4	Technische Parameter der Stimulation.....	45
4.2.4.1	Stimulationsort.....	45
4.2.4.2	Polarität der Stimulation	45
4.2.4.3	Stimulationsdauer	45
4.2.4.4	Intensität der Stimulation	46
4.2.5	Sicherheit und Nebenwirkungen der tDCS.....	46
4.2.6	Anwendungsgebiete der tDCS in Studien	46
4.2.6.1	TDCS in der Schmerztherapie.....	47
4.2.6.2	TDCS bei Depression.....	47
4.2.6.3	TDCS in der Schlaganfallrehabilitation	48
4.2.6.4	Einfluss der tDCS auf kognitive Leistungen	48
4.2.6.5	TDCS bei Demenz	49
4.2.7	Der DLPFC als Zielstruktur der tDCS bei Demenzpatienten	50
5	Fragestellung der Studie	52
5.1	Als Hauptfragestellung ergab sich daraus:.....	52
5.2	Zielgrößen.....	53
6	Probanden und Methoden.....	54
6.1	Studiendesign.....	54
6.2	Einschlusskriterien.....	54
6.3	Ausschlusskriterien	54
6.4	Abbruchkriterien	55

6.5	Probandenkollektiv	55
6.6	Versuchsablauf	57
6.6.1	Voruntersuchungen.....	57
6.6.1.1	Mini-Mental-State-Examination (MMSE).....	58
6.6.1.2	Geriatric Depression Scale (GDS)	58
6.6.2	Durchführung der Stimulation	59
6.6.3	Zeitlicher Ablauf der Studie.....	61
6.6.4	Neuropsychologische Tests	62
6.6.4.1	Alzheimer’s Disease Assessment Scale – kognitiver Teil (ADAS-cog).....	62
6.6.4.2	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)	63
6.6.4.3	„Arbeitsgedächtnis“ (2-back Test).....	63
6.6.4.4	Go/NoGo	64
6.6.4.5	Bildertest	66
6.6.4.6	Clinical Global Impression (CGI)	66
6.7	Statistische Auswertung.....	67
7	Ergebnisse	68
7.1	Deskriptive Statistik.....	68
7.2	Einfluss der anodalen tDCS des linken DLPFC auf den ADAS-cog	68
7.3	Einfluss der anodalen tDCS des DLPFC auf den Bildertest	69
7.4	Einfluss der anodalen tDCS des DLPFC auf den Test „Arbeitsgedächtnis“	72
7.5	Einfluss der anodalen tDCS des DLPFC auf den Go/NoGo Test.....	73
7.6	Einfluss der anodalen tDCS des DLPFC auf den CGI	75
8	Diskussion.....	76
8.1	Methodendiskussion und Limitierungen der Studie	76
8.1.1	Intensität und Dauer	76
8.1.2	Fokalität der Stimulation und Elektrodengröße.....	77
8.1.3	Elektrodenpositionierung.....	78
8.1.4	Probandenkollektiv und Studiendesign	78
8.2	Ergebnisdiskussion	80
8.3	Offene Fragen und Ausblick	86
9	Zusammenfassung	88
10	Abstract.....	90
11	Literaturverzeichnis.....	92
12	Verzeichnis der akademischen Lehrer	101

12.1	An der Philipps-Universität Marburg:	101
12.2	Diakoniekrankenhaus Marburg-Wehrda.....	101
12.3	Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart:	101
12.4	SRH Klinikum Karlsbad Langensteinbach:	101
12.5	St. Marienkrankenhaus Siegen:.....	102
12.6	University of Manitoba, Winnipeg, Kanada	102
12.7	Klinikum Fulda	102
14	Danksagung.....	103

1 Abkürzungsverzeichnis

A β	Amyloid- β –Peptid
AChE	Acetylcholinesterase
AD	Alzheimer Demenz
ADAS	Alzheimer’s Disease Assessment Scale
ADAS-cog	Alzheimer’s Disease Assessment Scale, cognitive subscale
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
Apo-E	Apolipoprotein E
APP	Amyloid Precursor Protein; Amyloid Vorläuferprotein
ANOVA	Analysis of variance; Varianzanalyse
bspw.	beispielsweise
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CDR	Clinical Dementia Rating Scale
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease
CGI	Clinical Global Impression
CGI-C	Clinical Global Impression-Chance
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity
cm ²	Quadratcentimeter
c-MRT	craniale Magnetresonanztomographie
CRP	c-reaktives Protein
CT	computed tomography; Computertomographie
DC-Stimulator	Direct current-Stimulator; Gleichstrom-Stimulator
DemTect	Demenz-Detektion
d.h.	das heißt
DLPFC	dorsolateral prefrontal cortex; dorsolateraler Präfrontalcortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen
DTI	Diffusion tensor imaging Diffusions-Tensor-gewichtete Magnetresonanztomographie
engl.	englisch

EKG	Elektrokardiogramm
EEG	Elektroenzephalogramm
¹⁸ FDG	¹⁸ Fluorodeoxyglucose
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fT3	freies Triiodthyronin
fT4	freies Thyroxin
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GDS	Geriatric Depression Scale; Geriatrische Depressionsskala
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
ggf.	gegebenenfalls
HbA1c	Hämoglobin A1c
HIV	human immunodeficiency virus; humanes Immundefizienz-Virus
ICD	International classification of diseases Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IgA	Immunglobulin A
IgM	Immunglobulin M
i. S.	im Sinne
LKB	leichte kognitive Beeinträchtigung
LTP	long term potentiation; Langzeitpotenzierung
M.	Morbus
mA	Milliampere
mm	Millimeter
MCI	Mild cognitive impairment; Synonym für „leichte kognitive Beeinträchtigung“ s. LKB
MD	Mixed Dementia; Gemischte Demenz
Mio	Million(en)
MMSE	Mini-Mental-State-Examination; Mini-Mental-Status Test
MOCA	Montreal Cognitive Assessment Test
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
NAI	Nürnberger Altersinventar
NINDS-AIREN	“National Institute of Neurological Disorders and Stroke” und “Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences”
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

NSAR	non-steroidal anti-inflammatory drugs; nichtsteroidale Antiphlogistika
NSE	neuronenspezifische Enolase
o.ä.	oder ähnliches
PET	Positronenemissionstomographie
PCR	Polymerase chain reaction; Polymerasekettenreaktion
RDST	rapid Dementia screening Test
REM	rapid Eye Movement
s.	siehe
SAE	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SD	standard derivation; Standardabweichung
SDI	small deep infarct
SVE	subkortikale vaskuläre Enzephalopathie
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
tDCS	transcranial direct current stimulation; transkranielle Gleichstromstimulation
TFDD	Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung
TIA	transistorisch ischämische Attacke
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
u. a.	unter anderem
VD	vaskuläre Demenz
VLPFC	ventrolateral prefrontal cortex; ventrolateraler Präfrontalkortex
vs.	versus
WML	white matter lesion
Z. n.	Zustand nach
ZNS	zentrales Nervensystem
z. T.	zum Teil

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die wichtigsten Ursachen primärer Demenz aus [107]	19
Abbildung 2: 77-jährige Patientin mit leichtgradigem demenziellen Syndrom a) T2-Wichtung: Ausgeprägte, teilweise konfluierende Areale erhöhter Signalintensität von periventrikulär bis in die Tiefe des Marklagers reichend. b) T1-Wichtung: Atrophie der inneren Liquorräume, Verbreiterung der kortikalen Sulci aus [107]	25
Abbildung 3: Diagnostische Verfahren und Ursachen von sekundären und Pseudodemenzen aus [14]	39
Abbildung 4: Spontanaktivität des visuellen Kortex während tDCS; a) kathodale Stimulation; b) Kontrolle; c) anodale Stimulation; aus [40]	41
Abbildung 5: Übersicht über die Funktionsweise der tDCS aus [110]	42
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Stromflusses aus [142]	44
Abbildung 7: Probandenrekrutierung und Verlauf der Studie	56
Abbildung 8: Eldith DC-Stimulator der Firma NeuroConn GmbH Ilmenau, Deutschland [81]....	59
Abbildung 9: Elektrodenmontage in dieser Studie: Anode (rot) über F3; Kathode (blau) über der kontralateralen Orbita, aus [49]	60
Abbildung 10: Die fünf verschiedenen Quadrate im Test: Go/NoGo aus [162]	64
Abbildung 11: Quadrate, die als Zielreize bei der Aufgabe Go/NoGo definiert werden aus [162]	65
Abbildung 12: Mittelwerte der erreichten Punktezahl im ADAS-cog für Placebo- und Verumgruppe, * <0,05, **<0,01	69
Abbildung 13: Mittelwerte der Anzahl korrekter Bilder im Bildertest für Placebo und Verumgruppe,* <0,05	71
Abbildung 14: Mittelwerte der Reaktionszeiten beim Test „Arbeitsgedächtnis“ (2-back Test), * <0,05	73
Abbildung 15: Mittlere Reaktionszeiten \pm SD im Test Go/NoGo, * <0,05	74

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Relevante Laborparameter in der erweiterten Demenzdiagnostik nach [42]	18
Tabelle 2: Probandenmerkmale im Überblick.....	57
Tabelle 3: Studienablauf, Ablauf der einzelnen Tests in zeitlicher Abfolge incl. Messzeitpunkte T1 (vor der ersten Stimulation), T2 (nach der ersten Stimulation), T3 (nach der letzten Stimulation) und T4 (zwei Wochen nach der letzten Stimulation)	61
Tabelle 4: Deskriptive Statistik von Verum- und Placebogruppe.....	68
Tabelle 5: Mittelwerte des ADAS-cog mit SD (Standardabweichung) im Verlauf der Studie, p- Wert des Post-hoc Tests	69
Tabelle 6: Mittelwerte des Bildertests mit SD im Verlauf der Studie, Post-hoc Test mit p-Wert	70
Tabelle 7: Mittelwerte \pm SD der Items des Tests „Arbeitsgedächtnis“ (2-back Test)	72
Tabelle 8: Mittelwerte \pm SD der Items des Go/Nogo Tests.....	74

4 Einleitung

Die Einleitung zu dieser Arbeit gliedert sich in zwei Teile. Im ersten Abschnitt wird die Demenz als Erkrankung dargestellt und verschiedene Demenzformen voneinander abgegrenzt. Es wird hierbei insbesondere auf die vaskuläre Demenz und die leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB) eingegangen, die Gegenstand dieser Arbeit sind. Im Anschluss daran wird die transkranielle Gleichstromstimulation als Form der nichtinvasiven Hirnstimulation, ihr Funktionsprinzip und ihre Einsatzmöglichkeiten sowie der aktuelle Stellenwert in der Therapie der Demenz dargestellt.

4.1 Demenz

4.1.1 Definition und Diagnosekriterien

Die Demenz ist ein klinisches Syndrom, das durch eine erworbene Beeinträchtigung des Gedächtnisses in Kombination mit dem Abbau weiterer Hirnleistungen charakterisiert ist und für mehr als sechs Monate anhält. Durch die Symptomatik resultiert eine Beeinträchtigung im Alltag und der gewohnten Lebensführung. Im Vordergrund steht dabei zumeist die Gedächtnisstörung; es muss jedoch nach ICD11-Kriterien ein weiteres Defizit in einer zweiten kognitiven Domäne (Aphasie, Apraxie, Agnosie, Störungen der Exekutivfunktionen) bestehen [65]. Zudem muss eine qualitative Bewusstseinsstörung wie ein Delir ausgeschlossen sein.

Die Diagnose „Demenz“ ist eine klinische Diagnose [65]. Es existieren verschiedene Diagnosesysteme mit leicht unterschiedlichen Diagnosekriterien.

Die American Psychiatric Association spricht in ihrer neusten Ausgabe des DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) nicht mehr von Demenz, sondern schlägt als neuen Schlüsselbegriff die „neurokognitive Störung“ vor [96].

Für die Diagnosestellung einer neurokognitiven Störung nach DSM-V wird ein subjektiver oder objektiver kognitiver Leistungsabfall gefordert sowie eine objektivierbare neurokognitive Beeinträchtigung. Letztere muss durch einen neuropsychologischen Test in einer von sechs neurokognitiven Domänen verifiziert sein. Diese Domänen sind: Komplexe Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Lernen und Gedächtnis, Sprache, perzeptuell motorische Fähigkeiten und soziale Kompetenz [96]. Es wird hierbei eine „minor“ Form der neurokognitiven Störung, ohne Einschränkung der Lebensführung, von einer „major“ Form, mit Verlust der Selbständigkeit des Patienten, unterschieden. Durch diese Feingliederung sollen Frühformen der Demenzen und deren Subtypen besser erfasst und dem dynamischen Forschungsfortschritt Rechnung getragen werden [96].

4.1.2 Epidemiologie

Die weltweite Bedeutung der neurodegenerativen Erkrankungen nimmt rasant zu. Für das Jahr 2015 wird die Zahl der Demenzkranken weltweit auf ca. 46,8 Mio. geschätzt, mit einer Zunahme von 9,9 Mio. Neuerkrankungen pro Jahr, was rein rechnerisch einer Neuerkrankung alle 3 Sekunden entspricht. Bei gleichbleibender Mortalität und ohne wesentliche Fortschritte in der Therapie, wird sich u. a. aufgrund der steigenden Lebenserwartung voraussichtlich die Zahl der Demenzerkrankten alle 20 Jahre verdoppeln und für das Jahr 2050 wird ihre Zahl auf 131,5 Mio. Betroffene weltweit geschätzt [155].

Bemerkenswert ist hierbei, dass die Mehrheit aller Demenzerkrankten in Schwellen- und Entwicklungsländern lebt und dort ebenfalls mit einer weitaus stärkeren Zunahme an Krankheitsfällen zu rechnen ist, was u. a. auf die große absolute Anzahl an Menschen, die dort leben, zurückzuführen ist [47,155].

In den Industriestaaten leiden ca. 10 % aller über 65-Jährigen unter einer mittel- bis schwergradigen Demenz. Des Weiteren schätzt man, dass weitere 6-8 % von leichtgradiger Demenz betroffen sind. In Deutschland ergibt sich daraus bei den 65-Jährigen und Älteren bei einer mittleren Prävalenzrate von 7,2 % etwa 1,2 Mio. Betroffene [42,107]. Die Überlebenszeit bei den 65-80 Jährigen wird ab Manifestationsbeginn auf 7-8 Jahre geschätzt. Zum Zeitpunkt der klinischen Diagnosestellung, die meist im „mittleren Demenzstadium“ erfolgt, ist sie im Durchschnitt 4 Jahre.

Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt ist, dass jährlich ca. 5,6 Milliarden Euro im deutschen Gesundheitswesen von der gesetzlichen Krankenversicherung für die Behandlung von Demenz ausgegeben werden [42]. Etwa 2/3 der Erkrankten werden im Verlauf pflegebedürftig und 50-80 % der Plätze aller stationären Pflegeeinrichtungen und bis zu 30 % aller Altenheimplätze entfallen auf Demenzkranke [107].

Dies verdeutlicht die epidemiologische, sozioökonomische und gesamtgesellschaftliche Bedeutung dieser Volkskrankheit, die aufgrund der bereits dargestellten Zunahme an Krankheitsfällen in Zukunft eine große Herausforderung darstellen wird.

4.1.3 Einteilung von Demenzen

4.1.3.1 Einteilung nach neuroanatomischer Lokalisation

Demenzen lassen sich nach verschiedenen Kriterien einteilen. Klassischerweise geschieht dies nach neuroanatomischer Lokalisation. Hierbei unterscheidet man eine kortikale, eine subkortikale und eine frontotemporale Demenz, die sich auch in ihrem klinischen Bild unterscheiden [107].

Bei der kortikalen Demenz sind Beeinträchtigungen der höheren kortikalen Funktionen führend. Hierzu zählen unter anderem Störungen der Merkfähigkeit und der Sprache, wie Sprachverständnis- und Wortfindungsstörungen. Weiterhin kommt es zu Orientierungsstörungen sowie Störungen des Abstraktions- und Urteilsvermögens. Zu Beginn eher gering ausgeprägt, sind Persönlichkeitsveränderungen. Ein typischer Vertreter der kortikalen Demenz ist die Alzheimer Demenz (AD) [107].

Bei der subkortikalen Demenz steht die generelle Verlangsamung des psychomotorischen Tempos im Vordergrund. Außerdem kommt es zu Beeinträchtigungen der Fundamentalfunktionen wie Aufmerksamkeit und Motivation [107]. Ein typisches Beispiel hierfür ist die vaskuläre Demenz (VD).

Die wichtigsten Merkmale frontotemporaler Demenzen sind hingegen Persönlichkeitsveränderungen und Veränderungen der Exekutivfunktionen wie Planen und organisiertes Denken. Die Abnahme der Merkfähigkeit ist eher gering ausgeprägt [42,107].

Die Einteilung der Demenzen nach neuroanatomischer Lokalisation, lässt ein umfassendes heterogenes Spektrum an Krankheiten in jeder Subkategorie zu, was dazu führt, dass keine Rückschlüsse auf die Ätiologie gezogen werden können. Im Rahmen der differenzialdiagnostischen Abklärung ist sie deshalb nicht ausreichend.

4.1.3.2 Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten

Klinisch gesehen kann man Demenzen auch in primäre (neurodegenerativer oder vaskulärer Genese) und sekundäre Demenzen (als kognitive Störung in Folge anderer körperlicher Erkrankungen) einteilen, was vor allem für die Therapie von Interesse ist, da einige sekundäre Demenzformen gut behandelbar sind und manche medikamentöse Therapieansätze, die in der Behandlung der Alzheimer Demenz Verwendung finden, keine Evidenz für die vaskuläre Demenz haben [107].

4.1.4 Diagnostik der Demenz

4.1.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Wie bereits erwähnt ist die Diagnose „Demenz“ eine klinische Diagnose. Deshalb hat die ausführliche Eigen- und Fremdanamnese einen bedeutenden Stellenwert. Es sollten aktuelle Beschwerden und kognitive Defizite, deren Ausprägung, Fluktuationen, Alltagsrelevanz und die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression direkt abgefragt werden. Insbesondere die psychiatrische Anamnese ist von Interesse. Hierzu gehört die Stimmung, Antriebslage,

Änderungen in Verhalten und Wahrnehmung und Vegetativum (Schlaf, Appetit, Gewicht). Weitere Angaben wie Vorerkrankungen, Unfälle (insbesondere Schädel-Hirn-Traumata), Medikation und die Familienanamnese, speziell hinsichtlich psychiatrisch-neurologischer Erkrankungen, runden die Anamnese ab. Biographische Eckdaten wie höchster Bildungsabschluss, berufliche und private Tätigkeiten sowie Hobbys lassen Rückschlüsse auf die prämorbid kognitiven Fähigkeiten zu und können die Ergebnisse in der anschließenden kognitiven Testung beeinflussen [42,107].

Durch eine ausführliche körperliche Untersuchung lässt sich in Zusammenschau mit der Anamnese ein Symptomkomplex erstellen, auf dessen Basis man eine weitere gezielte Differentialdiagnostik anschließen kann.

4.1.4.2 Psychometrie

Zur standardisierten Erfassung der Hauptsymptome der Demenz werden neuropsychologische und kognitive Testverfahren verwendet. Diese können zum Screening und Feststellung der Schwere der Symptome dienen. Zudem werden sie zur differenzierten Funktionsanalyse der kognitiven Fähigkeiten und zur Verlaufsbeurteilung einer Demenz eingesetzt. Dabei wird eine Vielzahl an kognitiven Fähigkeiten und Funktionen geprüft. Dazu gehören Merkfähigkeit von neuerlerntem und älterem Material, Orientierung, Sprache, Assoziationsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit. Des Weiteren werden Motorik, Urteilsvermögen, Abstraktions- und Planungsfähigkeit, kognitive Flexibilität, Ideenreichtum und Objekterkennung geprüft [107].

Als Screening Instrumente verwendet man häufig Kurztests wie MMSE (Mini-Mental-State-Examination), DemTect (Demenz-Detektion) sowie der RDST (Rapid Dementia Screening Test) und der TFDD (Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung). Sie sind jeweils einfach anzuwenden und benötigen wenig Material und Zeit [107].

Bei auffälligen Ergebnissen schließen sich ausführlichere Tests an, die zum Teil auch der Verlaufsbeurteilung der Demenzerkrankung dienen können. Zu diesen gehören u. a. sogenannte Testbatterien. Diese messen mit einer Reihe einzelner Tests mehrere kognitive Funktionsbereiche und können dadurch differenziert Defizite in einzelnen Funktionsbereichen erfassen. Sie stellen die ausführlichste Art der neuropsychologischen Untersuchung dar. Häufig finden hierbei die CERAD Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) und die ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale) Verwendung. Letztere wurde auch in dieser Studie eingesetzt [42].

Instrumente, die explizit zur Verlaufskontrolle einer Demenz erstellt wurden, sind die Clinical Dementia Rating Scale (CDR) und die Global Deterioration Scale, welche nicht zu verwechseln

ist mit der in dieser Arbeit verwendeten Geriatric Depression Scale, die in dieser Studie mit GDS abgekürzt wird. Näheres zu den in dieser Studie verwendeten psychometrischen Tests findet sich im Kapitel „Methoden“.

4.1.4.3 Differentialdiagnosen der Demenz auf syndromaler Ebene

Die Diagnosestellung der Demenz teilt sich in mehrere Schritte ein. Zunächst stellt man das Krankheitsbild als Symptomkomplex, also Syndrom, dar. Dies dient der Bestimmung, ob ein dementielles Syndrom vorliegt. Es ist in diesem Schritt wichtig, alle Informationen zu berücksichtigen, um dann im zweiten Schritt das dementielle Syndrom von Krankheitsbildern mit ähnlicher klinischer Ausprägung abgrenzen zu können. Zu Krankheitsbildern mit ähnlicher klinischer Ausprägung gehören:

- Alle sogenannten Pseudodemenzen bei affektiven Störungen und das Delir, mit dem Leitsymptom der quantitativen und qualitativen Bewusstseinsstörung
- Die Depression, da sie im Alter besonders atypische Ausprägungen annehmen kann
- Außerdem müssen mentale Retardierungen und umschriebene neuropsychiatrische Defizite ausgeschlossen werden [107]

4.1.4.4 Weitere Methoden in der allgemeinen Demenzabklärung

In der folgenden diagnostischen Abklärung ist es wichtig, die gestellte Diagnose durch laborchemische und bildgebende Verfahren zu bestätigen und andere Ursachen sowie sekundäre, kausal therapierbare Demenzformen auszuschließen. Regelmäßig erfolgt eine Blutanalyse. Neben Blutbild und den Elektrolyten sind insbesondere die Schilddrüsenfunktionswerte zum Ausschluss einer Hypothyreose, Nüchtern-Blutzucker und Vitamin B12 Spiegel zum Ausschluss eines Vitaminmangels von Interesse. Des Weiteren sollten zum Ausschluss eines entzündlichen Geschehens eine Blutsenkung oder CRP Bestimmung stattfinden sowie zum Ausschluss einer hepatischen oder renalen Genese eine Bestimmung von GOT, GPT, Gamma-GT, Kreatinin und Harnstoff durchgeführt werden. Zudem sollte eine Lumbalpunktion zur Liquorgewinnung erfolgen, um eine entzündliche oder infektiöse Ursache auszuschließen. Hierbei erfolgt eine zytologische Untersuchung, eine Eiweiß- und Laktatbestimmung, eine Bestimmung intrathekalen IgA und IgM Produktion, eine Erregerkultur und ggf. eine Liquor Polymerasekettenreaktion (PCR) [42]. Weitere Laborparameter, die je nach Verdachtsdiagnose sinnvoll sind, finden sich in Tabelle 1.

Eine Bildgebung des Gehirns ist essentiell um raumfordernde kraniale Prozesse auszuschließen. Initial wird in akuten Situationen häufig ein kraniales CT (Computertomographie) durchgeführt.

Zur genaueren Differentialdiagnostik, insbesondere der Differenzierung von Alzheimer und vaskulärer Demenz, kommt das MRT (Magnetresonanztomographie) zum Einsatz. Das MRT kann auch positive Hinweise für das Vorliegen einer Alzheimer Erkrankung oder vaskulären Demenz geben [15,42]. Befunde in der Bildgebung werden in den jeweiligen Kapiteln diskutiert.

Tabelle 1: Relevante Laborparameter in der erweiterten Demenzdiagnostik nach [42]

• Differential-Blutbild	• Schilddrüsen-Antikörper
• Blutgas-Analyse	• Kortisol
• Drogenscreening	• Parathormon
• Urinuntersuchungen	• Coeruloplasmin
• Lues-Serologie	• Vitamin B6
• HIV-Serologie	• Borrelien-Serologie
• Phosphatspiegel	• Blei
• HbA1c	• Quecksilber
• Homocystein	• Kupfer
• fT3 (freies Triiodthyronin)	• Folsäure
• fT4 (freies Thyroxin)	

4.1.5 Klinisch bedeutsame Demenzformen

In den vergangenen Jahren wurden die Einsatzmöglichkeiten der nicht-invasiven Hirnstimulation mittels transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS= englisch für transcranial direct current stimulation) immer intensiver erforscht. Im Kontext dieser Arbeit ist besonders ihr Einsatz bei Demenz von Interesse. Im folgenden Abschnitt werden deshalb wichtige Demenzformen kurz dargestellt und die derzeitigen herkömmlichen therapeutischen Optionen umrissen.

4.1.6 Vaskuläre Demenz

Die vaskuläre Demenz (VD) bezeichnet eine Demenz infolge vaskulär bedingter Schädigung des Gehirns. Es werden darunter Erkrankungen makro- und mikrovaskulärer Genese zusammengefasst [42]. Die Bezeichnung vaskuläre Demenz beschreibt also kein ätiologisch eng umschriebenes Krankheitsbild, sondern ein breites Spektrum verschiedener Krankheitsausprägungen, welche die zwei gemeinsamen Eigenschaften, „Demenz“ und „Hinweise auf eine vaskuläre Genese“ vereinen.

4.1.6.1 Epidemiologie der vaskulären Demenz

Die vaskuläre Demenz stellt neben der Alzheimer Demenz (AD) die zweithäufigste Entität der Demenz dar. Wie bei der AD steigt die Prävalenz mit dem Alter an [42]. Bei Patienten, die einen Schlaganfall erlitten hatten, wurde nach drei Monaten bei jedem vierten eine vaskuläre Demenz diagnostiziert [107]. Weltweit ist von einer steigenden Inzidenz der VD auszugehen [74]. Die mittlere Lebenserwartung nach Symptombeginn ist bei vaskulärer Demenz mit ca. vier Jahren niedriger als bei der AD, was sich insbesondere auf weitere kardiovaskuläre Ereignisse zurückführen lässt [14,15].

Obwohl zerebrale Ischämie und Demenz häufig gemeinsam auftreten, ist es im Einzelfall schwierig zu bestimmen, ob die vaskulären Läsionen die direkte Ursache der Demenz sind, zur dementiellen Entwicklung beigetragen haben oder lediglich ein Epiphänomen darstellen. Zudem treten häufig auch Mischformen von Alzheimer Demenz und vaskulärer Demenz auf [107]. Leider sind valide Daten aufgrund heterogener Diagnosekriterien und der Variabilität der Erkrankung nur eingeschränkt verfügbar [136].

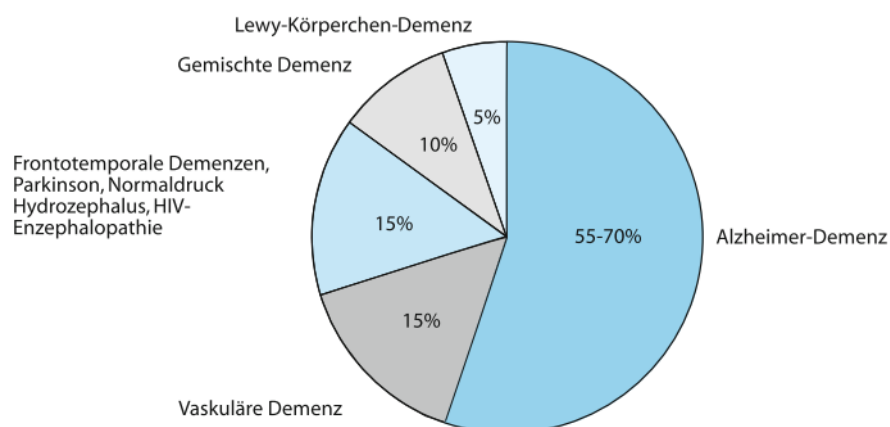


Abbildung 1: Die wichtigsten Ursachen primärer Demenz aus [107]

4.1.6.2 Risikofaktoren der vaskulären Demenz

Die Risikofaktoren der vaskulären Demenz sind mit denen anderer zerebrovaskulärer Erkrankungen, wie dem Schlaganfall, vergleichbar. Neben dem Alter als wichtigstem Risikofaktor spielt die arterielle Hypertonie als beeinflussbarer Risikofaktor eine bedeutende Rolle, da mehr als 80 % der VD Patienten davon betroffen sind. Andere Symptome des metabolischen Syndroms wie Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und der Nikotinabusus werden ebenfalls mit VD in Verbindung gebracht [146]. Darüber hinaus stellen kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzrhythmusstörungen, Karotisstenosen und zerebrale ischämische Episoden, sowohl auf

klinisch manifestem, als auch auf subklinischem Niveau einen bedeutenden Risikofaktor dar. Nicht zuletzt werden Gerinnungsstörungen wie erhöhte Konzentrationen des Thrombin-Antithrombin-Komplexes oder des D-Dimers, aber auch andere Aspekte wie niedriger sozioökonomischer Status als Risikofaktoren angenommen [15,107]. Anders als bei der AD gibt es bei der VD eine Ungleichheit in der Geschlechterverteilung. Die VD tritt im 6.-7. Lebensjahrzehnt signifikant häufiger bei Männern als bei Frauen auf [15].

4.1.6.3 Ätiopathogenese der vaskulären Demenz

Bei der VD handelt es sich um ein heterogenes Krankheitsbild, in dem verschiedene Pathomechanismen eine Rolle spielen. Wichtigste Mechanismen sind hierbei:

1. Große singuläre oder multiple arterielle Hirninfarkte:

Diese können sowohl kortikal als auch subkortikal auftreten. Die genaue Lokalisation im Gehirn scheint dabei eine entscheidende Rolle zu spielen. Am häufigsten tritt die VD in Folge von sogenannten „strategischen“ Infarkten auf, d.h. Infarkte in wichtigen Bereichen des Gehirns, deren Schädigung eine dementielle Entwicklung zur Folge hat. Die häufigsten kortikalen Lokalisationen für diese Infarkte sind Temporallappen, Basalganglien, Frontallappen und Okzipitallappen sowie der Hippocampus. In subkortikalen Arealen sind es Thalamus und Nucleus caudatus [107]. Welchen Einfluss die Größe des Infarktareals oder die Anzahl der Infarkte auf die klinische Ausprägung der Demenz hat, gilt als noch nicht abschließend geklärt.

