

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Tübingen

Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Fallgatter

**Autoantikörper und EEG-Befunde bei Patienten mit  
verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Regina Wehrle  
aus  
Titisee-Neustadt

2011

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. T. Leyhe

2. Berichterstatter:

Frau Professor Dr. R. Klein



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1	<b>Krankheitsbilder</b> .....	<b>7</b>
1.1.1.	Demenz.....	7
1.1.2	Leichte kognitive Störung.....	8
1.1.3	Depression.....	9
1.2	<b>Autoantikörper bei Demenzerkrankungen</b> .....	<b>10</b>
1.3	<b>Autoantikörper bei leichten kognitiven Störungen</b> .....	<b>15</b>
1.4	<b>Autoantikörper bei depressiven Erkrankungen</b> .....	<b>16</b>
1.5	<b>Entzündungszeichen bei kognitiven Störungen und Demenzerkrankungen</b> .....	<b>18</b>
1.6	<b>Entzündungswerte bei depressiven Erkrankungen</b> .....	<b>20</b>
1.7	<b>EEG-Veränderungen bei Demenzerkrankungen</b> .....	<b>21</b>
1.8	<b>EEG-Veränderungen bei leichten kognitiven Störungen</b> .....	<b>24</b>
1.9	<b>EEG-Veränderungen bei depressiven Erkrankungen</b> .....	<b>27</b>
1.10	<b>Fragestellung und Hypothesen</b> .....	<b>29</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>30</b>
2.1	<b>Demographischer Überblick</b> .....	<b>30</b>
2.2	<b>Medikamenteneinnahme</b> .....	<b>33</b>
2.3	<b>Antikörperbestimmung</b> .....	<b>34</b>
2.3.2	ANA und Sinusoide/Sarkolemm/Endothel (SSE).....	34
2.3.3	Schilddrüsen-Antikörper.....	34
2.3.4	ZNS- und Antiphospholipid - Antikörper.....	35
2.4	<b>Entzündungsparameter</b> .....	<b>35</b>
2.5	<b>EEG-Befunde</b> .....	<b>35</b>
2.6	<b>Mini Mental Status - Test</b> .....	<b>35</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisteil</b> .....	<b>36</b>
3.1	<b>Auto-Antikörper-Befunde</b> .....	<b>36</b>
3.1.1	Gesamtkollektiv.....	36
3.1.2	Demenzerkrankungen insgesamt .....	37
3.1.3	Leichte kognitive Störung.....	41
3.1.4	Depressive Erkrankungen insgesamt .....	42
3.1.5	Schizophrene Störungen .....	44
3.1.6	Sonstige psychiatrische Erkrankungen.....	44
3.2	<b>Entzündungszeichen</b> .....	<b>45</b>
3.2.1	Gesamtkollektiv.....	45
3.2.2	Demenzerkrankungen insgesamt .....	46
3.2.3	Leichte kognitive Störung.....	46
3.2.4	Depressive Erkrankungen insgesamt .....	46
3.2.5	Schizophrene Störungen .....	47
3.2.6	Sonstige psychiatrische Erkrankungen.....	48
3.3	<b>EEG-Befunde</b> .....	<b>48</b>
3.3.1	Gesamtkollektiv.....	48
3.3.2	Demenzerkrankungen insgesamt .....	48
3.3.3	Leichte kognitive Störungen.....	49
3.3.4	Depressive Störungen insgesamt .....	50
3.3.5	Schizophrene Störungen .....	52
3.3.6	Sonstige psychiatrische Erkrankungen.....	53
3.4	<b>Antikörper- und EEG-Befunde im Bezug</b> .....	<b>53</b>

3.4.1	Gesamtkollektiv.....	53
3.4.2	Demenzerkrankungen insgesamt .....	56
3.4.3	Leichte kognitive Störung.....	60
3.4.4	Depressive Störungen insgesamt .....	61
3.4.5	Schizophrene Störungen .....	64
3.4.6	Sonstige psychiatrische Erkrankungen.....	65
<b>3.5</b>	<b>Mini-Mental State Examination (MMSE).....</b>	<b>65</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>70</b>
<b>4.1</b>	<b>Autoantikörper-Befunde.....</b>	<b>70</b>
4.1.1	Demenzerkrankungen.....	72
4.1.2	Leichte kognitive Störungen.....	75
4.1.3	Depressive Erkrankungen.....	75
<b>4.2</b>	<b>Entzündungszeichen .....</b>	<b>78</b>
4.2.1	Demenzerkrankungen und kognitive Störungen.....	78
4.2.2	Depressive Erkrankungen.....	79
<b>4.3</b>	<b>EEG-Befunde.....</b>	<b>81</b>
4.3.1	Demenzerkrankungen.....	81
4.3.2	Leichte kognitive Störung.....	82
4.3.3	Depressive Erkrankungen.....	83
<b>4.4</b>	<b>Antikörper- und EEG-Befunde.....</b>	<b>84</b>
<b>4.5</b>	<b>Mini-Mental State Examination (MMSE).....</b>	<b>86</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>88</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>90</b>
<b>7</b>	<b>Abbildung- und Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>100</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>104</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>105</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

AD	Alzheimer Demenz
AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
aPL	Antiphospholipid Antikörper
APS	Antiphospholipid Syndrom
CRP	C- Reaktives Protein
FTD	Frontotemporale Demenz
GFS	Global Field Synchronization
IL 6	Interleukin 6
MCI	mild cognitive impairment
MMSE	Mini Mental State Examination
SD	Schilddrüsen-Autoantikörper
SSE	Autoantikörper gegen Sarkolemm, Sinusoide und Endothel
TgAK	Thyreoglobulin Antikörper
TPO- AK	Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase
VD	Vaskuläre Demenz
ZNS	Autoantikörper gegen ZNS-Gewebe

# **1 Einleitung**

## **1.1 Krankheitsbilder**

### **1.1.1. Demenz**

Die Demenz gehört zu den organischen Psychosyndromen und ist „Folge einer chronischen Veränderung des Gehirns“ (Möller et al. 2001). Vor allem findet sich eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses, gekennzeichnet z.B. durch den Verlust der Lernfähigkeit für neue Informationen, aber auch einen Verlust früherer intellektueller und affektiver Fähigkeiten. Charakteristisch sind das Fehlen von Bewusstseinsstörungen und z. T. erhebliche Persönlichkeitsveränderungen im Verlauf. Die klinische Ausprägung der Demenz ist sehr variabel und die Diagnose der Demenz muss unter der Berücksichtigung sowohl der Charakteristika einzelner Demenzformen, als auch der Lokalisation der Hirnschädigung, des Schweregrades und einer evtl. zugrunde liegenden Schädigung gestellt werden. Erstmals beschreibt Bleuler 1916 ein organisches Psychosyndrom, bei dem kognitive Störungen, emotionale Instabilität und Persönlichkeitsveränderungen durch eine chronische zerebrale Krankheit verursacht wurden. Lange wurde Demenz gleichgesetzt mit schwerstem intellektuellem Abbau, heute umfasst der Demenzbegriff eine komplexe Schädigung kognitiver Fähigkeiten unterschiedlichen Schweregrades. Das Psychosyndrom nimmt im Verlauf ein Ausmaß an, bei dem die Verrichtung alltäglicher Tätigkeiten deutlich beeinträchtigt ist (Möller et al. 2001).

Die Demenz ist meist eine Erkrankung des höheren Alters. Jeder 10. über 65-Jährige leidet an kognitiven Störungen bis hin zur Demenz. Dies ergibt eine Prävalenz von 2-6% bei den 65- 70 Jährigen (für kognitive Störungen sogar 6-50%) und eine Prävalenz von über 40% bei den über 85-Jährigen (Möller et al. 2001). Die Zahl der Erkrankten wird in den nächsten Jahren voraussichtlich weiter steigen, da die Menschen immer älter werden und somit die Zahl der Patienten mit kognitiven Störungen auch weiter zunehmen wird.

Die Ursachen der Demenz und damit auch ihrer Ausprägungen und Formen sind sehr vielfältig und komplex. Man unterscheidet primär degenerative

Demenzen, wie die häufigste Demenzform, die Alzheimer Demenz (55-77% aller Demenzen) von vaskulär bedingten Demenzen, wie die Multiinfarktdemenz (15-22% aller Demenzen). Dazu kommen noch viele weitere Ursachen von Demenzerkrankungen z.B. im Rahmen von Systemerkrankungen, Infektionen, Traumata oder Intoxikationen.

### **1.1.2 Leichte kognitive Störung**

Eine besondere Stellung nimmt die leichte kognitive Störung ein. Sie gilt als Vorstufe der Demenzerkrankung und scheint eine wichtige Rolle bei der Frühdiagnose der Demenz zu spielen. Lange wurde versucht, eine Definition der leichten kognitiven Störung zu finden. Die heute gebräuchliche ist die des „mild cognitive impairment“ (MCI), die beinhaltet, dass eine Gedächtnisbeeinträchtigung vorliegt, ein MMSE (Mini mental state examination) von über 24 besteht, eine Demenzerkrankung ausgeschlossen werden kann, ein intakter funktionaler Status erhalten ist und eine Objektivierung der Beeinträchtigung des Gedächtnis mittels neuropsychologischen Testverfahren durchgeführt wurde (Panza et al. 2005, Petersen et al.1999).

Allerdings ist die leichte kognitive Störung eine problematische Diagnose, da nicht nur die kognitiven Störungen im Vordergrund stehen, sondern auch vaskuläre Risikofaktoren zu der Entwicklung des Krankheitsbild beitragen und eventuell auch das Risiko erhöhen, eine Demenz zu entwickeln (Panza et al. 2005). In einer longitudinalen Studie (ILSA) untersuchten Solfrizzi et al. (2004) das Vorkommen von MCI und die Konversion zur Demenz bei älteren Patienten. Diese ergab, dass nicht alle Patienten mit MCI zwingend eine Demenz entwickeln und dass die, bei denen es zur Demenz (3,8/100 Personenjahren) kam, sowohl eine Demenz vom Alzheimer Typ (60%), als auch eine vaskuläre Demenz (33%) und andere Demenzformen aufwiesen. Dies unterstreicht die Heterogenität des Störungsbildes. Panza et al. bestätigten 2007 erneut, dass das MCI ein Vorbote einer Alzheimer Demenz sein kann. Dennoch ist eine Vorhersage, ob und wann eine Konversion zu einer Alzheimer Demenz stattfinden wird, schwierig. Die Konversionsraten variieren

stark in verschiedenen Studien, was womöglich an Studienpopulation und Dauer der Untersuchung lag.

Die leichte kognitive Störung kann also der Vorbote einer Demenzerkrankung sein, es bleibt aber schwierig zu sagen, wann und ob überhaupt eine Konversion zur Demenz stattfinden wird, und welche Faktoren diese begünstigen.

### **1.1.3 Depression**

Die Depression (von lat. *deprimere* = herunter-, niederdrücken) zählt zu den affektiven Störungen. Zu diesen gehören neben der Depression auch die Sonderformen Dysthymie und Zylothymie, sowie die Manie. Definitionsgemäß handelt es sich bei einer Depression um eine Erkrankung die vielgestaltig ist, deren Hauptsymptome jedoch gedrückte Stimmung, Hemmung von Denken und Antrieb und körperlich-vegetative Symptome sind.

Historisch wird die Depression in der Vier-Säfte-Lehre im Corpus hippocraticum (5. Jh. v. Chr.) als Melancholie (Schwarzgalligkeit), mutlos-trauriges Gemüt, beschrieben. Definitionsversuche wurden von namhaften Psychologen und Psychiatern wie Jaspers, Bleuler und Kraepelin unternommen, aber erst im 20. Jahrhundert wurde der Begriff der manisch-depressiven Psychose geprägt, heute verwendet man den Begriff der affektiven Psychosen.

Depressionen wurden nach ihrer Ursache unterteilt in psychogene (reaktiv, neurotische), endogene und somatogene (organisch-körperlich bedingte) Depressionen. Heute geht man jedoch von einer multifaktoriellen Entstehung aus und davon, dass die oben genannten Ursachen bei der Entstehung einer Depression alle eine Rolle spielen, wenn auch in unterschiedlicher Gewichtung. Die Depression betrifft alle Altersklassen, auch wenn es für die verschiedenen Ausprägungen unterschiedliche Hauptmanifestationsalter gibt. So liegt das Erkrankungsalter der unipolaren Depression (lediglich Auftreten von depressiven Phasen ohne Auftreten manischer Episoden) zwischen 30 und 45, während der Gipfel der bipolaren Depressionen (Wechsel zwischen depressiven und manischen Episoden) zwischen 20 und 35 liegt. Auch im höheren Alter findet sich bei den über 65-Jährigen ein weiterer

Erkrankungsgipfel, die so genannte Altersdepression. Die Lebenszeitprävalenz, an einer Depression zu erkranken, liegt bei 15-17% und ist für Frauen etwa zweimal höher (Möller et al.2001). Man unterscheidet bei der Depression das Erstereignis von rezidivierenden Episoden. Diese können mit oder ohne psychotische Begleiterscheinungen auftreten und verschiedene Schweregrade von leicht über mittel bis schwer erreichen. Auch ist die Ausprägung der für die Depression typischen Symptome sehr variabel, von gehemmter bis agitierter Depression mit oder ohne somatische Symptome, und muss bei der Wahl der Therapie miteinbezogen werden.

## **1.2 Autoantikörper bei Demenzerkrankungen**

Die Ätiopathogenese der Demenz und vor allem der Alzheimer Erkrankung ist immer noch nicht ausreichend verstanden. Es gibt jedoch eine Reihe von Erklärungsversuchen, um die Pathogenese der Erkrankung zu verstehen. Seit längerem wird neben anderen Ursachen auch ein immunologischer Hintergrund der Erkrankung vermutet. Dafür spricht, dass in einigen Studien der letzten Jahre eine generell erhöhte Aktivität des Immunsystems bei Alzheimer Demenz gefunden wurde (Blennow et al. 1990; McRae et al. 1995, 1996; D'Andrea et al. 2004; Bouras et al. 2005).

Einige Studien untersuchten außerdem, ob Autoantikörper, die bei anderen Autoimmunerkrankungen vorkommen, auch bei Patienten mit Demenzerkrankungen und da vor allem bei der Alzheimer Demenz eine Rolle spielen (Lopez et al 1992, Schott et al. 1996 und Richartz et al. 2004). Sie fanden bei Demenzerkrankungen ein erhöhtes Vorkommen von Autoantikörpern, auf die im Einzelnen bei den jeweiligen Antikörpern eingegangen wird.

Das Vorhandensein eines immunologischen Hintergrundes und eventuell vorkommende spezifische Antikörper würden eine große Hilfe bei der Diagnose und Therapie der Alzheimer Erkrankung und anderer Demenzen darstellen. Deshalb bedarf es einer genaueren Untersuchung dieser Marker bei verschiedenen Demenzformen.

Hier soll nun ein Überblick über die Literatur gegeben werden, die sich mit diesem Thema beschäftigt.

### Schilddrüsenhormone und –autoantikörper

Es ist seit langem bekannt, dass sowohl manifeste Hypo- als auch Hyperthyreosen mit psychiatrischen Erkrankungen und Demenz assoziiert sein können und bei deren Entstehung eine Rolle spielen. So zeigten Ganguli et al. (1996) in einer epidemiologischen Studie mit Demenzpatienten, dass es eine Assoziation zwischen Hypothyreose und der Entwicklung einer Demenzerkrankung gibt. In dieser Studie war das Risiko, eine Demenz zu entwickeln bei Patienten mit einer Hypothyreose 3-4 fach erhöht. Cordes et al. stellten 2000 die Wichtigkeit der Diagnose einer Hypothyreose bei kognitiver Beeinträchtigung heraus. Es ist für die Therapie essentiell zwischen einer sekundär entstandenen Demenz bei Hypothyreose und einer primär bestehenden Demenz bei gleichzeitig vorliegender Hypothyreose zu unterscheiden. Während die Hypothyreose schon lange mit der Entstehung von kognitiven Defiziten und Depressionen in Zusammenhang gebracht wird und dies schon gut dokumentiert ist (Cordes et al 2000; Breteler et al 1991; Ganguli et al 1996), wurde erst in den letzten Jahren das Augenmerk auf eine mögliche Beziehung zwischen erniedrigten bzw. grenzwertigen TSH-Werten, auch im Sinne einer subklinischen Hyperthyreose gerichtet. Außerdem traten auch immer mehr die Schilddrüsen-Autoantikörper in den Blickpunkt, da auch sie möglicherweise im Rahmen eines autoimmunen Prozesses bei der Entstehung von Demenzerkrankungen eine Rolle spielen. In einer prospektiven epidemiologischen Studie, der sog. Rotterdam Studie, untersuchten Kalmijn et al. (2000) 1843 Probanden über 55 Jahren auf die Zusammenhänge von erniedrigten oder grenzwertigen TSH-Werten und dem Risiko, eine Demenz oder Alzheimer Erkrankung zu entwickeln. Es wurden hier zunächst die Schilddrüsenwerte und Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase (TPO-Antikörper) bestimmt und im Verlauf nach 2 Jahren untersucht, wie viele der Patienten mit pathologischen Werten eine Demenzerkrankung entwickelt hatten. Es ergab sich ein dreifach erhöhtes Risiko, eine Demenz oder Alzheimer Erkrankung zu entwickeln, wenn die TSH-Werte erniedrigt waren,

also eine Hyperthyreose vorlag. Hatten die Patienten zusätzlich zu den erniedrigten TSH Spiegeln auch noch TPO-Antikörper, wiesen die Probanden ein 20-fach erhöhtes Risiko für die Erkrankungen auf (Kalmijn et al. 2000). Auffallend war, dass es sich meist um eine subklinische Hyperthyreose handelte, dass heißt die T4-Werte den Referenzbereich nicht überschritten. Ein Zusammenhang zwischen Hypothyreose und Demenzerkrankungen wurde in dieser Studie nicht gefunden. 2003 wurden diese Ergebnisse in einer Studie von Döbert et al. bestätigt, die sich ebenfalls mit der Frage nach der Verbindung von Hyperthyreose und kognitiven Defiziten beschäftigte. Auch hier zeigte sich eine Korrelation von erniedrigtem und grenzwertigem TSH bzw. einer subklinischen Hyperthyreose und dem Auftreten von vaskulärer und Alzheimer Demenz. Die Autoren stellten mehrere Hypothesen zur Ursache des Zusammenhangs zwischen Hyperthyreose und Demenzerkrankungen auf. So ist die Hyperthyreose oftmals assoziiert mit Veränderungen der Kapillarstruktur, bis hin zur totalen Zerstörung von Kapillaren. Außerdem wiesen Döbert et al. bei den Probanden ebenfalls positive TPO-AK und überdies auch erhöhte Thyreoglobulin-Antikörper (TGA) nach. Verglichen mit der Kontrollgruppe waren Autoantikörper gegen Schilddrüsengewebe bei den Patienten mit Demenzerkrankungen dreimal häufiger nachweisbar als bei der Kontrollgruppe. Auch Van Osch et al (2004) bestätigten, dass vor allem auch die subklinische Hyperthyreose ein erhöhtes Risiko (hier zweifach erhöht) für Alzheimer darstellt und zwar unabhängig von zerebrovaskulären Risikofaktoren.

#### Antinukleäre Antikörper (ANA)

Man hat beobachtet, dass man bei Patienten mit Alzheimer Demenz und anderen altersbedingten Demenzen erhöhte Titer von antinukleären Antikörpern (ANA) nachweisen kann. Jedoch ist ihre Spezifität für diese Erkrankungen nicht hoch, da man sie auch bei anderen chronischen Erkrankungen, vor allem des rheumatischen Formenkreises findet. Allerdings unterstützt ihr Vorkommen die Hypothese, dass bei der Alzheimer Demenz und auch anderer altersbedingten Demenzen immunologische Prozesse eine Rolle spielen. Der alleinige Nachweis von ANA kann nicht zur Diagnose der Erkrankung führen, könnte

jedoch möglicherweise ein zusätzliches Diagnosekriterium in der Diagnostik der Demenzerkrankungen sein. Die oben erwähnten Studien von Lopez et al (1992), Schott et al. (1996) und Richartz et al (2004) analysierten das Vorkommen von Autoantikörper bei Demenzerkrankungen. Lopez et al. (1992) untersuchten Patienten mit Alzheimer Demenz und vaskulärer Demenz auf das Vorkommen von Serum-Autoantikörpern. Sie fanden bei Patienten mit vaskulärer Demenz und Patienten mit Alzheimer Demenz, die zusätzlich noch eine vaskuläre Erkrankung hatten, erhöhte Werte vor allem der ANA. Jedoch konnten sie keinen spezifischen Antikörper herausfinden, der es ermöglichte, die Alzheimer Erkrankungen von den zerebrovaskulären Erkrankungen zu differenzieren.

Schott et al. (1996) fanden eine leichte Erhöhung der antinukleären Antikörper (ANA) bei Demenzpatienten und außerdem eine Erhöhung gewebespezifischer ZNS-Antikörper gegenüber den Kontrollpatienten. Diese Ergebnisse konnten von Richartz et al. (2004) nur bedingt repliziert werden. In dieser Studie konnten zwar Tendenzen gefunden werden, dass es bei Patienten mit Alzheimer Demenz im Vergleich zu jüngeren Probanden zu einer erhöhten Inzidenz von Autoantikörpern gegen ANA, SMA (Smooth muscle), TGA (Schilddrüse) und Serotonin kommt, diese konnten jedoch auch in der Referenzgruppe der gesunden Älteren nachgewiesen werden, so dass die Ergebnisse eher für eine generelle Erhöhung der Autoantikörper im Alter sprachen, als für ein spezifisches Auftreten bei Alzheimer Demenz. In einer Studie von Juby et al. (1998) wurde die Hypothese untersucht, es käme im Alter generell zu einem Anstieg der Autoantikörper. Dies war in zahlreichen Studien zuvor untersucht worden (Cammarata et al 1967; Hallgren et al. 1973; Silvestros et al. 1985; Rufatti et al. 1990; Juby et al. 1994). In der Studie von Juby et al. (1998) konnte dies nicht bestätigt werden, da man keine erhöhte Prävalenz der Autoantikörper bei gesunden Älteren im Vergleich zu Jüngeren beobachten konnte. Jedoch fand man ein erhöhtes Auftreten von ANA bei Patienten mit chronischen Erkrankungen, ohne dass diese jedoch spezifisch für eine bestimmte Erkrankung waren

### Antiphospholipid-Antikörper (aPL)

Immer wieder treten Antiphospholipid-Antikörper und das Antiphospholipidsyndrom (APS) zusammen mit neurologischen Erkrankungen auf. Das APS ist ein Syndrom, das gekennzeichnet ist durch eine erhöhte Thromboseneigung, die sich vor allem durch die erhöhte Frequenz von habituellen Aborten, ischämischen Attacken, Schlaganfällen, psychiatrischen Störungen und vaskulärer Demenz äußert, die auch schon typischerweise bei Patienten auftreten, die wesentlich jünger sind, als die eigentlich betroffene Altersgruppe. Die Antikörper, um die es dabei hauptsächlich geht, sind Antikardiolipin-Antikörper und das Lupus-Antikoagulans, die man zumeist beide zusammen vorfindet (Jacobson et al. 1999). Man unterscheidet ein primäres von einem sekundären APS. Beim sekundären APS sind die Autoantikörper bei einer bestehenden Autoimmunerkrankung, wie z.B. SLE, aber auch bei psychiatrischen Erkrankungen wie z.B. Major Depression oder Schizophrenie nachweisbar. Beim primären APS treten die aPL ohne begleitende Systemerkrankung auf und verursachen neurologische und thrombembolische Ereignisse (Jacobson et al. 1999). Die vaskuläre Demenz ist eine der häufigen Folgen der immer wieder auftretenden thrombembolischen Ereignisse bei dem APS. Die Patienten sind oftmals über lange Zeit klinisch weitgehend unauffällig, obwohl sie schon an einem kognitiven Defizit leiden, das mittels neuropsychiatrischer Testung aufgedeckt werden könnte. Vor allem beeinträchtigt sind das Arbeitsgedächtnis, komplexe exekutive Funktionen, verbales Lernen und die Erinnerungsleistung. Nicht betroffen sind Aufmerksamkeit und Feinmotorik. Auch bei älteren Patienten beobachtet man einen Zusammenhang zwischen dem Anstieg der aPL und kognitiven Funktionsstörungen über die gleichen thrombembolischen Ereignisse, die im Sinne einer Multiinfarkt-Demenz zu deuten sind. Vor allem betroffen von den Verschlüssen durch Thromben und der reaktiven Hyperplasie des Endothels sind die kleinen meningealen und kortikalen Gefäße. Durch die Minderperfusion kommt es dann letztlich zum Verlust der Neurone und zur Entstehung der Demenz (Sanna et al. 2003). Juby et al. (1998) wiesen ebenfalls Antikardiolipin-

Antikörper nach, die mit dem Auftreten einer Multiinfarkt Demenz korrelierten. Eine Assoziation mit der Alzheimer Demenz konnte nicht gefunden werden.