Der Hirninfarkt verursacht eine Ischämie und daraus ergebend einen Sauerstoffmangel in den betroffenen Zellen, der zu einem ATP Mangel führt. Infolgedessen wird intrazellulär Glutamat freigesetzt, das wiederum eine intrazelluläre Calciumfreisetzung verursacht, die zur Apoptose führt. Dieser Vorgang wird als Excitotoxizität bezeichnet. Daraufhin kommt es zur Depolarisation der Zellmembranen der umgebenden Zellen. Diese wird von einer komplexen Entzündungsreaktion und Apoptose der Nervenzellen und Schädigung der Nachbarzellen (Penumbra) und entfernter Areale (transneurale Degeneration, Diaschisis) begleitet [107]. Zudem kann es zur Reduktion des zerebralen Blutflusses in vom Infarkt entfernteren Arealen des Gehirns kommen.

Ursachen dieser strategischen Hirninfarkte sind Makroangiopathien wie arteriosklerotische Veränderungen, Dissektionen und kardiale Erkrankungen. Endstrecke all dieser Veränderungen sind arterio-arterielle Embolien oder arteriosklerotische Plaques, die Hirninfarkte zur Folge haben können. Bei den kardialen Ursachen ist besonders das Vorhofflimmern hervorzuheben, was zur Bildung von Thromben führt, die eine Embolie im Gehirn verursachen können [107].

2. Mikroangiopathie mit Infarzierung kleiner Gefäße im subkortikalen Bereich:

Bedingt durch eine chronische arterielle Hypertonie, einen Diabetes mellitus oder eine Arteriosklerose kann es zur Schädigung der kleinen Gefäße i. S. (im Sinne) einer Fibrosierung und fibrinoider Nekrose, auch als Lipohyalinose bezeichnet, mit Mikroblutungen kommen. Diese mikroangiopathischen Veränderungen führen zum Verschluss kleiner Arterien und im weiteren Verlauf zu zwei typischen Befunden: Einerseits den lakunären Infarkten, andererseits der diffusen Demyelinisierung.

Lakunäre Infarkte entstehen durch den Verschluss von Arteriolen, was kleine Hirninfarkte zur Folge hat. Das Wort „lakunär“ beschreibt die örtliche Begrenztheit und den mikroangiopathischen Ursprung. Sie sind per Definition im Durchmesser kleiner als 1,5 cm. Treten lakunäre Infarkte gehäuft auf, spricht man vom „Status lacunaris“. Typische Manifestationsorte sind die Marklager, Basalganglien und die Capsula interna.

Darüber hinaus verursachen mikroangiopathische Veränderungen eine diffuse Demyelinisierung in den Marklagern im Bereich des Balkens [15]. Pathologisch spricht man von einer vakuoligen Demyelinisierung, was auch als Leukenzephalopathie bezeichnet wird [107].

In der pathologischen Analyse findet man geschwollene Myelinscheiden der Neurone und eine reduzierte Zahl an Oligodendrozyten [15]. Die Demyelinisierung des Marklagers führt zu einer Schädigung der Assoziationsfasern mit Beeinträchtigung der Kommunikation zwischen den Assoziationsarealen des Kortex [65].

Die von den mikroangiopathischen Veränderungen betroffenen Gefäße sind zumeist kleine hirnperforierende Arterien, die aus der Arteria cerebri media und Arteria basilaris abzweigen [15].

3. Chronische subkortikale Ischämie:

Diese Form der Ischämie hat vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Karotisstenosen und Hypertonie zur Ursache [134]. Es wird vermutet, dass besonders die Hypertonie durch einen systemisch erhöhten Gefäßwiderstand und einer Schädigung der Endothelzellen zu einer chronischen Hypoperfusion und daraus folgenden Ischämie führt [84]. Die resultierende Hypoxie führt durch oxidativem Stress zu einem selektiven Verlust Ischämie-vulnerabler Zellen in der periventriklären weißen Substanz. Zu diesen Zellen gehören Neurone und deren myelinisierte Axone, Oligodendrozyten, Astrozyten und Endothelzellen [38,134]. Diese Art der Pathogenese ist jedoch wahrscheinlich von nachrangiger Bedeutung für die Entstehung einer VD [144].

4. Seltene Ursachen:

Zu den selteneren Ursachen für ischämische Ereignisse, die ja als Grundlage der vaskulären Demenz gelten, zählen autoimmun-entzündliche Gefäßerkrankungen, erregerbedingte Gefäßläsionen, Gerinnungsstörungen, toxische Schädigung, Stoffwechselerkrankungen sowie erbliche Erkrankungen wie z. B. CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy = zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie) [107].

4.1.6.4 Diagnose der vaskulären Demenz

Bei Verdacht auf VD erfolgt wie bereits oben beschrieben die allgemeine Demenzdiagnostik. Man sollte hierbei fokussiert kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen abfragen und in der klinischen Untersuchung speziell auf Symptome der VD achten. Da es sich bei der vaskulären Demenz in Pathogenese und Verlauf um ein sehr heterogenes Krankheitsbild handelt, wurden verschiedene Konsensuskriterien entwickelt, die Symptome unterschiedlich stark gewichten. Am bekanntesten sind hierbei die ICD 11 Kriterien, die DSM Kriterien und die in dieser Arbeit verwendeten NINDS-AIREN-Kriterien.

4.1.6.5 NINDS-AIREN-Kriterien

Die NINDS-AIREN-Kriterien [137] („National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ und „Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences“) sind im wissenschaftlichen Umfeld weit verbreitet. Im Gegensatz zu den ICD-11 Kriterien werden, neben den ischämischen Ereignissen, unterschiedliche vaskuläre pathophysiologische Mechanismen berücksichtigt.

Folgende Voraussetzungen für die Diagnosestellung müssen demnach erfüllt werden:

1. Es muss eine Demenz i. S. von Gedächtnisstörungen vorliegen und es müssen in zwei weiteren kognitiven Domänen Defizite, die auch subkortikal lokalisiert sein können, vorhanden sein.
2. Aus Anamnese, klinischer Untersuchung oder kranialer Bildgebung müssen sich Hinweise auf zerebrovaskuläre Erkrankungen ergeben.
3. Es muss ein nachvollziehbarer zeitlicher Zusammenhang zwischen dem ersten und zweiten Kriterium bestehen. Das heißt, die Entwicklung des kognitiven Defizites muss in einem zeitlichen Zusammenhang mit einem apoplektischen Insult stehen.

Als Zeitraum werden drei Monate nach Insult definiert und/ oder eine abrupte Verschlechterung, Fluktuationen oder schrittweise Verschlechterung der kognitiven Funktionen [137].

Sind alle Kriterien erfüllt spricht die Klassifikation von einer „wahrscheinlichen“ vaskulären Demenz. Zusätzlich ist die Diagnosestellung einer „möglichen“ vaskulären Demenz erlaubt, wenn keine Bildgebung vorhanden oder das 3. Kriterium nicht erfüllt ist.

Eine definitive Diagnose der VD ist nur durch pathologischen Nachweis zulässig.

Einschränkend bei dieser Klassifikation muss beachtet werden, dass das Zeitkriterium auf dem Multiinfarktmodell beruht und nicht jeder Ätiologie der vaskulären Demenz gerecht wird. Bei einer chronischen zerebralen Minderperfusion ergibt sich ein anderer, langsamerer zeitlicher Ablauf [158].

4.1.6.6 Bildgebung bei vaskulärer Demenz

Ziel der Bildgebung in der VD Diagnostik ist der Nachweis von speziellen Läsionen im Hirnparenchym, die durch vaskuläre Ereignisse entstanden sind. Dabei spielt die Unterscheidung zwischen makro- und mikroangiopathischer Genese und ihre Lokalisation eine wichtige Rolle. Mikroangiopathische Läsionen nehmen mit dem Alter zu und sind nicht diagnosespezifisch. Ihre diagnostische Bedeutung erhalten sie in der Zusammenschau mit klinisch-testpsychologischen Befunden. Makroangiopathische Läsionen, insbesondere dem strategischen Infarkt, kommen prognostische Bedeutung zu [43]. Das c-MRT (craniale Magnetresonanztomographie) gilt als sensitivstes Verfahren um akute und chronische ischämische Läsionen zu detektieren. Speziell subkortikale vaskuläre Veränderungen können damit besser als im CT dargestellt werden.

Typische Befunde, die auf vaskuläre Veränderungen der weißen Substanz hindeuten, sind die sogenannten „white matter lesions“ (WML) [15]. Diese treten besonders im Marklager und periventrikulär als bandförmiges Muster auf sowie an den Vorder- und Hinterhörnern der Ventrikel. Im subkortikalen Marklager werden sie auch als Leukoaraiose bezeichnet. Zudem finden sie sich ebenfalls im Cerebellum [15]. WMLs sind jedoch zunächst unspezifische Befunde, die nicht unbedingt vaskulärer Genese sein müssen und die auch nicht zwingend zur VD führen. Sie gelten erst als Indizien für eine VD, wenn sie mit einem passenden klinisch neurologischen Befund vergesellschaftet sind.

Pathophysiologisch werden WMLs mit zerebraler Ischämie im Sinne von lakunären Infarkten, Glisierung und Rarefizierung von weißer Substanz in Verbindung gebracht [154].

Mikrovaskuläre Veränderungen werden im MRT ebenfalls gut dargestellt und als „small deep infarcts“ (SDI) bezeichnet. Die bereits besprochenen Lakunen lassen sich im MRT auch gut nachweisen. Selbstverständlich werden strategische Infarkte im MRT ebenfalls sichtbar [15].

Subkortikale Veränderungen sind sowohl bei VD, als auch bei AD vorhanden, kommen jedoch bei VD Patienten in deutlich höherer Zahl vor [107].

Neben den vaskulären Befunden zeigt sich eine kortikale Atrophie, die in ihrer Ausdehnung mit der Schwere der Demenz korreliert [92].

Zur genaueren Unterscheidung von mikroangiopathischer oder entzündlicher Genese der MRT Befunde, wird im Bereich der weißen Substanz häufig die FLAIR und T2w Sequenz verwendet [60].

Die Verwendung des diffusions-tensor gewichteten MRT wird als weiteres Hilfsmittel betrachtet. Hier wird einerseits die Diffusivität des Gewebes, andererseits die Richtung der Diffusion bestimmt. Dieses Verfahren ist sensitiv für eine frühe Schädigung der Faserintegrität der Neurone aufgrund ischämischer, inflammatorischer oder neurodegenerativer Prozesse. Es steht aber in der klinischen Routine noch nicht zur Verfügung [107].

Das MRT ist dem CT insbesondere beim Ausschluss vaskulärer Prozesse in subkortikalen Arealen überlegen, sowie bei der Zuordnung von Hirnarealen zu arteriellen Versorgungsgebieten. Deshalb ist bei Verdacht auf VD eine MRT Diagnostik der CT Diagnostik vorzuziehen [42].

Die Positronenemissionstomographie (PET) stellt den Metabolismus des untersuchten Gewebes dar. Wegweisende Befunde bei dieser diagnostischen Methode sind Hypometabolismus in betroffenen Hirnarealen, Signalhyperintensivierung bei lakunären Infarkten im Marklager und im Kortex als Zeichen der Diaschisis. Des Weiteren findet sich eine Abnahme des zerebralen Blutflusses als Hinweis auf eine verringerte Perfusionsreserve und eine Entkoppelung des Sauerstoffmetabolismus [15,107].

Diese Befunde helfen besonders bei der Abgrenzung von vaskulärer und degenerativer Genese der Demenz.

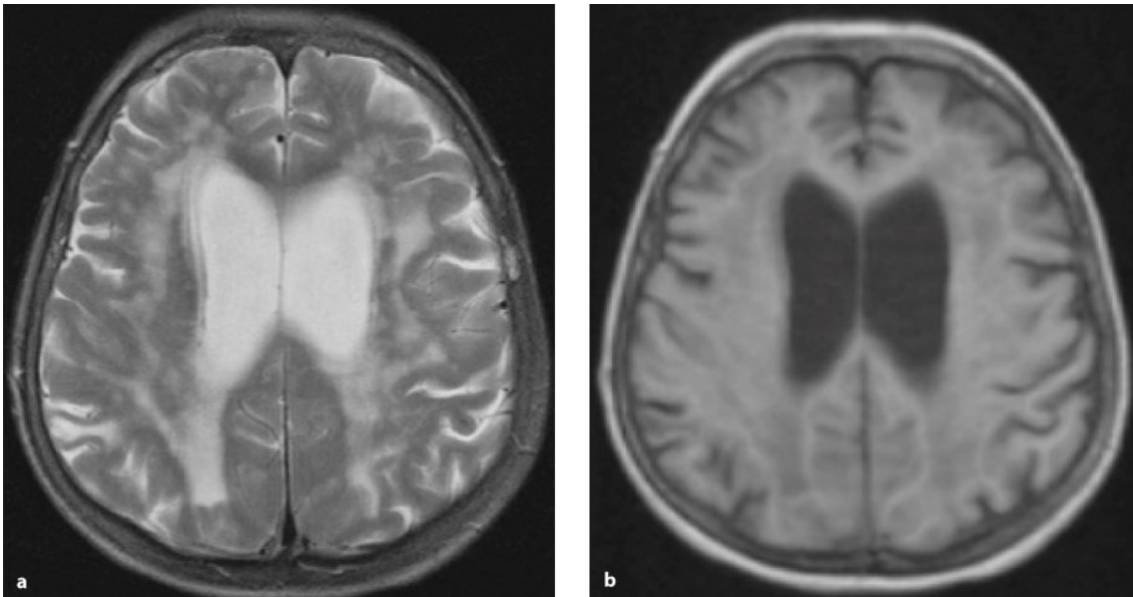


Abbildung 2: 77-jährige Patientin mit leichtgradigem dementiellen Syndrom a) T2-Wichtung: Ausgeprägte, teilweise konfluierende Areale erhöhter Signalintensität von periventrikulär bis in die Tiefe des Marklagers reichend. b) T1-Wichtung: Atrophie der inneren Liquorräume, Verbreiterung der kortikalen Sulci aus [107]

4.1.6.7 Psychometrie

Die neuropsychologische Testung ermöglicht das Ausmaß und die Art der kognitiven Beeinträchtigung festzustellen. Dies dient, wie bei jeder Diagnostik eines dementiellen Syndroms, der Schweregradbeurteilung und der Verlaufsbeobachtung.

Das kognitive Profil der VD gestaltet sich aufgrund der Heterogenität der vaskulären Demenz als vielgestaltig. Eine Abgrenzung zum neuropsychologischen Profil der AD kann durchaus schwierig sein.

Allgemein gesprochen sind bei der VD Defizite in den frontalen Exekutivfunktionen und subkortikalen Leistungen stärker ausgeprägt als bei der AD. Das Gedächtnis und damit die verzögerte Wiedergabe von Inhalten ist hingegen deutlich weniger betroffen [107].

Dies stellt einen wesentlichen Unterschied zur AD dar, gleichzeitig erschwert der fehlende Gedächtnisaspekt die formelle Diagnosestellung der Demenz.

Als frontale Exekutivfunktionen werden alle kognitiven Funktionen bezeichnet, die das Verhalten unter Berücksichtigung der Umwelt steuern und planerisches und zielorientiertes Handeln ermöglichen. Dabei können fünf Komponenten unterschieden werden, die bei der Bewältigung verschiedener Aufgaben helfen:

1. Aufmerksamkeit und Inhibition
2. Ablauforganisation: Erstellung von sinnvoll aufeinanderfolgenden Teilhandlungen bei komplexen Handlungen.

3. Planung: Erstellung von Teilzielen, deren Erreichen zu einem Gesamtziel führen soll.
4. Überwachung der Einzelhandlungen und ggf. Anpassung derselben.
5. Kodierungen von Repräsentationen im Arbeitsgedächtnis nach Zeit und Ort ihres Auftretens [145].

Defizite in den Exekutivfunktionen treten früher als Gedächtnisstörungen auf, lassen sich leichter radiologischen Befunden zuordnen und beeinträchtigen die Patienten am stärksten in der Frühphase der Erkrankung [130].

Im Einzelnen ist häufig eine Verlangsamung der Psychomotorik zu beobachten. Davon sind Aufmerksamkeits- und Konzentrationsaufgaben sowie Wortproduktion und Reaktionszeiten betroffen [14].

Zudem sollte auf Zeichen eines Frontalhirnsyndroms, auf Störungen der Basalganglien-funktionen oder Diskonnektionssyndrome sowie Zeichen einer Pseudobulbärparalyse mit oder ohne affektiver Inkontinenz (z. B. Lachen oder Weinen) geachtet werden [15].

Klinisch wird ein dementielles Syndrom anhand von Kriterien diagnostiziert, die sich eigentlich am amnestischen Syndrom der Alzheimer Demenz orientieren.

Unter Berücksichtigung des Verlaufs wird dann mit Hilfe von Bildgebung die Demenzdiagnose spezifiziert und ätiologisch zugeordnet [107].

Eine regelmäßige neuropsychologische Testung ist zur Abgrenzung von der Akutsymptomatik eines Schlaganfalls und der fortschreitenden dementiellen Entwicklung einer VD wichtig.

Hachinski empfiehlt eine ca. 30 minütige Untersuchung mit folgenden Inhalten:

- Prüfung der semantischen Wortflüssigkeit (Tiernamen)
- Prüfung der lexikalischen Wortflüssigkeit (Wörter eines Anfangsbuchstabens)
- „Zahlen-Symbol-Test“ aus dem „Wechsler-Intelligenztest“
- Test zum Wortlistenlernen, z. B. den California Verbal Learning Test
- Depressionsskala, die auch Fremdbeurteilung erlaubt
- Fragebogenversion des Neuropsychiatric Inventory [64]

4.1.6.8 Weitere Diagnostik bei VD

Anamnestisch sollte eine frühzeitige Harninkontinenz ohne urologische Grunderkrankung als häufiges klinisches Zeichen einer VD abgeklärt werden. In der körperlichen Untersuchung ist eine Ganganalyse für die Verlaufskontrolle der VD sinnvoll, da Veränderungen des Gangbildes nach lakunären Infarkten typisch sind.

Das EEG (Elektroenzephalogramm) kann ebenfalls Hinweise für eine VD liefern, allerdings ist sein Stellenwert begrenzt. Charakteristische Befunde sind fokale langsame und asymmetrische Aktivität bei erhaltener Grundaktivität [42,104,107].

Die Erstellung eines kardiovaskulären Risikoprofils ist zur Tertiärprophylaxe sinnvoll. Dazu gehört die ausführliche Anamnese nach kardiovaskulären Risikofaktoren, die Langzeitblutdruckmessung sowie die Durchführung eines EKGs, einer Echokardiographie und die Ultraschalldiagnostik der hirnersorgenden Gefäße. Als Screening auf Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen erfolgen die Bestimmung des Blutzuckerspiegels und des Cholesterinspiegels [15].

4.1.6.9 Entitäten bei vaskulärer Demenz

Die Unterscheidung einzelner Entitäten gestaltet sich bei vaskulärer Demenz schwierig, da sich zugrundeliegenden Pathomechanismen, das klinische Erscheinungsbild und die Bildgebung zum Teil überschneiden. Trotzdem lassen sich verschiedene Ausprägungsformen abgrenzen.

4.1.6.10 Subkortikale vaskuläre Enzephalopathie

Die subkortikale vaskuläre Enzephalopathie (SVE) entsteht auf Basis einer Mikroangiopathie, die zu diffusen Marklagerveränderungen führt. Klinisch zeichnet sich die Erkrankung durch eine hohe Variabilität aus. Die dementielle Entwicklung schreitet oft stufen- oder treppenförmig fort, mit Phasen zwischenzeitiger Stabilisierung oder sogar Besserung. Dies steht im Gegensatz zu der eher kontinuierlichen Demenzentwicklung einer AD. Alte Gedächtnisinhalte werden dabei besser behalten als neue. Oftmals steht der Gedächtnisverlust jedoch nicht im Vordergrund. Vielmehr sind fluktuierende Defizite in den frontalen Exekutivfunktionen führend. Typische Befunde sind dabei eine Verlangsamung bei Durchführung komplexer motorischer Aufgaben, das Nachlassen von Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit (dysexekutives Syndrom) und der Verlust der kognitiven Flexibilität. Patienten haben Schwierigkeiten sich auf neue Situationen einzustellen und neue Inhalte zu verarbeiten. Gewohnte Aufgaben stellen jedoch weniger ein Problem dar und werden z. T. mit großer Beharrlichkeit verfolgt [65]. Es konnte

gezeigt werden, dass diese Frontalhirndefizite mit der Größe der im Kapitel „Bildgebung“ besprochenen „white matter lesions“ korrelieren [32].

Zudem kommt es zu Antriebs- und Sprachantriebsstörungen bis hin zur Apathie und schneller geistiger und körperlicher Erschöpfbarkeit. Typisch sind auch tiefgreifende Persönlichkeitsveränderungen wie Stimmungs- und Affektlabilität. Kennzeichnend für diese Labilität ist, dass sich oft traurige Affekte, Depressivität und Wutausbrüche bei geringem Anlass und sehr abrupt einstellen. Eine Labilität für positive, heitere Affekte tritt ungleich seltener auf [65]. Diese Symptome sind für das frühe Stadium der Erkrankung charakteristisch [15].

Fokalneurologische Defizite sind ebenfalls häufig, aber diskret ausgeprägt. Als Frühsymptome sind Gangstörungen bekannt. Es treten Störungen der sogenannten posturalen Stabilität auf. Die Patienten haben hierbei bei aufrechter Körperhaltung verminderte Halte- und Stellreflexe und können sich selbst beim Verlust des Gleichgewichts nicht mehr durch Ausfallschritte o.ä. auffangen. Vermehrte Stürze und Probleme, sich um die eigene Achse zu drehen, sind die Folge. Der Gang zeichnet sich durch verkürzte Schrittlänge und Breitbasigkeit in Gang und Stand aus. Es entsteht der Eindruck, dass die Beine im Boden stecken bleiben, daher wird dafür im Englischen auch der Begriff „magnetic gait“ verwendet. Seltener kommen vornübergebeugter Oberkörper und Schlurfen wie bei M. Parkinson und Störungen der Ganginitiierung wie bei M. Alzheimer vor [15,104].

Weitere fokalneurologische Störungen betreffen Sprechen (Dysarthrie) und Schlucken. Treten diese Symptome chronisch progredient auf, ist dies ein Hinweis für eine Pathologie in den Marklagern, abruptes oder stufenförmiges Auftreten spricht eher für lakunäre Infarkte als Ursache, wobei diese Trennung meist schwierig wenn nicht artifiziell ist [15].

Zudem kann es zu Pyramidenbahnzeichen wie einem positiven Babinski Reflex kommen. Weitere Befunde sind Miktionsstörungen in Form von imperativem Harndrang und Inkontinenz. Im Verlauf kommt es häufig auch zu weiteren lakunären Ischämien, die dann je nach Lokalisation isolierte sensorische oder motorische, sensomotorische oder ataktische Hemiparesen zur Folge haben [15]. Epileptische Anfälle können ebenfalls im Rahmen einer SVE auftreten, sind aber selten [15].

4.1.6.11 Strategische Infarkte

Hirninfarkte an strategischen Stellen können zu Unterbrechungen von neuronalen Leitungsbahnen führen. Die klinische Symptomatik kann wie bei einem großen Territorialinfarkt aussehen, die dementielle Entwicklung tritt nach dem Infarkt mit akutem Beginn auf [43]. Diese Infarkte sind zumeist bilateral im Thalamus, Hippocampus, frontalen Marklager oder auch Gyrus angularis der dominanten Seite lokalisiert [15].

4.1.6.12 Multiinfarktdemenz

Ursächlich für diese Art der vaskulären Demenz sind multiple Hirninfarkte bzw. vorübergehende Ischämien mit einer Anhäufung von Infarktgewebe. Infarkte können sowohl kortikal als auch subkortikal auftreten. In Abhängigkeit von Lokalisation und Menge kommt es zur vaskulären Demenz. Die hinter dem Konzept der Multiinfarktdemenz stehende Idee ist, dass nicht nur große Hirninfarkte bei Erreichen eines bestimmten Infarktvolumens zu einer VD führen, sondern ebenfalls auch mehrere kleine i. S. eines Synergismus zur Entstehung einer Demenz beitragen [104]. Klinisch stumme lakunäre Infarkte gelten als Risikofaktor für eine Multiinfarktdemenz.

Die Symptomatik stellt sich häufig als Mosaik dar, bei der bestimmte Teilleistungen im Vergleich zur Alzheimer Demenz gut erhalten sind [14]. Klinisch stehen frontotemporale Funktionsausfälle wie Aphasie im Vordergrund, es kann aber auch zu parietal-okzipitalen Symptomen wie Agnosie kommen [107]. Die Abgrenzung zur SVE besteht in der Genese, die bei der Multiinfarktdemenz in makroangiopathisch verursachten Hirninfarkten liegt, die im Gegensatz zur SVE u.a. auch kortikal auftreten. Die unterschiedlichen Infarktlokalisationen sieht man in der Bildgebung. Dies ist für die Tertiärprävention relevant, da bei einer Multiinfarktdemenz Emboliequellen oder Gefäßpathologien als behandelbare Ursachen in Betracht kommen können [15].

4.1.6.13 CADASIL

CADASIL steht als Akronym für "Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy". Sie ist das wichtigste Beispiel einer genetisch bedingten VD und geht mit einem typischen Krankheitsbild einher. Auslöser sind autosomal dominante Mutationen im Notch-3-Gen auf Chromosom 19. Die Krankheit tritt sowohl familiär als auch sporadisch auf. Pathogenetisch lagern sich Granulationen in die Gefäßwand und deren glatte Muskulatur ein, die zu einer veränderten Mikrozirkulation führen. Die hereditären Formen können schon im jungen Erwachsenenalter und bei fehlender arterieller Hypertonie auftreten. Am Anfang der Erkrankung kommt es häufig zu Migräne mit Aura [65]. Im weiteren Verlauf ähnelt das klinische Erscheinungsbild der SVE, wobei fokalneurologische Zeichen nicht so dominant sind und eher psychiatrischen Störungen sowie Demenz im Vordergrund stehen [15]. Zudem treten Epilepsien und rezidivierende Ischämien als transitorische ischämische Attacke (TIA) oder Apoplex auf. In der Bildgebung zeigen sich ausgedehnte und viele lakunäre Infarkte in den Basalganglien und im temporalen Marklager [15].

4.1.6.14 Leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB)

Bei der „Leichten kognitiven Beeinträchtigung“ (LKB; engl. MCI: mild cognitive impairment) handelt es sich um eine subjektiv empfundene, objektiv nachweisbare kognitive Störung, die keine wesentliche Beeinträchtigung der Alltagsfähigkeit sowie der psychosozialen Kompetenz zur Folge hat und damit nicht die Kriterien für eine Demenz nach ICD-11 oder DSM-V erfüllt [125]. Die LKB ist eher ein Konzept und nicht eine etablierte, eindeutig definierte Krankheitsentität. Demenz wird dabei nicht als ein dichotomes Ereignis gesehen, dass plötzlich auftritt, sondern um ein progredientes Krankheitsbild, dessen fakultative Vorstufen als LKB bezeichnet werden. Daraus lässt sich verstehen, dass epidemiologische Zahlen je nach zugrunde liegender Definition schwanken und die klinische Präsentation vielfältig ist.

Die Prävalenz leichter kognitiver Beeinträchtigungen ohne den Ausprägungsgrad einer Demenz übersteigt die Prävalenz der Demenz bei weitem. Sie wird auf 16-34 % geschätzt und steigt mit zunehmendem Alter an [107]. Prospektive Studien konnten zeigen, dass ein deutlich höherer Anteil von Patienten mit LKB pro Jahr an Demenz erkrankt, als in der gleichaltrigen Normalbevölkerung. Dabei kann es sich dann sowohl um eine AD als auch um andere Demenzformen handeln. Dadurch konnte der Verdacht, dass es sich bei der LKB um eine fakultative Vorstufe der Demenz handelt erhärtet, werden [42]. Die jährliche Übergangsquote von LKB zur Demenz wird auf bis zu 10 % geschätzt [42].

Die Patienten klagen über Gedächtnisstörungen, die noch nicht zur Beeinträchtigung des üblichen Alltags führen, aber nachweisbar sind. Im Gegensatz zur fortgeschrittenen manifesten AD sind den Patienten die Gedächtnisstörungen bewusst und werden auch als Beeinträchtigung wahrgenommen. Es kann ebenfalls zu psychiatrischen Symptomen kommen, die häufigsten sind hierbei Dysphorie, Apathie, Angst und Labilität [45]. Klinisch wird die LKB in eine amnestische, nichtamnestische und gemischte Form unterteilt [107]. Die diagnostischen Kriterien fordern die anamnestische Aussage des Patienten nach einer subjektiv empfundenen Gedächtnisstörung. Diese wird durch Testung verifiziert und muss über dem altersüblichen Maß liegen, darf aber noch keine Demenz darstellen und auch nicht alltagseinschränkend sein [124]. Des Weiteren wird ein neuropsychologischer Screeningtest vorgeschlagen, der dem MOCA-(Montreal Cognitive Assessment) Test entnommen ist und einen 5-Wort Erinnerungstest, 6-Item Orientierungstest und einen Leseflüssigkeitstest beinhaltet [43]. Zudem wird auch der MMSE verwendet. In der Bildgebung wird ein c-MRT empfohlen, da dieses sensitiv für Atrophien in den Frontallappen und für zerebrovaskuläre Erkrankungen ist. Beide Befunde sind Risikofaktoren für eine Progression zu einer Demenz [113]. Überdies kann eine Liquorpunktion zur Messung des Tau-Proteins und des Amyloid- β -Peptids durchgeführt werden, was ebenfalls ein prognostischer Hinweis auf ein Fortschreiten der LKB in Richtung Demenz ist [42].

4.1.6.15 Mixed Dementia (MD)/ gemischte Demenz

Der Ausdruck „Mixed Dementia“ (gemischte Demenz) bezeichnet das gemeinsame Vorliegen einer neurodegenerativen (Alzheimer Demenz) in Kombination mit einer weiteren, meist vaskulären Pathologie, die zusammen Ursache der Demenz sind. In Autopsie Studien konnte gezeigt werden, dass sich bei bis zu 24 % der klinisch diagnostizierten Alzheimer Demenz (AD) Patienten zusätzlich post mortem auch eine vaskuläre Pathologie nachweisen lässt [73]. Dies verdeutlicht eine neuropathologische Überlappung beider Krankheitsentitäten. Insbesondere ältere Patienten scheinen von dieser Art der Demenz betroffen zu sein [157]. Klinisch kann sich die MD wie eine AD präsentieren, es können zudem auch typische Symptome einer VD, wie fokalneurologische Zeichen, vorhanden sein [42]. Die Diagnosekriterien nach der „international working group“ beinhalten die Kombination von Befunden einer AD und einer VD [42]. Therapeutisch schlägt die aktuelle S3 Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde vor, die MD wie eine AD zu behandeln. Zudem wird die Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren zur Verhinderung weiterer vaskulärer Progression empfohlen [42,85].