### ZNS-Antikörper

In der zuvor beschriebenen Studie von Schott et al. 1996 wurde neben den oben erwähnten antinukleären Antikörper auch das Vorhandensein von ZNS-Antikörper untersucht. Bei dieser Untersuchung ergab sich eine deutliche Erhöhung der Werte bei den Demenzpatienten verglichen mit der Kontrollgruppe. Betrachtete man die Patienten mit Alzheimer-Demenz alleine, so zeigte sich eine signifikante Erhöhung der ZNS-Antikörper. Dies bestätigte die Annahme, dass bei Alzheimer-Demenz Autoantikörper gegen Hirngewebe zu finden sein könnten. In der Studie von Richartz et al. (2004), die die Resultate replizieren sollte, konnten jedoch keine Antikörper gegen organspezifische ZNS-Antigene bei Alzheimer-Demenz gefunden werden und die Ergebnisse von 1996 somit nicht bestätigt werden.

### **1.3 Autoantikörper bei leichten kognitiven Störungen**

Bisher wurde in der Diagnosefindung der leichten kognitiven Störung (Mild cognitive impairment, MCI) das Augenmerk hauptsächlich auf die in der Alzheimer Diagnostik wichtigen Marker, wie  $\beta$ -Amyloid und Tau gerichtet. Diese Marker können unter Umständen einen Hinweis auf eine spätere Alzheimer Erkrankung geben, auch wenn die Grenze zum Normalen oft fließend ist und eine zusätzliche genaue klinische und bildgebende Untersuchung von großer Bedeutung ist (Andreasen et al. 2003 und 2005; Blennow et al. 2004).

Die Analyse von Autoantikörpern im Hinblick auf ein autoimmunes Geschehen bei der Entstehung der Alzheimer Erkrankung blieb jedoch bei der Diagnosestellung des MCI bisher unberücksichtigt.

Sollte sich herausstellen, dass die Autoantikörper, die in dieser Arbeit untersucht werden, eine Rolle bei der Entwicklung der Alzheimer Demenz oder anderer Demenzformen spielen, sollte auch die leichte kognitive Störung weiter auf einen Zusammenhang untersucht werden.

## 1.4 Autoantikörper bei depressiven Erkrankungen

Auch bei depressiven Erkrankungen scheinen Autoantikörper eine Rolle zu spielen.

### Schilddrüsenhormone und -autoantikörper

Ein Zusammenhang von Depressionen und pathologischen Schilddrüsenparametern, im Sinne einer Hypo- bzw. Hyperthyreose, ist seit langem bekannt. Weniger untersucht wurde bisher der Zusammenhang von autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen und der Entstehung von depressiven Störungen. Dieser wird immer noch kontrovers diskutiert.

Gold et al. untersuchten 1982 eine Gruppe von 100 stationär behandelten Patienten mit depressiven Störungen. Bei diesen lag keine bekannte Schilddrüsenerkrankung vor und die klinische Untersuchung wies keine Auffälligkeiten im Sinne einer Schilddrüsenerkrankung auf. Die Laboruntersuchungen der Patienten wiesen jedoch bei 15 Patienten (15%) eine Schilddrüsenfunktionsstörung auf, von denen 9 (60%) positive TPO-Antikörper zeigten. Daraus schlossen Gold et al., dass bei diesen Patienten eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung Ursache der depressiven Störung sein könnte.

In einer Studie von 2004 untersuchten Carta et al. den Zusammenhang von Schilddrüsenantikörpern (TPO-Antikörper) und Depression. Dabei wurden zufällig Personen aus amtlichen Städteregistern ausgewählt und in die Studie eingeschlossen. Es zeigte sich, dass Probanden, die erhöhte Antikörper aufwiesen auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Depressionen und Angsterkrankungen aufwiesen. Da die Patienten durch eine zufällige Auswahl in die Studie eingeschlossen wurden, kann das Ergebnis ein Hinweis darauf sein, dass erhöhte Schilddrüsen-Antikörper das Lebenszeitrisiko, eine psychiatrische Erkrankung zu entwickeln, erhöhen.

Dies konnte 2005 durch die Gruppe von Engum et al. in einer großen norwegischen Studie (30175 Probanden) zum Gesundheitszustand der Bevölkerung nicht bestätigt werden, da sich in dieser Studie keine Assoziation zwischen TPO-Antikörper und der Erkrankung an Depression oder

Angststörungen zeigte. Es wurden sowohl die Schilddrüsenwerte (TSH), als auch die TPO-Antikörper erhoben und der psychiatrische Gesundheitszustand mit Hilfe eines standardisierten Fragebogen (HADS= Hospital Anxiety and Depression Scale) ermittelt. Jedoch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Depressionen und Angststörungen und pathologischen Schilddrüsen-Antikörpern gefunden werden.

#### Antinukleäre-Antikörper (ANA)

In einer Studie von Hornig et al. 1999 wurden 191 Patienten mit depressiven Erkrankungen auf das Vorkommen verschiedener Antikörper untersucht. Neben anti-DNA-Antikörpern, Antikardiolipin-Antikörpern, TPO- und TAK-Antikörpern, wurden auch die antinukleären Antikörper untersucht. Außerdem wurden Alter, Geschlecht und Medikamenteneinnahme berücksichtigt. Es zeigte sich, dass Frauen höhere ANA-Titer als Männer aufwiesen. Dies scheint laut Hornig et al. jedoch auf die höhere Inzidenz von Immunerkrankungen bei Frauen zurückzuführen zu sein. Einen signifikanten Zusammenhang zu den depressiven Erkrankungen konnte nicht gefunden werden. Laske et al. (2008) zeigten bei Patienten mit major depression ein vermehrtes Vorkommen von ANA. Dies werteten die Autoren als Hinweis für eine der Erkrankung eventuell zugrunde liegende immunologische Komponente.

#### SSE

Laske et al. (2008) beschrieben in einer Studie, in der sie Patienten mit major depression mit gesunden Kontrollen verglichen ein vermehrtes Vorkommen von Antisarkolemm- Antikörpern. 16% der Patienten zeigten auffällige Antikörper.

#### Antiphospholipid-Antikörper

Auch bei depressiven und psychotischen Erkrankungen sind erhöhte Antiphospholipid-Antikörper (aPL) nachweisbar. Zunächst nahm man an, dass die aPL eine Gegenanzeige der neuroleptischen Therapie sein könnten oder dass die psychiatrischen Symptome Folgen einer Kortikosteroidtherapie, wie sie bei sekundärem APS angewandt wird, sein könnten. (Sanna et al. 2003). Dies

konnte in einer Studie von Schwartz et al. (1998) nicht bestätigt werden, der unbehandelte psychiatrische Patienten auf Antikardiolipin-Antikörper und Lupus-Antikoagulans untersuchte und bei 32% der untersuchten Patienten aPL nachweisen konnte. Dies legt den Schluss nahe, dass das Auftreten der aPL nicht Folge einer medikamentösen Therapie ist, sondern primär mit psychiatrischen Erkrankungen, wie z.B. Psychosen oder Depressionen assoziiert ist (Sanna et al. 2003).

In einer Studie von 1993 verglichen Maes et al. die Titer von Antiphospholipid-Antikörper bei Patienten mit depressiven Erkrankungen (minor, major und melancholic depression) mit denen von gesunden Probanden und einer Antikörper-negativen Kontrollgruppe. Sie fanden signifikant erhöhte Titer bei den Patienten mit depressiven Erkrankungen verglichen mit den Kontrollen. Sie deuteten ihre Ergebnisse als Hinweis auf eine deutliche Erhöhung der Antikörpertiter bei Patienten mit depressiven Störungen, fanden aber eine deutlich niedrigere Inzidenz positiver Patienten als bei „klassischen“ Autoimmunerkrankungen, wie z.B. dem Systemischen Lupus erythematoses.

## **1.5 Entzündungszeichen bei kognitiven Störungen und Demenzerkrankungen**

Auch die Rolle von Entzündungen wird bei der Entstehung von kognitiven Defiziten seit längerem untersucht. In einer systematischen Übersichtsarbeit trugen Kuo et al. 2005 Studien zusammen, die zeigten, dass eine Verbindung zwischen erhöhten Werten des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Entstehung bzw. dem Vorhanden sein von kognitiven Defiziten und Demenzerkrankungen besteht. Diese Beobachtung wurde in weiteren Studien bestätigt. Schram et al. (2007) untersuchten die Populationen zweier voneinander unabhängiger Studien auf erhöhte Werte von Entzündungszeichen (CRP, Interleukin 6 (IL-6)). Dies waren die Teilnehmer der Rotterdam Studie und der Leiden 85-plus Studie, insgesamt 4365 Probanden. Beide Studien untersuchten die globale Gedächtnisfunktion, Erinnerung und exekutive Funktionen. Die Rotterdam Studie zeigte, dass erhöhte CRP-Werte mit schlechterer Gedächtnisleistung

und exekutiven Funktionen assoziiert sind. Die Leiden Studie ergab ebenfalls erhöhte CRP-Werte bei schlechterer kognitiver Leistung. Dies war jedoch nicht signifikant. Auch das IL-6 war in beiden Studien mit schlechterer kognitiver Funktion assoziiert. Komulainen et al. (2007) untersuchen in einer bevölkerungsbasierten 12 Jahres Verlaufsstudie die Hypothese, dass sich durch erhöhte Serum-Konzentrationen von CRP kognitive Störungen bei älteren Frauen vorhersagen lassen. Es wurden 97 Frauen im Alter zwischen 60 und 70 Jahren untersucht. Die kognitive Funktion wurde mittels Mini-Mental-Status-Test (MMSE; Folstein et al. 1975) und einer Reihe detaillierter kognitiver Tests bestimmt. Die Studie ergab zu Beginn einen Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP und schlechterer Erinnerung. Die Erinnerungsleistung hatte sich beim 12- Jahres- Follow-up linear zum CRP-Anstieg verschlechtert. Es konnten jedoch keine Assoziation zwischen MMSE oder Schnelligkeit der Abnahme der Gedächtnisleistung und CRP-Wert gefunden werden. Es gibt jedoch auch Studien, die keine Assoziation von CRP-Wert und Gedächtnisleistung darstellen konnten. So konnten Jordano et al. (2007) keinen Zusammenhang zwischen CRP-Wert und kognitiven Störungen finden. Jedoch wiesen sie eine Assoziation von erhöhtem IL-6 und schlechterer Gedächtnisleistung nach. Auch Dik et al. (2005) untersuchten verschiedene Entzündungsmarker (CRP, IL-6, alpha(1)-antichymotrypsin (ACT) und Albumin) auf ihren Zusammenhang mit kognitiven Störungen. Sie fanden jedoch ebenfalls keine Assoziation von CRP, IL-6 und Albumin mit kognitiven Störungen, jedoch konnten sie einen Zusammenhang von ACT und schlechter kognitiver Funktion darstellen. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass das CRP und Entzündungszeichen möglicherweise generell bei den Erkrankungen des dementiellen Formenkreises eine Rolle spielen, die Ergebnisse aber noch zu inkonstant sind, um eine diagnostische Relevanz zu entwickeln.

## **1.6 Entzündungswerte bei depressiven Erkrankungen**

Auch bei Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis scheinen erhöhte Entzündungswerte eine Rolle zu spielen. Douglas et al. (2004) untersuchten den Zusammenhang von CRP und Depression vor dem Hintergrund, dass beide das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen erhöhen. Sie untersuchten 696 aktive US Army Mitarbeiter, die einer regelmäßige Untersuchung durchlaufen. Der Grad der Depression wurde mittels des Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), einer Version des Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD), erhoben. Die Analyse ergab eine schwache Korrelation zwischen CRP und depressiver Symptomatik, jedoch konnten keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden. Auch Ford et al. (2004) untersuchten vor dem Hintergrund kardiovaskulärer Ereignisse den Zusammenhang zwischen Entzündungswerten und Depression. Getestet wurden 6914 Männer und Frauen, die in der Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) eingeschlossen waren. Sie fanden heraus, dass die Assoziation von erhöhtem CRP und Depression bei Männern viel stärker als bei Frauen war, und dass die CRP-Werte bei Männern, die an depressiven Erkrankungen (rezidivierende Episoden und Ereignis vor < 1 Jahr) litten höher waren als bei denen ohne depressive Erkrankungen. Sie schlossen daraus, dass es einen starken Zusammenhang zwischen CRP-Wert und depressiven Erkrankungen gibt, und dass dieser das erhöhte Risiko depressiver Männer, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, erklären könnte. Danner et al. (2003) analysierten die gleichen Daten der NHANES III und kamen ebenfalls zu einer starken Korrelation von CRP und depressiven Erkrankungen bei Männern. Bremner et al. (2007) untersuchten in einer bevölkerungsbasierten Studie 1285 CPR und IL-6 bei Teilnehmern der longitudinalen Aging Study Amsterdam, die älter als 65 Jahre waren. Die Untersuchung ergab, dass erhöhte IL-6 Werte mit depressiven Erkrankungen, sowohl bei rezidivierenden Verläufen, als auch bei der ersten Episode, assoziiert waren. Jedoch waren die Ergebnisse nicht signifikant und es konnte kein Zusammenhang von CRP und Depression nachgewiesen werden. Huang et al. (2007) untersuchten über einen Zeitraum von einem Jahr CRP-Werte bei Patienten mit Major Depression (23) und akuter

Bipolarer I Störung in einer manischen Episode (13). Diesen wurde eine Gruppe gesunder Kontrollen (31) gegenübergestellt. Beide Patientengruppen zeigten höhere CRP-Werte als die gesunden Kontrollen. Fügt man als weitere Variable das Alter hinzu, hatten Patienten mit Major Depression keine signifikant höheren CRP-Werte mehr als die Probanden der Kontrollgruppe. Bei den Patienten mit bipolaren Störungen blieb die Signifikanz jedoch erhalten. Daraus schlossen die Autoren, dass bei bipolaren Störungen die Entzündungsreaktion stärker ausfällt als bei depressiven Störungen, jedoch auch bei depressiven Störungen eine Erhöhung der CRP-Werte beobachtet werden kann.

## **1.7 EEG-Veränderungen bei Demenzerkrankungen**

Das Elektroenzephalogramm (EEG) dient zur Ableitung der Hirnströme des Menschen und wird in der klinischen Routinediagnostik zur Detektion von pathologischen Veränderungen im Gehirn verwendet. Es handelt sich nach heutigem Kenntnisstand um postsynaptische Potentiale, die mittels Elektroden abgeleitet werden können. Das normale EEG zeigt im Erwachsenenalter eine hohe Variationsbreite. Es kommen verschiedene Frequenzspektren vor, auf die hier kurz eingegangen wird. Die häufigste Aktivität und damit den „Normalbefund“, stellt die Alpha-Aktivität dar. Sie bewegt sich in einem Frequenzspektrum zwischen 8 und 13 Hz und stellt die Grundaktivität des ruhenden Gehirns bei geschlossenen Augen dar. Beta-Wellen bewegen sich in einem Frequenzspektrum zwischen 14 und 30 Hz. Sie stellen bei a. 8 % aller Menschen eine Normvariante des EEG's dar, treten bei Einwirkung von Sinnesreizen und geistiger Aktivität auf, können aber auch durch Einnahme von Psychopharmaka verursacht werden. Außerdem treten sie im REM-Schlaf auf. Gamma-Wellen stellen ein Signal im Frequenzbereich über 30 Hz dar. Sie sind z.B. bei Lernprozessen oder starker Konzentration nachweisbar. In neueren Forschungen zeigt sich, dass Gammawellen wohl mit höheren Wahrnehmungsfunktionen, sowie starker Konzentration verbunden sein könnten, werden jedoch auch mit Schizophrenie und Hyperaktivität in

Verbindung gebracht. Die Delta-Wellen haben ein Frequenzspektrum von 1-4 Hz und sind typisch für die traumlose Tiefschlafphase. Theta-Wellen haben den Frequenzbereich von 4-7 Hz und kommen im leichten Schlaf vor, in dem man jedoch nur noch auf starke Reize reagiert. Theta- und Delta-Wellen sind beim wachen Erwachsenen als pathologische zu werten.

In einer Übersichtsarbeit von 2004 stellte Jeong Arbeiten zusammen, die sich mit EEG-Veränderungen bei Demenzerkrankungen, und hier vor allem mit der Alzheimer Demenz, beschäftigt hatten.

Auffallend sind zunächst eine Verlangsamung des Grundrhythmus, eine Zunahme diffuser langsamer Aktivität und eine Verringerung der Kohärenz zwischen den Hirnabschnitten. Zusätzlich beobachtet man einen Anstieg der Theta- und Delta-Aktivität, während die Alpha- und Beta-Aktivität zurückgehen. Ebenso beobachtete man regelmäßig einen Rückgang der Kohärenz der Alpha- und Beta-Banden. Diese Veränderungen korrelieren laut Hughes et al. (1989) und Kowalski et al. (2001) mit dem Schweregrad der Erkrankung. Dies ist von besonderem klinischen Interesse. Die EEG-Veränderungen bei der Alzheimer Demenz reflektieren direkt die anatomischen und funktionellen Defizite des zerebralen Kortex, die von der Erkrankung verursacht werden (Jeong, 2004). Die ersten Auffälligkeiten, die sich im EEG zeigen scheinen die Erhöhung der Theta- und die Verlangsamung der Alpha-Aktivität zu sein. Der Anstieg der Delta-Aktivität folgt dann im weiteren Verlauf. Insgesamt zeigt sich eine „Verlangsamung“ des EEG's (Moretti et al 2004). Auch Robinson et al. (1994) fanden bei 92% der von ihnen mittels EEG untersuchten Alzheimer Patienten einen auffälligen Befund.

Von besonderem Interesse war auch, ob das EEG eine Möglichkeit ist, die Alzheimer Demenz von anderen Demenzerkrankungen abzugrenzen. Hierbei wurde vor allem die Möglichkeit zur Differentialdiagnose der vaskulären Demenz untersucht. Gewöhnlicherweise ist zur Unterscheidung dieser beiden Demenzformen vor allem die Anamnese, neuropsychiatrische Untersuchung sowie die Bildgebung maßgeblich (Jeong 2004). Der Nutzen des EEG wird kontrovers diskutiert. Einige Studien konnten keine signifikanten Unterschiede im EEG der beiden Demenzformen feststellen (Ettlin et al. 1989; Harrison et al.

1979). In anderen Studien konnten jedoch EEG-Veränderungen gefunden werden, die die Vermutung nahelegten, dass es zwischen den einzelnen Demenzformen Unterschiede im EEG-Muster geben könnte. So zeigte Rosen et al 1993, dass unterschiedliche Gehirnareale bei Multiinfarktdemenz, frontotemporaler Demenz und Alzheimer Demenz im EEG Auffälligkeiten hatten. Hierbei zeigten die Patienten mit Alzheimer Demenz die deutlichsten Auffälligkeiten vor allem ein Rückgang der posterioren Aktivität und eine Zunahme der langsamen Frequenzen. Die Veränderungen bei Multiinfarktdemenz und frontotemporaler Demenz fielen milder aus. Moretti et al. untersuchten 2004 ebenfalls die Unterschiede im EEG bei vaskulärer und Alzheimer Demenz. Sie schlossen aus ihren Ergebnissen, dass diese zwei Demenzformen vor allem durch Unterschiede in der Alpha-Frequenz und -Aktivität voneinander abgegrenzt werden können. Der Alpha-Frequenzbereich wurde hierbei unterteilt in 3 Frequenzabschnitte: Alpha1 von 7-9 Hz, Alpha2 von 9-11 Hz und Alpha3 von 11-13 Hz. So fanden sich bei der vaskulären Demenz vor allem eine Verlangsamung im Alpha-2 Spektrum, während bei der Alzheimer Demenz die Alpha2- und Alpha3-Aktivität verringert waren. Beide Demenzformen zeigten einen Anstieg der Delta-Frequenzen, während Theta-Frequenzen bei der Alzheimer-Demenz häufiger nachzuweisen waren. Auch Patienten mit frontotemporaler Demenz (FTD) zeigen charakteristische EEG-Veränderungen, die es erlauben, sie von anderen Demenzen abzugrenzen. So kommt es bei der FTD nicht zu einem Anstieg der langsamen Aktivitäten, jedoch zu einer Verringerung der schnellen Aktivitäten, während man bei der Alzheimer Demenz einen Anstieg der langsamen Aktivitäten und einen geringeren Verlust an schnellen Aktivitäten feststellen kann (Lindau et al. 2003). Auch Kwak et al. (2006) fanden die oben genannten Veränderungen der Aktivitäten im EEG. Sie untersuchten Patienten mit verschiedenen Schweregraden der Alzheimer Demenz und stellten eine Verringerung der Alpha- und Beta-Aktivität, sowie eine vermehrte Delta- und Theta-Aktivität bei den Patienten fest.

Van der Hiele et al. (2007) untersuchten das EEG von 16 Patienten mit Alzheimer Demenz und 18 Patienten mit MCI und verglichen diese mit 22

Kontrollprobanden. Außerdem wurde eine neuropsychologische Testung durchgeführt. Bei den Alzheimer Patienten beobachteten die Autoren eine Vermehrung der Theta-Aktivität verglichen mit den Kontrollen und den Patienten mit MCI. Diese stand in Beziehung zu der verringerten kognitiven Leistung der Patienten. Zusätzlich fand sich bei den Patienten mit Alzheimer Demenz eine verringerte Alpha-Aktivität, verglichen mit den Kontrollen, die in Beziehung gesetzt werden konnte zu den abnehmenden Leistungen in Gedächtnis, Erinnerung und Exekutiv-Funktionen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der Anstieg der Delta- und Theta-Aktivität und die Verringerung von Alpha- und Beta-Aktivität durchgängig bei der Alzheimer Demenz beschrieben werden. Ebenso scheinen sich Veränderungen in der Frequenz und im vermehrten Auftreten von langsamen Rhythmen zu zeigen. In einigen Studien war es möglich andere Demenzformen mittels EEG von der Alzheimer Demenz abzugrenzen. Da dies aber nicht konstant möglich zu sein scheint, ist dies lediglich ein weiterer diagnostischer Baustein bei der Abgrenzung der verschiedenen Demenzunterformen. Es muss auf jeden Fall die Klinik und die Bildgebung mitberücksichtigt werden.

## **1.8 EEG-Veränderungen bei leichten kognitiven Störungen**

Auch bei der leichten kognitiven Störung (mild cognitive impairment, MCI) stellt das EEG ein Diagnosemittel dar. Es hat sich herausgestellt, dass es für das MCI charakteristische Parameter gibt, die im EEG auftreten können.

Adler et al. untersuchten 1999 in einer Studie 31 Patienten mit einer depressiven Störung. 21 von ihnen zeigten zusätzlich Zeichen einer leichten kognitiven Störung. Im abgeleiteten EEG zeigte sich bei diesen Patienten eine signifikante Erhöhung der Delta- und Theta-Aktivität verglichen mit den Patienten, die kein kognitives Defizit aufwiesen. Die Delta-Aktivität korrelierte negativ mit der kognitiven Fähigkeit der Patienten. König et al. fanden 2005 ebenfalls Veränderungen der Delta-Aktivität bei Patienten mit MCI. Sie stellten die Hypothese auf, dass bei Patienten mit MCI die kognitiven Netzwerke nicht

mehr richtig miteinander verbunden sind. Um dies nachzuweisen benutzten sie das Ruhe-EEG. Sie untersuchten insgesamt 419 Probanden, die sich aus gesunden Kontrollen und Patienten mit unterschiedlichen Graden von kognitiven Defiziten zusammensetzten. Sie benutzten zur Analyse die so genannte Global Field Synchronization (GFS), eine Methode der globalen EEG-Synchronisation. Ihre Ergebnisse zeigten wie bei Adler et al. einen Anstieg der Delta-Aktivität, welche ihre Hypothese untermauerte, dass es bei der MCI zu einer schlechteren Verbindung der kognitiven Strukturen kommt. Außerdem fanden sie eine Verminderung der Alpha-, Beta-, und Gamma-Aktivität.

Jelic et al. (2000) beobachteten 27 Patienten mit MCI über einen Zeitraum von 21 Monaten. In dieser Zeit konnte bei 14 (52%) Patienten eine Progression zur Alzheimer Demenz beobachtet werden während die restlichen 13 (48%) in einem stabilen Zustand blieben. Die beiden Gruppen unterschieden sich bei der ersten EEG-Messung nicht voneinander oder den 16 gesunden Kontrollpatienten, hatten jedoch signifikant niedrigere Anteile an Theta-Aktivität links temporal, temporo-okzipital, centro-parietal und rechts temporo-okzipital, verglichen mit der ebenfalls beobachteten Referenzgruppe von 15 Patienten mit Alzheimer Demenz. Im Verlauf zeigten die MCI Patienten, bei denen eine Progression zur Alzheimer Demenz stattgefunden hatte, einen signifikant höheren Anteil an Theta-Aktivität und eine niedrigere Alpha-Aktivität und eine geringere durchschnittliche Frequenz temporal und temporo-okzipital. Die Studie zeigte abschließend, dass mittels der Beurteilung von Alpha- und Theta-Aktivität links temporo-okzipital, sowie der durchschnittlichen Frequenz 85% der Patienten, die von einer MCI zur Alzheimer Demenz konvertierten richtig klassifiziert werden konnten.

Rossini et al. untersuchten 2006 ebenfalls, ob mittels des EEG's von Patienten mit MCI eine Vorhersage zur Progression zur Alzheimer Demenz gemacht werden kann. Sie leiteten bei 69 Patienten ein EEG ab und wiederholten diese Untersuchung nach 24 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt hatten 24 Patienten eine Alzheimer Demenz entwickelt. Bei der ersten Messung war die frontotemporale Kohärenz, ebenso wie die Theta- und Alpha-Aktivität ausgeprägter nachweisbar bei den Patienten, die später eine Alzheimer Erkrankung entwickelten, als bei

denen, deren MCI stabil geblieben war. Rossini et al. konnten zeigen, dass die Konversionsrate zur Alzheimer Demenz von 10% bis auf 40-60% anstieg, je stärker die EEG-Veränderungen ausgeprägt waren.

Zheng et al. untersuchten 2007 eine Gruppe von Patienten mit MCI (n=35) während eines dreistufigen Gedächtnistestes und verglichen diese mit einer Gruppe gesunder Kontrollprobanden (n=34). Es wurde während des Testes ein EEG abgeleitet, wobei vor allem der Alpha 1 (8,0-10,0 Hz) und Alpha 2 (10,5-13,9 Hz) Frequenzbereich betrachtet wurde. Das EEG wurde zunächst als Ruhe EEG und dann während des Gedächtnistests abgeleitet. Es wurde die elektrische Aktivität (spectral power und die inter- und intrahemisphärische Kohärenz) beurteilt. Es zeigte sich bei den Patienten mit MCI eine signifikant höhere EEG-Aktivität verglichen mit gesunden Kontrollprobanden, während Ruhe und Test. Es gab jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen Ruhe- und Test-EEG. Sowohl die inter- als auch die intrahemisphärische Kohärenz zeigte bei allen Probanden unter Testbedingungen eine „drop to rise“ Tendenz, das heißt die Kohärenz sank zunächst bei allen Probanden im Vergleich zu den Ruhewerten im Level 1 des Tests ab, um dann bei zunehmender Schwierigkeit (Level 2 und 3 des Testes) der Aufgaben anzusteigen. Dieses Phänomen zeigt sich im Alpha-Band des EEG und ist bekannt als „event related desynchronisation“ (ERD) bezogen auf den Stimulus und „event related synchronisation“ (ERS), bezogen auf den Gedächtnistest. ERD und ERS reflektieren die verschiedenen Aspekte der Informationsverarbeitung. Während in Ruhe kein Unterschied zwischen Patienten und Kontrollgruppe zu sehen war, zeigten die MCI Patienten eine signifikant höhere inter- und intrahemisphärische Kohärenz während des Gedächtnistestes als die gesunden Kontrollen. Daraus schlossen Zheng et al, dass dies Ausdruck einer erhöhten Anstrengung der MCI Patienten sein könnte. Die erhöhte Synchronisation könnte ein Kompensationsmechanismus während Gedächtnisarbeit darstellen. Erhöhte man den Schwierigkeitsgrad der Aufgaben, so verminderten sich die intrahemisphärischen Verbindungen, während die interhemisphärischen Verbindungen die kognitive Leistung der Patienten aufrechterhielt, die Patienten mobilisierten also mehr

interhemisphärische Gedächtnisressourcen, als intrahemisphärische. Zheng et al. schlossen aus diesen Daten, dass das Alpha-Band das charakteristische Band sein könnte, mit dessen Hilfe man MCI Patienten von gesunden Kontrollen unterscheiden könnte. Weiterhin scheinen die interhemisphärischen Verbindungen die kognitive Fähigkeit bei schwereren Aufgaben zu erhalten, und somit einen Kompensationsmechanismus darzustellen, um die kognitiven Leistungen aufrechtzuerhalten.

## **1.9 EEG-Veränderungen bei depressiven Erkrankungen**

In einigen Studien wurde die Frage untersucht, ob sich depressive Störungen anhand einer Änderung des normalen EEG-Musters beim Erwachsenen ablesen lassen.

Morgan et al. (2005) untersuchten bei 104 Patienten mit schwerer Depression den Einfluss der Erkrankung auf quantitative EEG-Veränderungen. Diese verglichen sie mit einer Kontrollgruppe von 28 gesunden Probanden. Alle Probanden unterliefen einer Befragung mittels der Hamilton Depressions-Scale (Ham-D). Die Untersuchung ergab bei den Patienten mit depressiven Erkrankungen eine vermehrte Delta-Aktivität verglichen mit der Kontrollgruppe. Kein direkter Zusammenhang konnte für die Ergebnisse des Ham-D und der EEG-Aktivität gefunden werden. In einer weiteren Studie von Smith et al. (2005) wurde untersucht, ob über die frontale Alpha-Grundaktivität eine Vorhersage über die Entstehung von Depression und Angststörungen gemacht werden kann. Sie fanden heraus, dass ein Zusammenhang zwischen Unregelmäßigkeiten in der Frontalregion und der Entstehung einer Depression oder Angststörung bei jungen Patienten (< 35 Jahren) besteht.

Blackhart et al. führten 2005 eine Studie durch, mit der sie zeigen wollten, dass dauerhafte EEG-Veränderungen ein Risiko für die Entwicklung einer depressiven Störung darstellen können. Sie führten zwei EEG-Messungen im Abstand von einem Jahr durch und erhoben zusätzlich jeweils ein Becks Depression Inventar (BDI). Da die bei der ersten Messung gefundenen parieto-temporalen Veränderungen, die mit dem BDI korrelierten bei der zweiten

Messung nicht repliziert werden konnten, gelang ihnen jedoch nur der Nachweis, dass EEG-Veränderungen ein vorübergehender Marker für eine depressive Störung sind, man jedoch keine Vorhersage über zukünftige oder persistierende Erkrankungen machen kann. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Vuga et al., die 2005 ebenfalls untersuchten, ob EEG-Veränderungen bei depressiven Störungen über einen längeren Zeitraum stabil nachweisbar sind. Dazu erhoben sie ebenfalls im Abstand von einem Jahr jeweils einen EEG-Befund und einen BDI. Sie fanden sowohl bei den Patienten als auch in der Kontrollgruppe der gesunden Probanden konstante EEG-Veränderungen, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichten. Ebenfalls konnte keine sichere Korrelation zwischen dem BDI und den Veränderungen im EEG gefunden werden. Daraus schlossen Vuga et al., dass es zwar individuelle EEG-Veränderungen gibt, die persistieren, mit denen jedoch keine Aussage über die depressiven Störungen gemacht werden können.

## **1.10 Fragestellung und Hypothesen**

In der vorliegenden Studie erfassten wir Autoantikörper und EEG-Befunde bei Patienten mit Demenzerkrankungen, leichten kognitiven Störungen, Depressionen und anderen psychiatrischen Erkrankungen.

Folgende Fragen sollten untersucht werden:

1. Welche Auto-Antikörper und Antikörper-Kombinationen treten bei den einzelnen Erkrankungen auf?
2. Welche EEG-Veränderungen treten bei den einzelnen Erkrankungen auf?
3. Wie verändert sich das EEG bei zunehmender kognitiver Beeinträchtigung bei den Patienten mit leichten kognitiven Störungen und Demenzerkrankungen?
4. Haben Patienten, die erhöhte Antikörper aufweisen, ausgeprägtere EEG-Veränderungen als Patienten mit einem unauffälligen Antikörper-Befund? Bei welchen Antikörpern oder Antikörper-Kombinationen treten diese auf? Bei welchen Erkrankungen treten diese auf?
5. Finden sich bei schweren Depressionen vermehrt Auto-Antikörper?
6. Haben Demenzpatienten oder Patienten mit leichten kognitiven Störungen, die erhöhte Antikörper oder Entzündungszeichen aufweisen, eine stärkere kognitive Beeinträchtigung?

## 2 Material und Methoden

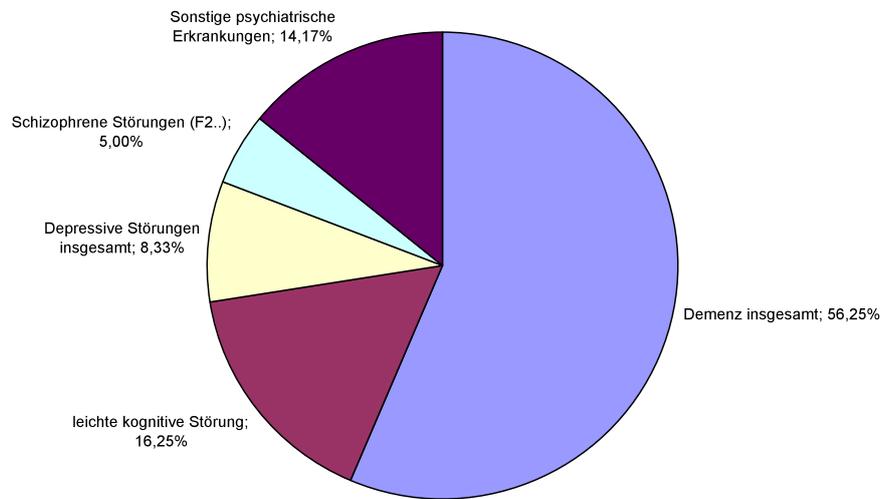
Wir untersuchten im Zeitraum von Februar 2002 bis September 2005 im Rahmen einer retrospektiven Studie 240 Patienten mit verschiedenen dementiellen Syndromen und anderen psychiatrischen Erkrankungen. Als Datenquelle dienten die Krankenakten der Patienten aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen. Es wurden Alter und Geschlecht, die Hauptdiagnose, der EEG-Befund, der immunpathologischer Befund und die Entzündungsparameter der Patienten ausgewertet.

### 2.1 Demographischer Überblick

Bei den Diagnosen handelte es sich vor allen Dingen um Demenzerkrankungen unterschiedlicher Genese und Depressionen, sowie Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis. Die Verteilung der Diagnosen im Gesamtkollektiv zeigt Tabelle 1 und Abbildung 1.

Diagnose	Anzahl am Gesamtkollektiv (n=240)	Prozent vom Gesamtkollektiv (n=240)
<b>Demenz insgesamt</b>	<b>135</b>	<b>56,3%</b>
Alzheimer Demenz	74	30,8%
vaskuläre Demenz	5	2,1%
Demenz von Mischform	9	3,8%
Lewy-Body-Demenz	3	1,3%
Frontotemporale Demenz	5	2,1%
Andere Demenz	9	3,8%
Demenz unklarer Ätiologie	30	12,5%
<b>leichte kognitive Störung</b>	<b>39</b>	<b>16,3%</b>
<b>Depressive Störung insgesamt</b>	<b>20</b>	<b>8,3%</b>
leicht bis mittelschwere depressive Störungen (F32.0;F32.1;F33.0;F33.1)	7	2,9%
schwere depressive Störungen (F32.2;F32.3;F33.2;F33.3)	13	5,4%
<b>Schizophrene Störungen</b>	<b>12</b>	<b>5,0%</b>
Schizophrene Psychose (F20)	6	2,5%
Wahnhaftige Störung (F22)	4	1,7%
Schizoaffektive Störung (F25)	2	0,8%
<b>Sonstige psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>34</b>	<b>14,2%</b>
Bipolar Affektive Störung (F31)	2	0,8%
Persönlichkeitsstörungen (F60)	1	0,4%
Neurotische Störungen (F4..)	5	2,1%
Andere Diagnosen	26	10,8%

**Tabelle 1: Diagnoseverteilung im Gesamtkollektiv**



**Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der Hauptdiagnosegruppen im Gesamtkollektiv**

Die Altersverteilung im Gesamtkollektiv und den einzelnen Diagnosegruppen zeigt Tabelle 2.

Diagnose	Altersdurchschnitt	von	bis	Standard- abweichung
<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>67,0</b>	<b>19</b>	<b>91</b>	<b>12,9</b>
<b>Demenz insgesamt</b>	<b>71,2</b>	<b>46</b>	<b>91</b>	<b>9,4</b>
Alzheimer Demenz	70,3	46	91	9,6
Vaskuläre Demenz	70,2	55	76	9,0
Demenz von Mischform	77,1	69	83	5,3
Lewy-Body-Demenz	83,0	79	90	6,1
Frontotemporale Demenz	66,2	56	76	7,6
Andere Demenz	72,3	59	88	10,1
Demenz unklarer Ätiologie	71,3	53	85	9,5
<b>leichte kognitive Störung</b>	<b>68,2</b>	<b>50</b>	<b>88</b>	<b>9,1</b>
<b>depressive Störung insgesamt</b>	<b>56,2</b>	<b>22</b>	<b>81</b>	<b>17,8</b>
leichte- mittelschwere depressive Störung	52,6	28	78	18,5
schwere depressive Störung	58,2	22	81	17,8
<b>Schizophrene Störungen</b>	<b>57,5</b>	<b>19</b>	<b>80</b>	<b>15,4</b>
Schizophrene Psychose (F20)	49,0	19	63	15,9
Wahnhafte Störung (F22)	69,8	59	80	9,2
Schizoaffektive Psychose (F25)	58,5	53	65	7,8
<b>Sonstige psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>58,5</b>	<b>22</b>	<b>84</b>	<b>15,7</b>
bipolar affektive Störung (F31)	61,0	58	64	4,2
Persönlichkeitsstörung (F60)	36,0			
Neurotische Störungen (F4..)	45,2	29	56	10,2
Andere Diagnosen	61,7	22	84	15,5

**Tabelle 2: Altersverteilung Gesamtkollektiv und Diagnosegruppen**

Die Verteilung der Geschlechter im Gesamtkollektiv und den einzelnen Diagnosegruppen wird dargestellt in Tabelle 3.

Diagnose	weiblich		männlich	
<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>154</b>	<b>64,2%</b>	<b>86</b>	<b>35,8%</b>
<b>Demenz insgesamt</b>	<b>86</b>	<b>35,8%</b>	<b>49</b>	<b>20,4%</b>
Alzheimer Demenz	51	21,3%	23	9,6%
Vaskuläre Demenz	2	0,8%	3	1,3%
Demenz von Mischform	6	2,5%	3	1,3%
Lewy-Body- Demenz	3	1,3%	0	
Frontotemporale Demenz	3	1,3%	2	0,8%
Andere Demenz	3	1,3%	6	2,5%
Demenz unklarer Ätiologie	12	5,0%	18	7,5%
<b>leichte kognitive Störung</b>	<b>22</b>	<b>9,2%</b>	<b>17</b>	<b>7,1%</b>
<b>depressive Störungen insgesamt</b>	<b>15</b>	<b>6,3%</b>	<b>5</b>	<b>2,1%</b>
leicht- mittelschwere depressive Störung	5	2,1%	2	0,8%
schwere depressive Störungen	10	4,2%	3	1,3%
<b>schizophrene Störungen</b>	<b>10</b>	<b>4,2%</b>	<b>2</b>	<b>0,8%</b>
Schizophrene Psychose (F20)	5	2,1%	1	0,4%
Wahnhafte Störung (F22)	3	1,3%	1	0,4%
Schizoaffektive Psychose (F25)	2	0,8%	0	
<b>sonstige psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>21</b>	<b>8,8%</b>	<b>13</b>	<b>5,4%</b>
bipolar affektive Störung (F31)	2	0,8%	0	
Persönlichkeitsstörung (F60)	1	0,4%	0	
Neurotische Störungen (F4..)	4	1,7%	1	0,4%
Andere Diagnosen	14	5,8%	12	5,0%

**Tabelle 3: Geschlechterverteilung Gesamtkollektiv und Diagnosegruppen**

## 2.2 Medikamenteneinnahme

Dementielle Erkrankungen:

Bei den Patienten mit dementiellen Erkrankungen zeigt sich, dass vor allem Patienten mit Alzheimer Demenz medikamentös eingestellt sind. In unserem Kollektiv waren 60,8% der Patienten mit Alzheimer Demenz auf Acetylcholinesterasehemmer bzw. Glutaminmodulatoren (NMDA-Antagonisten) eingestellt. Bei weiteren 18,9% wurde eine Einnahme dieser Substanzen empfohlen.

Depressive Erkrankungen:

Die Patienten unseres Kollektivs, die an einer depressiven Erkrankung litten, waren bis auf zwei Patienten mit leichten depressiven Erkrankungen medikamentös eingestellt. Sie nahmen Medikamente wie Antidepressiva, Neuroleptika und Tranquillizer bzw. eine Kombination mehrerer dieser Medikamente ein.

## **2.3 Antikörperbestimmung**

### **2.3.2 ANA und Sinusoide/Sarkolemm/Endothel (SSE)**

Die Seren der Patienten wurden mittels indirekter Immunfluoreszenztechnik auf zirkulierende Antikörper gegen Kernantigene (ANA) und Antikörper gegen Sinusoide der Leber, Sarkolemm von Herz und Magen (ASA) und Gefäßendothel (AEA) untersucht. Dies wurde durchgeführt im Immunpathologischen Labor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Klein.

Als antigenhaltiges Material dienten Kryostatschnitte von Leber, Niere, Magen und Herz der Ratte. Diese wurden mit 1:10 verdünntem Patientenserum überschichtet und dann mittels 1:200 verdünntem fluoreszenzmarkiertem polyvalentem antihumanen Antikörper der Ziege inkubiert.

Je nach Farbintensität resultierte die Auswertung von 0 (=negativ) bis 3 Punkte (=stark positiv). In dieser Arbeit wurden die Befunde ab 1-2 (+ - ++) Punkte als positiv einbezogen, Befunde mit 1 Punkt oder kleiner wurden als negativ gekennzeichnet.

### **2.3.3 Schilddrüsen-Antikörper**

Bestimmt wurden Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase (anti-TPO-AK), Thyreoglobulin Antikörper (TgAK), sowie Antikörper gegen Schilddrüsengewebe. Diese wurden für die anti-TPO-AK und die TgAK mittels des ELISA Testkits der Firma Vita Diagnostik Freiburg im Immunologischen Labor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen bestimmt. Für die

Antikörper gegen Schilddrüsengewebe wurde ein Immunfluoreszenztest durchgeführt. Positiv markiert wurden TPO > 1,0 U/l, TgAK > 2,0 U/l und Antikörper gegen Schilddrüsen-Gewebe ab 1-2 Punkten (+ - ++). Befunde mit 1 Punkt oder kleiner wurden als negativ gekennzeichnet.

#### **2.3.4 ZNS- und Antiphospholipid - Antikörper**

Die ZNS- und Antiphospholipid-Antikörper wurden nach der von Klein et al. 1991 etablierten Methode mittels ELISA und Western-Blot detektiert (Klein et al. 1991).

### **2.4 Entzündungsparameter**

Die Leukozyten und das CRP wurden bestimmt im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen. Die Leukozyten (Normwert: 4,00-9,50/nl) wurden bestimmt mittels *Advia 120 Analyzer* der Firma Roche, das CRP mittels *Hitachi Multianalyzer 747* der Firma Roche. (Normwert <0,7 mlU/ml)

### **2.5 EEG-Befunde**

Das EEG wurde abgeleitet in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen mit dem Gerät *Nihon Kohden, Neurofile V2.91*, Japan.

### **2.6 Mini Mental Status - Test**

Der Schweregrad der Demenzerkrankungen und der leichten kognitiven Störungen wurde ermittelt mit Hilfe des Mini Mental Status-Test nach Folstein et al. (1975).

### **3 Ergebnisteil**

#### **3.1 Auto-Antikörper-Befunde**

In unserem Kollektiv wurden in einem immunpathologische Labor folgende Autoantikörper untersucht: antinukleäre Antikörper (ANA), Schilddrüsenautoantikörper (SD; dies sind Antikörper gegen Thyreoperoxidase, Antikörper gegen Thyreoglobulin und Antikörper gegen Schilddrüsengewebe), Antikörper gegen Sarkolemm von Herz und Magen (ASA), Antikörper gegen Sinusoide der Leber und gegen Gefäßendothel (AEA) (zusammengefasst als SSE), Antikörper gegen ZNS- Gewebe (ZNS) und Antiphospholipid-Anitkörper (aPL). Im Folgenden werden die o.g. Abkürzungen verwendet.