4.1.6.16 Weitere Entitäten der VD

Als weitere Entitäten der VD, die hier nicht näher besprochen werden, zählen die zerebrale Amyloidangiopathie, VD aufgrund von Grenzzoneninfarkten, d.h. Ischämien an den Grenzbereichen zweier hirnersorgenden Gefäße und Störungen der Blut-Hirn-Schranke [15,43].

4.1.6.17 Therapie der vaskulären Demenz

Aus dem pathogenetischen Verständnis heraus, dass zerebrovaskuläre Schäden die wesentliche Ursache der VD darstellen, gilt es in der Therapie weiteren vaskulären Schäden vorzubeugen. Der wesentliche Baustein ist demnach die Kontrolle der vaskulären Risikofaktoren und Grunderkrankungen. Eine spezifische antidementive Therapie wie bei der AD existiert derzeit nicht; auch eine kurative Therapie steht derzeit nicht zur Verfügung und ist auf absehbare Zeit nicht zu erwarten.

Die Kontrolle der vaskulären Risikofaktoren umfasst die Blutdruckeinstellung, die aber vorsichtig angegangen werden sollte. Patienten mit chronischer Hypertonie haben eine veränderte Autoregulation des zerebralen Blutflusses [15]. Daher sollte der Blutdruck nicht zu rasch gesenkt werden, da man vermutet, dass auch periodisch zu niedriger Blutdruck das Marklager schädigen

kann. Deshalb sollte ein hochnormaler Blutdruck, der individuell angepasst ist, angestrebt werden [141].

Eine Verwendung von Thrombozytenaggregationshemmern zur Sekundärprophylaxe von Schlaganfällen liegt nahe, wobei eine sorgfältige Risiko-Nutzen Abwägung hinsichtlich einer Blutung erfolgen muss [15]. Andere vaskuläre Risikofaktoren sollten nach den üblichen Methoden modifiziert werden.

Weiteres Therapieziel ist die Stabilisierung und Verbesserung der Symptomatik. Aufgrund der heterogenen Diagnosekriterien existieren weniger Studien als bei der AD in diesem Bereich. Insgesamt ist für die Anwendung von Acetylcholinesterasehemmern (wie z.B. Rivastigmin) oder Memantinen (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor Antagonist), die in der Therapie der AD zur Anwendung kommen, die Datenlage nicht ausreichend wobei es Hinweise gibt, dass diese Wirkstoffe bei subkortikal ausgeprägter VD einen positiven Einfluss auf die frontalen Exekutivfunktionen haben können. Diese Medikamente sind deshalb zurzeit jedoch nur in Einzelfällen indiziert [42].

Zur Therapie von Gangbeeinträchtigungen wird Amantadin diskutiert, wobei der Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist [15]. Zur Therapie nächtlicher Unruhe zeigten Clomethiazol und Melperon positive Wirkungen [15].

4.1.7 Morbus Alzheimer

4.1.7.1 Epidemiologie des Morbus Alzheimer

Die Alzheimer Demenz (AD) stellt mit ca. 50-70 % den häufigsten Subtyp der dementiellen Syndrome dar. Die Prävalenz bei den über 65-Jährigen wird in Deutschland auf ca. 8-10 % geschätzt und steigt mit zunehmendem Alter stark an [18,23,42].

Es wird eine AD mit frühem Beginn (< 65 Jahre) von einer AD mit spätem Beginn (\geq 65 Jahre) unterschieden, wobei die AD mit spätem Beginn bei weitem überwiegt [42,107].

4.1.7.2 Risikofaktoren des Morbus Alzheimer

Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer Demenz ist das Alter [18]. Mit fortschreitendem Alter verringert sich zunehmend die kognitive Reservekapazität, was ebenfalls als Risikofaktor für Alzheimer typische Veränderungen angenommen wird [23]. Geringer Bildungsgrad im Kindesalter, geringe körperliche und geistige Aktivität im fortgeschrittenen Alter sowie stattgehabte Schädel-Hirn Traumata sollen zu dieser verringerten Reservekapazität beitragen [23]. Eine positive Familienanamnese bezüglich AD, insbesondere für Alzheimer

Formen mit frühem Beginn [107], sowie Depressionen im früheren Lebensalter und Nikotinkonsum stellen ebenfalls Risikofaktoren dar. Protektiv hingegen sollen körperliche Aktivität im mittleren Lebensalter und moderater Alkoholkonsum sowie eine geistig stimulierende Umgebung sein [8,107,139]. Zudem spielen kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Adipositas eine Rolle. Inwiefern diese direkt mit der Entstehung der AD in Verbindung gebracht werden können oder als begünstigende Faktoren für die Entstehung eine Rolle spielen bleibt abzuwarten [23].

4.1.7.3 Ätiopathogenese des Morbus Alzheimer

Pathologisches Korrelat der Alzheimer Erkrankung ist das fortschreitende Absterben von funktionell vernetzten Neuronen in spezifischen Hirnarealen [107].

Diese Degeneration führt zum zunehmenden Abbau kognitiver Funktionen. Die zugrunde liegenden Mechanismen konnten bisher nur unzureichend aufgeklärt werden. Fest steht, dass es sich um eine multifaktoriell bedingte Genese handelt, in deren Zentrum die intra- und extrazelluläre Ablagerung von Amyloid- β -Peptid (A β) und die intrazelluläre Ablagerung von Tau Protein steht.

Bei AD kommt es zu einer gestörten Bildung und Abbau des Amyloid- β -Peptids. Ursprünglich entsteht A β durch Spaltung eines Vorläuferproteins, des Amyloid Precursor Protein (APP).

Das APP ist ein normaler Bestandteil der meisten Zellmembranen, dessen Funktion bislang nicht vollständig aufgeklärt ist. Durch übermäßige Spaltung des APP zu A β kommt es zur Bildung von A β Oligomeren und Fibrillen, die wasserunlöslich sind und Hauptbestandteil der Amyloid Plaques sind. Verschiedene Mutationen führen zu Fehlfunktionen in dieser proteolytischen Kaskade und begünstigen die Entstehung von AD, sodass diese früher auftritt.

Insbesondere bei familiären Formen der AD sind Gene der Enzyme Presenilin 1 und 2 von Mutationen betroffen. Diese führen zu einem veränderten APP Metabolismus. An dieser Stelle sei erwähnt, dass die familiären Formen der AD jedoch nur ca. 0,1 % aller Fälle darstellen [23].

Ein weiterer genetischer Faktor, der sowohl bei sporadischer als auch bei familiärer Form auftritt, ist das Vorhandensein einer bestimmten Ausprägung eines Gens (Allel), das für das Apolipoprotein E (Apo-E) codiert. Physiologischerweise existieren drei Allele dieses Gens [42]. Ist ein bestimmtes Allel, das ϵ 4-Allel, im Genom überrepräsentiert, kommt es zu Veränderungen im Cholesterinstoffwechsel und bei Reparaturprozessen im Gehirn. Dies führt letztendlich zu einer früheren Krankheitsmanifestation und ist bei Männern mit kürzerem Überleben assoziiert [23,107]. Die durch genetische und Umweltfaktoren bedingte Bildung von Amyloidplaques findet vorwiegend im extrazellulären Raum der grauen Substanz des Gehirns statt, häufig

beginnend im Neokortex (medialer Temporallappen) und Hippocampus. Dies sind die Strukturen im Gehirn, die für explizites episodisches Gedächtnis verantwortlich sind [22,107]. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zur Ausbreitung der Plaques im gesamten Neokortex. Diese Ausbreitung folgt charakteristischen Stadien, die mit einer zunehmenden klinischen Symptomatik einhergehen.

Pathophysiologisch führt die Ablagerung von Amyloidplaques zu einem entzündlichen Prozess mit Ausschüttung von inflammatorischen Mediatoren wie Zytokinen, Interleukinen und Tumornekrosefaktor α (TNF- α). Lösliche Oligomere des A β binden direkt an synaptische Endigungen und führen zu morphologischen und synaptischen Einschränkungen, was letztendlich mit Gedächtnisdefiziten assoziiert ist [15].

Zudem wird diskutiert, dass Amyloidplaques die Langzeitpotenzierung durch Störung der synaptischen Plastizität verhindern und sich damit negativ auf die Gedächtnisbildung auswirken [23]. Des Weiteren kommt es auch intrazellulär zu Amyloid Ablagerungen, deren Rolle in der Pathogenese ebenfalls diskutiert wird [13].

Der zweite wichtige pathophysiologische Prozess in der Entstehung der AD ist die Bildung und Ausbreitung von hyperphosphoryliertem Tau Protein. Das Tau Protein ist in seiner normalen Ausprägung ein axonales Protein, das intrazellulär im Zytoskelett für den Aufbau und die Stabilisierung der Mikrotubuli von Bedeutung ist [23]. Durch die pathologische Hyperphosphorylierung des Taus verliert es seine Bindefähigkeit an Mikrotubuli und aggregiert zu sogenannten „Tangles“ [23]. Dadurch kommt es zu Unterbrechungen im axonalen Transport und wie bei den A β Plaques, zu einer neuronalen Dysfunktion, die zu einer neuronalen Degeneration und Zelltod der Neurone führt [107]. Die Bildung von intrazellulären Tau Tangles beginnt üblicherweise in cholinergen Neuronen in der entorhinalen Region des Gehirns und breitet sich über die Amygdala und den Hippocampus in den Neokortex aus [23]. Der Zelltod cholinergischer Neurone führt zu einem Mangel an Acetylcholin im ZNS (zentrales Nervensystem), einem Neurotransmitter, der bei der Gedächtnisbildung eine wichtige Rolle spielt.

In Zusammenschau der neuropathologischen Befunde ist es schwierig zu sagen, welcher Prozess zu welchem Anteil an Ausprägung und Fortschreiten der AD verantwortlich ist. Es sind außerdem auch noch weitere Faktoren in der Diskussion, die zur Entstehung der AD beitragen sollen. Hier sind bspw. neurovaskuläre Veränderungen oder Veränderungen im Energiestoffwechsel der Neurone zu nennen [23].

4.1.7.4 Klinische Symptomatik der Alzheimer Demenz

Die kognitiven Einschränkungen, die sich aus den pathologischen Prozessen ergeben, umfassen alle Teilbereiche der kognitiven Fähigkeiten. Höhere kognitive Funktionen, sogenannte

Werkzeugstörungen, stehen dabei im Vordergrund, nichtkognitive Störungen zuweilen eher im Hintergrund. Die neurodegenerativen Veränderungen beginnen schätzungsweise 20-30 Jahre vor der eindeutigen klinischen Manifestation. Da die Progression der Erkrankung langsam ist, treten die kognitiven Defizite schleichend auf und nehmen oft gleichförmig zu. Am frühesten fällt dabei die Merkfähigkeitsstörung als Störung des Kurzzeitgedächtnisses auf. Patienten haben Schwierigkeiten bei Aufnahme, Speicherung und Wiedergabe von gelerntem Material [107]. Dies lässt sich durch den frühen Befall des Hippocampus als wichtiges Zentrum der Gedächtnisbildung erklären. In dieser Phase der Erkrankung spricht man von der oben besprochenen leichten kognitiven Beeinträchtigung (LKB), die jedoch nicht unbedingt eine Vorstufe der AD sein muss [23]. Eine stark fluktuierende kognitive Symptomatik, wie sie eher für eine vaskuläre Demenz typisch ist, kommt selten vor. Die Einsicht in die Erkrankung geht nach dem Anfangsstadium in der Regel verloren [22].

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zu Sprachstörungen. Diese beginnen mit Wortfindungsstörungen und verminderter Wortflüssigkeit, äußern sich im weiteren Verlauf mit Syntaxfehlern bis hin zur Reduktion von Spontansprache und Mutismus.

Verlangsamtes Denken, verminderte Aufmerksamkeit und Rechenvermögen sowie verlangsamter Ideenfluss zählen ebenso zu den Symptomen, wie auch das nachlassende Verständnis komplexer Sachverhalte, sodass es den Patienten zunehmend schwerer fällt ihren Alltag zufriedenstellend zu meistern. Orientierungsstörungen und Störungen in der Bewegungsplanung können ebenfalls auftreten. Apraxien, Aphasien und Agnosien erscheinen zunächst isoliert und später zunehmend gemeinsam [15]. Außerdem können Gangstörungen und in fortgeschrittenen Stadien erhöhter Muskeltonus mit Rigor und Kontrakturen bis hin zur Bettlägerigkeit im Endstadium auftreten [107].

Zusätzlich entwickeln viele Patienten psychopathologische Symptome, die im Gegensatz zu den kognitiven Symptomen fluktuierend sind. Dazu zählen nachlassende Aktivität und Antriebsstörungen, Apathie gegenüber Neuem und sozialer Rückzug, Depressivität, verminderte Kritikfähigkeit, Aggressivität, sowie Verschiebungen des Tag-Nacht-Rhythmus [107]. Diese Symptome werden auch als nichtkognitive Symptome bezeichnet und treten in der mittleren Erkrankungsphase am häufigsten auf. Sie sind für die Patienten und Angehörigen sehr belastend und sind häufigster Hospitalisierungsgrund [107], können jedoch im weiteren Verlauf auch spontan sistieren [15].

Der klinische Verlauf erstreckt sich im Mittel über acht Jahre [15], die Lebenserwartung ist interindividuell sehr verschieden und wird im Wesentlichen von sekundären Begleiterkrankungen bestimmt [107].

4.1.7.5 Diagnostik des Morbus Alzheimer

Die Diagnostik der AD beruht laut ICD 11 zunächst auf der Feststellung eines dementiellen Syndroms wie oben bereits beschrieben und einer umfangreichen Ausschlussdiagnostik anderer Demenzen [70,42].

Als neuropsychologische Screening Test bietet sich der Mini-Mental-Status Test (engl. MMSE) an, im weiteren Verlauf bspw. die CERAD Test Batterie. Der MMSE wird ebenfalls zur Beurteilung des Verlaufs eingesetzt. Labor- und Liquoruntersuchungen dienen vor allem der Ausschlussdiagnose anderer Demenzursachen, insbesondere entzündlicher ZNS Erkrankungen. Bei Liquoruntersuchungen können mittlerweile jedoch auch Korrelate der typischen neuropathologischen Veränderungen der AD nachgewiesen werden, bspw. Tau Protein und A β [15]. Diese Biomarker sind besonders in der Frühphase der Erkrankung hilfreich. Sie eignen sich aber bisher noch nicht zur Differentialdiagnostik verschiedener Demenzformen [15].

Bildgebenden Verfahren, insbesondere dem MRT, kommt beim Ausschluss anderer Diagnosen eine entscheidende Rolle zu. Ferner lassen sich damit auch Alzheimer charakteristische Hinweise finden, wie z. B. eine Atrophie der medialen Temporallappen, des Hippocampus und des Gyrus parahippocampalis [15]. Die ¹⁸Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET, die den Glukosestoffwechsel darstellt, zeigt bei AD typischerweise einen Hypometabolismus im temporalen, parietalen oder posterioren Gyrus cinguli [23]. Sie hat ihren Stellenwert in der Diagnostik früher Stadien der AD [107].

Bildgebung und Labordiagnostik geben einen wichtigen Beitrag bei den derzeitigen Versuchen neben der etablierten Ausschlussdiagnostik eine Positivdiagnostik der AD zu etablieren.

Das EEG findet vor allem in der Differentialdiagnostik zu anderen neurologischen Erkrankungen Anwendung und eignet sich nicht zur Abgrenzung anderer Demenzerkrankungen.

Die definitive Diagnose der AD kann nur neuropathologisch durch Biopsie oder Autopsie erfolgen. Hierbei werden Amyloidplaques und neurofibrilläre Tangles nachgewiesen, die dann in Gesamtschau mit den klinischen, radiologischen und laborchemischen Befunden die Diagnose einer AD sichern [15].

4.1.7.6 Therapie des Morbus Alzheimer

Die Therapie der AD zielt auf eine Symptomverbesserung und Verzögerung der Progression; kausale Therapien stehen trotz intensiver Forschungen derzeit nicht zur Verfügung.

Die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist der frühzeitige Therapiebeginn [42].

Die pharmakologischen Therapien basieren im Wesentlichen auf einer Veränderung der Neurotransmission. Der Einsatz von Gultamatmodulatoren wie Memantin soll

neuroprotektorisch und progressionsverzögernd sein. Glutamat wird unter Stressbedingungen bei der AD freigesetzt und kann eine postsynaptische Überstimulation bewirken, die durch Calciueinstrom letztendlich neurotoxisch ist. Memantin antagonisiert diese Wirkung am NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) Rezeptor [15]. Es ist bei mittel- bis schwergradiger AD zugelassen [42].

Als weitere Strategie werden Acetylcholinesterasehemmer eingesetzt [42]. Aufgrund der neurodegenerativen Prozesse kommt es im Neocortex und limbischen System zu einer Unterversorgung mit Acetylcholin. Da Acetylcholin an der Reizfilterung im ZNS beteiligt ist, sind Störungen der Konzentration und Aufmerksamkeit sowie der Lernleistung die Folge. Acetylcholinesterasehemmer wirken durch die Verminderung des Abbaus von Acetylcholin der Unterversorgung entgegen. Sie sollten, wenn es die Nebenwirkungen zulassen, in der höchsten verträglichen Dosis verabreicht werden. [42]. Es ist jedoch auf die Nebenwirkungen wie kardiale Reizleitungsstörungen und Verwirrtheit zu achten [15]. Acetylcholinesterasehemmer sind für den Einsatz bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz zugelassen [42].

Als Beispiele für Acetylcholinesterasehemmer sind Donepezil, Rivastigmin und Galantamin zu nennen. Eine kombinierte Gabe von Memantinen und Acetylcholinesterasehemmer wird in der aktuellen Leitlinie in der Regel nicht empfohlen [42].

Der Einsatz von nichtsteroidalen Antiphlogistika sowie Vitamin E wird aufgrund mangelnder Evidenz nicht mehr empfohlen [42].

Durch die pharmakologische Therapie kann derzeit das Fortschreiten der Symptomatik des natürlichen Krankheitsverlaufs um 6-12 Monate verzögert werden [15].

Symptome des Erlebens und Verhaltens bessern sich ggf. unter antidementiver Therapie und optimaler psychosozialer Intervention. Es werden auch Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepine eingesetzt [42].

Nichtpharmakologische Bausteine der AD Therapie umfassen psychosoziale Interventionen, wie Schulung von Pflegepersonal, welche die Lebensqualität Betroffener erhöhen, sowie verhaltenstherapeutische Ansätze, wie kognitive Stimulation, sensorische Stimulation, Ergotherapie oder Musiktherapie [107].

Aufgrund der unzureichenden kausalen therapeutischen Möglichkeiten werden zunehmend auch innovative Ansätze wie die transkranielle Gleichstromstimulation verfolgt, die in den folgenden Kapiteln vorgestellt wird.

4.1.7.7 Sekundäre Demenzformen

Als sekundäre Demenzen bezeichnet man die Formen der Demenz, die als Folgeerscheinungen anderer Erkrankungen entstehen. In Abhängigkeit der zu Rate gezogenen Literatur zählt die VD zu den primären oder sekundären Demenzformen. Die Grunderkrankungen, die zu einer sekundären Demenz führen können sind vielfältig und werden hier nur in Auszügen dargestellt. Grundsätzlich lassen sich fünf Hauptgruppen unterscheiden:

- Systemische Erkrankungen, wie Vaskulitiden und Kollagenosen
- Neurologische Erkrankungen, wie chronische Enzephalitiden oder Normaldruckhydrozephalus
- Unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten bzw. medikamentöse Intoxikationen
- Metabolische Störungen, wie chronisch urämische Enzephalopathie bei chronischer Niereninsuffizienz
- Psychische Erkrankungen wie Substanzmissbrauch oder Depressionen

Weitere Ursachen sind Fehl- oder Mangelernährung und daraus resultierender Vitaminmangel (Vitamin B1, B12) und Folsäuremangel, sowie endokrine Störungen wie Hypo-/ Hyperthyreose, Hypo-/ Hyperparathyreoidismus und Hypophyseninsuffizienz [107].

Wie bereits eingangs beschrieben, ist es im Rahmen der allgemeinen Demenzdiagnostik wichtig, sekundäre Demenzen als potentiell reversible Demenzformen zu erkennen. Neben Anamnese, neurologisch- internistischer körperlicher Untersuchung, ist hierbei die Blutanalyse hilfreich. Des Weiteren sollte eine Lumbalpunktion zur Liquorgewinnung erfolgen um eine entzündliche oder infektiöse Ursache auszuschließen. Eine Bildgebung des Gehirns ist essentiell um raumfordernde kraniale Prozesse auszuschließen [42].

Richtungweisende Untersuchungen	Verdachtsdiagnosen
Eigen- und Fremdanamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Medikamente*, Drogen*, Lösungsmittel* • Alkohol*, „Wernicke-Korsakow-Psychose“* • Schädel-Hirn-Trauma*, „Boxer-Demenz“* • Zustand nach Enzephalitis* (z. B. Herpes-Enzephalitis) • Schlafapnoe-Syndrom*
Psychiatrische Untersuchung (inkl. Testung)	<ul style="list-style-type: none"> • „Depressive Pseudodemenz“* • Schizophrener Residualzustand* • Dissoziative Störung (Ganser-Syndrom)
Neurologische Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • M. Parkinson und verwandte Erkrankungen (z. B. progressive supranukleäre Parese oder Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom) • Chorea Huntington • Hepatolentikuläre Degeneration (M. Wilson) • Andere heredodegenerative Erkrankungen
Neurophysiologie (EEG) Internistische Untersuchung (inkl. EKG und Labor: BKS, Blutbild, Differenzialblutbild, Kalzium, Kalium, Natrium, GGT, Kreatinin, T ₃ , T ₄ , TSH, Vitamin B ₁₂ , Folsäure, TPHA)	<ul style="list-style-type: none"> • Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung • Chronische zerebrale Hypoxie bei Herzinsuffizienz, Anämie* • Paraneoplastische Syndrome (z. B. limbische Enzephalitis) • Autoimmunerkrankungen* • Leber-, Nierenversagen* • Endokrinopathien* (Diabetes mellitus, Schilddrüse, Nebenschilddrüse) • Hypovitaminosen* • Progressive Paralyse*
Neuroradiologie (CT oder MRT)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Vaskuläre Demenzen</i> (*) (Multi-Infarkt-Demenz, subkortikale vaskuläre Enzephalopathie, Thalamusinfarkte) • <i>Raumfordernde Prozesse</i>* (Subduralhämatom, maligne Tumoren, Granulome und Abszesse) • Normaldruckhydrozephalus* • HIV-Enzephalopathie • Fokale kortikale Hirnatrophien (M. Pick) • Entzündliche und degenerative Erkrankungen mit Beteiligung des Marklagers
* Potenziell vermeidbare oder behandelbare und potenziell reversible Demenzformen; <i>Kursivschrift</i> : die zahlenmäßig wichtigsten Demenzformen	

Abbildung 3: Diagnostische Verfahren und Ursachen von sekundären und Pseudodemenzen aus [14]

4.2 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

4.2.1 Historischer Überblick über die Gleichstromstimulation

Schon aus der Antike ist die Anwendung von Elektrizität zu medizinischen Zwecken überliefert. So beschreibt der römische Arzt Scribonius Largus im ersten Jahrhundert nach Christus die Wirkung einer elektrotherapeutischen Behandlung von Kopfschmerzen mit Hilfe eines Zitterrochen: „Ein schwarzer Zitterrochen heilt sogleich Kopfschmerz, sei er noch so alt und unerträglich, und bringt Heilung für alle Zeit, wenn er lebend aufgelegt wird an eben der Stelle, die unter Schmerz steht, bis der Schmerz sich legt und der Teil betäubt ist [...]“ [61].

Ähnliche Beschreibungen finden sich auch in anderen antiken Quellen.

Die ersten systematischen Berichte über die klinische Anwendung transkranieller elektrischer Stimulation reichen zu Giovanni Aldini, einem italienische Physiker des achtzehnten Jahrhunderts zurück, der elektrische Stimulation des Gehirns zur Behandlung von Melancholie verwendete [33]. Er war auch der Erste, der Langzeiteffekte durch elektrische Stimulation beschrieb [132].

Im zwanzigsten Jahrhundert intensivierten sich die Bemühungen um eine systematische Erforschung der Grundlagen und therapeutischen Möglichkeiten der Gleichstromstimulation. Terzuolo und Bullock konnten zeigen, dass transkranielle elektrische Stimulation die spontane neuronale Aktivität und Erregbarkeit von Nervenzellen moduliert [152]. Die Auswirkungen auf das menschliche Verhalten und kognitive Funktionen durch Gleichstromstimulation wurden zum ersten Mal 1964 von Lippold und Redfearn systematisch beschrieben. Sie beobachteten, dass anodale tDCS Aufmerksamkeit, Stimmung und motorische Aktivität steigern kann, kathodale tDCS hingegen Apathie und Geruhsamkeit erzeugt [91].

Die Methode drohte jedoch in Vergessenheit zu geraten, weil lange Zeit effiziente Validierungsinstrumente fehlten, um die vermuteten plastischen zerebralen Veränderungen auch belegen zu können [123].

Die Fortschritte in der Bildgebung, insbesondere die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), PET, DTI (Diffusion tensor imaging) und EEG ermöglichen es, die physiologischen Auswirkungen der tDCS heutzutage in Echtzeit zu studieren [120]. Diese neuen Möglichkeiten haben in den letzten 15 Jahren zu einer starken Zunahme des Interesses an dieser Technik geführt. Mittlerweile kommt die tDCS in einer Vielzahl präklinischer und klinischer Studien zur Anwendung u. a. bei M. Parkinson [25], Schmerz [109], Schlaganfallrehabilitation [90], Depression [93], Epilepsie [10] u.v.m.

4.2.2 Neurophysiologische Grundlage der tDCS

Erste Grundlagen zur Aufklärung der Funktionsweise von transkranieller Gleichstromstimulation im Gehirn erbrachten Bindman et al. 1964. Sie konnten zeigen, dass sich bei tDCS des sensomotorischen Kortex die neuronale Spontanaktivität ändert. Bei anodaler Stimulation kam es in Bindmans Studie zur Zunahme der Spontanaktivität i. S. von vermehrten Aktionspotentialen, bei kathodaler Stimulation zur Abnahme. Dieser Effekt hielt noch bis zu fünf Stunden nach Ende der Stimulation an [21]. Dies konnten Creutzfeld et al. in einem Tierversuch an Katzensgehirnen bestätigen [40].

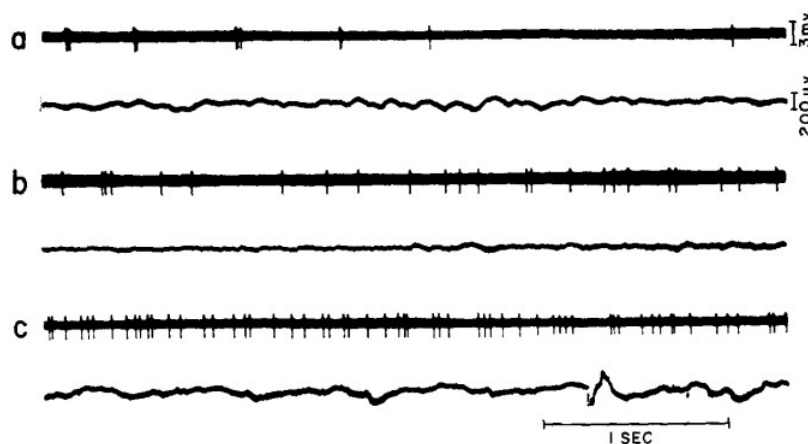


Abbildung 4: Spontanaktivität des visuellen Kortex während tDCS; a) kathodale Stimulation; b) Kontrolle; c) anodale Stimulation; aus [40]

Die Beeinflussung der Spontanaktivität basiert auf einer Verschiebung des Ruhemembranpotentials der Neurone in Richtung De- oder Hyperpolarisation, was als grundlegender Mechanismus der unmittelbaren Wirkung der Gleichstromstimulation gilt [133].

Erste Studien am Motorkortex gesunder Probanden zeigten bei anodaler Stimulation eine erhöhte Erregbarkeit von Nervenzellen, bei kathodaler Stimulation eine erniedrigte Erregbarkeit [114]. Eine Stimulationsdauer von wenigen Sekunden reichte dabei aus, um eine Erregbarkeitsveränderung herbeizuführen, die aber nicht über das Stimulationsende hinaus anhielt [114]. Wenn man den Motorkortex jedoch mindestens neun Minuten lang stimulierte, zeigten sich Nacheffekte. Diese hielten bis zu 90 Minuten nach Stimulationsende an [116]. Damit konnte ein erstes wichtiges Prinzip der tDCS gezeigt werden: Das Ausmaß der Stimulationswirkung hängt von der Stimulationsdauer ab. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch bei Stimulation des somatosensorischen Kortex [102] und des primären visuellen Kortex [5].

Zu beachten ist jedoch, dass im Gegensatz zur transkraniellen Magnetstimulation (TMS) und zur Elektrokrampftherapie bei tDCS keine Aktionspotentiale ausgelöst werden, sondern lediglich die Spontanaktivität der Nervenzellen und das Ruhemembranpotential beeinflusst wird [116,131].

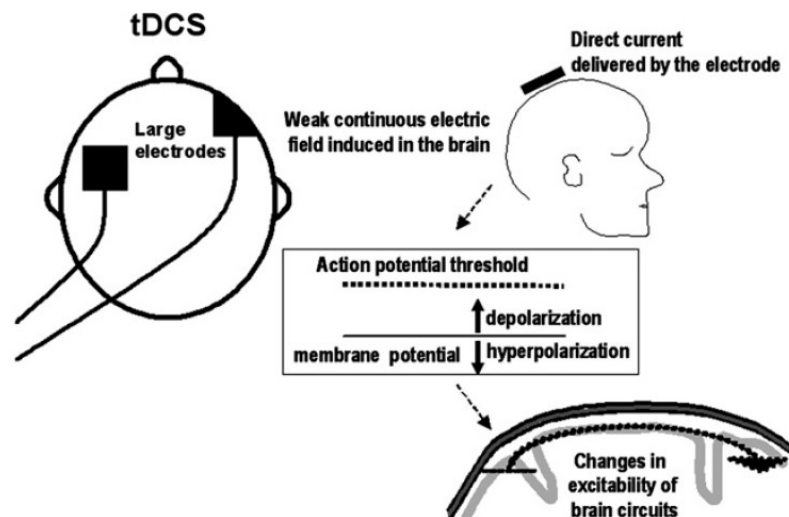


Abbildung 5: Übersicht über die Funktionsweise der tDCS aus [110]

Die weitere Grundlagenforschung zeigte, dass Mechanismen und Effekte der Gleichstromstimulation weit komplexer sind als bisher angenommen. Dies spiegelt sich auch in den sehr heterogenen Studienergebnissen bisheriger Studien wieder.