##### **3.1.1 Gesamtkollektiv**

Im Gesamtkollektiv hatten 137 (57,1%) der insgesamt 240 untersuchten Patienten einen positiven Antikörper-Befund. Tabelle 4 zeigt die Verteilung der einzelnen Antikörper-Befunde des Gesamtkollektivs. 37 der 240 Patienten (15,4%) zeigten eine Kombination mehrerer Antikörper.

	Häufigkeit (%)
ANA	35 (14,6%)
SD	66 (27,5%)
SSE	71 (29,6%)
aPL	7 (2,9%)
ZNS	2 (0,8%)

**Tabelle 4: Antikörperverteilung im Gesamtkollektiv von 240 Patienten mit Demenzerkrankungen, Depression und anderen psychiatrischen Erkrankungen**

Tabelle 5 zeigt für das Gesamtkollektiv die aufgetretenen Antikörper-Kombinationen.

	Häufigkeit (%)
<b>pathologische Antikörper insgesamt</b>	<b>137 (57,1%)</b>
ANA+SD+SSE	2 (0,8%)
ANA+SD	10 (4,2%)
ANA+SSE	2 (0,8%)
SD+SSE	16 (6,6%)
ANA	17 (7,1%)
SD	32 (13,3%)
SSE	49 (20,4%)
ZNS	1 (0,4%)
ZNS+SD	1 (0,4%)
aPL+SD+ANA	2 (0,8%)
aPL+SD+SSE	1 (0,4%)
aPL	1 (0,4%)
aPL+ANA	1 (0,4%)
aPL+SD	1 (0,4%)
aPL+SD+SSE+ANA	1 (0,4%)
<b>negative Antikörper-Befunde</b>	<b>103 (42,9%)</b>

Tabelle 5: Kombination der Antikörper-Befunde im Gesamtkollektiv von 240 Patienten

### 3.1.2 Demenzerkrankungen insgesamt

In der Gruppe der 135 Demenzpatienten wiesen 79 (58,5%) einen pathologischen Antikörper-Befund auf. 22 Patienten zeigten eine Kombination mehrerer Antikörper. Die Befunde für die einzelnen Antikörper zeigt Tabelle 6.

	Häufigkeit (%)
ANA	25 (18,5%)
SD	39 (28,9%)
SSE	37 (27,4%)
aPL	4 (3,0%)
ZNS	1 (0,7%)

Tabelle 6: Antikörperverteilung bei Patienten mit Demenzerkrankungen (n=135)

Die Kombinationen der einzelnen Antikörper werden dargestellt in Tabelle 7.

	Häufigkeit (%)
<b>pathologische Antikörper insgesamt</b>	<b>79 (58,5%)</b>
ANA/SD/SSE	2 (1,5%)
ANA/SD	6 (4,4%)
ANA/SSE	1 (0,7%)
SD/SSE	9 (6,6%)
ANA	14 (10,4%)
SD	18 (13,3%)
SSE	24 (17,7%)
ZNS+SD	1 (0,7%)
aPL+SD+ANA	1 (0,7%)
aPL	1 (0,7%)
aPL+SD	1 (0,7%)
aPL+SD+SSE+ANA	1 (0,7%)
<b>negative Antikörper-Befunde</b>	<b>56 (41,5%)</b>

**Tabelle 7: Kombination der Antikörper-Befunde bei Patienten mit Demenzerkrankungen (n=135)**

### Alzheimer Demenz

Von den 74 Patienten mit Alzheimer Demenz zeigten 44 (59,9%) einen erhöhten Antikörper-Befund. Bei 12 Patienten ergaben sich Antikörper-Kombinationen. Das Vorkommen der einzelnen Antikörper zeigt Tabelle 8.

	Häufigkeit (%)
ANA	15 (20,3%)
SD	22 (29,7%)
SSE	19 (25,7%)
aPL	2 (2,7%)
ZNS	1 (1,4%)

**Tabelle 8: Antikörperverteilung bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (n=74)**

Die Kombinationen zeigt Tabelle 9.

	Häufigkeit (%)
<b>pathologische Antikörper insgesamt</b>	<b>44 (59,9%)</b>
ANA/SD/SSE	1 (1,4%)
ANA/SD	4 (5,4%)
ANA/SSE	1 (1,4%)
SD/SSE	4 (5,4%)
ANA	8 (10,8%)
SD	11 (14,9%)
SSE	12 (16,2%)
ZNS+SD	1 (1,4%)
aPL	1 (1,4%)
aPL+SD+SSE+ANA	1 (1,4%)
<b>negative Antikörper-Befunde</b>	<b>30 (40,5%)</b>

**Tabelle 9: Kombination der Antikörper-Befunde bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (n=74)**

### Vaskuläre Demenz

Nur bei einem der fünf Patienten mit vaskulärer Demenz (VD) (20%) ergab sich ein positiver Antikörper-Befund, der jedoch aus einer Kombination von ANA, Antiphospholipid-Antikörper (aPL) und Schilddrüsen-Antikörper bestand. Vier Patienten zeigten keinen Antikörper-Befund.

### Demenz vom Mischtyp

Von den 9 Patienten mit Demenz vom Mischtyp hatten 4 pathologische Antikörper-Befunde. Das entspricht 44,4% aller Patienten. Zwei der neun Patienten (22,2%) zeigten Antikörper gegen Schilddrüse, bei einem Patienten (11,1%) konnten Antikörper gegen SSE nachgewiesen werden. Ein Patient (11,1%) zeigte eine Kombination von Schilddrüsen- und SSE-Antikörpern. Bei 5 Patienten konnten keine Antikörper nachgewiesen werden.

### Lewy-Body-Demenz

Von den drei Patienten mit Lewy-Body-Demenz hatten zwei (66,7%) einen pathologischen Antikörper-Befund. Bei einem Patienten (33,3%) konnten

Antikörper gegen Schilddrüse, bei dem anderen (33,3%) eine Kombination von Schilddrüsen-Antikörper und Antikörper gegen SSE nachgewiesen werden. Ein Patient (33,3%) wies keinen Antikörper-Befund auf.

#### Frontotemporale Demenz

Drei der fünf Patienten mit frontotemporaler Demenz (60%) zeigten einen positiven Antikörper-Befund. Dies waren jeweils ein ANA-, Schilddrüsen- und SSE-Befund. In dieser Gruppe konnten bei keinem Patienten Antikörper-Kombinationen nachgewiesen werden. Zwei Patienten wiesen einen negativen Antikörper-Befund (40%) auf.

#### Andere Demenzformen

Bei den 9 Patienten mit anderen Demenzformen zeigte sich bei 5 (55,5%) ein erhöhter Antikörper-Befund. Davon wiesen 3 Patienten isoliert erhöhte Schilddrüsen-Antikörper auf, ein Patient hatte positive SSE-Antikörper. Bei einem Patienten konnte eine Antikörper-Kombination aus Schilddrüsen und SSE-Antikörpern nachgewiesen werden. Vier Patienten (44,4%) wiesen einen negativen Antikörper-Befund auf.

#### Demenz unklarer Ätiologie

Von den 30 Patienten mit Demenzen unklarer Ätiologie wiesen 20 (66,6%) einen positiven Antikörper-Befund auf. Tabelle 10 zeigt die Häufigkeit der vorkommenden Antikörper. Bei 6 Patienten konnte eine Kombination mehrerer Antikörper nachgewiesen werden (Tabelle 11).

	Häufigkeit (%)
ANA	8 (26,7%)
SD	6 (20,0%)
SSE	12 (40,0%)
aPL	1 (3,3%)

**Tabelle 10: Antikörperverteilung bei Patienten mit Demenzerkrankungen unklarer Ätiologie (n=30)**

	Häufigkeit (%)
<b>pathologische Antikörper insgesamt</b>	<b>20 (66,7%)</b>
ANA/SD/SSE	1 (3,3%)
ANA/SD	2 (6,6%)
SD/SSE	2 (6,6%)
ANA	5 (16,6%)
SSE	9 (30%)
aPL+SD	1 (3,3%)
<b>negative Antikörper-Befunde</b>	<b>10 (33,3%)</b>

**Tabelle 11: Kombination der Antikörper-Befunde bei Patienten mit Demenzerkrankungen unklarer Ätiologie (n=30)**

### 3.1.3 Leichte kognitive Störung

Bei den 20 der 39 Patienten mit leichter kognitiver Störung (51,3%) fand sich ein erhöhter Antikörper-Befund. Bei 4 Patienten konnte eine Kombination mehrerer Antikörper nachgewiesen werden. Tabelle 12 zeigt das Vorkommen der einzelnen Antikörper.

	Häufigkeit (%)
ANA	5 (12,8%)
SD	7 (17,9%)
SSE	11 (28,2%)
aPL	1 (2,6%)

**Tabelle 12: Antikörperverteilung bei Patienten mit leichter kognitiver Störung (n=39)**

Die Kombinationsmöglichkeiten sind dargestellt in Tabelle 13.

	Häufigkeit (%)
<b>pathologische Antikörper insgesamt</b>	<b>20 (51,3%)</b>
ANA/SD	1 (2,6%)
ANA/SSE	1 (2,6%)
SD/SSE	1 (2,6%)
ANA	2 (5,1%)
SD	5 (12,8%)
SSE	9 (23,1%)
aPL+ANA	1 (2,6%)
<b>negative Antikörper-Befunde</b>	<b>19 (48,7%)</b>

**Tabelle 13: Kombination der Antikörper-Befunde bei Patienten mit leichter kognitiver Störung (n=39)**

### 3.1.4 Depressive Erkrankungen insgesamt

Zehn der 20 Patienten mit Depression (50%) wiesen einen positiven Antikörper-Befund auf. Diesen zeigt Tabelle 14.

	Häufigkeit (%)
ANA	1 (5,0%)
SD	5 (25,0%)
SSE	6 (30,0%)

**Tabelle 14: Antikörperverteilung bei Patienten mit Depressionen (n=20)**

Bei zwei Patienten (10%) lag eine Kombination von Schilddrüsen-Antikörpern und Antikörper gegen SSE vor. Ein Patient (5%) wies nur ANA auf, drei (15%) Patienten hatten nur Antikörper gegen Schilddrüse und vier (20%) nur einen erhöhten Antikörper-Befund für SSE. Bei 10 Patienten (50%) lag ein negativer Antikörper-Befund vor.

#### Leicht-mittelschwere depressive Störung

Von den sieben Patienten mit leicht-mittelschwerer depressiver Störung hatten 28,7% einen positiven Antikörper Befund (Tabelle 15). Bei keinem Patienten konnten mehrere Antikörper nachgewiesen werden. Fünf Patienten (71,4%) hatten einen negativen Antikörper-Befund.

	Häufigkeit (%)
SD	1 (14,3%)
SSE	1 (14,3%)

**Tabelle 15: Antikörperverteilung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Depression (n=7)**

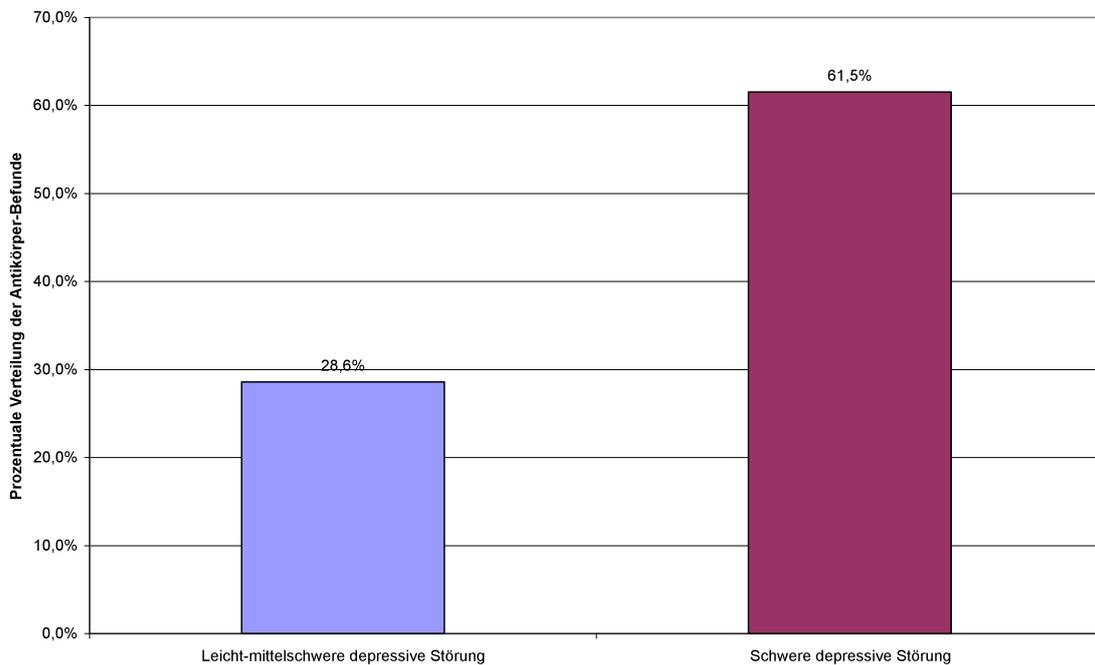
#### Schwere depressive Störung

Acht von 13 Patienten mit schweren depressiven Störungen (61,5%) hatten einen positiven Antikörper-Befund. Bei zwei Patienten lag ein kombinierter Antikörper-Befund aus Schilddrüsen-Antikörper und Antikörper gegen SSE vor. Bei einem Patienten fanden sich ANA, bei zwei nur Schilddrüsen-Antikörper und bei drei Patienten lediglich Antikörper gegen SSE. Tabelle 16 zeigt die einzelnen Antikörper. Fünf Patienten (38,5%) hatten keinen Antikörper-Befund.

	Häufigkeit (%)
ANA	1 (7,7%)
SD	4 (30,8%)
SSE	5 (38,5%)

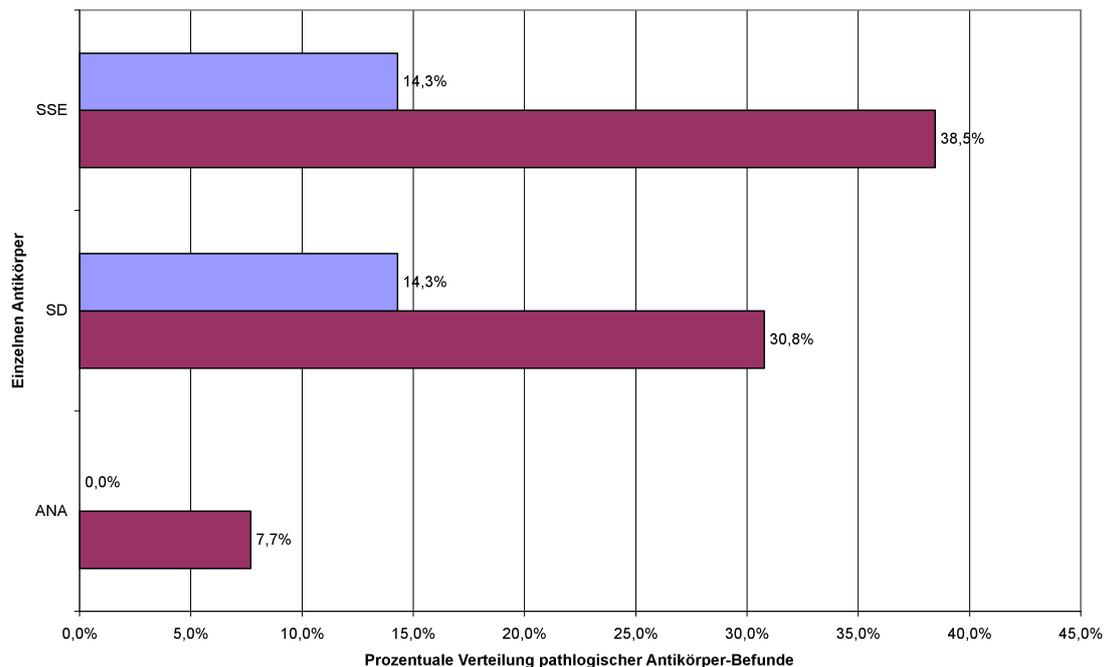
**Tabelle 16: Antikörperverteilung bei Patienten mit schweren depressiven Störungen (n=13)**

Einen Vergleich zwischen dem Auftreten pathologischer Antikörper-Befunde und negativen Antikörper-Befunden bei leicht-mittelschweren und schweren depressiven Störungen zeigt Abbildung 2.



**Abbildung 2: Häufigkeit des Auftretens von Autoantikörpern bei Patienten mit leicht-mittelschweren (n=7) und schweren depressiven Erkrankungen (n=13)**

Abbildung 3 zeigt das Vorkommen der einzelnen pathologischen Antikörper im Vergleich bei leicht-mittelschwerer und schwerer Depression.



**Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der einzelnen pathologischen Antikörper bei leicht-mittelschweren (blau; n=7) und schweren (rot; n=13) depressiven Erkrankungen im Vergleich**

### 3.1.5 Schizophrene Störungen

Neun der 12 Patienten mit schizophrenen Störungen (75%) hatten einen positiven Antikörper-Befund. Dargestellt ist dieser in Tabelle 17. Bei einem Patienten fanden sich sowohl ANA- als auch SD-Antikörper. Drei Patienten (25%) hatten einen negativen Antikörper-Befund.

	Häufigkeit (%)
ANA	1 (8,3%)
SD	5 (41,7%)
SSE	4 (33,3%)

**Tabelle 17: Antikörperverteilung bei Patienten mit schizophrenen Störungen (n=12)**

### 3.1.6 Sonstige psychiatrische Erkrankungen

Bei den 34 Patienten mit sonstigen psychiatrischen Erkrankungen wurden ebenfalls die Autoantikörper bestimmt. 19 (55,9%) wiesen einen positiven Befund auf (Tabelle 18). Bei 8 Patienten fand sich ein Befund mehrerer erhöhter Antikörper (Tabelle 19)

	Häufigkeit (%)
ANA	3 (8,8%)
SD	10 (29,4%)
SSE	13 (38,2%)
aPL	2 (5,9%)
ZNS	1 (2,9%)

**Tabelle 18: Antikörperverteilung bei Patienten mit sonstigen psychiatrischen Erkrankungen (n=34)**

	Häufigkeit (%)
<b>pathologische Antikörper insgesamt</b>	<b>19 (55,9%)</b>
ANA/SD	2 (5,9%)
SD/SSE	4 (11,80%)
SD	2 (5,9%)
SSE	8 (23,5%)
ZNS	1 (2,9%)
aPL+SD+ANA	1 (2,9%)
aPL+SD+SSE	1 (2,9%)
<b>negative Antikörper-Befunde</b>	<b>15 (44,1%)</b>

**Tabelle 19: Kombination der Antikörper-Befunde bei Patienten mit sonstigen psychiatrischen Erkrankungen (n=34)**

## 3.2 Entzündungszeichen

Die Patienten unseres Kollektivs wurden auf auffällige Entzündungsparameter untersucht. Hierbei bezogen wir erhöhte und erniedrigte Leukozyten, sowie ein erhöhtes CRP mit ein.

### 3.2.1 Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv (n=240) ergab die Blutuntersuchung bei 64 (26,7%) Patienten einen erhöhten CRP-Wert, bei 19 (7,9%) erhöhte Leukozyten und bei 8 (3,33%) Patienten eine Leukozytopenie (Tabelle 20).

	Häufigkeit (%)
CRP-Erhöhung	64 (26,7%)
Leukozytose	19 (7,9%)
Leukozytopenie	8 (3,3%)

**Tabelle 20: Entzündungsparameter im Gesamtkollektiv (n=240)**

### 3.2.2 Demenzerkrankungen insgesamt

Die Verteilung der Entzündungsparameter für die Demenzerkrankungen zeigt Tabelle 21.

	Häufigkeit (%)
CRP-Erhöhung	30 (22,2%)
Leukozytose	11 (8,1%)
Leukozytopenie	6 (4,4%)

**Tabelle 21: Entzündungsparameter bei Patienten mit Demenzerkrankungen (n=135)**

### Demenzunterformen

Tabelle 22 stellt die Verteilung für die einzelnen Demenzunterformen dar.

	Alzheimer Demenz (n=74)	Vaskuläre Demenz (n=5)	Demenz vom Mischtyp (n=9)	Lewy-Body-Demenz (n=3)	FTD (n=5)	Andere Demenz (n=9)	Demenz unklarer Ätiologie (n=30)
CRP-Erhöhung	13 (17,6%)	1 (20%)	2 (22,2%)	2 (66,7%)	0	3 (33,3%)	9 (30%)
Leukozytose	4 (5,4%)	1 (20%)	2 (22,2%)	0	0	1 (11,1)	3 (10%)
Leukozytopenie	5 (6,8%)	0	0	0	0	0	1 (3,3%)

**Tabelle 22: Entzündungsparameter bei Demenzunterformen**

### 3.2.3 Leichte kognitive Störung

Auch bei den leichten kognitiven Störungen wurden die Entzündungsparameter bestimmt. Diese zeigt Tabelle 23.

	Häufigkeit (%)
CRP-Erhöhung	11 (28,2%)
Leukozytose	1 (2,6%)
Leukozytopenie	1 (2,6%)

**Tabelle 23: Entzündungsparameter bei Patienten mit leichter kognitive Störung (n=39)**

### 3.2.4 Depressive Erkrankungen insgesamt

Tabelle 24 und 25 zeigen die Entzündungszeichen für die Patienten mit Depressionen insgesamt und die einzelnen Schweregrade.

	Häufigkeit (%)
CRP-Erhöhung	7 (35%)
Leukozytose	2 (10%)
Leukozytopenie	0

**Tabelle 24: Entzündungsparameter bei Patienten mit depressiven Erkrankungen (n=20)**

### Leicht-mittelschwere depressiven Störungen

Es gab keine pathologischen Entzündungswerte bei leicht- mittelschweren depressiven Erkrankungen

### Schwere depressive Störung

	Häufigkeit (%)
CRP-Erhöhung	7 (53,8%)
Leukozytose	2 (15,3%)
Leukozytopenie	0

**Tabelle 25: Entzündungsparameter bei Patienten mit schweren depressiven Störungen (n=13)**

Tabelle 26 zeigt den Zusammenhang zwischen CRP-Erhöhung und dem gleichzeitigen Auftreten von positiven Autoantikörper- Befunden bei einer schweren depressiven Störung.

schwere depressive Störung (n=13)	CRP-Erhöhung (n=7)	Normales CRP (n=6)
SSE	4	1
SD	4	0
ANA	0	1
kein AK-Befund	1	0

**Tabelle 26: CRP-Befund und Autoantikörper bei schwerer depressiver Störung (n=13)**

### **3.2.5 Schizophrene Störungen**

Tabelle 27 stellt die auffälligen Befunde der Entzündungsparameter bei schizophrenen Störungen dar.

	Häufigkeit (%)
CRP-Erhöhung	3 (25%)
Leukozytose	2 (16,7%)
Leukozytopenie	1 (8,3%)

**Tabelle 27: Entzündungsparameter bei Patienten mit schizophrenen Störungen (n=12)**

### 3.2.6 Sonstige psychiatrische Erkrankungen

Auch bei sonstigen psychiatrischen Erkrankungen zeigten sich pathologische Werte für die Entzündungszeichen (Tabelle 28).

	Häufigkeit (%)
CRP-Erhöhung	13 (38,2%)
Leukozytose	3 (8,8%%)
Leukozytopenie	0

Tabelle 28: Entzündungsparameter bei Patienten mit sonstigen psychiatrischen Erkrankungen (n=34)

### 3.3 EEG-Befunde

Bei 136 der 240 Patienten unseres Kollektivs (56,6%) zeigte sich ein auffälliger Befund im EEG, dargestellt in Tabelle 29.

#### 3.3.1 Gesamtkollektiv

	Häufigkeit (%)
<b>pathologisches EEG</b>	<b>136 (56,6%)</b>
vermehrte Unregelmäßigkeiten	62 (25,8%)
leichte Allgemeinveränderung	40 (16,6%)
mittelschwere Allgemeinveränderung	7 (2,9%)
Herdbefund	23 (9,6%)
epilepsietypische Potentiale	4 (1,6%)
<b>kein pathologisches EEG</b>	<b>96 (40%)</b>
<b>kein EEG</b>	<b>8 (3,3%)</b>

Tabelle 29: EEG-Befunde des Gesamtkollektivs (n=240)

#### 3.3.2 Demenzerkrankungen insgesamt

Das abgeleitete EEG wurde dann für die einzelnen Krankheitsbilder nach den pathologischen Befunden aufgeschlüsselt. Dies zeigen für die Demenzerkrankungen die folgenden Tabellen 30 und 31.

	Häufigkeit (%)
<b>pathologisches EEG</b>	<b>83 (61,5%)</b>
vermehrte Unregelmäßigkeiten	28 (20,7%)
leichte Allgemeinveränderung	32 (23,7%)
mittelschwere Allgemeinveränderung	5 (3,7%)
Herdbefund	16 (11,9%)
epilepsietypische Potentiale	2 (1,5%)
<b>kein pathologisches EEG</b>	<b>47 (34,8%)</b>
<b>kein EEG</b>	<b>5 (3,7%)</b>

Tabelle 30: EEG-Befunde bei Patienten mit Demenzerkrankungen (n=135)

### Demenzunterformen

	Alzheimer Demenz (n=74)	Vaskuläre Demenz (n=5)	Demenz vom Mischtyp (n=9)	Lewy- Body- Demenz (n=3)	FTD (n=5)	Andere Demenz (n=9)	Demenz unklarer Ätiologie (n=30)
<b>Pathologisches EEG</b>	<b>42 (56,8%)</b>	<b>4 (80%)</b>	<b>9 (100%)</b>	<b>2 (66,6%)</b>	<b>2 (40%)</b>	<b>5 (55,5%)</b>	<b>19 (63,3%)</b>
Vermehrte Unregelmäßigkeiten	14 (18,9%)	2 (40%)	3 (33,3%)	1 (33,3%)	0	3 (33,3%)	5 (16,6%)
Leichte Allgemeinveränderung	16 (21,6%)	1 (20%)	4 (44,4%)	0	2 (40%)	0	9 (30%)
Mittelschwere Allgemeinveränderung	3 (4,1%)	1 (20%)	0	0	0	0	1 (3,3%)
Herdbefund	8 (10,8%)	0	2 (22,2%)	1 (33,3%)	0	1 (11,1%)	4 (13,3%)
Epilepsietypische Potentiale	1 (1,4%)	0	0	0	0	1 (11,1%)	0
<b>kein pathologisches EEG</b>	<b>29 (39,2%)</b>	<b>1 (20%)</b>	<b>0</b>	<b>1 (33,3%)</b>	<b>3 (60%)</b>	<b>2 (22,2%)</b>	<b>11 (36,7%)</b>
<b>kein EEG</b>	<b>3 (4,0%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2/9 (22,2%)</b>	<b>0</b>

Tabelle 31: EEG-Befunde Demenzunterformen

### 3.3.3 Leichte kognitive Störungen

Von den 34 Patienten mit leichter kognitiver Störung wiesen 46,2% einen pathologischen EEG-Befund auf. Im Einzelnen zeigt diese Tabelle 32.

	Häufigkeit (%)
<b>pathologisches EEG</b>	<b>18 (46,2%)</b>
vermehrte Unregelmäßigkeiten	11 (28,2%)
leichte Allgemeinveränderung	2 (5,1%)
Herdbefund	4 (10,3%%)
epilepsietypische Potentiale	1 (2,6%)
<b>kein pathologisches EEG</b>	<b>21 (53,8%)</b>
<b>kein EEG</b>	<b>0</b>

**Tabelle 32: EEG-Befunde bei Patienten mit leichten kognitiven Störungen (n=39)**

### 3.3.4 Depressive Störungen insgesamt

Die EEG-Befunde für die depressiven Störungen insgesamt und für die leicht-mittelschweren und schweren depressiven Störungen gesondert zeigen Tabelle 33 bis 35.

	Häufigkeit (%)
<b>pathologisches EEG</b>	<b>8 (40%)</b>
vermehrte Unregelmäßigkeiten	6 (30%)
leichte Allgemeinveränderung	1 (5%)
mittelschwere Allgemeinveränderung	1 (5%)
<b>kein pathologisches EEG</b>	<b>11 (55%)</b>
<b>kein EEG</b>	<b>1 (5%)</b>

**Tabelle 33: EEG-Befunde bei Patienten mit depressiven Störungen (n=20)**

#### Leicht-mittelschwere depressive Störung

	Häufigkeit (%)
<b>pathologisches EEG</b>	<b>1 (14,3%)</b>
vermehrte Unregelmäßigkeiten	1 (14,3%)
<b>kein pathologisches EEG</b>	<b>6 (85,7%)</b>
<b>kein EEG</b>	<b>0</b>

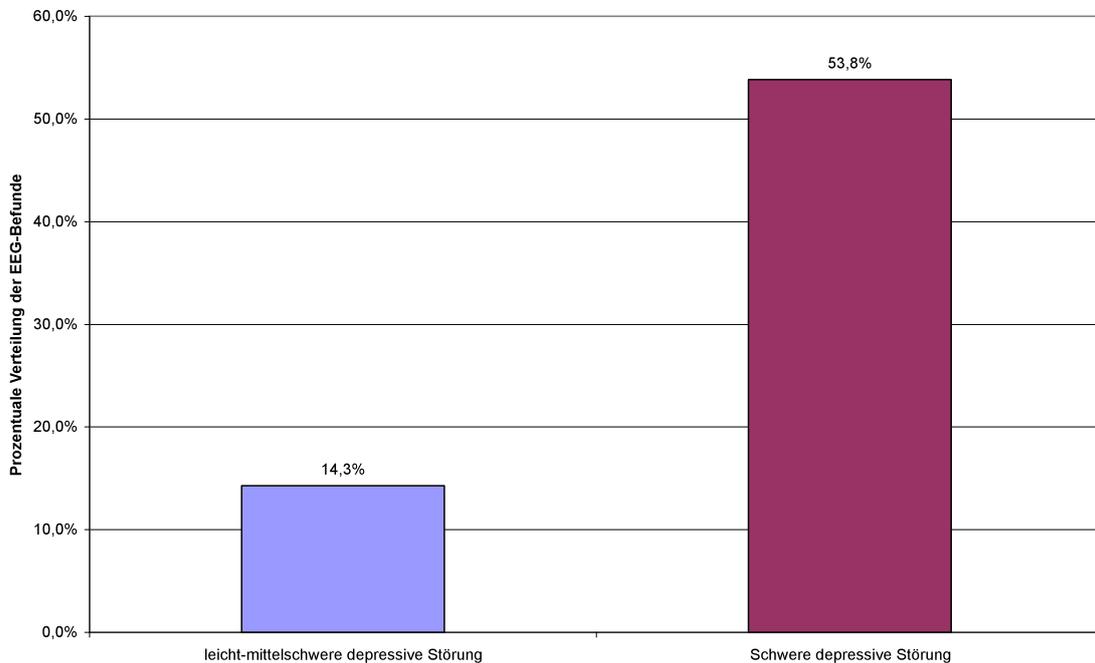
**Tabelle 34: EEG-Befunde bei Patienten mit leicht-mittelschweren depressiven Störungen (n=7)**

## Schwere depressive Störung

	Häufigkeit (%)
<b>pathologisches EEG</b>	<b>7 (53,8%)</b>
vermehrte Unregelmäßigkeiten	5 (38,5%)
leichte Allgemeinveränderung	1 (7,7%)
mittelschwere Allgemeinveränderung	1 (7,7%)
<b>kein pathologisches EEG</b>	<b>5 (38,5%)</b>
<b>kein EEG</b>	<b>1 (7,7%)</b>

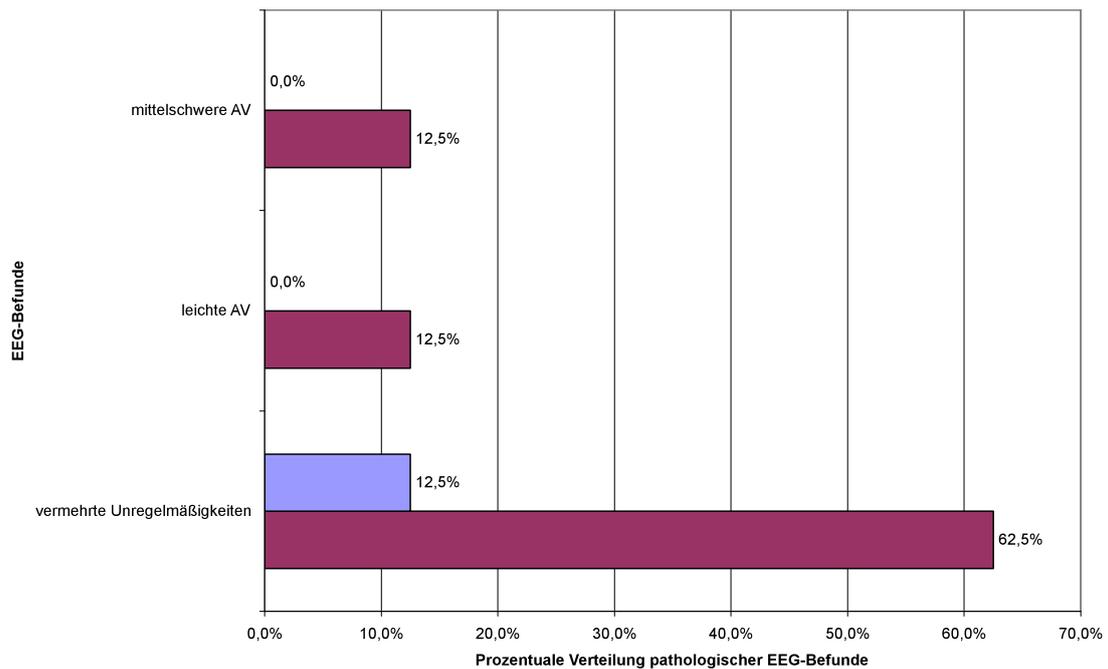
**Tabelle 35: EEG-Befunde bei Patienten mit schweren depressiven Störungen (n=13)**

Abbildung 4 zeigt eine vergleichende Darstellung der EEG-Befunde bei den verschiedenen Schweregraden der depressiven Störungen.



**Abbildung 4: Häufigkeit von pathologischen EEG-Befunden bei Patienten mit leichter-mittelschweren (n=7) und schweren (n=13) depressiven Störungen**

In Abbildung 5 werden die einzelnen pathologischen EEG-Befunde für die verschiedenen Schweregrade der depressiven Störungen vergleichend dargestellt.



**Abbildung 5: Prozentuales Vorkommen der verschiedenen EEG-Befunde bei leicht- mittelschwerer und schwerer Depression (blau: leicht- mittelschwer; rot: schwer) (n=8)**

### 3.3.5 Schizophrene Störungen

Von den 12 Patienten mit schizophrenen Störungen hatten 8 (66,6%) einen pathologischen EEG-Befund (Tabelle 36).

	Häufigkeit (%)
<b>pathologisches EEG</b>	<b>8 (66,6%)</b>
vermehrte Unregelmäßigkeiten	7 (58,3%)
Herdbefund	1 (8,3%)
<b>kein pathologisches EEG</b>	<b>3 (25%)</b>
<b>kein EEG</b>	<b>1 (8,3%)</b>

**Tabelle 36: EEG-Befunde bei Patienten mit schizophrenen Störungen (n=12)**

### 3.3.6 Sonstige psychiatrische Erkrankungen

Von den 34 Patienten mit sonstigen psychiatrischen Erkrankungen zeigten 19 (55,9%) einen auffälligen EEG-Befund. Dieser ist dargestellt in Tabelle 37.

	Häufigkeit (%)
<b>pathologisches EEG</b>	<b>19 (55,9%)</b>
vermehrte Unregelmäßigkeiten	10 (29,4%)
leichte Allgemeinveränderung	5 (14,7%)
mittelschwere Allgemeinveränderung	1 (2,9%)
Herdbefund	2 (5,9%)
epilepsietypische Potentiale	1 (2,9%)
<b>kein pathologisches EEG</b>	<b>14 (41,2%)</b>
<b>kein EEG</b>	<b>1 (2,9%)</b>

Tabelle 37: EEG-Befunde bei Patienten mit sonstigen psychiatrischen Erkrankungen (n=34)

## 3.4 Antikörper- und EEG-Befunde im Bezug

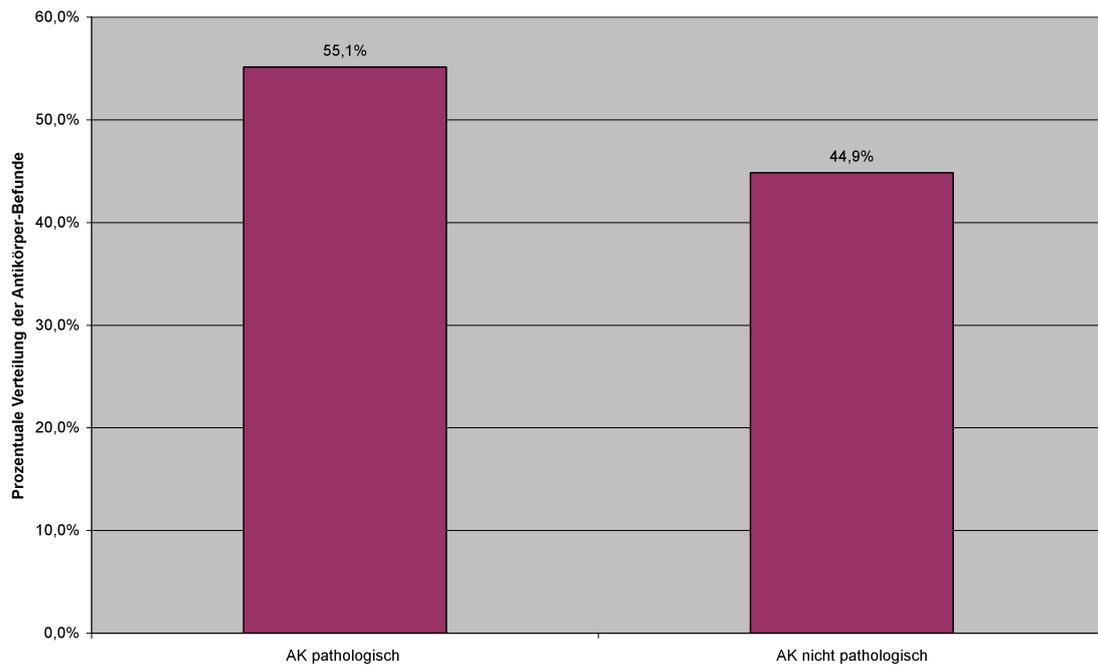
Der nächste Schritt war, die pathologischen EEG- und Antikörper-Befunde im Bezug zueinander zu untersuchen, um sie auf eventuell vorkommende Muster in den verschiedenen Diagnosegruppen zu prüfen. Es sollte überprüft werden, ob verschiedene Antikörper-/EEG-Kombinationen bei einer der Diagnosegruppen im Vergleich zu anderen gehäuft auftreten. Dies wurde zunächst für das Gesamtkollektiv analysiert. Antikörper wurden hierbei einzeln berücksichtigt, sie liegen jedoch wie oben beschrieben auch in Kombinationen vor.

### 3.4.1 Gesamtkollektiv

Tabelle 38 und Abbildung 6 zeigen die Kombinationen zwischen pathologischen und nicht pathologischen Befunden in EEG und Antikörper-Befund.

Gesamtkollektiv (n=240)	EEG pathologisch (n=136)	EEG nicht pathologisch (n=96)	Kein EEG (n=8)
AK pathologisch	75 (55,1%)	58 (60,4%)	4 (50%)
AK nicht pathologisch	61 (44,9%)	38 (39,6%)	4 (50%)

Tabelle 38: EEG- und AK-Befunde im Bezug

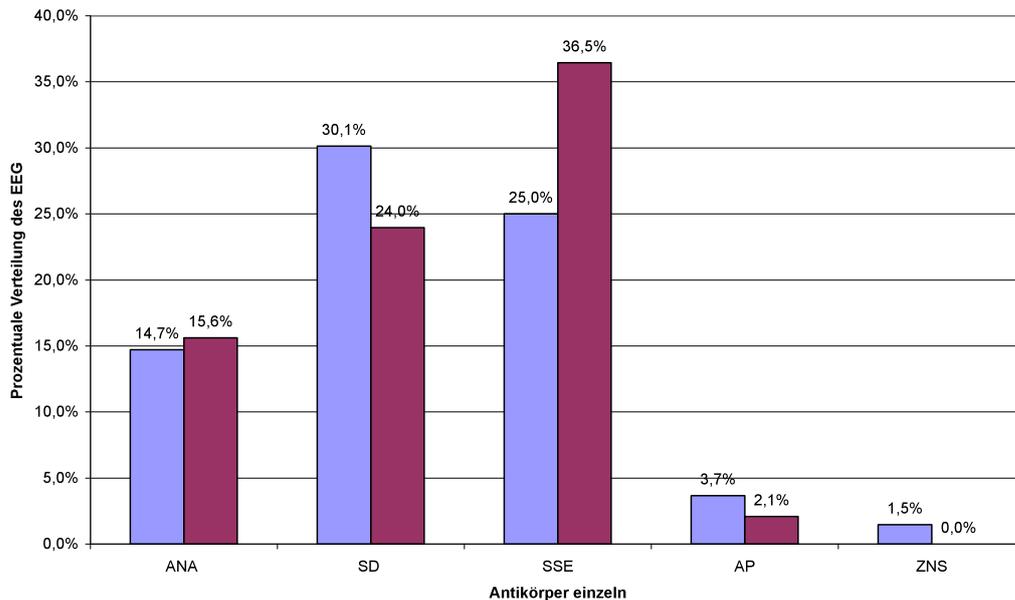


**Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Antikörper-Befunde bei patholischem EEG**

Als nächsten Schritt wurden die einzelnen Antikörper in Bezug zu den EEG-Befunden dargestellt (Tabelle 39, Abbildung 7).

Gesamtkollektiv (n=240)	EEG pathologisch (n=136)	EEG nicht pathologisch (n=96)	kein EEG (n=8)
ANA	20 (14,7%)	15 (15,6%)	0
SD	41 (30,1%)	23 (24,0%)	2 (25%)
SSE	34 (25%)	35 (36,5%)	2 (25%)
aPL	5 (3,7%)	2 (2,1%)	0
ZNS	2 (1,5%)	0	0
kein pathologischer Antikörper-Befund	61 (44,9%)	38 (39,6%)	4 (50%)

**Tabelle 39: EEG-Befunde und einzelne Antikörper**



**Abbildung 7: Befunde der einzelnen Antikörper bei pathologischem (blau) und nicht-pathologischem (rot) EEG im Gesamtkollektiv**

Tabelle 40 liefert eine weitere Vertiefung der oberen Tabelle, da hier pathologische EEG-Befunde von Patienten im Einzelnen dargestellt werden, bei denen auch auffällige Antikörper-Befunde vorliegen. Dies können auch Antikörper-Kombinationen sein, die hier nicht im Einzelnen aufgeführt werden.

Gesamtkollektiv (n=240)	vermehrte Unregelmäßigkeiten (n=62)	leichte AV (n=40)	mittelschwere AV (n=7)	Herdbefund (n=23)	epilepsietypische Potentiale (n=4)
ANA (n=35)	6	9	1	4	0
SD (n=66)	25	10	0	4	2
SSE (n=71)	14	12	2	6	0
aPL (n=7)	3	1	0	1	0
ZNS (n=2)	1	0	0	1	0
kein pathologischer Antikörper-Befund (n=103)	27	18	4	10	2

**Tabelle 40: pathologisches EEG und einzelne Antikörper bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=240)**

### 3.4.2 Demenzerkrankungen insgesamt

Wie schon für das Gesamtkollektiv, wurden auch für die Demenzerkrankungen die Antikörper- und EEG-Befunde im Bezug zueinander untersucht. Dies zeigen folgende Tabellen.

Demenz insgesamt (n=135)	EEG pathologisch (n=83)	EEG nicht pathologisch (n=47)	kein EEG (n=5)
AK pathologisch	45 (54,2%)	31 (66,0%)	3 (60%)
AK nicht pathologisch	38 (45,8%)	16 (34,0%)	2 (40%)

**Tabelle 41: EEG und Antikörper-Befunde im Bezug: Demenzerkrankungen insgesamt**

Demenz-erkrankungen insgesamt (n=135)	EEG pathologisch (n=83)	EEG nicht pathologisch (n=47)	kein EEG (n=5)
ANA	15 (18,1%)	10 (21,3%)	0
SD	22 (26,5%)	15 (31,9%)	2 (40,0%)
SSE	21 (25,3%)	15 (31,9%)	1 (20,0%)
aPL	4 (4,8%)	0	0
ZNS	1 (1,2%)	0	0
kein pathologischer Antikörper-Befund	38 (45,8%)	16 (34,0%)	2 (40,0%)

**Tabelle 42: EEG-Befunde und einzelne Antikörper: Demenzerkrankungen insgesamt**

Demenz-erkrankungen insgesamt (n=135)	vermehrte Unregelmäßigkeiten (n=28)	leichte AV (n=32)	mittelschwere AV (n=5)	Herdbefund (n=16)	Epilepsietypische Potentiale (n=2)
ANA (n=25)	3	8	1	3	0
SD (n=39)	11	7	0	3	1
SSE (n=37)	6	8	2	5	0
aPL (n=4)	2	1	0	1	0
ZNS (n=1)	1	0	0	0	0
kein pathologischer Antikörper-Befund (n=56)	13	16	2	6	1

**Tabelle 43: Pathologisches EEG und einzelne Antikörper: Demenzerkrankungen insgesamt**

## Alzheimer Demenz

Auch für die Alzheimer Demenz wurden die EEG- Befunde und Antikörper-Befunde im Bezug zueinander untersucht und in folgenden Tabellen dargestellt.