Man konnte nachweisen, dass der Winkel zwischen elektrischem Feld und Nervenzellausrichtung von besonderer Bedeutung ist. Eine Stimulation parallel zur somatodendritischen Achse bewirkt eine Verschiebung des Ortes der Aktionspotentialentstehung vom Axonhügel hin zu den Dendriten, eine Stimulation senkrecht zur somatodendritischen Achse zeigt keine Veränderung [19]. Zudem zeigten Manola et al. 2005 in einer Simulationsstudie, dass horizontale Nervenfasern eher von kathodaler Stimulation erregt werden, vertikale von anodaler [98].

Außerdem muss man beachten, dass die resultierenden biologischen Effekte der Stimulation sowohl von der Grundaktivität des stimulierten neuronalen Netzes abhängen [6] als auch davon, ob die stimulierten neuronalen Netze exzitatorisch oder inhibitorisch sind.

Wie bereits erwähnt konnte man Effekte der tDCS auch nach Stimulationsende nachweisen. Diese sogenannten Nacheffekte der tDCS, lassen sich nicht durch die Beeinflussung des Ruhemembranpotentials erklären. Neuere Studien diskutieren daher, ob sie auf einem ähnlichen Mechanismus wie die Langzeitpotenzierung (LTP) bei der Gedächtnisbildung beruhen. Arbeiten von Hattori, Moriwaki und Islam fanden heraus, dass lang andauernde anodale tDCS sowohl zu einer Erhöhung des intrazellulären Calciumspiegels als auch zu einem Noradrenalin vermittelten Anstieg des intrazellulären, cyclischen Adenosinmonophosphat (cAMP) Spiegels führt, wie es bei LTP der Fall ist [67,71,108].

Des Weiteren wurde gezeigt, dass eine pharmakologische Blockierung der glutamatergen NMDA Rezeptoren auf Synapsenebene die Nacheffekte von tDCS vermindern können. Dies führte zu

dem Schluss, dass Calcium-abhängige NMDA Rezeptoren eine Schlüsselrolle beim Verständnis der tDCS Effekte einnehmen [89]. Dies bildet eine weitere Parallele zu den physiologisch auftretenden LTPs. Zudem konnte in einer Arbeit von Fritsch et al. gezeigt werden, dass tDCS des Motorkortex von Ratten langanhaltende exzitatorische postsynaptische Potentiale erzeugt, wie es ebenfalls bei LTPs der Fall ist [58].

Weitere Theorien zur Ursache der Nacheffekte durch tDCS können als „Nicht-synaptische Effekte“ der tDCS zusammengefasst werden. Es wird u. a. diskutiert, ob tDCS die Ionenkonzentrationen im Perineuralgewebe verschieben kann. TDCS verursacht möglicherweise eine Elektrolyse, die den intrazellulären pH verändert, was wiederum Einfluss auf die intrazelluläre Calciumkonzentration und Erregbarkeit der Neurone hat [9].

Wichtig für das Verständnis ist ebenfalls, dass tDCS nicht nur am Stimulationsort wirkt, sondern auch gesamte neuronale Netze hierfür sensitiv sind [53]. Die Stimulation beeinflusst Konnektivität und Oszillation der neuronalen Netze [75,100,126]. Dies kann auch im EEG als veränderte neuronale Aktivität abgeleitet werden. In einer placebokontrollierten Arbeit von Ardolino et al. trat im EEG nach kathodaler Stimulation des Motorkortex, vermehrt langsame Theta und Delta Aktivität auf. In der Placebogruppe war dies nicht der Fall [9].

Marshall et al. konnten ebenfalls vermehrte Theta Aktivität nach bifrontaler Gleichstromstimulation während des Non-REM (rapid eye movement) Schlafes nachweisen, was zur verbesserten Abrufbarkeit und Behalten von Wortpaaren führte. Dies brachte Marshall mit einer durch tDCS verbesserten Plastizität des Arbeitsgedächtnisses in Verbindung [99].

Ein weiterer Hinweis für die Beeinflussung neuronaler Netze durch tDCS zeigte sich in einer Arbeit von Lang et al. Es wurde eine anodale tDCS des Motorkortex mit einer relativ kurzen Stimulationszeit von 10 Minuten und 1 mA (Milliampere) durchgeführt. Anschließend wurden PET Aufnahmen im Ruhezustand und während Fingerbewegungen aufgezeichnet. Es zeigte sich, dass sich der regionale Blutfluss am Stimulationsort nach anodaler tDCS für ca. 50 Minuten nach Stimulationsende erhöhte. Viel bemerkenswerter war jedoch, dass sich der Blutfluss auch in nicht stimulierten, weit verstreuten Arealen des Gehirns erhöhte. Die Steigerung des Blutflusses fand sowohl in Ruhe als auch während der Fingerbewegungen statt [86].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Wirkungsweise von tDCS auf einer Verschiebung des Ruhemembranpotentials in Richtung De- oder Hyperpolarisation beruht und damit die neuronale Funktion beeinflusst. Die Erregbarkeit von Neuronen wird entsprechend erhöht oder erniedrigt. Abhängig von Stimulationsdauer werden neuronale Verbindungen, ähnlich wie bei LTP, langanhaltend verändert. Effekte können nicht nur lokal am Stimulationsort beobachtet werden, sondern auch über weit verstreute Bereiche des Kortex, je nach stimuliertem neuronalen Netz. Der biologische Endeffekt der Stimulation hängt von einer Vielzahl von

Faktoren ab, die im Detail noch nicht vollständig geklärt sind. Fest steht, dass die Polarität der Stimulation, Axonausrichtung der Neurone, Erregungsgrad des neuronalen Netzes und das betroffene Neurotransmittersystem sowie im Folgenden besprochene technische Parameter der Stimulation eine wichtige Rolle spielen.

4.2.3 Funktionsweise der tDCS

Bei der tDCS handelt es sich um ein nichtinvasives Verfahren, mit dem kontinuierlich schwacher Gleichstrom dem Gehirn appliziert werden kann. Dies geschieht durch zwei Elektroden (Anode und Kathode), die auf der Oberfläche des Kopfes angebracht werden. Der Strom fließt kontinuierlich von der negativ geladenen Kathode durch den Kopf zur positiv geladenen Anode. Der Gleichstrom wird durch ein batteriebetriebenes Stimulationsgerät erzeugt.

In dieser Studie wurde eine anodale Stimulation durchgeführt, die Anode wurde über der untersuchten Gehirnregion angebracht, die Kathode, als Referenzelektrode in der Referenzregion angebracht.

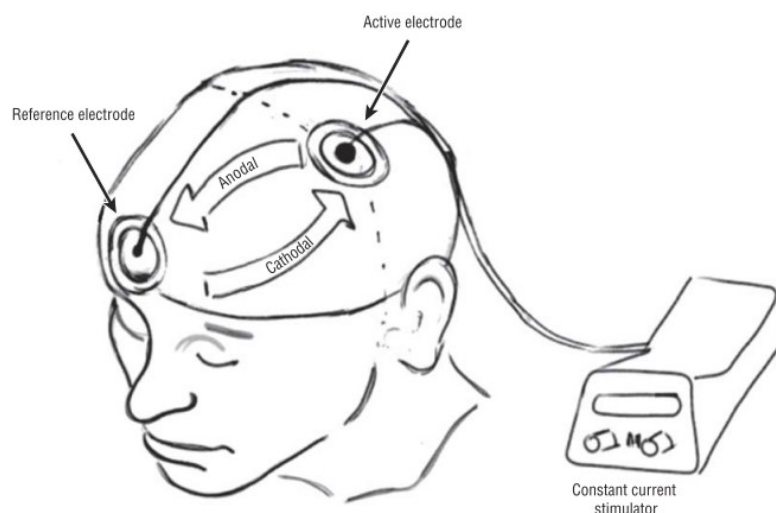


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Stromflusses aus [142]

Die Elektroden bestehen in der Regel aus leitenden Gummiplatten, die zur Verbesserung der Kontaktfläche mit der Haut und zur Minimierung des Hautwiderstands in Schwämmchen gelegt werden, die mit Natriumchlorid-Lösung (NaCl) befeuchtet sind (s.u. Abbildung 8). Da die Gleichstromstimulation nicht invasiv erfolgt, kommt es wegen des Widerstandes der durchdringenden Gewebe (Haut, Knochen, Hirnhäute) zu einer 50-prozentigen Abschwächung der applizierten Stromdichte [140]. Relevante technische Parameter der Stimulation sind Ort, Dauer, Intensität und Polarität.

4.2.4 Technische Parameter der Stimulation

4.2.4.1 Stimulationsort

Je nach Fragestellung der Studie unterscheidet sich der Ort der Stimulation. Die genaue Definition des Stimulationsorts ist entscheidend, um die gewünschte Hirnregion oder Hirnfunktion gezielt stimulieren zu können. Dies verdeutlicht eine Studie von Boggio et al., in der eine Gruppe, eine Stimulation des linken dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC) erhielt, eine andere eine Stimulation des okzipitalen Kortex. Die angestrebte Reduktion der depressiven Symptomatik trat nur bei Stimulation des linken DLPFC auf [28]. Zudem ist eine genaue Positionierung der Elektroden wichtig um eine gute Stimulationsgeometrie zu erreichen [46,106]. Zur Positionsbestimmung wird herkömmlicherweise das 10-20 System aus der EEG Diagnostik verwendet. Beispiele typischer Stimulationsorte sind der Motorkortex bei Schmerzstudien [109] und der visuelle Kortex bei Migräne [7]. In den bisherigen Studien zur Alzheimer Demenz wurde meist der linke DLPFC stimuliert, da dieser mit dem Arbeitsgedächtnis in Verbindung gebracht wird (s.u.) [39,54,77,150]. Als Position der Referenzelektrode wurde in diesen Studien zumeist der auf der kontralateralen Seite der Stimulation liegende supraorbitale Kortex verwendet.

4.2.4.2 Polarität der Stimulation

Die Wirkung von tDCS auf das stimulierte Gewebe wird entscheidend durch die Polarität beeinflusst. So wurde gezeigt, dass kathodale Stimulation die Erregbarkeit der Nervenzellen erniedrigt, anodale Stimulation sie erhöht [114].

Diese Aussage steht aber mittlerweile wieder unter Vorbehalt, da die Wirkung der Stimulation wie bereits erwähnt, von der Stimulationsgeometrie abhängt [19] sowie davon, ob das beeinflusste neuronale Netzwerk exzitatorisch oder inhibitorisch ist. Die Grundaktivität des beeinflussten neuronalen Netzes spielt ebenfalls eine wichtige Rolle [1].

4.2.4.3 Stimulationsdauer

Die Stimulationsdauer entscheidet darüber, ob Nacheffekte nach Ende der Stimulation auftreten [20,114]. Dieser Zusammenhang konnte schon mehrfach in Studien gezeigt werden. In zwei Arbeiten von Fregni et al. verstärkte mehrtägige Stimulation die schmerzlindernde Wirksamkeit [55,88]. Ebenso gelang es, durch wiederholte Stimulation die Motorfunktion bei Schlaganfallpatienten zu verbessern. Dabei hielten die Effekte bis zu zwei Wochen nach Stimulationsende an [27,88].

4.2.4.4 Intensität der Stimulation

Die Elektrodengröße, und damit die Stromdichte, sind weitere Kenngrößen, die es zu beachten gilt. In vielen Studien werden Elektrodengrößen zwischen 25–35 cm² verwendet, mit einer Stromstärke von 1-2 mA (Milliampere). Die Stromdichte (Stromstärke/Elektrodenfläche) bestimmt zum einen die Veränderung des Ruhemembranpotentials, zum anderen die Stärke des erzeugten elektrischen Feldes in der entsprechenden Kortextiefe [105,120]. Durch eine größere Stromdichte können somit auch tiefer gelegene Kortexareale erreicht werden [40].

4.2.5 Sicherheit und Nebenwirkungen der tDCS

Mehrere Studien zur Sicherheit von tDCS konnten nachweisen, dass tDCS als sicheres Verfahren gelten kann. Nitsche et al. führten 2004 eine Studie zur Sicherheit der tDCS durch. Dabei wurde bei zehn gesunden Probanden eine tDCS mit 1 mA für maximal 13 Minuten durchgeführt. Im Anschluss daran wurden MRT Untersuchungen 30 Minuten und 60 Minuten nach Ende der Stimulation durchgeführt. Es konnten zu keinem Zeitpunkt Ödeme, Veränderungen des Hirngewebes oder der Blut-Hirn-Schranke festgestellt werden [118]. Im EEG traten bei bisherigen Studien zu keinem Zeitpunkt epilepsietypische Potentiale oder Krampfanfälle auf [117]. Eine Erhöhung der neuronenspezifischen Enolase (NSE), als Marker für neuronale Zellschädigung, konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden [115].

In einer Arbeit von Poreisz et al. zu Nebenwirkungen von tDCS über dem Motorkortex waren die am häufigsten erfassten Nebenwirkungen ein leichtes Kribbeln (70,6 %), gefolgt von leichter Müdigkeit (35,3 %). Außerdem trat unter der Stimulationselektrode ein leichtes Jucken (30,4 %) oder Brennen (21,6 %) auf der Kopfhaut auf. Seltener kam es zu Kopfschmerzen (15,7 %) [127]. In bisherigen Studien kam es jedoch zu keinen kognitiven Einschränkungen oder nachteiligen neuropsychologischen Effekten [59,72].

Weitere, noch seltener genannte Nebenwirkungen, die nach der Stimulation auftraten, waren Übelkeit (2,9 %) und Schlaflosigkeit (0,98 %) [127]. Nach Beendigung der Stimulation wurden unter den Stimulationselektroden häufiger Hautrötungen beschrieben. Dabei handelt es sich jedoch nicht um eine Hautschädigung, sondern am wahrscheinlichsten um eine durch die Erregung von Gefäßnerven induzierte Vasodilatation [120].

4.2.6 Anwendungsgebiete der tDCS in Studien

Transkranielle Gleichstromstimulation wurde mit den Versuchen von Nitsche und Paulus im Jahr 2000 „wiederentdeckt“. Seitdem befindet sich die Erforschung und Anwendung von tDCS in einer Phase, in der sowohl präklinische Studien zur Erforschung des Wirkprinzips, als auch

klinische Studien zur Anwendbarkeit und Effektivität der Methode bei verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen durchgeführt werden.

Viele Erkenntnisse über den Funktionsmechanismus der Gleichstromstimulation basieren auf Studien am menschlichen Motorkortex. Mittlerweile wurde die Methode jedoch auch schon bei einer Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen angewendet. 2016 wurde in einem nächsten Schritt eine Leitlinie zur therapeutischen Anwendung der tDCS bei verschiedenen neuropsychologischen Erkrankungen herausgegeben [88]. In ihr wird der aktuelle Stand der Forschung in den einzelnen Feldern zusammengefasst und Bewertungen zum Nutzen der tDCS bei einzelnen Erkrankungen abgegeben. Für die Erstellung der Therapieempfehlungen in der Leitlinie wurden die Studien für jede Indikation anhand ihrer Qualität bewertet (z.B. Zielkriterien, Placebo Kontrolle, Verblindung, Indikation, Randomisierung, Anzahl der eingeschlossenen Patienten). Derzeit wird die Anwendung von tDCS bei Schmerzen, Depression, Parkinson, Schlaganfallrehabilitation, Epilepsie, Multiple Sklerose, AD und vielen anderen Feldern erforscht [88]. Auf einige vielversprechende Anwendungsgebiete wird im Folgenden exemplarisch eingegangen.

4.2.6.1 TDCS in der Schmerztherapie

In der Therapie chronischer Schmerzen konnten durch die Anwendung von tDCS beachtliche Ergebnisse erzielt werden. Fregni et al. konnten bei Patienten mit chronischen Schmerzen nach traumatischer Rückenmarksverletzung durch eine fünftägige anodale Stimulation des Motorkortex eine signifikante Reduktion der Schmerzen erreichen. Ebenso gelang es Kim et al. durch ein ähnliches Stimulationsprotokoll eine Schmerzreduktion bei Polyneuropathie mit Beinschmerzen zu erzielen [55,78]. In der Schmerztherapie der Fibromyalgie zeigten Valle und Foerster et al. ebenfalls, dass durch anodale tDCS des Motorkortex eine Schmerzreduktion erzielt werden kann [51,153].

4.2.6.2 TDCS bei Depression

Mit dem wachsenden Wissen über die Pathophysiologie der Depression, insbesondere die Lokalisation pathologisch veränderter Strukturen im Gehirn, konnten zunehmend Zielstrukturen für den Einsatz von tDCS und auch TMS definiert werden. Dadurch wurde die Depression für nichtinvasive Hirnstimulation zugänglich gemacht. Für TMS besteht schon seit längerem eine Leitlinie, die TMS ist mittlerweile ein anerkanntes Therapeutikum [87].

Es gilt es als sicher, dass der dorsolaterale und ventromediale Präfrontalkortex, sowie der Hippocampus und die Amygdala, bei depressiven Patienten anatomisch verändert sein können

[37,80]. Es wurde zudem festgestellt, dass es bei depressiven Patienten zu einer Ungleichverteilung der EEG Aktivität der beiden DLPFCs kommt [135]. Ziel der tDCS ist die interhemispherische Balance beider DLPFCs wiederherzustellen, was meist durch eine Erhöhung der Erregbarkeit im linken DLPFC durch anodale Stimulation und eine Erniedrigung der Erregbarkeit im rechten DLPFC durch kathodale Stimulation versucht wird [88].

Der Einfluss der tDCS auf subkortikale Strukturen, die bei Demenz verändert sind bleibt dabei zurzeit noch unklar. Vielversprechende Resultate lieferten hierbei Studien mit einer anodalen Stimulation über dem linken DLPFC und der Kathode über dem Orbitofrontalkortex. Für diese Montage konnte die aktuelle Leitlinie aufgrund genügender Evidenz für eine antidepressive Wirkung eine Empfehlung aussprechen [88].

4.2.6.3 TDCS in der Schlaganfallrehabilitation

Ein sehr häufiges Symptom in Folge eines Schlaganfalls ist die Aphasie. Der Erfolg beim Wiederlangen der sprachlichen Fähigkeiten hängt entscheidend von den neuronalen Reparatur- und Umstrukturierungsvorgängen ab, die nach einem Schlaganfall stattfinden. Je nach Ausmaß des neuronalen Schadens spielen unterschiedliche Mechanismen eine Rolle. Bei kleinen Läsionen ist es möglich, dass Gehirnregionen in unmittelbarer Nachbarschaft zur Läsion sprachliche Funktionen übernehmen können [111]. Mit zunehmender Größe des Schadens kommt es zur Disinhibition homologer kontralateraler Gehirnregionen. Dies lässt sich am Beispiel der Sprache verdeutlichen. Bei größeren Schäden der linkshemisphärischen sprachlichen Netzwerke kommt es zu einer Disinhibition der rechten Hemisphäre. Diese ist in der Lage, sprachliche Funktionen zumindest teilweise zu übernehmen [66,111]. Bei kleineren Läsionen ist diese rechtsseitige Aktivierung wahrscheinlich eher hinderlich, da sie wiederum eine Inhibition der linksseitigen Aktivität bewirken kann. Daher zielt die tDCS bei motorischer Aphasie auf eine Hemmung rechts und eine Aktivierung links über dem Broca Areal ab. Beispielsweise konnte eine Studie von Baker et al. zeigen, dass durch anodale Stimulation des linken, intakten frontalen Kortex eine Verbesserung der Benennung bei Aphasie-Patienten erreicht werden kann [11,111].

4.2.6.4 Einfluss der tDCS auf kognitive Leistungen

Die Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit spielt eine große Rolle bei einer Vielzahl neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen. Um das Potential von tDCS auf kognitive Leistungen zu erforschen, wurden in den letzten Jahren zahlreiche Studien sowohl bei Gesunden als auch bei neuropsychologisch Erkrankten durchgeführt.

In ersten Arbeiten konnten Fregni et al. zeigen, dass unter anodaler tDCS des linken DLPFC eine signifikante Verbesserung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe auftrat. Die zu lösende Aufgabe war in dieser Studie eine sogenannte N-Back Aufgabe. Bei dieser wird dem Probanden eine Zahlensequenz auf dem Computer präsentiert, die er sich einprägen soll. Die Zahlen erscheinen dabei einzeln und nacheinander auf dem Bildschirm. Der Patient muss eine Taste drücken, wenn die präsentierte Zahl mit der letzten oder vorletzten etc. übereinstimmt, je nach Schwierigkeitsgrad. Dieser gängige Test zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses wurde bei Fregni in der 3-back Version verwendet, d.h. der Proband musste die präsentierte Zahl mit der Zahl vergleichen, die drei Zahlen zuvor präsentiert worden war [54]. Eine N-Back Aufgabe wurde in der hier vorliegenden Studie ebenfalls zur Testung des Arbeitsgedächtnisses verwendet, näheres hierzu im Kapitel „Methoden“. Verbesserungen im Arbeitsgedächtnis und bei Aufmerksamkeitsaufgaben konnten Ohn et al. mit anodaler und Mylius et al. bei Verwendung kathodaler Stimulation ebenfalls zeigen [109]. Bei Ersterem hielt die Wirkung auch noch nach Stimulationsende an. Dies zeigte, dass Langzeiteffekte durch tDCS auch bei kognitiven Funktionen des Gehirns auftreten können [122].

Nach den vielversprechenden Studienergebnissen bei gesunden Probanden, wurde tDCS in einem nächsten Schritt bei Patienten mit neuropsychologischen Symptomen angewendet. Dabei wurden je nach Fragestellung auch kognitive Leistungen überprüft.

Bei Parkinson Patienten ließen sich nach anodaler tDCS Verbesserungen des Arbeitsgedächtnisses [25] und der Wortflüssigkeit nachweisen [97].

Bei Patienten mit Depression zeigt die Studienlage bei Betrachtung der kognitiven Leistungen aktuell ein gemischtes Bild. Während Arbeiten von Fregni et al. und Boggio et al. bei anodaler Stimulation des linken DLPFC Verbesserungen des Arbeitsgedächtnisses erkennen ließen [26,56], konnten diese Effekte bei weiteren Studien nicht nachgewiesen werden. Eine Verbesserung der kognitiven Funktionen durch tDCS bei depressiven Patienten bleibt umstritten, was sich so auch in der aktuellen Leitlinie widerspiegelt [88].

4.2.6.5 TDCS bei Demenz

Die meisten der bisher durchgeführten Studien dieses Themenkomplexes wurden mit AD Patienten durchgeführt.

Das neuropsychologische Profil bei Morbus Alzheimer zeigt zumeist Störungen des Kurzzeitgedächtnisses und der Aufmerksamkeit [149]. Diese beiden kognitiven Funktionen wurden in vorangegangenen tDCS Studien mit gesunden Probanden und Patienten mit Depression bereits untersucht. Als neuroanatomische Zielstruktur wurde bei jenen Studien der linke DLPFC

verwendet, da er als Teil des Arbeitsgedächtnisses betrachtet wird [22,24]. Analog dazu wurde bei den meisten tDCS Studien mit AD Patienten ebenfalls der linke DLPFC stimuliert [88]. Erste Ergebnisse konnten eine Verbesserung der visuellen Wortwiedererkennung durch einmalige anodale tDCS über dem linken DLPFC zeigen [29].

Ferrucci et al. bestätigten in einer anderen Studie ebenfalls diese Ergebnisse. Hier traten Verbesserungen der Wortwiedererkennung bei einmaliger anodaler Stimulation auf, bei kathodaler hingegen nicht [48]. Bei einer darauffolgenden Studie mit mehrfacher Stimulation von 2 mA für 30 Minuten an fünf aufeinanderfolgenden Tagen konnte erstmalig eine Verbesserung der visuellen Wiedererkennung erreicht werden, die auch noch vier Wochen danach nachweisbar war [31]. In dieser Studie kam eine bitemporale Montage der anodalen Stimulationselektroden zum Einsatz, die Referenzelektrode befand sich jeweils auf dem Musculus deltoideus.

Bemerkenswert an all diesen Studien ist jedoch auch, dass sich isoliert die visuelle Wiedererkennung verbesserte, jedoch keine der anderen Funktionen des Arbeitsgedächtnisses, was die Autoren z. T. auf methodische Limitierungen der Studien zurückführen. Außerdem zeigten nicht alle durchgeführten Studien signifikante Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit von AD Patienten. So konnten Suemoto et al. in einer placebokontrollierten Studie mit 40 Patienten keine Verbesserung der Kognition oder Apathie nachweisen [150]. In einer anderen Studie konnten Bystad et al. bei Stimulation des linken Temporallappens keine Verbesserungen der kognitiven Funktionen bei AD Patienten zeigen [36].

4.2.7 Der DLPFC als Zielstruktur der tDCS bei Demenzpatienten

Der präfrontale Kortex gilt als wichtiger Teil des Arbeitsgedächtnisses und spielt bei Aufmerksamkeitsprozessen ebenfalls eine wichtige Rolle [22].

Neue Informationen gelangen zunächst über die verschiedenen Sinneskanäle ins ZNS. Dort findet, als einer der ersten Verarbeitungsschritte, die Bewertung der Information nach Neuheit und vitaler Bedeutung statt. Für diese Bewertung werden die ankommenden Informationen mit gespeicherten Engrammen aus dem Langzeitgedächtnis verglichen und mit einer subjektiven emotionalen Bedeutung versehen. Voraussetzung für diese Schritte ist, dass die neuen Informationen lange genug im Gehirn aufrechterhalten werden. Diese Aufgabe übernimmt der DLPFC als Teil des Arbeitsgedächtnisses [22]. Nach dieser Bewertung werden dann die afferenten Informationen verstärkt oder abgeschwächt, was als bewusste Wahrnehmung von Reizen aus der Umgebung, bzw. die bewusste Hinwendung der Aufmerksamkeit zu neuen Reizen verstanden wird [22].

Neben dieser Funktion bei der Aufmerksamkeitsregulation und eng damit verknüpft, spielt der DLPFC bei der Gedächtnisbildung eine entscheidende Rolle.

Zur Bildung neuer Gedächtnisinhalte sind mehrere Schritte notwendig. Zunächst wird neue Information in den sensorischen Gedächtnissen der primären Sinnesorgane enkodiert. Sie wird zu einem unverwechselbaren neuronalen Code umgeformt, sodass das Gehirn diese Information „lesen“ kann. Im Arbeitsgedächtnis wird dann, als nächster Schritt, die Information neu verkettet und geordnet. Die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses ist auf 7 ± 2 Elemente beschränkt. Durch Gruppenbildung zu sogenannten „Chunks“ können mehr Informationen ins Arbeitsgedächtnis aufgenommen werden [22].

Die Übertragung von Informationen aus dem Arbeitsgedächtnis in das Langzeitgedächtnis besteht aus zwei Vorgängen, der Konsolidierung und dem elaborierten Memorieren. Beides findet im Arbeitsgedächtnis statt. Unter „elaboriertem Memorieren“ versteht man eine genaue Reizanalyse, bspw. von der physikalischer Beschaffenheit eines Satzes über die phonetische und syntaktische Struktur hin zur inhaltlichen Bedeutung [22].

Je reichhaltiger diese Kodierung stattfindet, desto besser gelingt die Übertragung ins Langzeitgedächtnis.

Um diese Kodierung zu gewährleisten muss die Information wiederum lange genug im Arbeitsgedächtnis aufrechterhalten werden. Dies wird neurophysiologisch durch das Kreisen von Erregung im Arbeitsgedächtnis realisiert und wird Konsolidierung genannt. Durch das immer wiederkehrende Kreisen der Erregung findet eine verstärkte Vernetzung der feuernden Neurone statt. Dies spielt sich zunächst auf synaptischer Ebene ab. Im weiteren Verlauf kommt es dann zu strukturellen Veränderungen der Zellen [22].

Neuroanatomisch findet elaboriertes Memorieren in einer Vielzahl von Strukturen statt.

Zwei präfrontale Strukturen, die an Enkodierung und Konsolidierung beteiligt sind, sind der linke dorsolaterale Präfrontalkortex (DLPFC) und der ventrolaterale Präfrontalkortex (VLPFC).

Der linke DLPFC kontrolliert während der Enkodierungsphase die getrennte Speicherung von Informationen, während der VLPFC vor allem die semantische und phonologische Verarbeitung von Information kontrolliert [22]. Bei der Wiedergabe von Information dient der DLPFC der Aufrechterhaltung von Gedächtnis-Engrammen, während der VLPFC mit Bearbeitungs- und Vergleichsprozessen jener Engramme beschäftigt ist [22].

Sowohl DLPFC als auch VLPFC stellen damit interessante Zielstrukturen zur Anwendung von tDCS dar, da sie an Exekutivfunktionen, Gedächtnisleistungen und Aufmerksamkeit beteiligt sind und Defizite in diesen Funktionen bei vielen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen.

5 Fragestellung der Studie

Wie in der Einleitung ausführlich dargestellt, konnte in der Vergangenheit die Anwendung von tDCS in Studien mit ähnlichem Design, bei Gesunden sowie bei neuropsychologisch Erkrankten, positive Effekte auf Teilfunktionen des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit bewirken.

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob auch bei Patienten mit beginnender oder manifester leichter vaskulärer Demenz, Verbesserungen in kognitiven Funktionen bei mehrmaliger anodaler tDCS des linken dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC) auftreten.

Wie bereits beschrieben stehen bei VD Störungen der Exekutivfunktionen und der Aufmerksamkeitsprozesse im Vordergrund. Diese Prozesse finden u. a. im linken DLPFC statt. In dieser erstmaligen tDCS Studie mit VD Patienten, wurde deshalb ebenfalls der linke DLPFC als Zielstruktur für die anodale tDCS analog zu den bisherigen Studien mit AD Patienten, ausgewählt.

5.1 Als Hauptfragestellung ergab sich daraus:

- Verbessert anodale tDCS des linken dorsolateralen Präfrontalkortex das Arbeitsgedächtnis von Probanden mit möglicher oder wahrscheinlicher vaskulärer Demenz?
- Verbessert anodale tDCS des linken dorsolateralen Präfrontalkortex die Aufmerksamkeit von Probanden mit möglicher oder wahrscheinlicher vaskulärer Demenz?
- Verbessert anodale tDCS des linken dorsolateralen Präfrontalkortex die visuelle Wiedererkennung von Probanden mit möglicher oder wahrscheinlicher vaskulärer Demenz?
- Verbessert anodale tDCS des linken dorsolateralen Präfrontalkortex das Abschneiden im ADAS-cog von Probanden mit möglicher oder wahrscheinlicher vaskulärer Demenz, als klinisch relevantes Zielkriterium?