Alzheimer Demenz (n=74)	EEG pathologisch (n=42)	EEG nicht pathologisch (n=29)	kein EEG (n=3)
AK pathologisch	21 (50,0%)	22 (75,9%)	1 (33,3%)
AK nicht pathologisch	21 (50,0%)	7 (24,1%)	2 (66,6%)

**Tabelle 44: EEG und Antikörper-Befunde im Bezug: Alzheimer Demenz**

Alzheimer Demenz (n=74)	EEG pathologisch (n=42)	EEG nicht pathologisch (n=29)	kein EEG (n=3)
ANA	7 (16,7%)	8 (27,6%)	0
SD	8 (19,0%)	13 (44,8%)	1 (60%)
SSE	10 (23,8%)	9 (31,0%)	0
aPL	2 (4,8%)	0	0
ZNS	1 (2,4%)	0	0
kein pathologischer Antikörper-Befund	21 (50%)	7 (24,1%)	2 (40%)

**Tabelle 45: EEG-Befunde und einzelne Antikörper: Alzheimer Demenz**

Alzheimer Demenz (n=74)	vermehrte Unregelmäßigkeiten (n=14)	leichte AV (n=16)	mittelschwere AV (n=3)	Herdbefund (n=8)	Epilepsietypische Potentiale (n=1)
ANA (n=15)	2	4	0	1	0
SD (n=22)	4	3	0	1	0
SSE (n=19)	3	3	2	2	0
aPL (n=2)	0	1	0	1	0
ZNS (n=1)	1	0	0	0	0
kein pathologischer Antikörper-Befund (n=30)	7	9	1	3	1

**Tabelle 46: Pathologisches EEG und einzelne Antikörper: Alzheimer Demenz**

### Vaskuläre Demenz

Bei der vaskulären Demenz zeigte sich, dass nur ein Patient (1/5; 20%) sowohl pathologische Antikörper, als auch ein pathologisches EEG aufwies. Dies waren eine Kombination aus Antiphospholipid-Antikörper, ANA und Schilddrüsen-Antikörper, sowie vermehrten Unregelmäßigkeiten im EEG. Drei Patienten hatten einen auffälligen EEG-Befund (jeweils einmal vermehrte Unregelmäßigkeiten, leichte AV, mittelschwere AV) bei normalen Antikörpern und bei einem Patienten fanden sich weder Autoantikörper, noch ein positiver EEG-Befund.

### Demenz vom Mischtyp

Von den neun Patienten mit der Demenz vom Mischtyp hatten vier (44,4%) einen pathologischen Antikörper-Befund gepaart mit positiven EEG. Fünf Patienten wiesen lediglich einen pathologischen EEG-Befund (einmal vermehrte Unregelmäßigkeiten, dreimal leichte AV und einmal Herdbefund) auf. Die vorhandenen Antikörper-Befunde kombiniert mit pathologischem EEG sind dargestellt in Tabelle 47.

Demenz vom Mischtyp (n=9)	vermehrte Unregelmäßigkeiten (n=3)	leichte AV (n=4)	Herdbefund (n=2)
ANA	0	0	0
SD (n=3)	2	1	0
SSE (n=2)	1	0	1
aPL	0	0	0
ZNS	0	0	0
kein pathologischer Antikörper-Befund (n=5)	1	3	1

**Tabelle 47: Pathologisches EEG und Antikörper-Kombinationen: Demenz vom Mischtyp**

### Lewy-Body-Demenz

Bei der Lewy-Body-Demenz zeigten zwei der drei Patienten sowohl einen positiven Antikörper-Befund, als auch ein pathologisches EEG. Dies war einmal eine Kombination aus Schilddrüsen-Antikörpern und Antikörpern gegen SSE, gepaart mit einem Herdbefund und pathologische Schilddrüse-Antikörper mit vermehrten Unregelmäßigkeiten im EEG. Bei einem Patienten konnten weder Antikörper, noch ein auffälliges EEG nachgewiesen werden.

### Frontotemporale Demenz

Patienten mit frontotemporaler Demenz hatten in einem Fall sowohl erhöhte Antikörper als auch ein pathologisches EEG. Dies waren ANA und leichte Allgemeinveränderungen. In zwei Fällen fand sich ein positiver Antikörper-Befund (jeweils einmal Schilddrüse und SSE) ohne jedoch ein auffälliges EEG zu zeigen. Außerdem zeigten sich noch jeweils ein Patient mit pathologischen (leichte Allgemeinveränderung) bzw. nicht-pathologischen EEG ohne erhöhten Antikörper-Befund.

### Andere Demenzformen

Von den neun Patienten mit anderen Demenzformen hatten drei sowohl positive Antikörper, als auch ein pathologisches EEG. Bei zwei Patienten wurde ein positiver Antikörper-Befund erhoben, jedoch kein EEG abgeleitet. Jeweils zwei Patienten hatten einen pathologischen bzw. nicht-pathologischen EEG-Befund ohne erhöhten Antikörper-Befund. Die Verteilung zeigt Tabelle 48.

Andere Demenzformen (n=9)	vermehrte Unregelmäßigkeiten (n=3)	Herdbefund (n=1)	Epilepsie-typische Potentiale (n=1)
ANA	0	0	0
SD (n=4)	2	0	1
SSE (n=2)	1	0	0
aPL	0	0	0
ZNS	0	0	0
kein pathologischer Antikörper-Befund (n=4)	1	1	0

**Tabelle 48: Pathologisches EEG und Antikörper-Kombinationen: Andere Demenz**

### Demenz unklarer Ätiologie

Von 30 Patienten mit Demenz unklarer Ursache zeigten 13 (65%) einen positiven Antikörper-Befund gepaart mit einem auffälligen EEG. Dies waren hauptsächlich (35%) leichte Allgemeinveränderungen. Sieben Patienten (35%) wiesen einen auffälligen Antikörper-Befund auf, hatten jedoch kein pathologisches EEG. Bei den Patienten, bei denen keine erhöhten Antikörper vorlagen, fanden sich bei 60% EEG-Veränderungen. Die Antikörper zeigt Tabelle 49.

Demenz unklarer Ätiologie (n=30)	EEG pathologisch (n=19)	EEG nicht-pathologisch (n=11)
ANA	6 (31,6%)	2 (18,2%)
SD	5 (26,3%)	1 (9,1%)
SSE	7 (36,8%)	5 (45,5%)
aPL	1 (5,2%)	0
kein pathologischer Antikörper-Befund	6 (31,6%)	4 (36,6%)

**Tabelle 49: EEG-Befunde und einzelne Antikörper: Demenz unklarer Ätiologie**

### **3.4.3 Leichte kognitive Störung**

Die folgenden Tabellen zeigen die Antikörper- Befunde zu den EEG-Befunden in Bezug gesetzt dargestellt für die leichten kognitiven Störungen.

leichte kognitive Störung (n=39)	EEG pathologisch (n=18)	EEG nicht pathologisch (n=21)
AK pathologisch	7 (38,8%)	13 (61,9%)
AK nicht pathologisch	11 (61,1%)	8 (38,1%)

**Tabelle 50: EEG und Antikörper im Bezug: leichte kognitive Störung**

leichte kognitive Störung (n=39)	EEG pathologisch (n=18)	EEG nicht-pathologisch (n=21)
ANA	2 (11,1%)	3 (14,3%)
SD	5 (27,8%)	2 (9,5%)
SSE	1 (5,6%)	10 (47,6%)
aPL	0	1 (4,8%)
kein pathologischer Antikörper-Befund	11 (61,1%)	8 (38,1%)

**Tabelle 51: EEG-Befunde und einzelne Antikörper: leichte kognitive Störung**

leichte kognitive Störung (n=39)	vermehrte Unregelmäßigkeiten (n=11)	Leichte AV (n=2)	Herdbefund (n=4)	epilepsie-typische Potentiale (n=1)
ANA (n=5)	1	1	0	0
SD (n=7)	2	2	0	1
SSE (n=11)	1	0	0	0
aPL (n=1)	0	0	0	0
kein pathologischer Antikörper-Befund (n=19)	7	0	4	0

**Tabelle 52: Pathologisches EEG und einzelne Antikörper: leichte kognitive Störung**

### 3.4.4 Depressive Störungen insgesamt

Auch für die Depressiven Störungen erfolgte die Untersuchung der EEG- und Antikörper-Befunde in Bezug zueinander (siehe folgende Tabellen).

Depression insgesamt (n=20)	EEG pathologisch (n=8)	EEG nicht pathologisch (n=11)	Kein EEG (n=1)
AK pathologisch	6 (75%)	4 (36,4%)	0
AK nicht pathologisch	2 (25%)	7 (63,6%)	1 (100%)

**Tabelle 53: EEG und Antikörper im Bezug: depressive Störungen insgesamt**

Depression insgesamt (n=20)	EEG pathologisch (n=8)	EEG nicht-pathologisch (n=11)	kein EEG (n=1)
ANA	0	1 (9,1%)	0
SD	3 (37,5%)	2 (18,2%)	0
SSE	5 (62,5%)	1 (9,1%)	0
kein pathologischer Antikörper-Befund	2 (25,0%)	7 (63,6%)	1 (100%)

**Tabelle 54: EEG-Befunde und einzelne Antikörper: depressive Störungen insgesamt**

Depressive Störungen insgesamt (n=20)	vermehrte Unregelmäßigkeiten (n=6)	leichte AV (n=1)	mittelschwere AV (n=1)
ANA (n=1)	0	0	0
SD (n=5)	3	0	0
SSE (n=6)	4	1	0
kein pathologischer Antikörper-Befund (n=10)	1	0	1

**Tabelle 55: Pathologisches EEG und einzelne Antikörper: depressive Störungen insgesamt**

### Leicht-mittelschwere depressive Störung

leicht- mittelschwere depressive Störung (n=7)	EEG pathologisch (n=1)	EEG nicht pathologisch (n=6)
AK pathologisch	1 (100%)	1 (16,7%)
AK nicht pathologisch	0	5 (83,3%)

**Tabelle 56: EEG und Antikörper im Bezug: leicht-mittelschwere depressive Störungen**

Ein Patient mit leicht-mittelschwerer depressiver Störung zeigte eine Kombination aus pathologischem EEG und auffälligem Antikörper-Befund. Dies war eine Kombination aus vermehrten Unregelmäßigkeiten und auffälligen SSE-Antikörpern. Ein weiterer Patient zeigte positive Schilddrüsen-Antikörper; ohne jedoch ein pathologisches EEG zu haben.

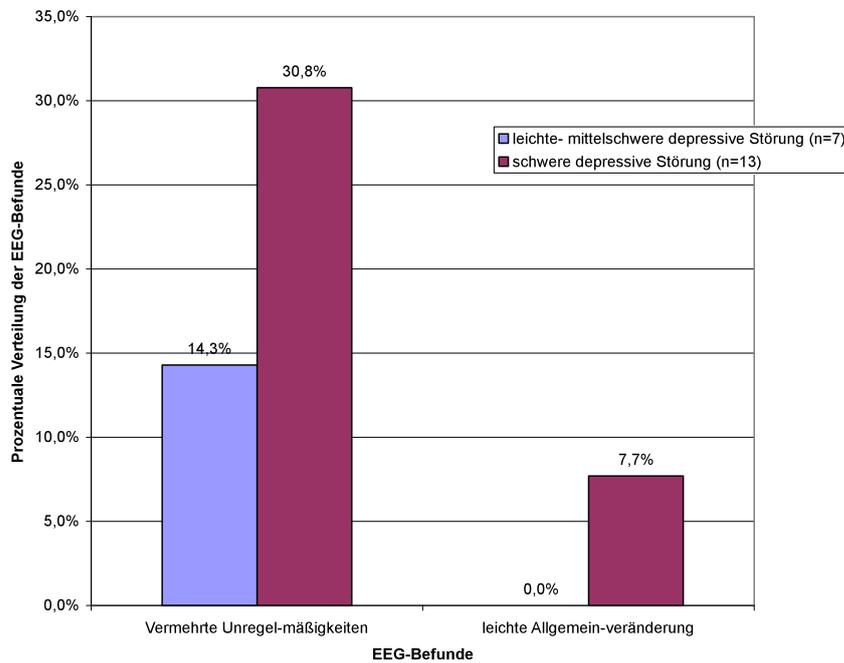
### Schwere depressive Störung

Bei den schweren depressiven Störungen zeigten 5 Patienten sowohl positive Antikörper, als auch ein pathologisches EEG (Tabelle 56).

schwere depressive Störung (n=13)	EEG pathologisch (n=7)	EEG nicht pathologisch (n=5)	kein EEG
AK pathologisch	5 (71,4%)	3 (60%)	0
AK nicht pathologisch	2 (28,5%)	2 (40%)	1 (20%)

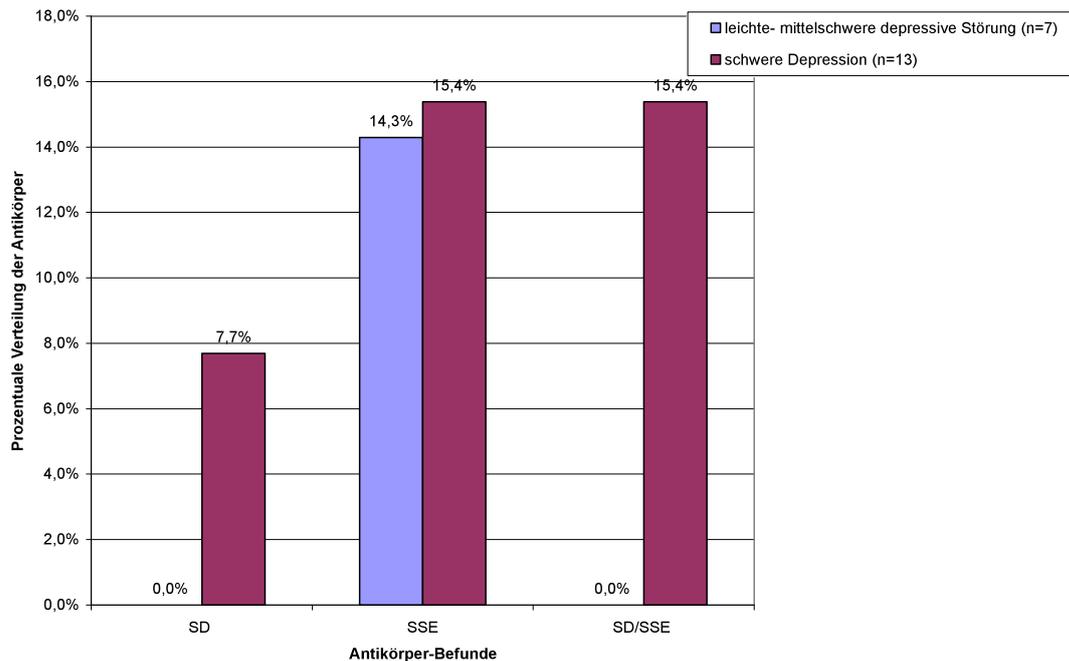
**Tabelle 57: EEG und Antikörper im Bezug: schwere depressive Störungen**

Abbildung 8 zeigt die EEG-Befunde bei pathologischem Antikörper-Befund bei leicht-mittelschweren und schweren depressiven Störungen im Vergleich.



**Abbildung 8: EEG-Befunde bei pathologischem Antikörper-Befund bei leicht-mittelschweren (blau) und schweren (rot) depressiven Störungen im Vergleich**

Abbildung 9 zeigt die vorkommenden Antikörper-Befunde bei pathologischem EEG-Befund bei leicht-mittelschweren und schweren depressiven Störungen im Vergleich.



**Abbildung 9: Antikörper-Befund bei pathologischem EEG-Befund bei leicht- mittelschweren (blau) und schweren (rot) depressiven Störungen im Vergleich**

### 3.4.5 Schizophrene Störungen

Die Patienten mit schizophrenen Störungen zeigten in 6 von 12 Fällen (50%) einen pathologischen Antikörper-Befund gepaart mit einem auffälligen EEG. Weitere drei Patienten wiesen einen pathologischen Antikörper-Befund auf, jedoch ohne einen pathologischen EEG-Befund zu zeigen. Die Antikörper sind mit ihrem jeweiligen EEG-Befund dargestellt in Tabelle 58. Ein Patient zeigte eine Kombination aus ANA und SD und Herdbefund im EEG.

	vermehrte Unregelmäßigkeiten (n=7)	Herdbefund (n=1)
schizophrene Störung (n=12)		
ANA (n=1)	0	1
SD (n=5)	4	1
SSE (n=4)	1	0
aPL	0	0
ZNS	0	0
kein pathologischer Antikörper-Befund (n=3)	2	0

**Tabelle 58: Pathologisches EEG und einzelne Antikörper: schizophrene Störungen**

### 3.4.6 Sonstige psychiatrische Erkrankungen

Bei den sonstigen psychiatrischen Erkrankungen fand sich in 11 Fällen ein positiver Antikörper-Befund gepaart mit einem pathologischen EEG-Befund. Sieben wiesen einen erhöhten Antikörper-Befund auf, ohne jedoch ein auffälliges EEG zu haben, bei einem Patienten mit positiven Antikörpern wurde kein EEG geschrieben. Die restlichen 15 Patienten wiesen in 8 Fällen ein pathologisches EEG ohne Antikörper auf, in 7 Fällen waren weder Antikörper noch ein auffälliges EEG nachweisbar.

### 3.5 Mini-Mental State Examination (MMSE)

Für die Patienten mit Demenzerkrankungen und leichten kognitiven Störungen stellten wir die Werte des Mini-Mental Status Tests zusammen (Tabelle 59).

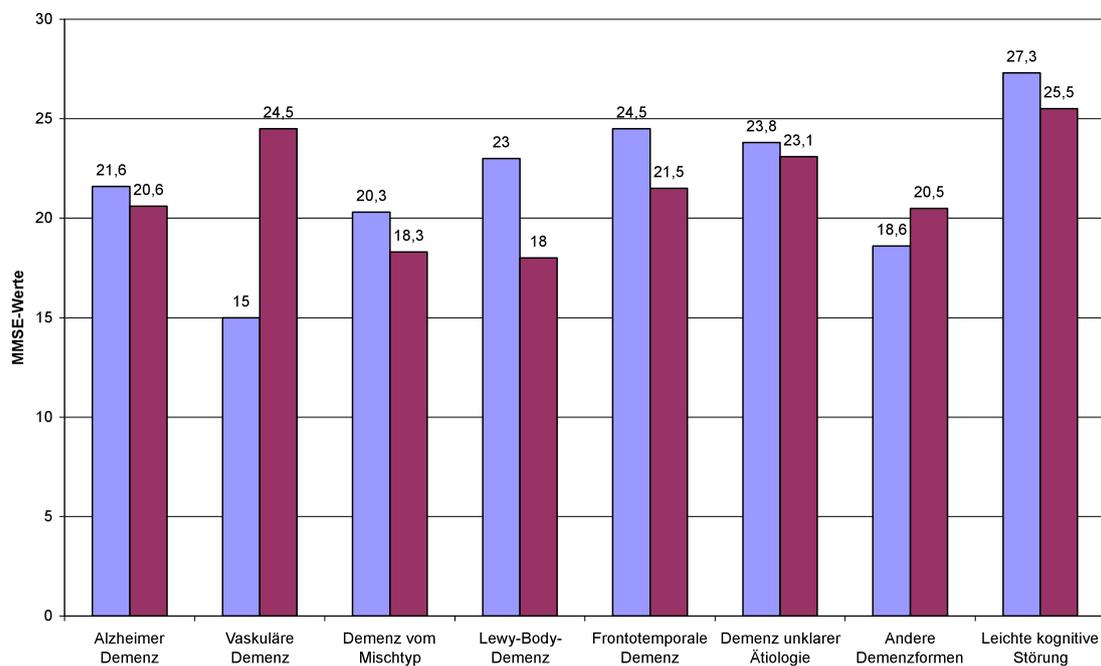
Diagnose	Mittelwert	Standard-abweichung
Alzheimer Demenz	21,2	4,8
Vaskuläre Demenz	21,3	5,5
Demenz vom Mischtyp	19,3	4,2
Lewy-Body-Demenz	21,3	3,5
Frontotemporale Demenz	23	3,4
Demenz unklarer Ätiologie	23,5	2,4
Andere Demenzformen	19,4	5,7
Leichte kognitive Störung	26,4	3,2

**Tabelle 59: Mini-Mental State Examination bei Demenzerkrankungen und leichten kognitiven Störungen**

Im nächsten Schritt stellten wir die MMSE Werte bei positivem und negativem Antikörper-Befund in den einzelnen Diagnosegruppen gegenüber (Tabelle 60 und Abbildung 10).

	<u>Antikörper positiv</u>		<u>Antikörper negativ</u>	
	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung
Alzheimer Demenz	21,6	4,3	20,6	5,4
Vaskuläre Demenz	15	-	24,5	0,7
Demenz vom Mischtyp	20,3	2,9	18,3	5,5
Lewy-Body-Demenz	23	2,8	18	-
Frontotemporale Demenz	24,5	4,9	21,5	0,7
Demenz unklarer Ätiologie	23,8	2,6	23,1	2,0
Andere Demenzformen	18,6	6,5	20,5	5,3
Leichte kognitive Störung	27,3	3,0	25,5	3,2

**Tabelle 60: Gegenüberstellung der MMSE Mittelwerte und Standardabweichungen bei Patienten mit positivem und negativem Antikörper-Befund**



**Abbildung 10: Gegenüberstellung der Mittelwerte der MMSE bei positivem (blau) und negativem (rot) Antikörper-Befund**

Auch für die einzelnen Antikörper-Befunde, stellten wir die Mittelwerte und Standardabweichungen der MMSE zusammen (Tabelle 61).

Diagnose	ANA		SD		SSE		aPL		ZNS	
	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S	MW	S
Alzheimer Demenz	21,8	3	22,4	3,2	21,2	5,7	24	2,8	23	-
Vaskuläre Demenz	15	-	15	-	-	-	15	-	-	-
Demenz vom Mischtyp	-	-	20	3,5	19,5	2,1	-	-	-	-
Lewy-Body-Demenz	-	-	23	2,8	21	-	-	-	-	-
Frontotemporale Demenz	21	-	28	-	-	-	-	-	-	-
Demenz unklarer Ätiologie	24	1,9	24,7	1,5	23,3	3,1	26	-	-	-
Andere Demenzformen	-	-	19,8	6,9	20,5	9,2	-	-	-	-
Leichte kognitive Störung	27,5	1,3	28,3	1,6	26,3	3,6	29	-	-	-

**Tabelle 61: MMSE bei einzelnen Antikörpern**

Die MMSE Werte für die Patienten mit positivem bzw. negativem CRP zeigt Tabelle 62.

**Positives CRP**

**negatives CRP**

	Mittelwert	Standard-abweichung
Alzheimer Demenz	18,3	6,7
Vaskuläre Demenz		-
Demenz vom Mischtyp	15,5	7,8
Lewy-Body-Demenz	19,5	2,1
Frontotemporale Demenz		-
Demenz unklarer Ätiologie	22,6	2,1
Andere Demenzformen	13,7	2,5
Leichte kognitive Störung	25,2	3,4

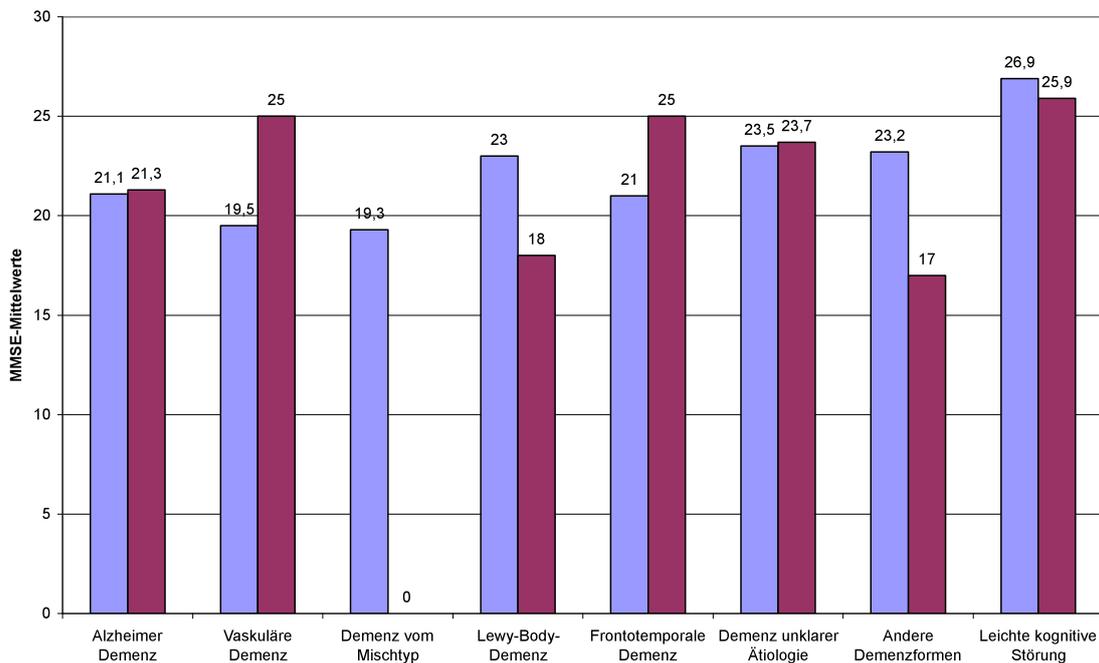
	Mittelwert	Standard-abweichung
Alzheimer Demenz	21,8	4,1
Vaskuläre Demenz	24,5	5,5
Demenz vom Mischtyp	20,5	2,3
Lewy-Body-Demenz	25,0	-
Frontotemporale Demenz	23,0	3,4
Demenz unklarer Ätiologie	24,4	2,5
Andere Demenzformen	22,3	4,4
Leichte kognitive Störung	26,9	3,0

**Tabelle 62: Gegenüberstellung der MMSE Werte bei Patienten mit positivem und negativem CRP**

Auch die Werte der MMSE bei pathologischem und nicht-pathologischem EEG wurden von uns zusammengestellt (Tabelle 63, Abbildung 11).

<u>Pathologisches EEG</u>			<u>nicht-pathologisches EEG</u>	
	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung
Alzheimer Demenz	21,1	5,2	21,3	3,9
Vaskuläre Demenz	19,5	6,4	25	-
Demenz vom Mischtyp	19,3	4,2	-	-
Lewy-Body-Demenz	23	2,8	18	-
Frontotemporale Demenz	21	-	25	4,2
Demenz unklarer Ätiologie	23,5	2,6	23,7	2
Andere Demenzformen	23,2	4,3	17	1,4
Leichte kognitive Störung	26,9	2,6	25,9	3,6

**Tabelle 63: Gegenüberstellung der MMSE Mittelwerte und Standardabweichung bei pathologische und nicht pathologischem EEG**



**Abbildung 11: Gegenüberstellung der MMSE Mittelwerte pathologisches (blau) und nicht pathologisches (rot) EEG**

Auch für die einzelnen EEG-Veränderungen erhoben wir die MMSE-Werte (Tabelle 64).

EEG-Befunde	Vermehrte Unregelmäßigkeiten		leichte AV		mittelschwere AV		Herdbefund		Epilepsie-typische Potentiale	
	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW
Alzheimer Demenz	21,9	2,8	22,1	4	4	-	21,6	4	26	-
Vaskuläre Demenz	19,5	6,4	-	-	-	-	-	-	-	-
Demenz vom Mischtyp	18	-	19	6,2	-	-	21	-	-	-
Lewy-Body-Demenz	25	-	-	-	-	-	21	-	-	-
Fronto-temporale Demenz	-	-	21	-	-	-	-	-	-	-
Demenz unklarer Ätiologie	24	2,8	22,8	3	23	-	24,5	1,7	-	-
Andere Demenzformen	21,7	4,7	-	-	-	-	28	-	23	-
Leichte kognitive Störung	26,8	2,6	28,5	0,7	-	-	26	3,2	29	-

**Tabelle 64: MMSE bei EEG-Veränderungen**

## **4 Diskussion**

Die vorliegende Arbeit untersucht die Frage, ob sich bestimmte Autoantikörper und EEG-Befunde und deren Kombination bei Patienten mit dementiellen und depressiven Erkrankungen gehäuft nachweisen lassen. Zusätzlich wird untersucht, ob auch erhöhte Entzündungsmarker bei diesen Erkrankungen vermehrt nachweisbar sind. Die erhobenen Daten werden mit denen aus der Literatur verglichen und kritisch gewertet.

### **4.1 Autoantikörper-Befunde**

Von den untersuchten Patienten unseres Gesamtkollektives hatten über die Hälfte (57,1%) einen positiven Autoantikörper-Befund, der z. T. auch aus Kombinationen mehrerer Antikörper (15,7%) bestand. Für uns stellte sich nun die Frage, welche Antikörper dabei die häufigsten waren und ob sich Zusammenhänge zur Pathogenese oder zum Verlauf der Erkrankung herleiten lassen.

Autoantikörper kommen jedoch nicht nur im Rahmen von Autoimmunerkrankungen vor. Auch in der Normalbevölkerung sind sie bei gesunden Erwachsenen nachweisbar, ohne dass eine Erkrankung vorliegt. Beispielsweise sind Autoantikörper gegen Schilddrüsengewebe (TPO-AK und Tg-AK) in 4-25% der Normalbevölkerung zu finden (Leyhe et al 2009). Sie treten häufiger bei Frauen und älteren Patienten auf und es wird vermutet, dass sie, auch wenn noch keine Erkrankung vorliegt, das Risiko erhöhen, eine Schilddrüsen Fehlfunktion zu entwickeln (Hoogendoorn et al 2006). Auch Spencer et al (2007) beschreiben ein Vorkommen von Autoantikörpern gegen Schilddrüsengewebe (TPO-AK und Tg-AK) bei 12,5% der Studienpopulation der National Health and Nutrition Examination Survey III (16 088 Probanden). Es zeigte sich, dass das Vorhandensein von beiden Autoantikörpern sowie das alleinige Vorhandensein von TPO-AK das Risiko, sowohl eine latente (TPO- und Tg-AK odd ratio von 11,7; TPO-AK odd ratio 4,0), als auch eine manifeste Hypothyreose (TPO- und Tg-AK odd ratio von 23,5; TPO-AK 6,9) zu entwickeln, erhöhte. Das alleinige Auftreten von Tg-AK beeinflusste das Risiko nicht.

Roubey et al. (2010) beschreiben die Antiphospholipid- Antikörper als Risikofaktoren für bestimmte Autoimmunerkrankungen, wie zum Beispiel das Antiphospholipid- Syndrom. Sie weisen aber darauf hin, dass diese Antikörper nicht diagnostisch sind, und dass es irreführend sein kann, sie als solche zu verwenden. Sie sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden, denn Antiphospholipid-Antikörper kommen auch vor, ohne dass eine Autoimmunerkrankung manifest wird. Die Prävalenzen von Antiphospholipid Autoantikörper bei Autoimmunerkrankungen sind zum Teil sehr hoch. So treten z.B. in 17-61 % der Fälle von systemischem Lupus erythematodes aPL auf. Auch bei anderen Erkrankungen vor allem des rheumatischen Formenkreise werden aPL regelmäßig gefunden (Sjögren Syndrom 11-44%, Vaskulitiden 50%, rheumatoide Arthritis 8-49%, juvenile chronische Arthritis 53%) (Hughes et al 1983, Myiakis et al. 2006)

Auch antinukleäre Autoantikörper (ANA) können häufig bei gesunden Erwachsenen gefunden werden. Marin et al (2009) untersuchten 304 gesunde Probanden mittels Immunfluoreszenz auf ANA. In 54,3% der Proben konnte Fluoreszenz und somit ANA detektiert werden. Auch sie wiesen nach diesem Ergebnis darauf hin, dass ANA alleine nicht zur Diagnosestellung geeignet sind und nur im Kontext mit Symptomen und anderen klinischen Tests interpretiert werden dürfen.

Auch bei anderen Autoimmunerkrankungen findet man die von uns untersuchten Autoantikörper regelmäßig, und sie sind somit nicht spezifisch für nur eine Erkrankung. Sie weisen vielmehr auf eine Beteiligung des Immunsystems an verschiedenen Erkrankungen hin. So sind die Antiphospholipid Antikörper beim sogenannten Antiphospholipid- Syndrom, welches gekennzeichnet ist durch thrombembolische Ereignisse, Thrombozytopenie und habituelle Aborte, regelhaft nachweisbar. Auch ANA sind bei zahlreichen Autoimmunerkrankungen vor allem aus dem rheumatoiden Formenkreis z.B. bei rheumatoider Arthritis, Sjögren Syndrom und dem systemischen Lupus erythematodes (Marin et al 2009) nachweisbar.

#### **4.1.1 Demenzerkrankungen**

##### Antinukleäre Antikörper (ANA)

In verschiedenen Studien wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von ANA bei dementiellen Erkrankungen untersucht. Auch unsere Patienten mit Demenzerkrankungen zeigten in 18,5 % der Fälle (25 von 135) einen positiven Antikörperbefund für ANA. Lopez et al. (1992) fanden ANA bei Demenzpatienten, die außerdem noch an einer anderen vaskulären Erkrankung litten und auch Richartz et al. (2004) konnten zwar ANA bei Demenzerkrankungen nachweisen, jedoch fanden sie diese auch bei gesunden Älteren. Schott et al. (1996) gelang es, in ihrer Studie eine leichte Erhöhung antinukleärer Autoantikörper bei Demenzpatienten gegenüber Kontrollpatienten nachzuweisen. Bei ihnen zeigten 13% der untersuchten Patienten mit Alzheimer Demenz erhöhte ANA. Sie werteten das Auftreten der Autoantikörper als weitere Bestätigung dafür, dass gerade bei Alzheimer Demenz möglicherweise ein autoimmuner Prozess einen Einfluss nehmen könnte. In unserem Kollektiv zeigte sich bei Demenzerkrankungen in insgesamt 18,5 % der untersuchten Patienten ein auffälliger ANA-Befund, bei den Alzheimer Patienten waren es sogar 20,3%. Da ANA jedoch ziemlich unspezifische Antikörper darstellen, und auch regelmäßig in z.T. hohen Titern bei gesunden Probanden vorkommen, wie sich ja in der zuvor beschriebenen Studie von Marin et al. (2009) zeigte, ist es fraglich, ob sie ein Diagnosekriterium für diese Erkrankungen darstellen können. Vielmehr scheinen noch weitere Untersuchungen notwendig zu sein, um einen klinischen Nutzen der Bestimmung von ANA für Diagnose und Therapie festlegen zu können.

##### Schilddrüsenautoantikörper

Bei den von uns untersuchten Patienten mit Demenzerkrankungen fiel auf, dass bei 28,9% der Patienten (39 von 135) SD-Autoantikörper nachgewiesen werden konnten. Bei Patienten mit Alzheimer Demenz waren positive SD-Antikörper der am häufigsten auftretende Autoantikörper-Befund. Hier zeigten sich bei 22 der 74 Patientin (29,7%) SD-Antikörper. Auch in den anderen Demenzuntergruppen unseres Kollektivs traten regelhaft SD-Autoantikörper auf. In mehreren Studien

wurde bereits ein Zusammenhang von erhöhten SD-Antikörpern und dem Auftreten von dementiellen Erkrankungen beschrieben. Kalmijn et al. (2000) wiesen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von SD-AK und dem Auftreten von Alzheimer Demenz nach. Sie untersuchten Patienten in einer Unterstudie der Rotterdam Studie, einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie. Es zeigte sich, dass von den Probanden, die primär nicht an einer Demenzerkrankung gelitten hatten, nach 2,1 Jahren 25 eine Demenz entwickelt hatten, davon 19 eine Alzheimer Demenz. Kalmijn et al. zeigten, dass das Risiko, eine Demenz zu entwickeln sich bei Personen mit erniedrigtem TSH fast verdreifacht. Wenn zusätzlich auch noch SD-Autoantikörper nachzuweisen waren, stieg das Risiko auf das 20-fache bzw. 10-fache für Alzheimer Demenz an. Auch Döbert et al. (2003) untersuchten Patienten mit verschiedenen Demenzerkrankungen auf subklinischen Hyperthyreoidismus und erhöhte SD-Autoantikörper. Lediglich Patienten mit Alzheimer und vaskulärer Demenz zeigten erniedrigte TSH Werte. 16% der Patienten mit Demenzerkrankungen zeigten positive SD-Autoantikörper. Verglichen mit der Kontrollgruppe war das Auftreten von SD-Autoantikörper dreimal höher bei Patienten mit Demenzerkrankungen. In unserem Kollektiv konnten sogar bei 28,9% der Patienten mit Demenzerkrankungen SD-Autoantikörper nachgewiesen werden. Bei Patienten mit Alzheimer Demenz waren es sogar 29,7%. Dies unterstreicht die bisherigen Erkenntnisse, dass SD-Autoantikörper bei dementiellen Erkrankungen eine Rolle spielen können. In welchem Maß die Entstehung oder der Verlauf der Demenz durch diese Autoantikörper beeinflusst wird, bedarf weiterer Untersuchungen. In mehreren dieser Studien zeigte sich außerdem, dass schon allein Veränderungen des TSH-Wertes im Zusammenhang mit dem Auftreten dementieller Erkrankungen stehen könnten [Kalmijn et al. (2000), Van Osch et al. (2004), Döbert et al. (2003)].

#### Antiphospholipid-Antikörper und ZNS-Antikörper

Auffallend an unserem Kollektiv ist das geringe Vorkommen ZNS-assoziierter Antikörper, wie Antikörper gegen ZNS-Gewebe und Antiphospholipid-Antikörper. Lediglich vier Patienten wiesen Antiphospholipid- Antikörper auf und

nur ein Demenzpatient hatte Antikörper gegen ZNS-Gewebe. Gerade diese Antikörper hätte man jedoch bei einer Demenzerkrankung erwarten können. Sanna et al. (2003) beschreiben das Vorkommen von Multiinfarkt Demenz im Rahmen des Antiphospholipid- Syndroms, bei dem Autoantikörper gegen Phospholipide nachweisbar sind. Auch Juby et al. (1998) konnten ein Auftreten von Antiphospholipid- Antikörpern bei Patienten mit Multiinfarkt- Demenz nachweisen, dies gelang jedoch nicht für die Alzheimer Demenz. Schott et al. (1996) konnten bei 13% der Demenzpatienten erhöhte Werte für Antiphospholipid- Autoantikörper nachweisen, jedoch auch in der Kontrollgruppe hatten 14% der Probanden einen positiven Befund. In unserem Kollektiv zeigten nur vier (3,0%) der Demenzpatienten positive Antiphospholipid- Antikörper. Einer dieser Patienten litt unter vaskulärer Demenz, zwei davon jedoch an Alzheimer Demenz. Insgesamt scheint es also, dass diese Antikörper vor allem bei vaskulären Demenzerkrankungen eine Rolle spielen und daher Ausdruck der vaskulären Beeinträchtigung darstellen könnten, dies konnten wir in unserem Kollektiv, wohl auch aufgrund der geringen Fallzahl vaskulärer Demenzen nicht zeigen.

Antikörper gegen ZNS-Gewebe wurden in unserem Kollektiv nur bei einem Patienten mit Alzheimer Demenz nachgewiesen. Schott et al. (1996) fand jedoch bei Patienten mit Alzheimer Demenz eine deutliche Erhöhung von ZNS- Antikörpern. Er zeigte bei 18% seiner Probanden einen auffälligen ZNS- Autoantikörper Befund verglichen mit einer Kontrollgruppe.

### SSE

Schott et al. (1996) untersuchten 22 Patienten mit verschiedenen Demenzerkrankungen auf auffällige Autoantikörper Befunde. Auch die SSE wurden untersucht. Es zeigte sich jedoch für die SSE-Autoantikörper kein Unterschied zu den Kontrollprobanden. Zwar konnten in 9% Antikörper gegen Sarkolemm nachgewiesen werden, diese traten aber in der Kontrollgruppe ebenfalls zu 8% auf. In unserer Arbeit finden sich in 27,4% der Fälle (37 von 135) Antikörper gegen SSE. Dies ist bezogen auf die in der Literatur beschriebenen Werte relativ hoch. Sie könnten Ausdruck eines infektiösen oder

parainfektösen Geschehens im Rahmen der Demenzerkrankung sein, könnten auch eventuell eine sekundäre autoimmune Reaktion induzieren. Dafür spräche auch, dass Antikörper gegen SSE in unserem Kollektiv häufig in Kombination mit anderen Autoantikörpern, wie SD-AK und ANA gefunden wurden.

#### **4.1.2 Leichte kognitive Störungen**

Das Vorkommen von Autoantikörpern bei leichten kognitiven Störungen ist in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. Bei uns zeigten 51,3% der Patienten (20 von 34) einen erhöhten Antikörper-Befund. Dies waren vor allem SSE (28,2%), aber auch ANA (12,8%) und SD-Antikörper (17,9%) konnten nachgewiesen werden.

Da die leichte kognitive Störung als Vorstufe der Demenzerkrankung gilt, sollte untersucht werden, ob anhand des Vorkommens der Antikörper eine Vorhersage für den weiteren Verlauf der Erkrankung möglich sein könnte.

#### **4.1.3 Depressive Erkrankungen**

In unserem Kollektiv hatten 50% der Patienten mit einer depressiven Erkrankung einen auffälligen Autoantikörper Befund. Es kamen sowohl Antikörper gegen SD (25%), als auch ANA (5%) und Antikörper gegen SSE (30%) vor.

#### Antinukleäre Antikörper (ANA)

Es wird beschrieben, dass antinukleäre Antikörper bei Patienten mit depressiven Erkrankungen häufiger vorkommen als bei Kontrollpatienten (Maes et al. 1991). Laske et al. (2008) fanden bei Patienten mit unipolarer major Depression in 8% der Patienten positive ANA. Dies war verglichen mit der Kontrollgruppe ein signifikant höheres Ergebnis. Die Autoren werteten dies als Zeichen dafür, dass bei dieser Erkrankung eine Beteiligung immunologischer Vorgänge vorliegen könnte. In unserem Kollektiv konnten ANA jedoch nur bei einem Patienten mit depressiven Erkrankungen nachgewiesen werden. Dies war wie bei Laske et al. ein Patient mit schweren depressiven Episoden.

### Schilddrüsenautoantikörper

Die Bedeutung von Schilddrüsenautoantikörper bei depressiven Erkrankungen wird seit einiger Zeit diskutiert. Auch bei den von uns untersuchten Patienten mit Depressionen kamen Schilddrüsenantikörper vor. Bei 25% (5 von 20) mit depressiven Erkrankungen kamen SD-AK vor. Vor allem Patienten mit schweren depressiven Erkrankungen zeigten in unserem Kollektiv einen positiven SD-AK-Befund. Dadurch werden andere Studien bestätigt, die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen depressiven Erkrankungen und einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung herstellen. Gold et al. (1982) wiesen bei 60% ihrer Probanden, die an einer Depression und einer koinzidenten Schilddrüsenfunktionsstörung litten, einen positiven SD-AK-Befund nach. Die Studienpopulation war allerdings sehr klein. Auch Carta et al. (2004) wiesen den Zusammenhang zwischen SD-AK und dem Auftreten depressiver Erkrankungen nach. Leyhe et al. (2009) untersuchten 96 ältere Patienten mit schwerer Depression. Sie stellten hierbei die Hypothese auf, dass Patienten, die zusätzlich noch Schilddrüsen Autoantikörper (TPO- AK und Tg-AK) aufwiesen, unter schwereren Ausprägungen der Erkrankung litten. Sie verglichen dabei Patienten mit und ohne auffälligen Autoantikörper-Befund. Es gelang ihnen nachzuweisen, dass die Patienten mit auffälligen Autoantikörper-Befunden (19,8% des Kollektives) signifikant häufiger unter schweren depressiven Episoden litten, als die Patienten, die keine Autoantikörper aufwiesen (63,2% vs. 28,6%). Dieses Phänomen könnte ein Zeichen für ein beeinträchtigtes Immunsystem bei älteren depressiven Patienten darstellen. Leyhe et al. Vermuteten auch, dass die Autoantikörper Zeichen einer Immunerkrankung sein könnten, die das ZNS beeinflusst oder eine pathologische Komponente für sich sein könnten (Chong et al. 2003, Blanchin et al. 2007). Auch in unserem Kollektiv wiesen hauptsächlich die Patienten, die unter schweren depressiven Störungen litten, positive Autoantikörper auf. Bei vier von 13 Patienten (30,8%) mit schweren depressiven Erkrankungen konnten Autoantikörper gegen Schilddrüsengewebe nachgewiesen werden. Bei Patienten mit leichten depressiven Störungen wies nur ein Patient von sieben (14,3%) diese Autoantikörper auf. Generell lässt sich sagen, dass Patienten mit

schweren depressiven Erkrankungen (61,5%) in unserem Kollektiv häufiger Autoantikörper aufwiesen, als die mit leichten depressiven Störungen (28,7%). Dies gilt auch für die SD-Antikörper im Einzelnen. Hier traten bei leichten depressiven Erkrankungen lediglich bei einem Patienten SD-Antikörper auf, während es bei schweren depressiven Erkrankungen insgesamt bei 4 Patienten positive SD-AK gab. Daher stellt sich auch für uns die Frage, ob anhand des Auftretens von SD-AK eine Voraussage über den Verlauf depressiver Erkrankungen gemacht werden kann, und ob man voraussetzen kann, dass depressive Patienten mit zusätzlich positiven SD-Autoantikörper-Befunden generell schwerere depressive Episoden erleiden, als solche, bei denen keine Autoantikörper gegen Schilddrüsengewebe nachweisbar sind. Anhand unseres Kollektivs können wir vor allem die Hypothese von Leyhe et al. (2009) bestätigen, indem wir ebenfalls zeigen, dass es möglicherweise einen Zusammenhang zwischen Schweregrad von depressiven Erkrankungen und dem gleichzeitigen Auftreten von Schilddrüsen Autoantikörpern gibt. Diese Ergebnisse sollten weiter verfolgt werden, lassen sie doch möglicherweise eine frühzeitige Prognose für die Schwere des Verlaufs einer depressiven Erkrankung zu.

Außerdem sollte die Überlegung miteinbezogen werden, dass v.a. auch eine koinzident vorkommende Hypothyreose, wie sie beispielsweise im Rahmen einer Hashimoto-Thyreoiditis auftritt für eine depressive Erkrankung verantwortlich sein könnte (Lazarus et al 1997; Weetman et al. 1997). In unserem Kollektiv wies lediglich ein Patient mit einer schweren depressiven Störung eine koinzidente latente Hypothyreose bei ebenfalls positiven SD-Antikörpern auf.

### SSE

Nach den SD-AK, kamen Antikörper gegen SSE in unserem Kollektiv von Patienten mit depressiven Erkrankungen am zweithäufigsten vor (30%). Unterteilt nach Schweregruppen zeigt sich bei den Patienten mit schweren depressiven Störungen sogar ein noch höherer Prozentsatz an positiven SSE-AK. Hier konnten in 38,5% der Fälle (5 von 13 Patienten) Antikörper gegen SSE

nachgewiesen werden, während bei den leichten depressiven Erkrankungen nur bei einem von sieben Patienten (14,3%) SSE nachweisbar waren.

#### Antiphospholipid-Antikörper

Obwohl in der Literatur auch ein Zusammenhang zwischen depressiven Erkrankungen und aPL-Antikörper beschrieben ist (Schwartz et al. (1998), Sanna et al. 2003) und Maes et al (1993) sogar signifikant höhere Antiphospholipid-Antikörper-Titer bei Probanden mit depressiven Erkrankungen fanden, konnte dies in unserem Kollektiv nicht nachvollzogen werden. Bei unseren 20 Patienten zeigte sich kein positiver Antikörper-Befund für aPL-Antikörper.