5.2 Zielgrößen

Als Hauptzielgröße dieser Arbeit wurde aus dem Test für das Arbeitsgedächtnis („2-back Test“) die Anzahl der Auslasser vor und nach der ersten Stimulation, nach der letzten Stimulation sowie 2 Wochen nach der letzten Stimulation erhoben. Die Nullhypothese besagt, dass es keine Unterschiede gibt.

Des Weiteren wurden folgende Nebenzielgrößen vor und nach der ersten Stimulation und nach der letzten Stimulation, sowie zwei Wochen nach der letzten Stimulation, erhoben:

- Das Arbeitsgedächtnis („2-back Test“): Die Reaktionszeit, die Anzahl der richtigen Reaktionen, die Anzahl der Fehler und die Anzahl der Ausreißer.
- Die Aufmerksamkeit („Go/NoGo“ Test): Die Reaktionszeit (wichtigster Parameter), die Anzahl der richtigen Reaktionen, die Anzahl der Fehler und die Anzahl der Auslasser, Anzahl der Ausreißer.
- Visuelle Wiedererkennung im Bildertest: Anzahl der richtigen Antworten.

Des Weiteren wurden folgende Nebenzielgrößen vor der ersten Stimulation und nach der letzten Stimulation erhoben:

- ADAS-cog als klinisch relevantes Zielkriterium
- Der CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) als Maß der klinischen Gesamtbeurteilung nur nach der letzten Stimulation .

6 Probanden und Methoden

6.1 Studiendesign

In dieser Studie wurde ein prospektives, randomisiertes, einfach verblindetes, placebo - kontrolliertes Design verwendet. Das Studienziel und die Methoden wurden vor Beginn der Studie festgelegt. Für die Versuchsdurchführung an gesunden Probanden und an Patienten mit leichter kognitiver Einschränkung lag ein positives Votum der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg vor (Aktenzeichen 174/08). Alle Patienten gaben nach umfangreicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

6.2 Einschlusskriterien

Die Auswahl der Probanden erfolgte nach folgenden Einschlusskriterien:

- Patienten mit möglicher vaskulärer Demenz nach den anerkannten klinischen Kriterien von Roman et al. [137].
- Patienten mit wahrscheinlicher vaskulärer Demenz nach den anerkannten klinischen Kriterien von Roman et al. [137].
- Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung ($MMSE \leq 26$ und ≥ 20) und Patienten mit wahrscheinlicher Alzheimer Demenz nach den anerkannten klinischen Kriterien von McKhann [103].
- Patienten mit möglicher gemischter Demenz nach den anerkannten klinischen Kriterien von Roman et al. [137].
- Patienten mit wahrscheinlicher gemischter Demenz nach den anerkannten klinischen Kriterien von Roman et al. [137].
- Vorliegende unterschriebene Einverständniserklärung des Probanden.
- Zur Behandlung der Alzheimer Demenz zugelassene Präparate dürfen eingenommen werden.

6.3 Ausschlusskriterien

- Mini-Mini-Mental-State-Examination (MMSE) < 20
- Geriatric Depression Scale (GDS) > 8
- Metallische Implantate im Kopf-Hals Bereich
- Cochlea Implantat
- Z. n. Kraniotomie und Z. n. Schädelfraktur
- Epilepsie

6.4 Abbruchkriterien

Die Probanden konnten jederzeit ohne Nachteile und ohne Angabe von Gründen ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig beenden.

6.5 Probandenkollektiv

Insgesamt kamen 34 Probanden in die engere Auswahl, 12 wurden aus verschiedenen Gründen von der Studie ausgeschlossen. Ein weiterer Proband brach die Studie vorzeitig ab, da ihm die kognitive Testung unangenehm war. Anhand der erwähnten Einschlusskriterien konnten demnach 21 Probanden in die Studie aufgenommen werden. Alle Probanden gaben nach umfassender Aufklärung und Lesen des Informationsblattes ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Das Probandenkollektiv bestand aus 10 Frauen und 11 Männern.

Das Alter der Probanden reichte von 63 bis 94 Jahre, das Durchschnittsalter betrug insgesamt 78,1 Jahre. In der Stimulationsgruppe betrug das Durchschnittsalter $80,3 \pm 5,8$ Jahre in der Placebogruppe $75,8 \pm 7,4$ Jahre. Die kognitiven Leistungen der Teilnehmer entsprachen im MMSE mit Werten zwischen 20 und 26 Punkten einer leichten Demenz. Gemäß den international anerkannten NINDS-AIREN-Kriterien für vaskuläre Demenz wurden 12 Probanden (sieben in der Verumgruppe, fünf in der Placebogruppe) als wahrscheinliche VD, neun Probanden (sechs in der Verumgruppe, drei in der Placebogruppe) als mögliche VD eingeordnet. Drei Probanden erfüllten zudem die Kriterien einer gemischten Demenz. Zwei dieser Probanden wurden als wahrscheinlich gemischte Demenz klassifiziert (jeweils einer in Verum- und Placebogruppe), einer als möglich gemischt dement (Placebogruppe).

Vier Probanden nahmen regelmäßig antidementive Medikamente ein (drei davon Galantamin, einer Rivastigmin). Zwei weitere nahmen antidepressive bzw. neuroleptische Medikation ein (Mirtazapin und Seroquel).

Die Probanden wurden vor Studienbeginn mit einem Programm (BIAS for Windows) in die Placebo- oder die Verumgruppe randomisiert [3].

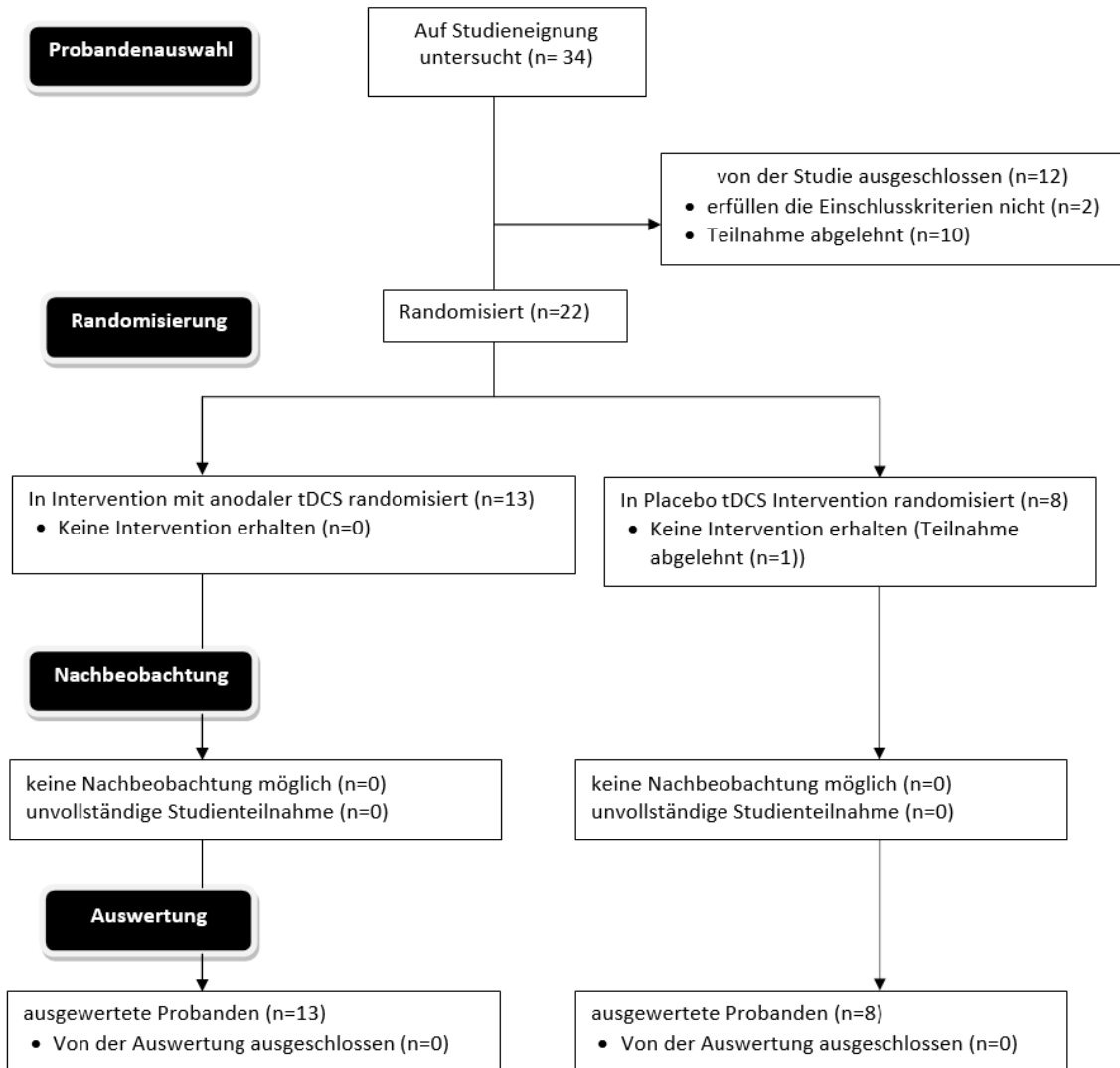


Abbildung 7: Probandenrekrutierung und Verlauf der Studie

Tabelle 2: Probandenmerkmale im Überblick

Proband	MMSE	Alter	Diagnose	Verum/ Placebo Stimulation	Anti-dementive Medikation
1	26	73	mögliche VD	V	-
2	26	75	wahrscheinliche VD	V	-
3	24	85	mögliche VD	V	-
4	25	94	mögliche VD	V	-
5	22	73	wahrscheinliche VD/ gemischte Demenz	V	-
6	26	76	mögliche VD	V	-
7	20	73	wahrscheinliche VD	P	-
8	24	77	wahrscheinliche VD	P	-
9	25	78	wahrscheinliche VD	V	-
10	24	85	wahrscheinliche VD	V	-
11	21	78	wahrscheinliche VD	V	-
12	26	81	mögliche VD	V	-
13	26	81	wahrscheinliche VD	V	-
14	25	81	wahrscheinliche VD	P	-
15	25	86	mögliche VD	P	-
16	25	70	mögliche VD	P	-
17	22	82	wahrscheinliche VD	V	Galantamin
18	26	83	mögliche VD	V	-
19	20	74	wahrscheinliche VD	P	Galantamin
20	20	63	wahrscheinliche VD/ gemischte Demenz	P	Galantamin
21	21	82	mögliche VD/ gemischte Demenz	P	Rivastigmin

6.6 Versuchsablauf

Nach der Probandenrekrutierung fand die Umsetzung der Studie bei den Probanden zu Hause statt. Zu diesem Zweck wurden Hausbesuche durchgeführt. Dies hatte den Vorteil, dass sich die Teilnehmer im heimischen Umfeld wohler fühlten und nicht durch die Anreise zum Klinikum oder das Klinikumfeld negativ beeinflusst waren.

6.6.1 Voruntersuchungen

Am ersten Studientag wurden die Patienten hinsichtlich der oben erwähnten Einschlusskriterien überprüft. Der MMSE wurde zur Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit durchgeführt, die Geriatrische Depressionsskala (GDS) zum Ausschluss einer zu stark ausgeprägten Depression. Diese hätte i. S. einer Pseudodemenz die Studienergebnisse verfälschen können.

6.6.1.1 Mini-Mental-State-Examination (MMSE)

Mini-Mini-Mental-State-Examination ist ein Screening Test zur Erfassung von kognitiven Leistungsstörungen sowie der Beurteilung des Schweregrads. Er ist am besten für Menschen mit einer leichten bis mittelgradigen dementiellen Störung geeignet [52]. Darüber hinaus wird er auch zur Verlaufsbeobachtung in klinischen Studien eingesetzt. Der Test wird in Form eines Interviews zu alltagsrelevanten Fragen und einfachen Handlungsaufgaben durchgeführt. Er umfasst 12 Fragen und Aufgaben zu Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechenfähigkeit, Kurzzeitgedächtnis, Handlungsplanung sowie Sprache und konstruktive Praxis. Die Dauer liegt bei 5-10 Minuten. Die Auswertung erfolgt durch Addition der bei jeder Aufgabe erreichten Punkte. Es können maximal 30 Punkte erreicht werden, was einer fehlerfreien Bearbeitung aller Aufgaben entspricht. Die Grenze zwischen Normalbefund und kognitivem Defizit ist umstritten und liegt zwischen 23-26 Punkten. Die Schweregradabschätzung umfasst drei Abstufungen: 19-23 Punkte wird als leichte, 12-18 Punkte als mittelschwere und 0-11 Punkte als schwere Demenz gewertet [107].

6.6.1.2 Geriatric Depression Scale (GDS)

Die Geriatrische Depressionsskala (GDS) ist ein häufig benutztes Instrument zur frühzeitigen Erkennung von Depressionen bei älteren Menschen. Sie wird oft in der Erstbeurteilung von Patienten und im Rahmen von geriatrischen Routineassessments verwendet [159].

Bei der GDS handelt es sich um einen vom Patienten auszufüllenden Fragebogen, der aus 30 Fragen besteht, die dichotom nur mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden können. Jede Antwort, die auf eine Depression hinweist, wird mit einem Punkt gewertet. In dieser Studie kam die 1986 entwickelte Kurzfassung zur Anwendung [160]. Sie besteht aus den 15 Fragen der Langfassung, die am stärksten mit depressiven Symptomen korrelieren.

0 bis 5 Punkte werden als Normalbefund, 6 bis 10 Punkte werden als leicht- bis mittelgradige und 11 bis 15 Punkte werden als schwere Depression gewertet [160]. Bei einem Ergebnis von mehr als 11 Punkten sollte in jedem Fall eine ausführliche Depressionsdiagnostik folgen. Die GDS eignet sich für Gesunde, Kranke sowie kognitiv eingeschränkte Patienten. Die Kurzfassung ist für Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Demenz besonders geeignet, da diese häufig eine verminderte Aufmerksamkeitsspanne haben [83,160].

6.6.2 Durchführung der Stimulation

Bei jedem Probanden wurde entweder eine anodale oder placebo tDCS über dem linken DLPFC an vier aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Die Stimulationen sowie die neuropsychologischen Tests wurden jeweils zu ähnlichen Uhrzeiten durchgeführt, um Tageszeit abhängige Leistungsunterschiede zu minimieren. Gemäß Randomisierung erhielten in der Verumgruppe 13 Probanden eine anodale Gleichstromstimulation mit 2 mA, in der Placebogruppe 8 Probanden eine Placebostimulation. Zur Verblindung der Probanden wurde bei beiden Stimulationsmodalitäten ein „fade in“ von 8 Sekunden, d.h. ein graduelles Hochfahren der Stromstärke, durchgeführt. Dies verursacht ein Kribbeln auf der Kopfhaut des Probanden. Dadurch konnte auch dem Probanden in der Placebogruppe der Eindruck einer Stimulation vermittelt werden. Nach diesem „fade in“ wurde die Stimulation in der Placebogruppe beendet. Diese Vorgehensweise ist in der Vergangenheit bereits mehrfach erfolgreich zur Verblindung von Probanden angewendet worden [59].



Abbildung 8: Eldith DC-Stimulator der Firma NeuroConn GmbH Ilmenau, Deutschland [81]

Die Stimulation erfolgte mit einem CE zertifizierten, batteriebetriebenen DC-Stimulator (Gleichstrom-Stimulator) der Firma Eldith (neuroConn GmbH, Ilmenau). Das Gerät kann eine maximale Stromstärke von 2 mA erzeugen und verfügt über eine automatische Impedanzkontrolle. Die Applikation des Gleichstroms erfolgte über zwei 7 x 5 cm (35 cm²) große Schwammelektroden, die mithilfe von Gummibändern auf dem Kopf der Probanden befestigt wurden. Die Lokalisierung des linken DLPFC für die anodale Stimulation erfolgte anhand der gängigen EEG-Elektrodenpositionen durch Abmessung des Kopfes der Probanden nach dem 10-20 System. Hierbei wurden mit einem Maßband zunächst die anatomischen Landmarken (Inium und Vertex) bestimmt und mit einem Stift markiert. Davon ausgehend wurde F3 dann näherungsweise durch weitere Messungen bestimmt. Die Anode wurde demnach über F3, die Kathode über der kontralateralen Supraorbitalregion platziert. In der Vergangenheit konnte eine Bildgebungsstudie zeigen, dass F3 mit akzeptabler Präzision dem DLPFC entspricht [68]. Diese Montage ist in Abbildung 9 veranschaulicht.

Um den elektrischen Widerstand zwischen Haut und Elektrode zu minimieren, wurden die Schwammelektroden mit 0,9 % NaCl-Lösung (Natriumchlorid-Lösung) getränkt und mit EEG-Elektrodencreme versehen. Die Stimulationsparameter wurden an Arbeiten von Fregni et al. angelehnt, um eine optimale Vergleichbarkeit mit vorherigen Arbeiten zu ermöglichen [54].

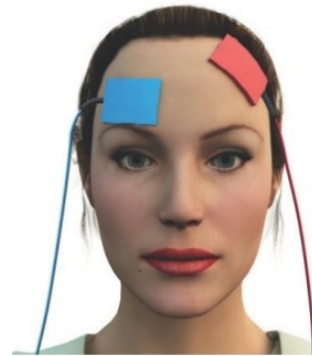


Abbildung 9: Elektrodenmontage in dieser Studie: Anode (rot) über F3; Kathode (blau) über der kontralateralen Orbita, aus [49]

6.6.3 Zeitlicher Ablauf der Studie

Tabelle 3 gibt einen Überblick über den zeitlichen Ablauf der einzelnen Tests während der Durchführung der Studie. Die Voruntersuchungen wurden am ersten Tag durchgeführt. Zur Generierung der Basisdaten erfolgte dann die kognitive Testung, gefolgt von einer Stimulationssitzung. Unmittelbar nach der ersten Stimulation erfolgte eine erneute Testung. Nach Ende der letzten Stimulation, sowie 14 Tage danach, wurden die Tests erneut durchgeführt, um mögliche Langzeiteffekte beobachten zu können. Die Messzeitpunkte T1-T4 sind im Folgenden dargestellt:

Tabelle 3: Studienablauf, Ablauf der einzelnen Tests in zeitlicher Abfolge incl. Messzeitpunkte T1 (vor der ersten Stimulation), T2 (nach der ersten Stimulation), T3 (nach der letzten Stimulation) und T4 (zwei Wochen nach der letzten Stimulation)

T1			T3	T4
Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 18
Ausschlusskriterien				
MMSE				
GDS				
ADAS-cog				
2-back Test				2-back Test
Go/NoGo				Go/NoGo
Bildertest				Bildertest
Stimulation	Stimulation	Stimulation	Stimulation	
T2				
2-back Test			2-back Test	
Go/NoGo			Go/NoGo	
Bildertest			Bildertest	
			CGI	
			ADAS-cog	

6.6.4 Neuropsychologische Tests

Um die Effekte der Stimulation auf unterschiedliche kognitive Domänen und die kognitive Globalfunktion zu evaluieren, wurden die hier beschriebenen Tests eingesetzt.

6.6.4.1 Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitiver Teil (ADAS-cog)

Die „Alzheimer's Disease Assessment Scale“ ist eine Skala zur Dokumentation und Verlaufsbeurteilung von kognitiven und nichtkognitiven Symptomen bei Morbus Alzheimer [138]. Die Beurteilung erfolgt anhand von Aufgaben, die der Patient aktiv bearbeiten muss sowie durch die Beobachtung des Patienten durch den Interviewer. Die Skala besteht aus einer kognitiven und einer nichtkognitiven Subskala. Die kognitive Subskala umfasst standardisierte Aufgaben in den Bereichen Gedächtnis, Orientierung/ Praxie und die Beurteilung der sprachlichen Fähigkeiten.

Die nichtkognitive Subskala erfasst zum einen Motorik und Verhalten des Patienten während der Durchführung der Aufgaben (u. a. Depressivität, Konzentration, Kooperation, Ablenkbarkeit), zum anderen psychotische Symptome (Wahn, Halluzination).

In dieser Arbeit wurde nur die kognitive Subskala (ADAS-cog) verwendet.

Die Gedächtnisaufgaben bestehen aus dem Einprägen und Reproduzieren von 10 Wörtern sowie dem Einprägen und Wiedererkennen von 12 neuen aus insgesamt 24 Wörtern. Orientierung wird anhand eines 8-teiligen Fragebogens geprüft. Allgemeine Praxie wird durch das Abzeichnen einfacher, geometrischer Formen getestet; ideatorische Praxie durch das Befolgen von aufeinanderfolgenden Anweisungen und das Benennen von Gegenständen. Das Behalten von Anweisungen wird ebenfalls überprüft. Sprachliche Befunde werden anhand von Beobachtungen während der gesamten Untersuchungsdauer ermittelt, gegliedert in die Items Sprachausdruck, Sprachverständnis und Wortfindungsstörungen.

Die Durchführung der ADAS-cog dauert ca. 45 Minuten. Es existieren fünf verschiedene Parallelversionen um Wiedererkennungseffekte bei mehrfacher Durchführung zu vermeiden. In dieser Untersuchung wurde Version B für die Basiserhebung und Version C für die Verlaufsbeurteilung nach der letzten Stimulation verwendet.

Die Punktwerte beim ADAS-cog liegen zwischen 0 und 70, dabei entsprechen hohe Punktzahlen einer niedrigeren Leistung, bzw. auffälligem Verhalten.

Als klinisch relevante Verbesserung nach einer Intervention wurde für den ADAS-cog in verschiedenen Studien eine Abnahme der Punktzahl von mindestens 4 Punkten festgelegt [148]. In einer größeren Studie konnten Zec et al. [161] zeigen, dass die kognitiven Items die Schwere der Demenz zuverlässig abbilden, wobei die Gedächtnisaufgaben und die Spontansprache besonders sensitiv bei leichter Demenz, die Aufgaben zum Benennen, Zeichnen und Praxie

besonders sensitiv für spätere Demenzstadien waren. Orientierungsaufgaben differenzierten gut über den gesamten Verlauf der Erkrankung [161].

Die kognitive Subskala ADAS-cog gilt zudem als Standard für Wirksamkeitsbeurteilung pharmakologischer Präparate in Studien mit Alzheimer Patienten [107].

6.6.4.2 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Mit der computergestützten „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung“ (TAP) [162] wurde in dieser Studie der Einfluss der Intervention auf Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit evaluiert. Bei der TAP handelt es sich um ein vielseitiges Testinstrument, mit dem verschiedene Komponenten der Aufmerksamkeit getrennt voneinander geprüft werden können. Gronwall et al. [62] fanden bei der Arbeit mit Schädel-Hirn-Trauma Patienten heraus, dass komplexe Aufgaben zur Aufmerksamkeitsstestung unzuverlässige Ergebnisse liefern. Darauf basierend sind die Aufgaben der TAP möglichst einfach aufgebaut, um verlässliche Ergebnisse zu produzieren, ohne das andere Defizite des Patienten, die nichts mit der Aufmerksamkeit und dem Arbeitsgedächtnis zu tun haben, die Testleistung verzerren [62]. Aus der TAP kamen in dieser Studie der Subtest „Arbeitsgedächtnis“ („2-back Test“) und „Go/NoGo“ zur Anwendung.

6.6.4.3 „Arbeitsgedächtnis“ (2-back Test)

Der Test „Arbeitsgedächtnis“ basiert auf dem N-Back Test, von Kirchner [79].

Dem Probanden wird auf dem Bildschirm eine Abfolge von Zahlen dargeboten. Jede Zahl wird einzeln gezeigt und ist hierbei nur für 1,5 Sekunden zu sehen, gefolgt von einer 1,5 Sekunden langen Pause. Der Proband muss, je nach Schwierigkeitsstufe, jede Zahl auf Übereinstimmung mit der letzten oder vorletzten Zahl prüfen. Stimmen die Zahlen überein, gilt dies als kritischer Reiz, der mit einem Tastendruck beantwortet werden muss. In der hier verwendeten Schwierigkeitsstufe musste der Proband die gezeigte Zahl mit der vorletzten Zahl vergleichen. Diese Version des N-Back Test wird auch als „2-back Test“ oder engl. „2-back task“ bezeichnet. Die Durchführungszeit beträgt 5 Minuten. Der Test umfasst 100 Reize. Es kommen insgesamt 15 kritische Reize vor.

Der Test überprüft die Kontrolle des Informationsflusses und die Aktualisierung der Information im Arbeitsgedächtnis. Des Weiteren erfordert er ein hohes Maß an kognitiver Aufmerksamkeitskontrolle, da es sich nicht um das Erkennen eines vorher festgelegten kritischen Reizes handelt, sondern vielmehr wird der kritische Reiz durch die vorangehenden Reize immer neu definiert [162]. Der Test stellt dadurch deutlich höhere Anforderungen an die kognitive Verarbeitung und die interne Kontrolle der Aufmerksamkeit, als es bei Verfahren mit

bloßer Erkennung zuvor festgelegter kritischer Reize der Fall ist. In unserer Version kamen Zahlen als kritische Reize vor. Diese erfordern in hohem Maße eine sprachliche Kodierung. Der Test prüft also in der Regel die Kontrolle der artikulatorischen Schleife des Arbeitsgedächtnisses [162].

Der wichtigste Leistungsparameter bei diesem Test ist die Anzahl der Auslasser, da diese auf mangelnde Kontrolle des Informationsflusses hinweisen. Aber auch die gemachten Fehler sind möglicherweise ein Hinweis auf Momente der Unaufmerksamkeit, in denen der Proband unsicher ist, ob die gerade gezeigte Zahl mit der vorletzten Zahl identisch ist oder nicht [162]. Zudem wird die Zahl der Ausreißer (Reaktionszeiten größer als die mittlere Reaktionszeit plus 2,35 multipliziert mit der Standardabweichung aller Reaktionszeiten) erfasst. Um sicherzustellen, dass die Probanden die Aufgabe verstanden haben, wurde vor der eigentlichen Durchführung des Tests ein separater Vortest durchgeführt, der ebenfalls in der Software enthalten ist. In vorangegangenen tDCS Studien wurden „N-back“ Tests zur Evaluation des Arbeitsgedächtnisses bereits häufiger eingesetzt [54,109].

6.6.4.4 Go/NoGo

Da bei Patienten mit vaskulärer Demenz häufig Exekutivfunktionen betroffen sind, wurde der Go/NoGo Test in die Studie aufgenommen. Er prüft primär die Verhaltenskontrolle, indem der Proband unter Zeitdruck eine angemessene Reaktion ausführen soll und gleichzeitig einen inadäquaten Verhaltensimpuls kontrollieren muss. Dem Probanden werden vor Testbeginn fünf Quadrate mit unterschiedlichen Füllmustern präsentiert, die als mögliche Reize während der Bearbeitung der Aufgabe auf dem Bildschirm auftauchen können (s. Abbildung 10). Zwei dieser Quadrate werden als Zielreiz definiert (s. Abbildung 11).

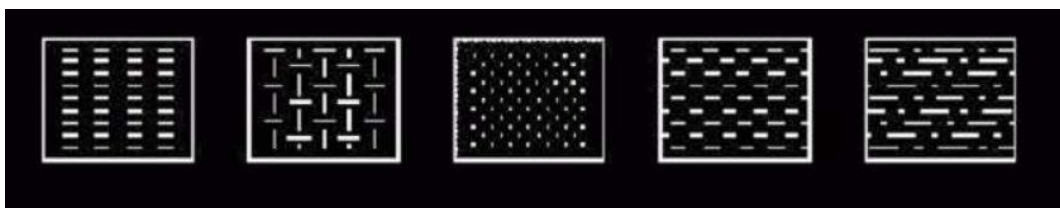


Abbildung 10: Die fünf verschiedenen Quadrate im Test: Go/NoGo aus [162]

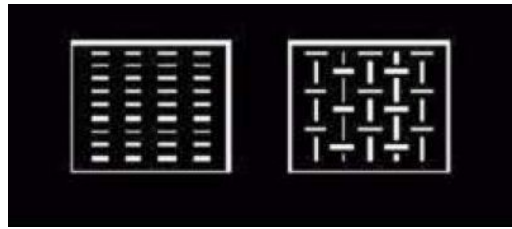


Abbildung 11: Quadrate, die als Zielreize bei der Aufgabe Go/NoGo definiert werden aus [162]

Nun wird der eigentliche Test durchgeführt. In der Mitte des Bildschirms erscheint eine Abfolge der fünf Quadrate in zufälliger Reihenfolge. Jedes Quadrat wird einzeln gezeigt und verschwindet, bevor das Nächste gezeigt wird. Wenn es sich um ein Quadrat handelt, das vor Beginn als Zielreiz definiert wurde, muss der Patient nun so schnell wie möglich per Tastendruck reagieren. Bei den anderen Quadraten, die keinen Zielreiz darstellen, soll er nicht reagieren d.h., seinen Handlungsimpuls unterdrücken.

Bei diesem Test ist der Aufmerksamkeitsfokus auf das vorhersehbare Erscheinen von Reizen gerichtet, die dann eine selektive Reaktion erfordern, d.h. die entweder eine Reaktion, oder das Auslassen einer Reaktion erfordern. Grundlage hierfür ist das „Go/NoGo“-Paradigma, das von Drewe entwickelt wurde. Es geht darum, eine von extern getriggerte Reaktion zu Gunsten einer intern kontrollierten Verhaltensweise zu unterdrücken [44,162]. Durch das Auftauchen der Quadrate wird eine Reaktion beim Probanden provoziert. Es wird getestet, inwieweit die Aufmerksamkeit intakt ist und in wieweit der Handlungsimpuls, falls nötig, unterdrückt werden kann. Im Gegensatz zur „Arbeitsgedächtnis“-Aufgabe sind die kritischen Reize vor Beginn der Aufgabe festgelegt und bekannt. Bei der hier verwendeten Version des Go/NoGo Test müssen zwei aus fünf Formen erkannt werden und nicht nur eine aus zwei, wie es bei anderen Versionen dieses Tests üblich ist. Die Identifizierung erfordert also eine erhöhte Gedächtnisleistung, wodurch die Reaktionslatenz deutlich erhöht wird und der unmittelbare Reaktionsimpuls weitgehend unterdrückt wird [162].

Der wichtigste Leistungsparameter bei diesem Test ist die Anzahl der Fehlreaktionen, da eine erhöhte Fehlerrate ein Indikator für eine gestörte Impulskontrolle ist. Einen weiteren wichtigen Parameter stellt der Median der Reaktionszeiten dar, der einen Hinweis auf die Schnelligkeit der Entscheidungsprozesse gibt. Außerdem wird die Anzahl der Ausreißer analog zur vorangehenden Aufgabe „Arbeitsgedächtnis“ ermittelt.

Jedes Quadrat ist eine Sekunde lang zu sehen alle drei Sekunden wird ein neues Quadrat präsentiert. Erscheint ein Zielreiz, hat der Proband zwei Sekunden Zeit zu reagieren, bevor der Reiz als Auslasser gewertet wird. Insgesamt werden 60 Reize dargeboten, davon sind 24 kritische Reize. Die Dauer des gesamten Tests beträgt 2 Minuten, 45 Sekunden.

Auch bei diesem Test wurde vor der Durchführung das Verständnis des Patienten durch einen standardisierten Vortest sichergestellt.

6.6.4.5 Bildertest

Als weiteren Test der visuellen Wiedererkennung und verbalen Enkodierung im Arbeitsgedächtnis wurde der „Bildertest“ aus dem Nürnberger Altersinventar verwendet.

Beim Nürnberger Altersinventar (NAI) handelt es sich um eine Testbatterie zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit, mit Fokus auf der Gedächtnisleistung und Verarbeitungsgeschwindigkeit von Information bei älteren Menschen. Des Weiteren enthält er sieben Skalen zur Fremd- und Selbstbeurteilung, zur Befindlichkeit sowie zur Pflegebedürftigkeit [50]. Für die Auswertung liegen altersadjustierte Normwerte sowie Parallelstichproben vor.

Bei dem hier verwendeten Bildertest aus dem NAI werden dem Probanden nacheinander im Abstand von drei Sekunden Bilder von verschiedenen Gegenständen gezeigt, die der Proband laut benennen und sich merken soll. Unmittelbar danach schließt sich die freie Reproduktion an, bei der der Proband alle Bilder nennen soll, an die er sich erinnert. Insgesamt werden sieben Bilder zum Einprägen und Reproduzieren gezeigt. Für jedes Bild an, das sich der Proband erinnert, erhält er einen Punkt. Erkennt der Patient in der Einprägungsphase ein Bild falsch, wird er, korrigiert und gebeten das richtige Wort laut zu wiederholen. Auch dieser Test liegt in verschiedenen Parallelversionen vor, um Wiedererkennungen bei mehrmaliger Testdurchführung zu vermeiden. In dieser Arbeit wurden die Versionen B-E verwendet.

Der Bildertest ist eine weit verbreitete Methode und wurde in vergangenen Studien häufig zur Verlaufsbeobachtung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei AD Patienten eingesetzt [41].

6.6.4.6 Clinical Global Impression (CGI)

Die Clinical Global Impression (CGI)-Skala ist ein Instrument zur Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks eines Patienten und dient zudem der Verlaufsbeobachtung und der Evaluierung einer (psychopharmakologischen) Behandlung.

Die Beurteilung gliedert sich in drei Items. Die Bewertung des Schweregrades der Krankheit, als CGI-Severity (CGI-S) bezeichnet, die Bewertung der Zustandsänderung nach der Intervention, CGI-Improvement/Change (CGI-I/ CGI-C) und der Wirksamkeitsindex. Letzteres soll die Wirksamkeit der Behandlung in Verhältnis zu den Nebenwirkungen stellen und ist unterteilt in therapeutische Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen.

In dieser Studie wurde ausschließlich der CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) als Beschreibung der Zustandsänderung seit Beginn der Intervention in einer Abstufung von 1 bis 7

verwendet. Dabei bedeutet 1 = sehr starke Verbesserung, 2 = starke Verbesserung, 3 = minimale Verbesserung, 4 = keine Veränderung, 5 = minimale Verschlechterung, 6 = starke Verschlechterung, 7 = sehr starke Verschlechterung des klinischen Gesamtzustandes.

Die Items zur Bewertung des Schweregrades und zum therapeutischen Wirksamkeitsindex kamen in dieser Studie nicht zur Anwendung.

Der CGI wurde ursprünglich im Rahmen der „PRB Collaborative Schizophrenia Studies“ zur Nutzen-Risiko Bewertung von medikamentöser Behandlung bei Patienten mit psychischen Erkrankungen entwickelt [63].

6.7 Statistische Auswertung

Die Fallzahl orientierte sich an vorherigen Studien mit 10 Patienten in der Verum Gruppe [29]. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS Version 20. Zunächst wurde untersucht, ob die Daten einer Normalverteilung entsprechen. Hierfür wurde ein Kolmogorov-Smirnov Test durchgeführt. Da nicht alle Daten einer Normalverteilung entsprachen, wurden Baseline Gruppenunterschiede für Alter, MMSE und GDS und der CGI zum Zeitpunkt T3 mit dem Mann-Whitney Test analysiert. Bei normalverteilten Größen wurde der t-Test für die Analyse auf Gruppenunterschiede verwendet.

Um den Einfluss der Parameter „Zeit“ (T1, T3 ± T4) und „Stimulationsmodalität“ (Verum- vs. Placebostimulation) auf die kognitiven Parameter des Tests „Arbeitsgedächtnis“, Bildertest und ADAS-cog zu untersuchen, wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholung (Analysis of Variance (ANOVA) verwendet. Zudem wurden Post-hoc Tests mit Bonferroni Korrektur durchgeführt. Beim Aufmerksamkeitstest Go/NoGo zeigte der Kolmogorov-Smirnov Test, dass die Daten nicht normalverteilt waren. Daraufhin wurde zur statistischen Auswertung der nicht-parametrische Friedman Test angewendet. Die deskriptive Statistik wurde mit dem Mittelwert ± Standardabweichung (SD) wiedergegeben. Für die statistische Signifikanz galt $\alpha = 0,05$. In den Tabellen sind signifikante Ergebnisse fett gedruckt.

7 Ergebnisse

Keiner der 21 Probanden, die vollständig an der Studie teilnahmen, berichtete über unerwünschte Nebenwirkungen der Stimulation, es traten bei keinem Probanden sichtbare Hautveränderungen auf.

7.1 Deskriptive Statistik

In Bezug auf Alter ($p = 0,131$), Leistungen im MMSE ($p = 0,064$), und in der Depressionsskala GDS ($p = 0,143$) ergaben sich im Mann-Whitney Test keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und Verumstimulationsgruppe (s. Tabelle 4), beim ADAS-cog ergab sich im t-Test eine Tendenz für einen Gruppenunterschied mit stärker betroffenen Patienten in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik von Verum- und Placebogruppe

	Verum- gruppe N=13	Placebo- gruppe N=8	p (Verum vs. Placebo)
Alter in Jahren	80,3 ± 5,8	75,8 ± 7,4	0,131
MMSE	24,5 ± 1,8	22,4 ± 2,6	0,064
GDS	2,0 ± 1,6	3,1 ± 1,6	0,143
ADAS-cog	12,2 ± 5,5	17,3 ± 5,4	0,052

7.2 Einfluss der anodalen tDCS des linken DLPFC auf den ADAS-cog

Die erhobenen Daten wurden mit univariaten ANOVAs ausgewertet, in der der Einfluss folgender Faktoren auf die Punktzahl im ADAS-cog überprüft wurde:

- „Zeit“, der Zeitpunkt der Testdurchführung in Bezug auf die Stimulation. Es wurde überprüft ob der Zeitpunkt einen direkten Einfluss auf die Leistung im ADAS-cog hat.
- „Stimulationsmodalität“, es wurde untersucht ob die Verumstimulation im Vergleich zur Placebostimulation einen Einfluss auf die Leistung im ADAS-cog hat.

Im Vergleich vor der Stimulation mit nach der Stimulation verbesserten sich die Leistungen des ADAS-cog. Die Varianzanalyse zeigte hierbei einen signifikanten Einfluss des Faktors „Zeit“ ($F(1,19) = 16,67$; $p = 0,001$). Sowohl bei Verum- als auch Placebostimulation verbesserten sich

die Ergebnisse im Verlauf. In der Varianzanalyse zeigte sich eine Tendenz für den Faktor „Stimulationsmodalität“ ($F(1,19) = 3,79$; $p = 0,066$), jedoch keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Zeit“ und „Stimulationsmodalität“ ($F(1,19) = 0,45$; $p=0,511$).

Der Bonferroni Post-hoc Test zeigte eine signifikante Abnahme der Punkte im ADAS-cog (entspricht einer Leistungsverbesserung) zwischen dem Zeitpunkt T1, also vor Stimulationsbeginn und dem Zeitpunkt T3, unmittelbar nach Ende der letzten Stimulation. Der direkte Vergleich von Placebo- mit Verumstimulation ergab zu keinem Zeitpunkt (weder vor T1 noch nach T3) einen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$).

Tabelle 5: Mittelwerte des ADAS-cog mit SD (Standardabweichung) im Verlauf der Studie, p-Wert des Post-hoc Tests

	vor tDCS (T1)	nach tDCS (T3)	Post-hoc Test (T1 vs. T3, p)
Verum tDCS	12,2 ± 5,5	9,5 ± 5,5	0,009
Placebo tDCS	17,3 ± 5,4	13,5 ± 5,6	0,035

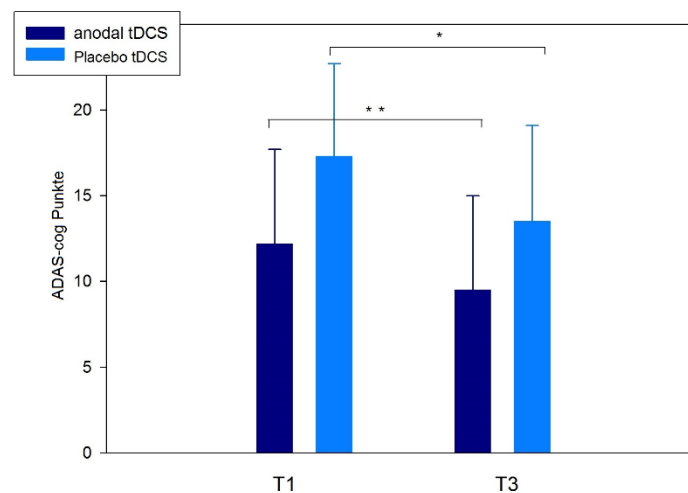


Abbildung 12: Mittelwerte der erreichten Punktzahl im ADAS-cog für Placebo- und Verumgruppe, * <math><0,05</math>, ** <math><0,01</math>

7.3 Einfluss der anodalen tDCS des DLPFC auf den Bildertest

Analog zu der Auswertung beim ADAS-cog. wurde beim Bildertest ebenfalls eine ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt, in der der Einfluss folgender Faktoren überprüft wurde:

- „Zeit“, der Zeitpunkt der Testdurchführung in Bezug auf die Stimulation. Es wurde untersucht ob der Zeitpunkt der Stimulation einen direkten Einfluss auf die Leistung im Bildertest hat.
- „Stimulationsmodalität“, es wurde untersucht ob die Verumstimulation im Vergleich zur Placebostimulation einen Einfluss auf die Leistung im Bildertest hat.

Hierbei zeigte die Analyse, einen signifikanten Einfluss des Faktors „Stimulationsmodalität“ ($F(1,19) = 9,44$; $p = 0,006$). Es konnte jedoch kein signifikanter Einfluss des Faktors „Zeit“ gezeigt werden ($F(1,19) = 1,72$; $p = 0,206$). Die Interaktion zwischen beiden Faktoren zeigte eine Tendenz zur Signifikanz ($F(1,19) = 3,56$; $p = 0,074$). Die Post-hoc Analyse der Daten ergab einen signifikanten Anstieg der behaltene Wörter in der Verumgruppe beim Vergleich des Zeitpunkts vor der Stimulation (T1) mit dem Zeitpunkt der Nachbeobachtung (T4), zwei Wochen nach Stimulationsende (s. Tabelle 6).

Der direkte Vergleich von Verum- mit Placebogruppe in der Post-hoc Analyse zeigte zum Zeitpunkt T1, vor Stimulationsbeginn, keine Unterschiede ($p > 0,05$). Zum Zeitpunkt T3 nach Stimulationsende ($p = 0,017$) und zum Zeitpunkt T4 in der Nachbeobachtung ($p = 0,003$), zeigte sich jedoch ein signifikanter Gruppenunterschied.

Tabelle 6: Mittelwerte des Bildertests mit SD im Verlauf der Studie, Post-hoc Test mit p-Wert

	vor tDCS (T1)	nach tDCS (T3)	Post-hoc Test (T1 vs. T3, p)	Nachbeobachtung 2 Wochen nach Stimulationsende (T4)	Post-hoc Test (T4 vs. T1, p)
Verum tDCS	4,7 ± 1,2	5,2 ± 1,1	0,082	5,4 ± 0,8	0,044
Placebo tDCS	3,8 ± 1,3	3,8 ± 1,4	1	3,6 ± 1,2	0,589

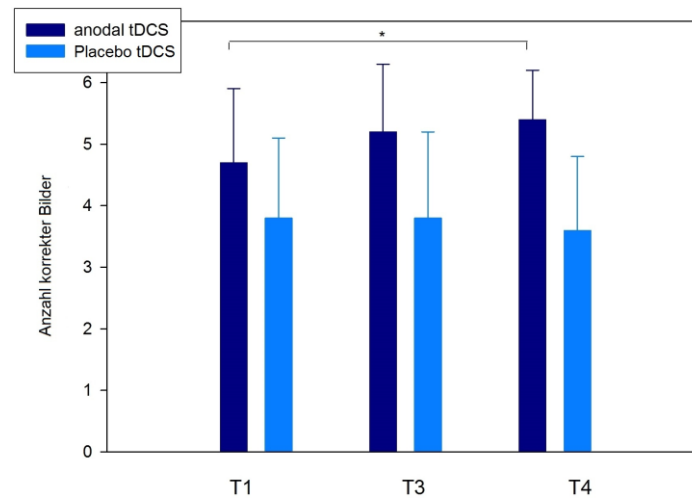


Abbildung 13: Mittelwerte der Anzahl korrekter Bilder im Bildertest für Placebo und Verumgruppe, * <math><0,05</math>

7.4 Einfluss der anodalen tDCS des DLPFC auf den Test „Arbeitsgedächtnis“

Um den Einfluss der tDCS auf den Test „Arbeitsgedächtnis“ (2-back Test) aus der TAP Batterie zu analysieren, wurde eine ANOVA mit Messwiederholung für weitere Variablen des Tests (Fehler, Auslasser, Ausreißer und Reaktionszeit) angewandt. Es zeigten sich keine signifikanten Effekte der Faktoren „Zeit“, oder „Stimulationsmodalität“ oder eine Interaktion der Beiden, bis auf ein Effekt des Faktors „Zeit“ auf die Reaktionszeit ($F(2,18) = 4,35$; $p = 0,029$). Die Post-hoc Analyse zeigte in der Verumgruppe eine verkürzte Reaktionszeit beim Vergleich der Zeitpunkte T1 und T3.

Tabelle 7: Mittelwerte \pm SD der Items des Tests „Arbeitsgedächtnis“ (2-back Test)

	Testvariable	vor tDCS (T1)	nach tDCS (T3)	Post-hoc Test (T1 vs. T3, p)	Nachbeobachtung 2 Wochen nach Stimulationsende (T4)	Post-hoc Test (T4 vs. T1, p)
Verum tDCS	Fehler	5,3 \pm 5,2	4,4 \pm 4,2	0,538	6,7 \pm 7,1	0,412
	Auslasser	5,8 \pm 3,9	4,3 \pm 3,6	0,156	4,2 \pm 3,0	0,186
	Ausreißer	0,3 \pm 0,5	0,5 \pm 0,5	0,337	0,3 \pm 0,5	1
	Reaktionszeit (in ms)	840 \pm 225	694 \pm 172	0,007	735 \pm 180	0,117
Placebo tDCS	Fehler	9,5 \pm 10,3	6,1 \pm 8,4	0,218	9,4 \pm 15,2	0,971
	Auslasser	8,0 \pm 3,6	8,1 \pm 3,6	0,857	8,4 \pm 3,3	0,714
	Ausreißer	0,1 \pm 0,4	0,1 \pm 0,4	1	0 \pm 0	0,351
	Reaktionszeit (in ms)	828 \pm 369	630 \pm 198	0,184	815 \pm 335	0,883

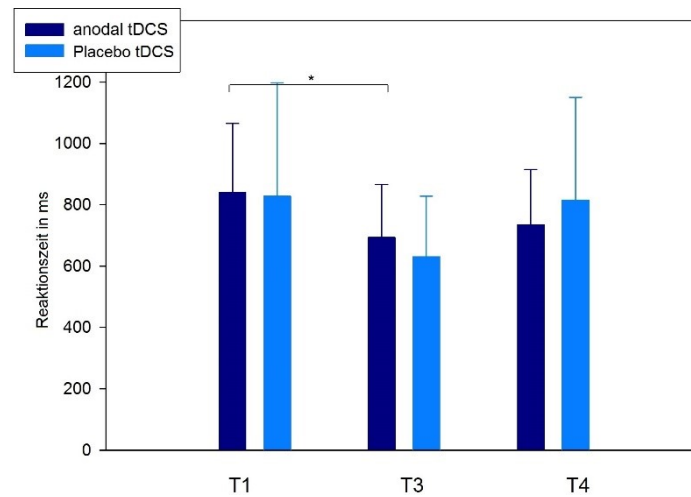


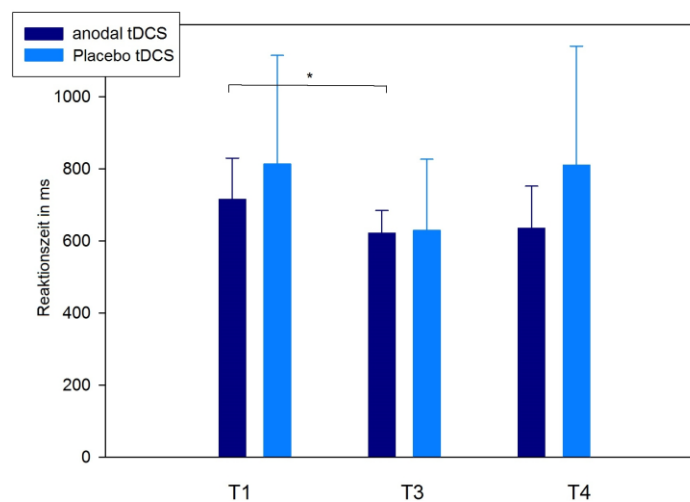
Abbildung 14: Mittelwerte der Reaktionszeiten beim Test „Arbeitsgedächtnis“ (2-back Test), * <math><0,05</math>

7.5 Einfluss der anodalen tDCS des DLPFC auf den Go/NoGo Test

Da der Kolmogorov-Smirnov Test darauf hinwies, dass die Daten des Go/NoGo Tests nicht normalverteilt waren, wurde der nicht-parametrische Friedman-Test durchgeführt. Dabei zeigte sich sowohl in der Verum- als auch in Placebogruppe eine signifikante Abnahme der Anzahl der Auslasser im Zeitverlauf (s. Tabelle 8). Bei der Reaktionszeit zeigte sich ebenfalls eine signifikante Abnahme im Zeitverlauf, diese trat jedoch nur in der Verumgruppe auf. Die Verringerung der Fehler, die im Verlauf der Studie in der Verumgruppe zu sehen war (Tabelle 8), erreichte keine Signifikanz.

Tabelle 8: Mittelwerte \pm SD der Items des Go/NoGo Tests

	Testvariable	vor tDCS (T1)	nach tDCS (T3)	Nachbeobachtung 2 Wochen nach Stimulationsende (T4)	Friedman Test (p)
Verum tDCS	Fehler	3,0 \pm 3,7	1,0 \pm 1,7	0,8 \pm 1,4	0,273
	Auslasser	3,8 \pm 4,9	1,2 \pm 2,7	1,5 \pm 2,9	0,03
	Ausreißer	0,5 \pm 0,7	0,7 \pm 0,5	0,6 \pm 0,5	0,469
	Reaktionszeit (in ms)	716 \pm 114	622 \pm 63	636 \pm 116	0,023
Placebo tDCS	Fehler	4,6 \pm 4,6	5,6 \pm 5,2	5,4 \pm 5,8	0,417
	Auslasser	6,5 \pm 8,2	4,3 \pm 7,3	6,4 \pm 9,2	0,024
	Ausreißer	0,4 \pm 0,5	0,6 \pm 0,5	0,4 \pm 0,5	0,449
	Reaktionszeit (in ms)	814 \pm 301	630 \pm 197	811 \pm 330	0,882

**Abbildung 15: Mittlere Reaktionszeiten \pm SD im Test Go/NoGo, * $<0,05$**

7.6 Einfluss der anoalen tDCS des DLPFC auf den CGI

Zur Auswertung des CGI zum Zeitpunkt T3 wurde der Mann-Whitney Test durchgeführt. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich Verum- und Placebostimulation festgestellt werden ($3,2 \pm 0,9$ vs. $3,3 \pm 0,7$, $p = 0,80$). Die Probanden gaben eine minimale Verbesserung des Gesamtzustandes bei beiden Stimulationsmodalitäten an.

8 Diskussion

8.1 Methodendiskussion und Limitierungen der Studie

In der Anwendung von tDCS bestimmen die unterschiedlichen Stimulationsparameter die Effekte der Stimulation. Im Folgenden wird deshalb, im Rahmen der Methodendiskussion, auf einige Parameter näher eingegangen.

8.1.1 Intensität und Dauer

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, ist die Stimulationsdauer der entscheidende Parameter zur Erzeugung von Effekten, die nach Stimulationsende anhalten [120]. Dies gilt sowohl für neurophysiologische Beobachtungen, bspw. Erregbarkeitsänderungen, [114] als auch für klinische Endpunkte, wie beispielsweise die Schmerzlinderung [55]. Bei den kognitiven Effekten auf das Gedächtnis wird diskutiert, ob anodale tDCS einen LTP ähnlichen Effekt hat [67,71]. In Anlehnung an bisherige tDCS Studien im kognitiven Bereich, wurde in dieser Arbeit eine Stimulationsdauer von 20 Minuten gewählt [54]. Die Anzahl an Stimulationssitzungen und Zeitintervallen zwischen den Stimulationen scheinen ebenfalls für die Wirksamkeit eine wichtige Rolle für zu spielen [33]. In der vorliegenden Arbeit wurden anstatt der häufig verwendeten fünf Stimulationssitzungen, nur vier durchgeführt, um zu beurteilen, ob vier Sitzungen ausreichen, um Nacheffekte zu erzielen. Diese Vermutung können wir im Ansatz bestätigen da, wie im Ergebnissteil dargestellt, im Bildertest die Anzahl der behaltenen Bilder zum Nachbeobachtungszeitpunkt in der Verumgruppe signifikant höher war.

Grundsätzlich geht man davon aus, dass je länger die Stimulationsserie, desto größer sind die Nacheffekte, die auftreten [69,143]. Studien mit längeren Stimulationsserien erbrachten bisher jedoch gemischte Erkenntnisse: Zwei Studien mit AD Patienten, die jeweils 10 Sitzungen Stimulation innerhalb von zwei Wochen erhielten, zeigten gegensätzliche Ergebnisse. Khedr et al. konnten bei Verumstimulation eine Verbesserung im MMSE zeigen, Cotelli hingegen konnte keinen Zusatznutzen der Stimulation nachweisen [39,77].

Zusammenfassend wird vermutet, dass der Effekt der tDCS durch repetitive Stimulation, wie bei der rTMS, verstärkt werden kann. Am Anfang wird, beispielsweise in der Schmerztherapie und bei Depressionen, oft eine Induktionsphase mit häufiger Stimulation (z.B. zwei Wochen) verwendet, bevor die Intervalle verlängert werden [34,94].

Die Intensität der Stimulation spielt ebenfalls eine große Rolle. In der vorliegenden Studie wurde mit 2 mA stimuliert, welches in anderen Studien als unbedenklich beschrieben wurde [54,72]. Diese Befunde können in dieser Studie bestätigt werden, da die Stimulation von allen Probanden gut toleriert wurde.

Allgemein wird angenommen, dass bei höherer Stimulationsintensität die biologischen Effekte ebenfalls zunehmen [25]. Dies ist jedoch nicht immer der Fall. So zeigte sich in einer Arbeit von Batsikadze et al., dass eine Erhöhung der Stromstärke von 1mA auf 2mA die inhibitorischen Effekte der dort angewendeten kathodalen Stimulation in exzitatorische Effekte ändern kann [12]. Zudem breitet sich das elektrische Feld bei höherer Stimulationsintensität tiefer im Kortex aus und kann somit andere neuronale Netzwerke beeinflussen, was sich ebenfalls auf die resultierenden Effekte auswirken kann [105,120]. In unserer Studie, die mit anodaler Stimulation durchgeführt wurde, zeigten sich diverse kognitive Effekte, sodass man eine exzitatorische Wirkung der anodalen Stimulation vermuten kann.

8.1.2 Fokalität der Stimulation und Elektrodengröße

In den meisten bisherigen tDCS Studien wurden in der Vergangenheit Schwammelektroden in einer Größe von Größe von 7 x 5 cm (35 cm²) Zentimetern eingesetzt. Dies entspricht auch der Elektrodengröße in der vorliegenden Studie. Die Wirksamkeit der Stimulation hängt zu einem wesentlichen Anteil von der Stromdichte (Stromstärke/Elektrodengröße) ab [114]. Ändert man die Elektrodengröße ändert sich folglich auch die Stromdichte. Ein Problem bei der herkömmlichen Elektrodengröße ist die mangelnde Fokalität der Stimulation [119]. Es besteht die Möglichkeit, dass nicht nur das Zielareal, sondern ggf. auch andere angrenzende Bereiche des Gehirns stimuliert werden. Dies kann wiederum zu einer erschwerten Interpretierbarkeit der Studienergebnisse führen. Verkleinert man nun die Elektroden und behält die Stromstärke unverändert bei, erhöht sich die Stromdichte. Unter Umständen kann dies zu einer unsicheren Stromapplikation führen. Laut Nitsche et al. besteht jedoch auch die Möglichkeit, die Fokalität der Stimulation durch eine Vergrößerung der Referenzelektrode zu erreichen [120]. Dies geht wiederum mit einer verringerten Stromdichte an der Referenzelektrode einher und schaltet sie dadurch funktionell aus.

Zudem wird die Verwendung von extracephalen Referenzelektroden diskutiert, bei der es jedoch zu veränderten Stromflüssen kommen kann [120]. Ein anderer Ansatz um die Fokalität der Stimulation zu verbessern, ist der Einsatz sogenannter „high definition“ Elektroden. Dabei handelt es sich um ein Set aus insgesamt fünf Elektroden mit einer Hautkontaktfläche von $25 \pm 2,5 \text{ mm}^2$. Eine Stimulationselektrode bildet das Zentrum, vier weitere Elektroden dienen als Referenzelektroden und werden konzentrisch um die Stimulationselektrode angeordnet. Laut MRT Modellierungsstudien erzeugt diese Anordnung ein maximales elektrisches Feld im Stimulationsbereich. Bei der Verwendung dieser neuen Technik zeigen sich ähnliche Veränderungen in der Neuroplastizität wie bei herkömmliche Montagen [82].

8.1.3 Elektrodenpositionierung

Im Einklang mit vorherigen Studien, die die kognitiven Funktionen bei AD Patienten untersuchten, wurde der linke DLPFC als Zielstruktur der tDCS definiert [69]. Zur Platzierung der Elektroden wurde, wie bisher üblich, das 10-20 System aus der EEG Diagnostik verwendet. Die Anode wurde über F3, die Referenzelektrode über der kontralateralen Orbita platziert. Neue Ansätze favorisieren eine präzisere Positionierung mit MRT gestützten Daten [112].

Es sind zudem verschiedene Positionen für die Referenzelektrode bekannt. Einige tDCS Studien mit AD Patienten, die kognitive Funktionen untersucht haben, benutzen eine extracephale Referenzelektrode mit vielversprechenden Resultaten [31,48]. Andere Studien positionierten die Referenzelektrode, genau wie die vorliegende Studie, über der kontralateralen Orbita. Zusammengefasst gab es in der Vergangenheit hierbei sowohl positive als auch negative Ergebnisse [30,77,150]. Dies unterstreicht die Vermutung, dass es sich bei der Referenzelektrode nicht, wie früher angenommen, um eine physiologisch inerte Elektrode, ohne Einfluss auf die Stimulation handelt. Vielmehr wirkt sie ihrerseits ebenfalls durch das unter ihr erzeugte elektrische Feld. Dieses Feld könnte bei einer kathodalen Referenzelektrode möglicherweise zu einer Hemmung der rechten frontalen Funktionen und zu einer Aktivierung der linksfrontalen Gehirnfunktionen führen. Dieser Effekt entsteht durch verminderte kontralaterale Hemmung. Die extracephale Positionierung der Referenzelektrode ändert jedoch die Ausrichtung des elektrischen Feldes. Diese Ausrichtung ist für den Stimulationseffekt entscheidend [114,133]. Zudem könnte die Stimulationsfokalität auch durch die extracephale Positionierung der Referenzelektrode negativ beeinflusst werden. Abschließend besteht die Möglichkeit, dass ein größerer Anteil des Stroms als Shuntpotential über die Haut fließt, was ebenfalls die Effizienz der Stimulation beeinträchtigen könnte [33].

Um die Stimulationsfokalität, die Ausrichtung des elektrischen Feldes sowie die Positionierung der Elektroden zu optimieren, werden zunehmend computergestützte tDCS Modellierungen verwendet, die mit Hilfe von MRT Daten erstellt werden [33].

8.1.4 Probandenkollektiv und Studiendesign

Die vorliegende Studie ist mit 21 Probanden von einer ähnlichen Größenordnung wie vorangegangene Studien mit AD Patienten [88]. Für zukünftige Studien wäre eine größere Studienpopulation jedoch anzustreben, damit die Studienergebnisse besser auf die Grundgesamtheit übertragen werden können. Die beiden Studiengruppen waren in einigen Baseline Parametern, in statistisch nicht signifikantem Maße, heterogen was bei einem größeren Probandenkollektiv vermieden werden könnte. Die vorliegende Arbeit kann somit als Vorversuch für eine größere Studie angesehen werden.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Studie nur einfach verblindet war, das heisst sowohl die Stimulation als auch die Tests wurden vom gleichen Untersucher durchgeführt. Somit können Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden. In Zukunft wäre der Einsatz von Stimulationsgeräten zu bevorzugen, die vom Versuchsleiter ohne Wissen des Untersuchers verblindet werden können. Ein doppelt verblindetes Studiendesign, wäre ebenfalls sinnvoll.

Als weitere Limitierung der vorliegenden Arbeit ist die fortbestehende Medikation der Teilnehmer zu bewerten. In dieser Studie wurden, in Anlehnung an vergangene Studienprotokolle, antidementive Medikamente zugelassen. In vergangenen Arbeiten wurde jedoch beobachtet, dass es Interaktionen zwischen Medikamenten und tDCS gibt. So konnte gezeigt werden, dass die einmalige Gabe des Serotonin-Reuptake-Inhibitors Citalopram zu einer erhöhten tDCS induzierten Erregbarkeit im Motorkortex führt [121]. Andere Interaktionen konnten ebenfalls bei Natriumkanal-Blockern und NMDA-Rezeptorantagonisten gezeigt werden [89]. Ob antidementive Medikamente wie AchE-Antagonisten (Acetylcholinesterase-Antagonisten) ebenfalls mit tDCS interagieren, ist derzeit noch nicht abschließend geklärt. Der Einfluss der Medikation wurde in dieser Studie nicht systematisch untersucht. Dies lag zum einen an der Anzahl an Probanden, die antidementive Medikamente einnahmen sowie an der Gesamtzahl der Studienteilnehmer.

8.2 Ergebnisdiskussion

Schon in vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass anodale tDCS sowohl bei Gesunden als auch bei neurologisch erkrankten Patienten eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses bewirken kann [31,54,109]. Im Fokus der kognitiven tDCS Forschung standen bisher gesunde Probanden, Patienten mit Depression, Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer [88]. In dieser Studie wurden erstmalig Probanden mit beginnender VD untersucht.

Die Ergebnisse unserer Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Nach Verumstimulation verbesserten sich die Reaktionszeiten im Test „Arbeitsgedächtnis“ (2-back Test) und im Test Go/NoGo nach Ende der Stimulationsserie (T3). Außerdem zeigte sich eine Verbesserung im Bildertest nach Verumstimulation zum Nachbeobachtungszeitpunkt (T4). Im ADAS-cog verbesserten sich die Probanden sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe nach der letzten Stimulation (T3).

Im Einzelnen kann man bei den unterschiedlichen Aufgaben sowohl Parallelen als auch Unterschiede zu vorangegangenen Arbeiten sehen.

Der Test „Arbeitsgedächtnis“ (2-back Aufgabe) wurde in der Vergangenheit bei verschiedenen tDCS Studien sowohl mit Gesunden als auch mit neurologischen Patienten verwendet, um die Arbeitsgedächtnisleistung zu evaluieren [25,54,109]. Dabei verbesserten sich unter Verumstimulation in jeder dieser Studien die Leistungen in den jeweiligen N-back Aufgaben. Dies deutet darauf hin, dass tDCS die Funktionalität des Arbeitsgedächtnisses verbessern kann. Bemerkenswert ist jedoch, dass sich je nach Studie jeweils verschiedene Parameter des N-back Tests durch die Stimulation verbesserten. So kam es in einigen Studien zu Verbesserungen in der Anzahl der richtigen Antworten [25,54] und in einer anderen Arbeit zu weniger Ausreißern [109]. Warum dies der Fall ist, ist unklar und kann mehrere Ursachen haben. Die unterschiedlichen Studien bedienen sich zur erleichterten Vergleichbarkeit zwar ähnlicher Methodik, unterscheiden sich jedoch in einigen Aspekten. So wurde der N-back Test manchmal mit Buchstaben [25,54], manchmal mit Zahlen [109] als Zielreiz durchgeführt. Des Weiteren handelt es sich bei Fregni et al. und Mylius et al. um junge gesunde Probanden, bei Fregni et al. auch um Collegestudenten [54,109]. In einer anderen Studie von Boggio et al. nahmen Patienten mit Morbus Parkinson [25] und in der vorliegenden Studie Probanden mit beginnender VD teil. Berryhill et al. konnten zeigen, dass individuelle Faktoren wie z.B. der Bildungsgrad der Probanden, den Effekt der tDCS bei Arbeitsgedächtnisaufgaben beeinflussen können [17].

Zudem wurde in der hier vorliegenden Arbeit ein niedrigerer Schwierigkeitsgrad im N-back Test verwendet als bei vorherigen Studien. Der N-back Test wurde als 2-back Test durchgeführt, bei

Fregni und Boggio als 3-back Test, was ebenfalls Unterschiede in den Ergebnissen erklären kann [25,54].

Was Parkinsonpatienten betrifft, vermuten Boggio et al., dass tDCS Einfluss auf die pathologisch veränderten Stoffwechselwege nimmt [25]. Bei Morbus Parkinson kommt es im Verlauf zu einem Dopaminmangel. Durch tDCS erhöht sich die neuronale Erregbarkeit und führt womöglich zu einem Anstieg der Dopamin-Ausschüttung, was wiederum Lernprozesse erleichtern kann [25]. Letztendlich sind jedoch die genauen Hintergründe, wie tDCS die verschiedenen Aspekte des Arbeitsgedächtnisses in den unterschiedlichen Studienpopulationen verbessert, unbekannt.

Die Autoren des N-back Tests, der in dieser Arbeit verwendet wurde, definieren die Anzahl der Auslasser und Fehler als wichtigste Leistungsparameter [162]. Diese beiden Werte verbesserten sich in unserer Arbeit im Gegensatz zu den oben genannten Studien nicht, sondern die Reaktionszeit verbesserte sich bei Verumstimulation und die Anzahl der Auslasser sowohl bei Verum- als auch bei Placebostimulation.

Ein wichtiger Unterschied der vorliegenden Studie zu allen bisherigen Arbeiten ist, dass tDCS erstmalig bei Probanden mit leichter VD angewandt wurde. Ein Hauptsymptom der VD ist die psychomotorische Verlangsamung [95]. Es besteht also die Möglichkeit, dass in unserer Studie die Reaktionszeit in der N-back Aufgabe den Parameter darstellt, der am Meisten von der Stimulation profitiert hat. Zudem spielen bei der N-back Aufgabe auch Aufmerksamkeitsprozesse eine Rolle, die im Folgenden Abschnitt näher erläutert werden.

Im Test Go/NoGo verbesserten sich in der vorliegenden Arbeit ebenfalls die Reaktionszeiten. Der Go/NoGo Test prüft u. a. die Verhaltenskontrolle, die Fähigkeit unter Zeitdruck eine angemessene Reaktion auszuführen und gleichzeitig eine andere Reaktion zu unterdrücken. Die Verhaltenskontrolle zählt, als Teilbereich der Aufmerksamkeit, zu den exekutiven Funktionen des Gehirns. Im Go/NoGo Test stellt die Reaktionszeit den wichtigsten Leistungsparameter dar. Der DLPFC, also unsere neuronale Zielstruktur der tDCS, nimmt eine wichtige Rolle bei der Aufmerksamkeitsregulation ein. Dies veranschaulicht eine Studie von Berman et al., in der gesunde Probanden eine transkranielle Magnetstimulation des linken DLPFC erhielten, was zu verschlechterten Leistungen im Go/NoGo Test führte [16].

In tDCS Studien wurde der Go/NoGo Test ebenfalls verwendet. Hierbei zeigten sich, im Einklang mit unserer Studie, nach anodaler tDCS des linken DLPFC Verbesserungen in verschiedenen Leistungsparametern des Tests. So konnten Boggio et al. in einer Studie mit depressiven Patienten nachweisen, dass einmalige anodale Stimulation die Anzahl korrekter Antworten in einer affektiven Go/NoGo Aufgabe erhöht [26]. In der genannten Studie wurde die Stimulation

des linken DLPFC mit einer okzipitalen Stimulation verglichen, bei der es keine Verbesserungen der Leistungen gab. Gleichzeitig zur kognitiven Verbesserung, trat eine Verbesserung der Stimmungslage bei den Patienten ein. Sie korrelierte in der statistischen Auswertung nach 10 Tagen tDCS jedoch nicht mit den kognitiven Verbesserungen. Die Autoren interpretierten diese Tatsache so, dass kognitiven Verbesserungen nach tDCS unabhängig von den Verbesserungen der Stimmungslage auftreten können und sich nicht darauf zurückführen lassen [26].

Eine weitere Studie zeigte, wie sich unterschiedliche Bereiche der Verhaltenskontrolle durch anodale oder kathodale tDCS beeinflussen lassen. Hier wurde eine anodale oder kathodale tDCS des linken DLPFC bei Schulkindern mit ADHS durchgeführt. Ziel war es zu erforschen, ob sich die inhibitorische Verhaltenskontrolle durch tDCS verbessern lässt. Bei kathodaler Stimulation verbesserte sich die inhibitorische Verhaltenskontrolle. Die Schüler konnten also einen Reaktionsimpuls in der Go/NoGo Aufgabe erfolgreich unterdrücken und machten weniger Fehler im Test. Bei anodaler Stimulation erhöhte sich dagegen die Anzahl korrekter Antworten [147]. Entscheidend für die Interpretation der Ergebnisse ist erneut die Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Stimulationsmethodik und Grunderkrankung. Man nimmt an, dass es bei ADHS zu einer fehlenden Inhibierung der Exekutivfunktionen kommt [147]. Soltaninejad et al. vermuten, dass kathodale tDCS die neuronale Erregbarkeit verringert und ebenfalls die interhemisphärische neuronale Hemmung verstärkt, was dann schließlich in einer verbesserten inhibitorischen Kontrolle resultiert [147].

Die Beeinflussung von Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktion durch tDCS lässt sich also sowohl durch den 2-back Test als auch durch den Go/NoGo Test abbilden und es lassen sich Rückschlüsse auf den Wirkungsmechanismus der tDCS ziehen.

In der vorliegenden Studie verbesserte sich die Reaktionszeiten nach Ende der Stimulations-sitzungen (Zeitpunkt T3) sowohl bei der N-back als auch bei der Go/NoGo Aufgabe. Wie bereits zuvor besprochen, zeichnet sich die VD durch Veränderungen der Exekutivfunktionen aus. Im Gegensatz zu ADHS handelt es sich jedoch um eine Verlangsamung der Exekutivfunktionen. Eine Verbesserung der Reaktionszeiten in beiden Aufgaben kann dahingehend interpretiert werden, dass es durch anodale tDCS zu einem Erregungsanstieg im linken DLPFC kommt, was sich als Verbesserung der Aufmerksamkeit und Verkürzung der Reaktionszeit in beiden Tests niederschlagen könnte.

Die Trennung eines Gedächtnis- und Aufmerksamkeitssystems ist sehr schwierig und der DLPFC ist an beiden Systemen beteiligt. Dies wird in einer Arbeit von Mylius et al. zum Thema Arbeitsgedächtnis und Schmerzverarbeitung bei kathodaler tDCS des linken DLPFC gesunder Probanden deutlich [109]. Die Probanden erhielten eine kathodale tDCS, anschließend wurde ein 2-back Test durchgeführt. Das Resultat war eine Verringerung der Ausreißer unter

Stimulation, im Gegensatz zur Placebokontrolle. Die Autoren vermuteten, dass die hemmende kathodale Stimulation die Aufmerksamkeitsleistung im linken DLPFC verminderte, aber dass durch die verminderte interhemisphärische Inhibition die visuelle Aufmerksamkeit kontralateral erhöht wurde [109].

In unserer Studie zeigte sich zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung (T4), dass Probanden, die eine Verumstimulation erhalten hatten, im Bildertest eine signifikant höhere Anzahl an Bildern wiedererkennen konnten. Damit konnten Ergebnisse vorangegangener Studien mit AD Patienten bestätigt werden, in denen sowohl einmalige also auch mehrfache anodale tDCS die visuelle Wiedererkennung verbessern konnte. Es konnte ebenfalls bestätigt werden, dass Stimulationseffekte auch nach Stimulationsende anhalten können. In einigen Studien waren Effekte bis zu vier Wochen nach Ende der Stimulation nachweisbar [29,31,48]. Dies lässt darauf schließen, dass anodale tDCS auch eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten, wie visuelle Wiedererkennung und visuelles Arbeitsgedächtnis, bewirken kann.

Vergleicht man die Methodik vergangener tDCS Studien mit Alzheimer Patienten mit der hier vorliegenden Studie, lassen sich einige Unterschiede feststellen. In einigen der eben zitierten Arbeiten, wurde die Stimulation in tempoparietalen Gehirnregionen angewendet, was einige Autoren mit der Pathogenese der AD begründen. Die tempoparietalen Regionen sind früh im Verlauf der AD vom Krankheitsgeschehen betroffen. Es lässt sich dort eine Hypoaktivität im EEG und Atrophie in der Bildgebung nachweisen, die man durch exzitatorische Wirkung der anodale tDCS auszugleichen versucht [48]. Ein weiterer Unterschied ist, dass manchmal eine bitemporale anodale Stimulation mit extracephaler Referenzelektrode durchgeführt wurde [31].

In der Einleitung wurde bereits erwähnt, dass tDCS Studien bei AD Patienten sehr gemischte Ergebnisse erbrachten. Einerseits zeigen sich interessante Erkenntnisse, wie die eben dargestellte Verbesserung der visuellen Wiedererkennung [29], andererseits konnten wenige Effekte in anderen Arbeitsgedächtnisaufgaben beobachtet werden. Dies steht im Gegensatz zu den zuvor durchgeführten Studien mit Gesunden [122] und depressiven Patienten [26]. Die Autoren vermuten mehrere Ursachen hierfür. Zum einen bestand das Probandenkollektiv in einigen Arbeiten aus Patienten mit fortgeschrittener AD und schweren Gedächtnisstörungen. Bei ihnen ist mit einer ausgeprägten Pathologie zu rechnen, was die Wirkung der tDCS eingeschränkt haben könnte [150]. Im speziellen zählt zu diesen Veränderungen die Gewebsatrophie mit Neuronenverlust, Amyloidplaques und neurofibrilläre Tangles. Diese führen zu verringertem axonalen Transport und verringerten Neuroplastizität mit bspw. verringerter Langzeitpotenzierung, welche eine der Grundlagen der Langzeitwirkung von tDCS darstellt [36,150]. Andererseits werden methodische Gründe, wie mangelnde Sensitivität der

eingesetzten neuropsychologischen Testverfahren, für die negativen Ergebnisse angebracht [150]. Außerdem sind noch keine optimalen Stimulationsparameter für AD Patienten etabliert [129].

Die gemeinsame Betrachtung unserer Studienergebnisse mit Einbezug vorangegangener AD Studien lässt einige Vermutungen auf die Wirkungsweise von anodaler tDCS bei dementiellen Patienten zu. Eine Verbesserung der visuellen Wiedererkennung trat sowohl in der vorliegenden als auch in vergangenen Studien mit AD Patienten auf und stellt eine Parallele dar. Verbesserte Reaktionszeiten in der Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitsaufgabe lassen auf eine Wirkung von tDCS auf die Exekutivfunktionen, die Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis vermuten. Dass sich in der vorliegenden Arbeit insbesondere Reaktionszeiten bei Aufmerksamkeit- und Arbeitsgedächtnisaufgaben verbesserten, könnte u. a. durch unser Probandenkollektiv von VD Patienten begründet sein. Da es im Krankheitsverlauf der VD zu verlangsamten Exekutivfunktionen kommt, konnten diese möglicherweise durch tDCS etwas beschleunigt werden. Die Verbesserungen traten sowohl direkt nach Stimulationsende als auch später in der Nachbeobachtung auf. Dies legt den Schluss nahe, dass tDCS Veränderungen in der Erregbarkeit der Nervenzellen erzeugt, was für die unmittelbaren Verbesserungen nach Stimulationsende verantwortlich sein könnte. Als Folge könnte es zu einer vermehrten LTP Bildung kommen, die langfristig die Konfiguration der Nervenzellen ändert (Metaplastizität). Dies würde die Nacheffekte zwei Wochen nach Stimulationsende erklären [2,89].

In Arbeiten von Keeser et al. wurden die Effekte der tDCS Stimulation durch EEG und fMRT erfasst. [76]. Nach Stimulation unter fast identischen Stimulationsbedingungen, wie in der vorliegenden Studie, zeigten sich im EEG eine Reduzierung niederfrequenter Muster und eine Erhöhung höherer Frequenzmuster im Stimulationsgebiet und darüber hinaus. In der zusätzlich durchgeführten 2-back Aufgabe verbesserten sich die Leistungen in fast allen Parametern, incl. der Reaktionszeit. Laut den Autoren gibt es Hinweise, dass die beschriebenen Veränderungen im EEG auf eine Steigerung der Aufmerksamkeit und auf eine Verbesserung der funktionellen Konnektivität hinweisen [76]. Eine weitere Studie von Keeser et al. untermauerte diese Ergebnisse [76]. Dabei wurde eine tDCS bei gleichen Parametern durchgeführt anschließend wurden fMRT Aufnahmen der Probanden angefertigt. Nach Verumstimulation konnte man gesteigerte Aktivität und Konnektivität in verschiedenen neuronalen Netzwerken, sowohl am Stimulationsort als auch in entfernteren Arealen des Gehirns erkennen.

Diese Erkenntnisse sind besonders in Bezug auf VD Probanden relevant, da es bei dieser Art der Demenz Hinweise darauf gibt, dass es zu einer Schädigung weit verzweigter neuronaler Netze mit Beeinträchtigung der funktionalen Konnektivität kommt [151,156]. Eine Verbesserung der

funktionellen Konnektivität durch tDCS könnte ein weiterer Baustein für die Erklärung der Ergebnisse unserer Studie sein.

Zur Beurteilung der kognitiven Gesamtfunktion wurde in der vorliegenden Studie der ADAS-cog eingesetzt, was ebenfalls den klinischen Endpunkt der Studie darstellt. Hier zeigte sich eine Verringerung der Punktzahl, sowohl bei Verum- als auch bei Placebostimulation. Das Ergebnis lässt sich möglicherweise als Lerneffekt der Probanden interpretieren. Der ADAS-cog wurde zwar in zwei verschiedenen Versionen durchgeführt, da einige Aufgaben jedoch ähnlich sind, können Lerneffekte nicht ausgeschlossen werden.

Der CGI-I zeigte eine minimale subjektive Verbesserung bei beiden Stimulationsbedingungen. Dies kann als Placebo- aber möglicherweise auch als Lern- oder Zuwendungseffekt interpretiert werden.

Andere Studien, die mit Hilfe des ADAS-cog die globale kognitive Funktion von AD Patienten nach tDCS beurteilten, stellten keine Verbesserungen fest [31,150]. Beide Studien begründeten dies damit, dass ADAS-cog als globales Beurteilungsinstrument nicht sensitiv für leichte Verbesserungen einzelner kognitiver Domänen ist.

Bei Verwendung des MMSE als Gesamtbeurteilungsinstrument der kognitiven Funktion, konnte jedoch eine Studie, eine Verbesserung in den MMSE Punktzahlen beobachten, die auch noch 2 Monate nach Stimulationsende nachweisbar war [77].

Trotz heterogener Studienergebnisse ist es prinzipiell wichtig, Tests zur Gesamtbeurteilung der kognitiven Globalfunktion einzusetzen. Sie können einerseits die Vergleichbarkeit zwischen einzelnen Studien erhöhen [57], andererseits klinisch relevante Verbesserungen aufzeigen, die als Endpunkte für die Lebensqualität der Patienten von großer Relevanz sind.

Die mehrfache Anwendung des ADAS-cog kann dabei als primitive Form des neurokognitiven Trainings gesehen werden, wodurch es zur beobachteten Verbesserung in der Verum- und Placebogruppe kam. Kognitives Training wird als vielversprechende Methode in der Prävention und Therapie der AD betrachtet [4,35]. Die Kombination aus kognitivem Training und tDCS Stimulation, mit dem Hintergedanken, dass tDCS als „Verstärker“ für das Training fungiert, brachte bisher uneinheitliche Ergebnisse [39,101].

Martin et al. verglichen die gleichzeitige Anwendung von kognitivem Training und tDCS mit einer sequentiellen Anwendung aus tDCS, gefolgt von kognitivem Training. Die gleichzeitige Anwendung zeigte sich dabei überlegen [101]. Diese Studie wurde mit gesunden Probanden durchgeführt. Eine weitere Arbeit mit AD Patienten untersuchte ebenfalls diesen Zusammenhang. Sie zeigte jedoch keinen Zusatznutzen der anodalen tDCS über dem linken DLPFC bei gleichzeitigem kognitivem Training [39]. Möglicherweise lag dies an der sehr

spezifischen Form der kognitiven Testung in Form eines Gesichtswiedererkennungstests, oder an der möglicherweise limitierten Wirkung der tDCS bei fortgeschrittener AD, wie bereits zuvor beschrieben.

Einschränkend muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die vorliegende Studie nicht gezielt die Zusammenhänge zwischen tDCS und kognitivem Training untersucht hat und deshalb auch kein spezifisches kognitives Trainingsprotokoll in der Studie enthalten war. Dementsprechend müssen die Studienergebnisse bei Betrachtung dieser Frage mit Vorsicht interpretiert werden.

8.3 Offene Fragen und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass tDCS auch bei VD Patienten kognitive Prozesse beeinflussen kann, wie bereits bei anderen neuropsychologischen Erkrankungen, insbesondere AD, zu beobachten war. Eine ganze Reihe methodischer und neurophysiologischer Fragen konnte sie jedoch aufgrund ihres Studiendesigns nicht beantworten.

Auf methodischer Seite stellen die optimalen Stimulationsparameter einen wichtigen Aspekt dar: Ist eine monocephale oder bicephale Elektrodenmontage effizienter? Sollte die Referenzelektrode cephal oder extracephal, bspw. am Arm, angebracht werden?

Zudem bleiben die optimalen Stimulationsdauer und die Zeitintervalle zwischen den Stimulationssitzungen ebenfalls unbekannt [128].

Weitere Unklarheiten betreffen die Frage nach den zu stimulierenden Zielstrukturen im Gehirn. Einerseits kann diese Frage nur in Hinblick auf die jeweilige Fragestellung der Studie beantwortet werden, andererseits spielen jedoch auch die Grunderkrankungen der Patienten eine wichtige Rolle. Da viele neuropsychologische Erkrankungen, wie die VD und auch viele kognitive Prozesse, wie Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und frontale Exekutivfunktionen, multifokal ablaufen und noch nicht vollständig verstanden werden, stellt die Auswahl des Stimulationsortes eine weitere Herausforderung dar.

Die Methodik unserer Studie orientiert sich an vorangegangenen Studien mit AD Patienten. Ob die angewandten Stimulationsparameter jedoch auch für VD Patienten optimal sind, muss durch weitere Arbeiten genauer untersucht werden.

Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass sich die visuelle Wiedererkennung und die Reaktionszeit bei Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitsaufgaben durch tDCS verbessern kann.

Für zukünftigen Studien wäre es interessant zu klären, inwieweit sich diese Ergebnisse durch optimierte Stimulationsprotokolle in alltagsrelevante Verbesserungen für VD Patienten umsetzen lassen.

Offen bleiben die neurophysiologischen Hintergründe unserer Ergebnisse und inwieweit spezifische Prozesse der VD die Studienergebnisse beeinflusst haben.

Auch das Zusammenspiel von tDCS und kognitivem Training bleibt unklar. Da es sich bei beiden Methoden um vielversprechende Ansätze in der Therapie handelt, wäre eine genauere Betrachtung der kombinierten, ergänzenden Anwendung in weiteren Studien sinnvoll.

Alles in allem gibt es sowohl in der Grundlagen- und Methodenforschung als auch in der klinischen Forschung eine Vielzahl offener Fragen. Insbesondere die Übertragbarkeit der angewandten tDCS Methodik auf Patienten mit vaskulärer Demenz ist dabei zu beachten.

9 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmalig die Effekte anodaler transkranieller Gleichstromstimulation des linken dorsolateralen Präfrontalkortex auf kognitive Teilleistungen wie Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und frontale Exekutivfunktionen bei Patienten mit leichter vaskulären Demenz untersucht. Es wurden 21 Patienten in einer randomisierten, einfach verblindeten, placebokontrollierten Studie eingeschlossen. Die Einnahme antidementiver Medikamente war zugelassen. Die Diagnose „vaskuläre Demenz“ wurde anhand der Kriterien des „National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ und der „Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences“ vorgenommen. Als Voruntersuchungen wurden der „Mini-Mental-Status Test“ und die „geriatrische Depressionsskala“ verwendet.

Die Probanden erhielten an vier aufeinanderfolgenden Tagen eine 20 minütige anodale Gleichstromstimulation des linken dorsolateralen Präfrontalkortex mit 2 Milliampere. Die Positionierung der Stimulationselektrode erfolgte auf Position F3 des elektroenzephalographischen 10-20 Systems. Die Kathode wurde über der kontralateralen Orbita platziert. Die Placebostimulation folgte demselben Studienprotokoll wie die Verumstimulation. Die kognitiven Testungen fanden vor und nach der ersten Stimulation, nach der letzten Stimulation und zwei Wochen nach Stimulationsende statt. Es wurden ein 2-back Test, ein Go/NoGo Test, ein Bildertest sowie, zur Betrachtung der kognitiven Gesamtleistung und des klinischen Verlaufs, der kognitive Teil der „Alzheimer’s Disease Assessment Scale“ durchgeführt. Als Selbstbeurteilungsinstrument der klinischen Zustandsänderungen fand der „Clinical Global Impression-Improvement“ Test Anwendung.

In der deskriptiven Statistik zeigten sich keine Gruppenunterschiede bezüglich Alter, Punkte im Mini-Mental-Status Test und der geriatrischen Depressionsskala.

Die statistische Auswertung erfolgte bei der 2-back Aufgabe, dem Bildertest und der Alzheimer’s Disease Assessment Scale durch Varianzanalysen mit Messwiederholung und entsprechenden Post-hoc Tests. Der Go/NoGo Test wurde aufgrund von nicht normalverteilten Variablen mit dem nicht-parametrischen Friedmann Test ausgewertet.

Im Bildertest zeigte sich zwei Wochen nach Stimulation eine signifikante Zunahme der wiedererkannten Bilder bei der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe. In der 2-back Aufgabe sowie im Go/NoGo Test zeigten sich nur in der Verumgruppe verkürzte Reaktionszeiten, die im Go/NoGo Test auch zwei Wochen nach Stimulationsende noch nachweisbar waren. In der Alzheimer’s Disease Assessment Scale verbesserten sich beide Gruppen ungefähr im gleichen Umfang. Im Clinical Global Impression Test fanden sich minimale subjektive Verbesserungen, ebenfalls bei beiden Stimulationsmodalitäten.

Zusammenfassend kann man bei anodaler Gleichstromstimulation eine Verbesserung in den kognitiven Teilfunktionen visuelle Wiedererkennung, Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen erkennen. Es verbesserten sich in den Tests insbesondere die Reaktionszeiten, was sich möglicherweise auch durch die Hauptsymptome der vaskulären Demenz, die psychomotorische Verlangsamung und eingeschränkten Exekutivfunktionen erklären lässt.

Limitierend an dieser Studie war, dass sie einfach verblindet durchgeführt wurde, sowie die mit 21 Probanden recht kleine Anzahl an Studienteilnehmern. Die Verbesserungen im kognitiven Teil der Alzheimer's Disease Assessment Scale können als möglicher Trainingseffekt aufgrund von mehrmaliger Testung im Studienverlauf gedeutet werden. Es wurde in dieser Studie jedoch kein gezieltes kognitives Training durchgeführt, was die Interpretation der Studie bezüglich eines möglichen kognitiven Trainingseffektes einschränkt. Weitere Studien könnten die gleichzeitige Anwendung von transkranieller Gleichstromstimulation und kognitivem Training bei Patienten mit vaskulärer Demenz untersuchen.

Diese erste Studie mit transkranieller Gleichstromstimulation, die mit Patientin mit vaskulärer Demenz durchgeführt wurde, konnte zeigen dass die Methode auch bei dieser Erkrankung zu Verbesserungen in kognitiven Tests führen kann. Die transkranielle Gleichstromstimulation, die in dieser Arbeit bei den Patienten zu Hause durchgeführt wurde, zeichnet sich durch eine relativ einfache Anwendbarkeit und vielversprechende Studienergebnisse aus und ist ein Ansatz mit viel Potential für die Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten bei neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen. Bis zur breiten klinischen Anwendung bei Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen bleiben Fragen zur optimalen Stimulations- und Testmethodik offen. Diese können in Studien mit größerer Teilnehmerzahl anhand der vorliegenden vielversprechenden Ergebnisse auch bei vaskulärer Demenz weiter untersucht werden.

10 Abstract

In this study the effect of anodal transcranial direct current stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in patients with vascular dementia was assessed. Previous studies have shown that transcranial direct current stimulation can improve various cognitive functions in patients with Alzheimer's disease. Since the effect of transcranial direct current stimulation has not been evaluated in the context of vascular dementia, we performed a study targeting this population. 21 patients with mild vascular dementia diagnosed by the diagnosis criteria of the "National Institute of Neurological Disorders and Stroke" and the "Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences" and a "Mini-Mental-State-Examination" score of 20-26 points were randomized into a verum group and a sham group. The study was performed using a single blinded, placebo-controlled parallel group design. Patients received four sessions of either anodal or sham transcranial direct current stimulation of the the left dorsolateral prefrontal cortex, using the electroencephalographic F3 position for four consecutive days. Current strength was set at 2 milliampere, the cathode was placed over the contralateral supraorbital area. Stimulation was single blinded. For screening purposes, "Mini-Mental-State-Examination" and the "Geriatric Depression Scale" were used to determine if patients met the inclusion criteria that were defined prior to the beginning of the study.

Cognitive testing was performed before and after the first stimulation, after the last stimulation at day four and two weeks after the last stimulation as a follow-up. It consisted of a 2-back task, a Go/NoGo task, a picture naming task and the cognitive subscale of the "Alzheimer's Disease Assessment Scale", as a tool for detecting clinical relevant changes. "Clinical Global Impression-Improvement" was used as a self-rating scale to monitor subjective improvements.

Statistical analysis revealed no significant group differences between patients receiving verum vs. sham stimulation regarding age, Mini-Mental-State-Examination score or Geriatric Depression Scale score. Statistical analysis for the 2-back task, the cognitive subscale of Alzheimer's Disease Assessment Scale and Go/NoGo was performed using Analysis of variance with repeated measures and respective post-hoc tests. Since Kolmogorov-Smirnov tests revealed that some parameters of the Go/NoGo task were not normally distributed, the (nonparametric) Friedman test was used for analysis.

The number of memorized words in the picture naming task improved in the anodal group compared with the control group at the 2 weeks follow-up. Reaction time of the 2-back task and the Go/NoGo task improved in the anodal group after the last stimulation session. This effect was maintained until follow-up for the Go/NoGo task. Both verum and sham transcranial direct current stimulation reduced the score in the cognitive subscale of Alzheimer's Disease Assessment Scale and decreased the number of omissions in the Go/NoGo task at the end of the

stimulation. The score in Clinical Global Impression-Improvement was similar for the two stimulation conditions: On average, patients indicated minimal improvement of subjective state after both verum and sham stimulation after the last stimulation.

In summary, anodal transcranial direct current stimulation improved visual recognition memory, verbal working memory and executive control. In particular, reaction time improved, which could be due to the fact that vascular dementia is characterized by a general deceleration of cognitive functions and, therefore, the improvement in reaction time could be the parameter standing out most in cognitive testing.

Some limitations to this study need to be addressed. The sample size was rather small and slightly unbalanced, and we used a single-blinded instead of a double-blinded design. Repetitive cognitive testing may have led to a training effect, especially seen in the cognitive subscale of Alzheimer's Disease Assessment Scale. A specific cognitive training protocol was not applied in this study, so only limited conclusions can be drawn on the synergic effects of transcranial direct current stimulation and cognitive training.

This first study, investigating the cognitive effects of transcranial direct current stimulation in patients with vascular dementia, showed promising results. Selective improvement after anodal transcranial direct current stimulation was found in visual recognition memory, verbal working memory and executive control. There are still many questions to be answered concerning action mechanism and application. Future studies should also address therapeutic approaches of combined protocols of cognitive training and transcranial direct current stimulation.

11 Literaturverzeichnis

1. **Abraham W C; Tate, W. P. (1997)** Metaplasticity: a new vista across the field of synaptic plasticity. *Progress in Neurobiology* 52(4): 303–323
2. **Abraham W C (2008)** Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat Rev Neurosci* 9(5): 387
3. **Ackermann H BiAS, 5. Aufl.** Epsilon-Verl., Hochheim [u.a.]
4. **Andrieu S; Coley, Nicola; Lovestone, Simon et al (2015)** Prevention of sporadic Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* 14(9): 926–944
5. **Antal A (2004)** Excitability Changes Induced in the Human Primary Visual Cortex by Transcranial Direct Current Stimulation: Direct Electrophysiological Evidence. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 45(2): 702–707
6. **Antal A; Terney, Daniella; Poreisz, Csaba et al (2007)** Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *Eur. J. Neurosci.* 26(9): 2687–2691
7. **Antal A; Kriener, Naomi; Lang, Nicolas et al (2011)** Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 31(7): 820–828
8. **Anttila T; Helkala, Eeva-Liisa; Viitanen, Matti et al (2004)** Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age. *BMJ* 329(7465): 539
9. **Ardolino G; Bossi, B.; Barbieri, S. et al (2005)** Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J. Physiol. (Lond.)* 568(Pt 2): 653–663
10. **Auvichayapat N; Rotenberg, Alexander; Gersner, Roman et al (2013)** Transcranial direct current stimulation for treatment of refractory childhood focal epilepsy. *Brain Stimul* 6(4): 696–700
11. **Baker J M; Rorden, Chris; Fridriksson, Julius (2010)** Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke* 41(6): 1229–1236
12. **Batsikadze G; Moliadze, V.; Paulus, W. et al (2013)** Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol* 591(7): 1987–2000
13. **Bayer TA; Wirths O** Paradigmenwechsel bei der Alzheimer-Krankheit: Intrazelluläre Aggregation von Amyloid-beta verursacht den Zellverlust unabhängig von extrazellulären Plaques
14. **Berger M; Hecht, Heide; Agyemang, Anja (2008)** *Psychische Erkrankungen, 5. Aufl.* Urban & Fischer, Munich
15. **Berlit P (2011)** *Klinische Neurologie, 3. Aufl.* Springer, Berlin [u.a.]
16. **Berpohl F; Fregni, Felipe; Boggio, Paulo S. et al (2005)** Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation impairs performance in affective go/no-go task. *Neuroreport* 16(6): 615–619
17. **Berryhill M E; Jones, Kevin T. (2012)** tDCS selectively improves working memory in older adults with more education. *Neurosci Lett* 521(2): 148–151

18. **Bickel H (2001)** Demenzen im höheren Lebensalter: Schätzungen des Vorkommens und der Versorgungskosten. *Z Gerontol Geriatr* 34(2): 108–115
19. **Bikson M; Inoue, Masashi; Akiyama, Hiroki et al (2004)** Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol* 557(Pt 1): 175–190
20. **Bindman L J; Lippold, O. C.; Redfearn, J. W. (1962)** Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. *Nature* 196: 584–585
21. **Bindman L J; Lippold, O. C.; Redfearn, J. W. (1964)** The action of brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) During Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects. *J Physiol* 172: 369–382
22. **Birbaumer N; Schmidt, Robert F. (2010)** *Biologische Psychologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
23. **Blennow K; de Leon, Mony J; Zetterberg, Henrik (2006)** Alzheimer's disease. *The Lancet* 368(9533): 387–403
24. **Blumenfeld R S; Ranganath, Charan (2007)** Prefrontal cortex and long-term memory encoding: an integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *Neuroscientist* 13(3): 280–291
25. **Boggio P S; Ferrucci, Roberta; Rigonatti, Sergio P. et al (2006)** Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 249(1): 31–38
26. **Boggio P S; Bermpohl, Felix; Vergara, Adriana O. et al (2007)** Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord* 101(1-3): 91–98
27. **Boggio P S; Nunes, Alice; Rigonatti, Sergio P. et al (2007)** Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor. Neurol. Neurosci.* 25(2): 123–129
28. **Boggio P S; Rigonatti, Sergio P.; Ribeiro, Rafael B. et al (2008)** A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 11(2): 249–254
29. **Boggio P S; Khoury, L. P.; Martins, D C S et al (2009)** Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 80(4): 444–447
30. **Boggio P S; Fregni, Felipe; Valasek, Claudia et al (2009)** Temporal lobe cortical electrical stimulation during the encoding and retrieval phase reduces false memories. *PLoS ONE* 4(3): e4959
31. **Boggio P S; Ferrucci, Roberta; Mameli, Francesca et al (2011)** Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimul* 5(3): 223–230
32. **Boone K B (1992)** Neuropsychological Correlates of White-Matter Lesions in Healthy Elderly Subjects. *Arch Neurol* 49(5): 549
33. **Brunoni A R; Nitsche, Michael A.; Bolognini, Nadia et al (2012)** Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul* 5(3): 175–195
34. **Brunoni A R; Moffa, Adriano H.; Sampaio-Junior, Bernardo et al (2017)** Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med* 376(26): 2523–2533

35. **Buschert V (2010)** Entwicklung einer kognitiven Intervention bei amnestischer leichter kognitiver Störung (LKS) und leichtgradiger Alzheimer-Demenz (AD) –Evaluierung auf neuropsychologischer und neurobiologischer Ebene unter Berücksichtigung des stadienspezifischen Ansatzes
36. **Bystad M; Gronli, Ole; Rasmussen, Ingrid Daae et al (2016)** Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Alzheimers Res Ther* 8(1): 13
37. **Campbell S; Marriott, Michael; Nahmias, Claude et al (2004)** Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 161(4): 598–607
38. **Chui H (2000)** Vascular dementia, a new beginning: shifting focus from clinical phenotype to ischemic brain injury. *Neurol Clin* 18(4): 951–978
39. **Cotelli M; Manenti, Rosa; Brambilla, Michela et al (2014)** Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Front Aging Neurosci* 6: 38
40. **Creutzfeldt O D; Fromm, G. H.; Kapp, H. (1962)** Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol* 5: 436–452
41. **Cuetos F; Gonzalez-Nosti, María; Martínez, Carmen (2005)** The picture-naming task in the analysis of cognitive deterioration in Alzheimer's disease. *Aphasiology* 19(6): 545–557
42. **Deutschl G M W (2016)** S3-Leitlinie Demenzen
43. **Diener H-C (2012)** Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 5. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, s.l.
44. **Drewe E A (1975)** An experimental investigation of Luria's theory on the effects of frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 13(4): 421–429
45. **Ellison J M; Harper, David G.; Berlow, Yossi et al (2008)** Beyond the "C" in MCI: noncognitive symptoms in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment. *CNS Spectr* 13(1): 66–72
46. **Faria P; Hallett, Mark; Miranda, Pedro Cavaleiro (2011)** A finite element analysis of the effect of electrode area and inter-electrode distance on the spatial distribution of the current density in tDCS. *J Neural Eng* 8(6): 66017
47. **Ferri C P; Prince, Martin; Brayne, Carol et al (2005)** Global prevalence of dementia. *The Lancet* 366(9503): 2112–2117
48. **Ferrucci R; Mameli, F.; Guidi, I. et al (2008)** Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology* 71(7): 493–498
49. **Filmer H L; Dux, Paul E.; Mattingley, Jason B. (2014)** Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends Neurosci* 37(12): 742–753
50. **Fleischmann U M; Oswald, Wolf D. (1997)** Nürnberger-Alters-Inventar, 3. Aufl. Hogrefe, Verl. für Psychologie, Göttingen [u.a.]
51. **Foerster B R; Nascimento, Thiago D.; DeBoer, Misty et al (2015)** Excitatory and inhibitory brain metabolites as targets of motor cortex transcranial direct current stimulation therapy and predictors of its efficacy in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol* 67(2): 576–581
52. **Folstein M F; Folstein, S. E.; McHugh, P. R. (1975)** "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12(3): 189–198
53. **Francis J T; Gluckman, Bruce J.; Schiff, Steven J. (2003)** Sensitivity of neurons to weak electric fields. *J Neurosci* 23(19): 7255–7261
54. **Fregni F; Boggio, Paulo S.; Nitsche, Michael et al (2005)** Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* 166(1): 23–30

55. **Fregni F**; Boggio, Paulo S.; Lima, Moises C. et al **(2006)** A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 122(1-2): 197–209
56. **Fregni F**; Boggio, Paulo S.; Nitsche, Michael A. et al **(2006)** Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 8(2): 203–204
57. **Freitas C**; Mondragón-Llorca, Helena; Pascual-Leone, Alvaro **(2011)** Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: systematic review and perspectives for the future. *Exp. Gerontol.* 46(8): 611–627
58. **Fritsch B**; Reis, Janine; Martinowich, Keri et al **(2010)** Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 66(2): 198–204
59. **Gandiga P C**; Hummel, Friedhelm C.; Cohen, Leonardo G. **(2006)** Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 117(4): 845–850
60. **Gizewski E R**; Forsting, Michael **(2008)** *Neuroradiologie. Dtsch Arztebl International* 105(23): A-1270
61. Grönemeyer, Dietrich H. W; Kobusch, Theo; Schott, Heinz **(2008)** *Gesundheit im Spiegel der Disziplinen, Epochen, Kulturen.* Max Niemeyer, Tübingen
62. **Gronwall D (1987)** *Advances in assessment of attention and information processing after head injury*
63. **Guy W**; National Institute of Mental Health (U.S.). Psychopharmacology Research Branch; Early Clinical Drug Evaluation Program **(1976)** *ECDEU assessment manual for psychopharmacology.* Rockville, Md. : U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs
64. **Hachinski V**; Iadecola, Costantino; Petersen, Ron C. et al **(2006)** National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 37(9): 2220–2241
65. **Hacke W (2016)** *Neurologie.* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
66. **Hamilton R H**; Chrysikou, Evangelia G.; Coslett, Branch **(2011)** Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. *Brain Lang* 118(1-2): 40–50
67. **Hattori Y**; Moriwaki, Akiyoshi; Hori, Yasuo **(1990)** Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett* 116(3): 320–324
68. **Herwig U**; Satrapi, Peyman; Schönfeldt-Lecuona, Carlos **(2003)** Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* 16(2): 95–99
69. **Hill A T**; Fitzgerald, Paul B.; Hoy, Kate E. **(2016)** Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings From Healthy and Neuropsychiatric Populations. *Brain Stimul* 9(2): 197–208
70. **(2016)** *ICD-10-GM 2017 Systematisches Verzeichnis, 1. Aufl.* Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
71. **Islam N**; Aftabuddin, Mohammad; Moriwaki, Akiyoshi et al **(1995)** Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Research* 684(2): 206–208

72. Iyer M B; Mattu, U.; Grafman, J. et al (2005) Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 64(5): 872–875
73. Jellinger K A; Attems, J. (2007) Neuropathological evaluation of mixed dementia. *J Neurol Sci* 257(1-2): 80–87
74. Jorm A F; Jolley, D. (1998) The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 51(3): 728–733
75. Keeser D; Meindl, Thomas; Bor, Julie et al (2011) Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *J Neurosci* 31(43): 15284–15293
76. Keeser D (2012) Der Einfluss von präfrontaler Gleichstromstimulation (tDCS) auf EEG- und fMRT-Ruhenetzwerke
77. Khedr E M; Gamal, Nageh F. El; El-Fetoh, Noha Abo et al (2014) A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 6: 275
78. Kim Y J; Ku, Jeonghun; Kim, Hyun Jung et al (2013) Randomized, sham controlled trial of transcranial direct current stimulation for painful diabetic polyneuropathy. *Ann Rehabil Med* 37(6): 766–776
79. Kirchner W K (1958) Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J Exp Psychol* 55(4): 352–358
80. Koenigs M; Grafman, Jordan (2009) The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav. Brain Res.* 201(2): 239–243
81. Korb N (2016) PB_DC_Stimulator_dt_2016-12-04.cdr
82. Kuo H-I; Bikson, Marom; Datta, Abhishek et al (2013) Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4 x 1 ring tDCS: a neurophysiological study. *Brain Stimul* 6(4): 644–648
83. Kurlowicz L H (1997) Nursing standard of practice protocol: Depression in elderly patients. *Geriatric Nursing* 18(5): 192–200
84. La Torre J C de (2012) Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012: 367516
85. Langa K M; Foster, Norman L.; Larson, Eric B. (2004) Mixed Dementia Emerging Concepts and Therapeutic Implications // Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA* 292(23): 2901–2908
86. Lang N; Siebner, Hartwig R.; Ward, Nick S. et al (2005) How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur. J. Neurosci.* 22(2): 495–504
87. Lefaucheur J-P; André-Obadia, Nathalie; Antal, Andrea et al (2014) Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 125(11): 2150–2206
88. Lefaucheur J-P; Antal, Andrea; Ayache, Samar S. et al (2016) Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 128(1): 56–92
89. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W.; Liebetanz, David; Nitsche, Michael A. et al (2002) Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125(Pt 10): 2238–2247

90. **Lindenberg R**; Renga, V.; Zhu, L. L. et al (**2010**) Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 75(24): 2176–2184
91. **Lippold O C**; Redfearn, J. W. (**1964**) Mental Changes Resulting from the Passage of Small Direct Currents Through the Human Brain. *The British Journal of Psychiatry* 110(469): 768–772
92. **Loeb C**; Gandolfo, C.; Croce, R. et al (**1992**) Dementia associated with lacunar infarction. *Stroke* 23(9): 1225–1229
93. **Loo C K**; Sachdev, Perminder; Martin, Donel et al (**2010**) A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 13(1): 61–69
94. **Loo C K**; Alonzo, Angelo; Martin, Donel et al (**2012**) Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* 200(1): 52–59
95. **Looi J C L**; Sachdev, P. S. (**1999**) Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 53(4): 670
96. **Maier W**; Barnikol, U. B. (**2014**) Neurocognitive disorders in DSM-5: pervasive changes in the diagnostics of dementia. *Nervenarzt* 85(5): 564–570
97. **Manenti R**; Brambilla, Michela; Benussi, Alberto et al (**2016**) Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy. *Mov Disord* 31(5): 715–724
98. **Manola L**; Roelofsen, B. H.; Holsheimer, J. et al (**2005**) Modelling motor cortex stimulation for chronic pain control: electrical potential field, activating functions and responses of simple nerve fibre models. *Med Biol Eng Comput* 43(3): 335–343
99. **Marshall L**; Mölle, Matthias; Hallschmid, Manfred et al (**2004**) Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *J Neurosci* 24(44): 9985–9992
100. **Marshall L**; Helgadottir, Halla; Molle, Matthias et al (**2006**) Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444(7119): 610–613
101. **Martin D M**; Liu, Rose; Alonzo, Angelo et al (**2014**) Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation. *Exp Brain Res* 232(10): 3345–3351
102. **Matsunaga K** (**2004**) Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clinical Neurophysiology* 115(2): 456–460
103. **McKhann G**; Drachman, D.; Folstein, M. et al (**1984**) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 34(7): 939
104. **Miltner F** DGN Leitlinie vaskuläre Demenz
105. **Miranda P C**; Lomarev, Mikhail; Hallett, Mark (**2006**) Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 117(7): 1623–1629
106. **Miranda P C**; Faria, Paula; Hallett, Mark (**2009**) What does the ratio of injected current to electrode area tell us about current density in the brain during tDCS? *Clin Neurophysiol* 120(6): 1183–1187
107. **Möller H-J**; Laux, G.; Kapfhammer, H.-P. (**2011**) *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*, 4. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
108. **Moriwaki A** (**1991**) Polarizing currents increase noradrenaline-elicited accumulation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Brain Research* 544(2): 248–252
109. **Mylius V**; Jung, M.; Menzler, K. et al (**2012**) Effects of transcranial direct current stimulation on pain perception and working memory. *Eur J Pain* 16(7): 974–982

110. **Mylius V**; Borckardt, Jeffrey J.; Lefaucheur, Jean-Pascal (2012) Noninvasive cortical modulation of experimental pain. *Pain* 153(7): 1350–1363
111. **Mylius V**; Zouari, Hela G.; Ayache, Samar S. et al (2012) Stroke rehabilitation using noninvasive cortical stimulation. *Expert Rev Neurother* 12(8): 973–982
112. **Mylius V**; Ayache, S. S.; Ahdab, R. et al (2013) Definition of DLPFC and M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age. *Neuroimage* 78: 224–232
113. **Ng T P**; Feng, Liang; Nyunt, Ma Shwe Zin et al (2016) Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurol* 73(4): 456–463
114. **Nitsche M A**; Paulus, W. (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527 Pt 3: 633–639
115. **Nitsche M A**; Paulus, W. (2001) Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57(10): 1899–1901
116. **Nitsche M A**; Paulus, W. (2001) Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57(10): 1899–1901
117. **Nitsche M A**; Liebetanz, David; Antal, Andrea et al (2003) Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* 56: 255–276
118. **Nitsche M A**; Niehaus, L.; Hoffmann, K. T. et al (2004) MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol* 115(10): 2419–2423
119. **Nitsche M A**; Doemkes, S.; Karakose, T. et al (2007) Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J. Neurophysiol.* 97(4): 3109–3117
120. **Nitsche M A**; Cohen, Leonardo G.; Wassermann, Eric M. et al (2008) Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* 1(3): 206–223
121. **Nitsche M A**; Kuo, Min-Fang; Karrasch, Ralf et al (2009) Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry* 66(5): 503–508
122. **Ohn S H**; Park, Chang-II; Yoo, Woo-Kyoung et al (2008) Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *Neuroreport* 19(1): 43–47
123. **Paulus W** (2003) Transkranielle Magnet- und Gleichstromstimulation. *Dtsch Arztebl International* 100(45): A-2960-
124. **Petersen R C**; Smith, Glenn E.; Waring, Stephen C. et al (1999) Mild Cognitive Impairment Clinical Characterization and Outcome // Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* 56(3): 303
125. **Petersen R C**; Smith, G. E.; Waring, S. C. et al (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56(3): 303–308
126. **Polania R**; Paulus, Walter; Nitsche, Michael A. (2012) Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp* 33(10): 2499–2508
127. **Poreisz C**; Boros, Klára; Antal, Andrea et al (2007) Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 72(4-6): 208–214

128. **Posner H B**; Cano, Stefan; Carrillo, Maria C. et al (**2013**) Establishing the psychometric underpinning of cognition measures for clinical trials of Alzheimer's disease and its precursors: a new approach. *Alzheimers Dement* 9(1 Suppl): 60
129. **Prehn K**; Flöel, Agnes (**2015**) Potentials and limits to enhance cognitive functions in healthy and pathological aging by tDCS. *Front Cell Neurosci* 9: 355
130. **Price C C**; Jefferson, A. L.; Merino, J. G. et al (**2005**) Subcortical vascular dementia: integrating neuropsychological and neuroradiologic data. *Neurology* 65(3): 376–382
131. **Priori A**; Berardelli, A.; Rona, S. et al (**1998**) Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 9(10): 2257–2260
132. **Priori A** (**2003**) Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical Neurophysiology* 114(4): 589–595
133. **Purpura D P**; McMurtry, J. G. (**1965**) Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J. Neurophysiol.* 28: 166–185
134. **Ramos A R**; Dib, Salim I.; Wright, Clinton B. (**2015**) Vascular Dementia. In: Stolerman I P, Price L H (Hrsg.) *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 188–195
135. **Reid S A**; Duke, L. M.; Allen, J. J. (**1998**) Resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression: Inconsistencies suggest the need to identify mediating factors // Resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression: inconsistencies suggest the need to identify mediating factors. *Psychophysiology* 35(4): 389–404
136. **Rizzi L**; Rosset, Idiane; Roriz-Cruz, Matheus (**2014**) Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int* 2014: 908915
137. **Román G C**; Tatemichi, T. K.; Erkinjuntti, T. et al (**1993**) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43(2): 250–260
138. **Rosen W G**; Mohs, R. C.; Davis, K. L. (**1984**) A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 141(11): 1356–1364
139. **Rovio S**; Kåreholt, Ingemar; Helkala, Eeva-Liisa et al (**2005**) Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* 4(11): 705–711
140. **Rush S**; Driscoll, D. A. (**1968**) Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth. Analg.* 47(6): 717–723
141. S3-Leitlinie: Schlaganfall Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke
142. **Schlaug G**; Renga, Vijay; Nair, Dinesh (**2008**) Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Arch Neurol* 65(12): 1571–1576
143. **Shekhawat G S**; Sundram, Frederick; Bikson, Marom et al (**2016**) Intensity, Duration, and Location of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation for Tinnitus Relief. *Neurorehabil Neural Repair* 30(4): 349–359
144. Skoog Ingmar; Nilsson Lars; Palmertz Bo et al A Population-Based Study of Dementia in 85-Year-Olds
145. **Smith E E**; Jonides, J. (**1999**) se119901657p // Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283(5408): 1657–1661
146. **Solfrizzi V**; Scafato, Emanuele; Capurso, Cristiano et al (**2010**) Metabolic syndrome and the risk of vascular dementia: the Italian Longitudinal Study on Ageing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81(4): 433–440

147. **Soltaninejad Z**; Nejati, Vahid; Ekhtiari, Hamed (2015) Effect of Anodal and Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation on DLPFC on Modulation of Inhibitory Control in ADHD. *J Atten Disord*
148. **Spector A**; Thorgrimsen, L.; Woods, B. et al (2003) Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry* 183(3): 248–254
149. **Stopford C L**; Snowden, Julie S.; Thompson, Jennifer C. et al (2007) Distinct Memory Profiles in Alzheimer's Disease. *Cortex* 43(7): 846–857
150. **Suemoto C K**; Apolinario, Daniel; Nakamura-Palacios, Ester Miyuki et al (2014) Effects of a non-focal plasticity protocol on apathy in moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Brain Stimul* 7(2): 308–313
151. **Sun Y-w**; Qin, Lin-di; Zhou, Yan et al (2011) Abnormal functional connectivity in patients with vascular cognitive impairment, no dementia. *Behav. Brain Res.* 223(2): 388–394
152. **Terzuolo C A**; Bullock, T. H. (1956) Measurement of imposed voltage adequate to modulate neuronal firing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 42(9): 687–694
153. **Valle A**; Roizenblatt, Suely; Botte, Sueli et al (2009) Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia // Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag* 2(3): 353–361
154. **van Swieten J C**; van den Hout, J. H.; van Ketel, B. A. et al (1991) Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. A morphometric correlation with arteriolosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain* 114 (Pt 2): 761–774
155. **Wortmann M** (2015) World Alzheimer report 2014. *Alzheimer's & Dementia* 11(7): P837
156. **Xu J**; Lou, Wutao; Zhao, Songzhen et al (2015) Altered directed connectivity in patients with early vascular dementia during a visual oddball task. *Brain Topogr* 28(2): 330–339
157. **Yaffe K**; Middleton, Laura E.; Lui, Li-Yung et al (2011) Mild cognitive impairment, dementia, and their subtypes in oldest old women. *Arch Neurol* 68(5): 631–636
158. **Yao H**; Sadoshima, S.; Ibayashi, S. et al (1992) Leukoaraiosis and dementia in hypertensive patients. *Stroke* 23(11): 1673–1677
159. **Yesavage J A**; Brink, T. L.; Rose, T. L. et al (1982-1983) Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 17(1): 37–49
160. **Yesavage J A**; Sheikh, Javaid I. (1986) 9/Geriatric Depression Scale (GDS). *Clinical Gerontologist* 5(1-2): 165–173
161. **Zec R F**; Landreth, E. S.; Vicari, S. K. et al (1992) Alzheimer Disease Assessment Scale: a substest analysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 6(3): 164–181
162. **Zimmermann P.**, Fimm B. (2007) Testbatterie zur Aufmerksamkeitstestung (TAP 2.1), Herzogenrath, Deutschland

12 Verzeichnis der akademischen Lehrer

12.1 An der Philipps-Universität Marburg:

Adamkiewicz, Alter, Arabin, Arndt, Baarlink, Bachmann, Bargello, Barth, Bartsch, Baum, Becker A, Baumann, Becker K., Becker S, Berthelmann, Best, Bette, Beutel, Bien, Bliemel, Bockmann, Bösner, Braun, Brehm, Brendel, Brundin, Bücking, Carl, Cetin, Czubayko, Dannlowski, Daut, Debus, Decher, Del Rey, Dielmann, Dinges, Dodel, Donner-Banzhoff, Duda, Eberhart, Eickmann, Elsässer, El-Zayat, Emig, Fendrich, Funke, Franke, Frink, Geks, Gerhold, Gerken, Gjorgjevski, Glatzl, Goeze, Görg C, Görk K, Greene, Gress, Greulich, Grimm, Grundmann, Häußermann, Heers, Hegele, Hertl, Heyse, Hildebrandt, Hoch, Hötzel, Hofmann R., Hofmann T., Hoffmann, Höffken, Holland, Horn, Hoyer, Humburg, , Jerrentrup, Josephs, Kalder, Kann, Kanngießler, Karatolios, Kaufmann, Kerwat, Kim-Berger, Kinscherf, Kircher, Kill, Kirschbaum, Klapp, Klemmer, Klinghammer, Klose, Knöppel, Knorrenschild, Koczulla, Köhler, König, Koolman, Kroh, Krüger, Kühne, Kühnert, Lechler, Leonhardt, Leson, Lill, Lohoff, Lüsebrink, Luster, Maier, Maisner Mand, Mann, Maurer, Metzelder, Meyer, Michl, Mittag, Mirow, Moll, Moosdorf, Mooz, Morin, Mueller, Mutters, Mylius, Neubauer A., Neubauer E., Nikolaizik, Nilles, Nimsky, Oertel, Opitz, Oliver, Pagenstecher, Pape-Meyer, Parahuleva, Patrascan, Peterlein, Pfützner, Plant, Ramaswamy, Renz, Rexin, Richter, Ries, Riße, Rosenow, Rost, Röttger, Ruchholtz, Rüscher, Sahmland, Schales, Schäfer H., Schäfer J., Sattler, Schierl, Schmidt A., Schmidt S., Schneider, Schrott, Sohlbach, Schu, Schulze, Schütz, Schwarting, Seifart, Seipelt, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sibai, Skrobek, Sommer, Stahl, Steinfeldt, Steiniger, Steinkamp, Stief, Stiewe, Strik, Strzelczyk, Tackenberg, Teymoortash, Timmesfeld, Vadasz, Vannucchi, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Wallot, Wandel, Weihe, Wege-Rost, Westermann, Wiegand, Wiesmann, Wißniowski, Wrocklage, Wulf, Zavorotnyy, Ziring, Zentgraf, Zovko, Zwiorek

12.2 Diakoniekrankenhaus Marburg-Wehrda

Dittmar, Winzenburg

12.3 Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart:

Athanasiadis, Hill, Mahrholdt, Ong, Schäufele, Sechtem, Theis

12.4 SRH Klinikum Karlsbad Langensteinbach:

Fetter, Fritz, Heck, Herb, Rightmire, Ruck, Wollanka

12.5 St. Marienkrankenhaus Siegen:

Abu-Safieh, Alkadri, Darwich, Franz, Friedberg, Hallal, Hees, Itani, Juffa, Kaltschmidt, Leffler, Lehnhardt, Liu, Löhr P., Löhr N., Matthies, Rawashdeh, Renner, Rustam, Rustanto, Trögele, Willeke

12.6 University of Manitoba, Winnipeg, Kanada

Assuras, Bracken, Chernos, Dale, Ducas, Lim, Lipschitz, McKay, Silverman, Stogryn, Sytnik, Taylor

12.7 Klinikum Fulda

Behrendt, Benöhr, Bös, Buhl, Didilis, Eisele, Glenz, Happel, Haubitz, Höing, Kern, Köhler, Krohn, Markart, Niethammer, Plappert B., Plappert T., Rackwitz, Schächinger, Schreiner, Schulz, Steinker, Schwietz, Wolf, Vornberger, Weise, Ziegler

13 Danksagung

Mein erster Dank gilt allen Probanden die sich freiwillig und unentgeltlich für diese Arbeit zu Verfügung gestellt haben. Sie haben es durch ihre Zeit, ihr Vertrauen und ihren Einsatz erst ermöglicht, dass diese Studie durchgeführt werden konnte. Trotz mancher Ängste und Bedenken waren alle Teilnehmer stets aufgeschlossen und hilfsbereit einen Beitrag zum wissenschaftlichen Fortschritt zu leisten.

Mein nächster Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. med. Veit Mylius. Er hat mich von der Planung bis zur Korrektur dieser Arbeit tatkräftig begleitet. Insbesondere in Hinblick auf Probandenrekrutierung und der statistischen Auswertung der erhobenen Daten stand er mir stets mit Rat und Tat zur Seiten. Mit seinem Wissen und seinem Blick für das weitere Forschungsgebiet war er mir in sehr vielen Aspekten hilfreich und machte die Zusammenarbeit durch seine unkomplizierte Art sehr einfach.

Dann möchte mich selbstverständlich auch bei meiner Familie insbesondere bei meinen Eltern bedanken. Sie haben mir diese Doktorarbeit erst ermöglicht. Ohne ihre Geduld, ihren Rat und ihre großzügige Unterstützung in vielfältiger Weise wäre es mir nicht möglich gewesen, diese Arbeit umzusetzen.

Zuletzt gilt mein Dank allen meinen Freunden, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben. Insbesondere möchte ich hier Simon Heinrich hervorheben, der einen Teil der Datenerhebung erbracht hat, bevor er die weitere Teilnahme an der Studie beenden musste. Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Freunden Steffen Schmidt, Vinzenz Seifert, Verena Bergmeister, Stefanie Zander, Viviane Sterzer und nicht zuletzt Victoria Langer bedanken. All diese Leute haben, durch ihre unvergleichliche Hilfe, auf ihre Weise zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Vielen Dank!