## **4.2 Entzündungszeichen**

Entzündungszeichen, wie das C-reaktive Protein (CPR) spielen nicht nur bei Erkrankungen eine Rolle, bei denen das Immunsystem aktiviert wird. Sie kommen auch bei gesunden Menschen ohne Krankheitswert vor. So variiert der CRP-Wert bei offenbar gesunden Menschen zwischen 0,1 mg/l und 10 mg/l (Heikkilä et al 2007). Außerdem zeigt das Blutbild von Rauchern regelmäßig eine Leukozytose durch eine erhöhte Viskosität des Blutes (Read et al 1984). Entzündungszeichen sind kennzeichnend für zahlreiche Erkrankungen aus dem infektiösen Bereich (v.a. bakterielle Erkrankungen), aber auch bei autoimmunen Erkrankungen (rheumatoide Arthritis) und Krebserkrankungen (Heikkilä et al 2007), sowie kardiovaskulären Erkrankungen (Ridker et al 2000, Kyaw et al 2010) sind erhöhte Entzündungszeichen zu finden.

### **4.2.1 Demenzerkrankungen und kognitive Störungen**

In der Literatur finden sich Hinweise, dass gerade bei Demenzerkrankungen die Entzündungsmarker und vor allem das CRP eine Rolle bei der Entstehung bzw. dem Verlauf der Erkrankung zu spielen scheinen (Kuo et al. (2005); Komulainen et al. (2007); Schram et al. (2007)). Daher untersuchten wir auch in unserem Kollektiv, ob sich ein Zusammenhang zwischen dementiellen Erkrankungen und

erhöhten Entzündungsmarkern nachweisen lässt. Bei 22,2% unserer Patientin mit Demenzerkrankungen und bei 28,2 % der Patienten mit leichten kognitiven Störungen konnten wir eine CRP-Erhöhung nachweisen. Eine Leukozytose als weiterer Marker für einen entzündlichen Prozess konnte lediglich in 8,1% (Demenzerkrankungen) bzw. 2,6 % (leichte kognitive Erkrankungen) nachgewiesen werden. Die Erhöhung der Entzündungswerte bei Demenzerkrankungen und kognitiven Störungen scheint direkt assoziiert zu sein mit schlechterer Gedächtnisleistung (Schram et al. 2007). Schmidt et al. (2002) fanden heraus, dass erhöhte CRP-Werte in der Lebensmitte das Risiko, eine Alzheimer Demenz zu entwickeln, erhöht, genauso wie die Entstehung einer vaskulären Demenz. Eine ähnliche Beobachtung machten auch Gupta et al. (2004). Sie fanden erhöhte CRP-Werte bei Alzheimer Demenz und vaskulärer Demenz. Dies könnte ein weiterer Hinweis darauf sein, dass auch eine entzündliche Komponente bei der Entstehung von kognitiven Defiziten eine Rolle spielt. Betrachtet man die Demenzunterformen unseres Kollektivs, so findet sich bei allen Unterformen außer der frontotemporalen Demenz bei einem gewissen Prozentsatz eine CRP-Erhöhung. Bei der Lewy-Body-Demenz hatten bei den von uns untersuchten Patientin sogar 66,7% eine CRP-Erhöhung (n=3). So bestätigen unsere Patienten die Beschreibung von CRP-Erhönungen und eine Beeinflussung der Entwicklung und möglicherweise auch des Verlaufs von Demenzerkrankungen zumindest bei einer Untergruppe von Patienten mit Demenzerkrankungen.

#### **4.2.2 Depressive Erkrankungen**

Auch bei depressiven Erkrankungen sind Erhöhungen der Entzündungswerte nachgewiesen worden (Ford et al. (2004); Danner et al (2003); Huang et al. (2007)). Ford et al (2004) beschreiben, dass bei Männern, die kürzlich (innerhalb des vorangegangenen Jahres) eine Episoden einer schweren depressiven Erkrankungen erlitten hatten oder unter rezidivierenden depressiven Episoden litten, die CRP-Werte deutlich höher waren, als bei Männern, die nicht an Depression erkrankt waren. Auch Danner et al. (2003) zeigten, dass Männer, die kürzlich eine depressive Episode erlitten hatten

deutlich erhöhte CRP-Werte aufwiesen. Verglichen mit nicht-depressiven Männern war die Wahrscheinlichkeit für erhöhtes CRP 2,77 mal höher. In unserem Kollektiv konnte eine Erhöhung des CRP-Wertes bei insgesamt 35% der Patienten mit depressiven Erkrankungen beobachtet werden. Dies waren ausschließlich Patienten mit schweren depressiven Erkrankungen. In dieser Gruppe zeigten 53,8% ein erhöhtes CRP. Dies scheint die in der Literatur beschriebene Beobachtungen zu bestätigen, dass ein Zusammenhang zwischen depressiven Erkrankungen und der Erhöhung des CRP-Wertes vorhanden ist. Dass in unserem Kollektiv nur die Patienten mit schweren depressiven Erkrankungen betroffen waren und die Patienten mit leichten oder mittelschweren Erkrankungsverläufen keine Auffälligkeiten zeigten scheint zu untermauern, dass eine Erhöhung von Entzündungsparametern, hier speziell das CRP, ein Ausdruck für die Schwere der Erkrankung darstellen könnte. Lässt sich dies bestätigen könnte dadurch auch unterstrichen werden, dass eine Reaktion des Immunsystems bei der schweren depressiven Erkrankung eine Rolle spielt, was sich ja auch durch das Vorhandensein verschiedener Autoantikörper vermuten lässt.

13 Patienten in unserem Kollektiv zeigten schwere depressive Störungen. Von diesen hatten sieben einen auffälligen CRP-Befund. Betrachtet man nun bei diesen sieben Patienten das immunpathologische Labor, so zeigt sich bei sechs dieser Patienten ein begleitender Autoantikörper-Befund. Die vorkommenden Autoantikörper sind jeweils viermal SD-Autoantikörper und viermal Autoantikörper gegen SSE. Ein Patient wies keinen pathologischen Autoantikörperbefund auf.

Bei den Patienten mit schweren depressiven Erkrankungen und negativem CRP-Befund (sechs Patienten) traten bei zwei Patienten pathologische Autoantikörper auf. Dies waren jeweils einmal SSE-Autoantikörper und ANA.

Diese Kombination aus erhöhtem CRP und auffälligen Autoantikörpern könnte ein weiterer Hinweis auf eine begleitende immunologisch-entzündliche Komponente bei depressiven Erkrankungen sein.

### **4.3 EEG-Befunde**

Über die Hälfte der Patienten unseres Gesamtkollektives (56,6%) zeigten einen auffälligen Befund im EEG. Die dabei am häufigsten vorkommenden Veränderungen waren vermehrte Unregelmäßigkeiten (25,8%) im Grundrhythmus und Allgemeinveränderungen (16,6% leichte; 2,9% mittelschwere). Es konnten aber auch Herdbefunde (9,6%) und epilepsietypische Potentiale (1,6%) abgeleitet werden. Im Folgenden stellen wir nun die EEG-Veränderungen bei den jeweiligen Erkrankungen dar.

#### **4.3.1 Demenzerkrankungen**

Patienten unseres Kollektivs, die an einer dementiellen Erkrankung litten, zeigten in 61,5% einen auffälligen EEG-Befund. Wie im Gesamtkollektiv konnten auch hier vor allem vermehrte Unregelmäßigkeiten (20,7%) und Allgemeinveränderungen (23,7% leichte; 2,9% mittelschwere) nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch in dieser Gruppe von Erkrankungen in 11,9% der Fälle ein Herdbefund, sowie in 1,6% epilepsietypische Potentiale. Auch in der Literatur sind EEG-Veränderungen, wie Verlangsamung des Grundrhythmus beschrieben (Jeong et al. (2004); Kwak et al. (2006)). So zeigten Hughes et al. 1989 und Kowalski et al. 2001, dass es bei der Alzheimer Erkrankung zu einer Verlangsamung des Grundrhythmus kommt. Sie zeigten einen Anstieg der Theta- und Delta-Aktivität, auf Kosten der „normalen“ Alpha- und Beta-Aktivität. Außerdem gelang es ihnen, eine Korrelation zum Schweregrad der Erkrankung herzustellen. Jeong et al. 2004 stellten heraus, dass diese Veränderungen eine direkte Reflexion der anatomischen und funktionellen Defizite des zerebralen Kortex seien. Auch in unserem Kollektiv scheinen sich diese Beobachtungen wiederzuspiegeln. So beobachteten wir ebenfalls das Auftreten vermehrter Unregelmäßigkeiten im Grundrhythmus und das Auftreten von Allgemeinveränderungen unterschiedlichen Schweregrades. Wenn man sich nun die verschiedenen Untergruppen der Demenzerkrankungen unseres Kollektivs betrachtet, sieht man bei jeder Untergruppe, dass die Mehrzahl der Patienten einen auffälligen EEG-Befund haben. Die dabei am häufigsten

auftretenden Veränderungen sind erneut vermehrte Unregelmäßigkeiten, sowie Allgemeinveränderungen. In einigen Studien wurde versucht, anhand des EEG die Alzheimer Demenz von der vaskulären Demenz zu unterscheiden. Giannitrapani et al 1991, Rosen et al 1993 und Sloan und Fenton 1993 fanden eine höhere Inzidenz an fokalen Veränderungen sowie einen höheren Gehalt an okzipitaler Alpha-Aktivität bei vaskulärer Demenz. In unserem Kollektiv konnte dies nicht repliziert werden. Von unseren Patienten, die an vaskulärer Demenz erkrankt waren, zeigte keiner eine fokale Veränderung, es waren hier ebenfalls vor allem vermehrte Unregelmäßigkeiten, sowie Allgemeinveränderungen zu beobachten. Dies kann aber auch an der sehr kleinen Fallzahl von lediglich fünf Patienten mit vaskulärer Demenz gelegen haben.

#### **4.3.2 Leichte kognitive Störung**

Vor allem bei Patienten mit leichter kognitiver Störung, die eine Vorstufe einer Demenzerkrankung darstellen kann, ist es interessant, diagnostische Möglichkeiten aufzudecken, um diese Störung frühzeitig zu erkennen und einzuschätzen. Unsere Patienten zeigten in 46,2% einen auffälligen EEG-Befund. Dies waren v.a. vermehrte Unregelmäßigkeiten. Die Allgemeinveränderungen, die bei Demenzerkrankungen häufig auftraten, scheinen in unserem Kollektiv in dieser Gruppe eine untergeordnete Rolle zu spielen (5,1%). Es ist bei den Patienten unseres Kollektivs in dieser Gruppe jedoch ein vermehrtes Auftreten von Herdbefunden (10,3%) zu beobachten. Vor allem vermehrte Unregelmäßigkeiten und Aktivitätsveränderungen scheinen ein Hinweis auf ein kognitives Defizit darzustellen [Adler et al. (1999); König et al. (2005)]. Diese Veränderungen könnten vor allem für die Progressionsvorhersage einer MCI zu einer Alzheimer Demenz von Bedeutung sein. So wiesen Jelic et al. (2000) bei Patienten, die aus einer MCI eine Alzheimer Demenz entwickelten, charakteristische Veränderungen vor allem bezüglich der Theta- und Beta Aktivität im EEG nach, verglichen zu den Patienten, die keine Demenz entwickelten. So zeigte sich bei Patienten, bei denen es im Verlauf der Erkrankung zu einer Progression zur Alzheimer

Demenz kam, eine signifikant erhöhte Theta-Aktivität bei niedriger Beta-Aktivität. 85% der MCI konnte anhand dieser Auffälligkeiten richtig klassifiziert werden. Dies konnte von Rossini et al. (2006) ebenfalls bestätigt werden. Auch ihnen gelang es anhand der EEG-Veränderungen, Aussagen zur Konversion zu einer Alzheimer Demenz zu machen. Da in unserem Kollektiv die häufigsten EEG-Veränderungen, die auftraten, vermehrte Unregelmäßigkeiten waren, scheinen diese bei leichten kognitiven Störungen möglicherweise gehäuft aufzutreten, und es kann anhand ihrer möglicherweise eine Vorhersage zur weiteren Progression der Erkrankung gemacht werden. Dies bedarf weiterer Untersuchungen.

#### **4.3.3 Depressive Erkrankungen**

Da das EEG ein Abbild der momentanen Funktion des Gehirns ist, bildet es auch Emotionen ab. Daher kann es auch bei depressiven Erkrankungen zur Diagnose verwendet werden. Bei Patienten mit depressiven Erkrankungen zeigten die von uns untersuchten Patienten vor allem bei schweren depressiven Störungen auffällig EEG-Befunde. Hier zeigten sich bei 53,6% der Patienten Auffälligkeiten im EEG. Dies waren wiederum vermehrte Unregelmäßigkeiten (38,5%). Diese konnten auch schon als einzige Veränderung bei leichten bis mittelschweren depressiven Erkrankungen gefunden werden. In der Literatur zeigt sich, dass EEG-Veränderungen bei depressiven Erkrankungen regelhaft gefunden werden. So scheint es bei depressiven Erkrankungen zu einem Anstieg der Delta-Aktivität zu kommen (Morgan et al 2005). Aber obwohl ein Zusammenhang zwischen Veränderungen im Grundrhythmus und der Entstehung von Angststörungen und Depression bei jungen Patienten (Smith et al 2005) zu bestehen scheint, scheinen diese aber weitgehend ein vorübergehender Marker der Erkrankung darzustellen, die später nicht mehr nachweisbar sind [Blackhart et al. (2005); Vuga et al. (2005)].

#### **4.4 Antikörper- und EEG-Befunde**

Sowohl EEG, als auch Autoantikörper scheinen bei psychiatrischen Erkrankungen wie Demenzerkrankungen und Depressionen eine Rolle zu spielen. Wir stellten uns nun die Frage, ob eine Kombination aus pathologischem EEG und auffälligen Autoantikörpern bei bestimmten Erkrankungen häufiger auftritt als die jeweils einzelnen Pathologien (d.h. nur pathologisches EEG oder nur positiver Autoantikörper-Befund) und ob dies typisch für eine bestimmte Erkrankung sein könnte. Über diesen Zusammenhang gibt es in der Literatur bisher keine Untersuchungen, daher konnten wir unsere Ergebnisse nicht mit bereits vorhandenen vergleichen.

In unserem Gesamtkollektiv fiel auf, dass zwar in 75 Fällen sowohl ein pathologischer Autoantikörper-Befund plus ein auffälliges EEG vorlagen, jedoch hatten 60 Patienten mit einem positiven Autoantikörper-Befund ein normales EEG. 61 Patienten hatten ein pathologisches EEG bei unauffälligem Antikörper-Befund und bei 38 Patienten wurden keinerlei Auffälligkeiten gefunden. Somit zeigte sich schon im Gesamtkollektiv, dass eine Kombination beider Pathologien keinerlei Häufung zeigte und die anderen Möglichkeiten nahezu gleich häufig waren.

Dies bestätigte sich auch bei den Demenzerkrankungen, bei denen ebenfalls die Kombination beider Pathologien keine größere Häufigkeit aufwies, als die anderen Auffälligkeiten. Ebenso verhielt es sich für die einzelnen Demenzunterformen, hier vor allem auch bei der Alzheimer Demenz und den leichten kognitiven Störungen. Betrachtete man die verschiedenen Autoantikörper einzeln, so fiel auf, dass Patienten, die Autoantikörper gegen ZNS-Gewebe bzw. Phospholipide aufwiesen - bis auf zwei Ausnahmen - auch ein pathologisches EEG hatten. Da wir jedoch nur sehr wenige Patienten mit diesen Autoantikörpern in unserem Kollektiv hatten kann leider keine signifikante Aussage darüber getroffen werden, ob bei positiven Autoantikörper-Befunden gegen ZNS-Gewebe oder Phospholipide regelmäßig auch EEG-Veränderungen auftreten. Unsere kleine Fallzahl lässt lediglich die Vermutung zu, dass dies der Fall sein könnte.

Bei den Patienten mit depressiven Erkrankungen zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie im Gesamtkollektiv und bei den Demenzerkrankungen. Es konnte auch hier keine auffällige Häufung aus pathologischem EEG und positivem Autoantikörper-Befund nachgewiesen werden. Es fiel jedoch auf, dass verglichen mit den leichten und mittelschweren depressiven Erkrankungen bei Patienten mit schweren depressiven Erkrankungen mehr Auffälligkeiten in EEG und Antikörperbefund vorlagen und auch die Kombination beider häufiger vorlag. Während bei leichten bis mittelschweren depressiven Störungen nur ein Patient diese Kombination aufwies, zeigten bei schweren depressiven Störungen 5 Patienten EEG-Veränderungen plus positive Autoantikörper.

Das häufigere Vorkommen dieser Kombination bei den schwereren Verläufen der depressiven Erkrankung lässt die Möglichkeit offen, dass das Auftreten von EEG-Veränderungen gepaart mit Autoantikörpern eventuell einen Schluss auf Verlauf und Schwere der Erkrankung zulassen könnte. Da wir hier aber auch nur wenige Patienten untersucht hatten bedarf dies weiterer Untersuchungen.

Hierbei wäre sicher interessant zu untersuchen, ob sich diese Parameter erst im Verlauf der Erkrankung ausbilden und ob es eine Progredienz in Titer oder EEG-Veränderung gibt.

Unsere Arbeit weist in jedem Fall nach, dass die Kombination aus EEG-Veränderungen und positivem Autoantikörper-Befund eine regelmäßig nachweisbare Auffälligkeit bei Patienten mit dementiellen und depressiven Erkrankungen darstellt.

Allerdings scheint es im Vergleich mit dem jeweils alleinigen Vorkommen der beiden Pathologien keine Häufung der Kombination beider zu geben. Daher ist es fraglich, ob die Kombination aus positivem Autoantikörper-Befund und pathologischem EEG eine Relevanz in Diagnose und Vorhersage von Verlauf und Schweregrad haben kann. Dies scheint nach unseren Ergebnissen eher unwahrscheinlich. Sicher ist jedoch, dass bei den von uns untersuchten Erkrankungen, sowohl die Hirnfunktion (pathologisches EEG) beeinträchtigt ist, als auch ein immunologischer Hintergrund (positive Autoantikörper) vorliegt und

dass in einer nicht geringen Zahl von Fällen auch eine Kombination beider Auffälligkeiten vorliegen kann.

#### **4.5 Mini-Mental State Examination (MMSE)**

Unsere Patienten mit Demenzerkrankungen durchliefen zur genaueren Einordnung ihrer kognitiven Funktion einen Mini-Mental State Test. Dieser lag bei allen Patienten bei einem Wert von 19,3 bis 26,4 Punkten bei maximal erreichbaren 30 Punkten. Hier zeigte sich bei den Patienten mit leichten kognitiven Störungen die noch am Besten erhaltene kognitive Funktion.

Untersuchte man nun die MMSE-Werte bezüglich positivem und negativem Autoantikörper-Befund, so zeigte sich im Durchschnitt kein Unterschied in der erreichten Punktzahl im MMSE. Zum Großteil wiesen sogar die Patienten mit positivem Autoantikörper-Befund die höhere Punktzahl auf. Lediglich bei der vaskulären Demenz und anderen Demenzformen konnten Patienten mit negativem Autoantikörper-Befund die besseren Ergebnisse erzielen.

Dies legt den Schluss nahe, dass positive Autoantikörper-Befunde möglicherweise keinen direkten Einfluss auf die Gedächtnisleistung haben und sich somit das Ergebnis des MMSE nicht verschlechtert.

Komulainen et al. (2007) untersuchten in einer Studie über 12 Jahre 97 Frauen zwischen 60 und 70 Jahren. Es wurde das CRP bestimmt und die kognitive Funktion mittels des MMSE eingeordnet. Außerdem durchliefen die Patientinnen verschiedene kognitive Leistungstests. Es zeigte sich, dass sich das Gedächtnis linear zum ansteigenden CRP verschlechterte. Eine Assoziation zu den Ergebnissen im MMSE konnte jedoch nicht gefunden werden. Schmidt et al. untersuchten 1050 Japaner und fanden heraus, dass Probanden mit erhöhtem CRP ein signifikant erhöhtes Risiko hatten an einer Demenz, Alzheimer Demenz und vaskuläre Demenz, zu erkranken. Bei leichten kognitiven Störungen zeigt sich bei unseren Patienten nur ein geringer Unterschied zwischen den Patienten mit positivem und negativem CRP-Wert, allerdings scheinen auch hier tendenziell die Patienten mit positivem CRP im Mittel die schlechteren Ergebnisse im MMSE zu haben. Entgegen der Vielzahl

an empirischen Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen CRP und kognitiven Funktionsstatus gefunden haben (z.B. Schram et al. 2007, Kuo et al. 2005, Komulainen et al. 2007, Schmidt et al. 2002, Guota et al. 2004), konnten in unserem Kollektiv keine Unterschiede im MMSE-Wert beim Vergleich von Patienten mit erhöhten CRP-Wert im Vergleich zu Patienten mit unauffälligem CRP gefunden werden.

Auch bezüglich pathologischem oder unauffälligem EEG zeigten sich insgesamt keine relevanten Unterschiede im MMSE. Für die einzelnen Diagnosen zeigte erneut die vaskuläre Demenz einen besser Punktzahl bei unauffälligem EEG, ebenso die Demenz vom Mischtyp. Bei den anderen Formen war der Unterschied entweder gering oder die Patienten mit auffälligem EEG hatten die besseren Punktzahlen erreicht. Dies widerspricht der Literatur, die zumindest für die Alzheimer Demenz bei erhöhtem Schweregrad der Erkrankung (schlechtere Werte im MMSE) vermehrte Veränderungen im EEG beschreibt (Hughes et al. 1989, Kowalski et al. 2001, Jeong et al. 2004, van Hiele et al 2007). Unserem Patienten- Kollektiv war jedoch kein wesentlicher Unterschied anhand der MMSE Ergebnisse bei pathologischem versus normalem EEG zu beobachten. Da bei unserem Kollektiv aber Angaben zur Krankheitsdauer nicht sicher zu erheben waren und die Unterteilung der Gruppen nur sehr grob vorgenommen wurde, ist dieser Befund zurückhaltend zu beurteilen.

Dies zeigt, dass das Vorhandensein von Autoantikörper sowie pathologische EEG nicht zwingend mit einer niedrigeren kognitiven Funktion einhergehen.

## **5 Zusammenfassung**

Demenzkrankungen, depressive Störungen und andere psychiatrische Erkrankungen stellen zunehmende Diagnosen in unserer Gesellschaft dar. Daher wird ihre exakte und schnelle Diagnose und die möglichst genaue Aussage über Verlauf und Schweregrad immer bedeutender. Es bedarf aus diesem Grund neben den etablierten Diagnosekriterien neuer Diagnoseparameter, welche die vorhandenen sinnvoll ergänzen und eine noch exaktere Diagnose bzw. eine Aussage über Prognose und Verlauf ermöglichen. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob Patienten mit Demenzkrankungen, depressiven Störungen oder anderen psychiatrischen Erkrankungen Veränderungen in EEG oder in einem durchgeführten immunpathologischen Labor aufweisen. Ferner wurden verschiedene Autoantikörper analysiert und ein EEG-Befund erhoben. Außerdem wurden die Entzündungszeichen bestimmt. Es zeigte sich, dass bei den Patienten mit diesen Erkrankungen regelhaft Auffälligkeiten sowohl im EEG, als auch im immunpathologischen Labor gefunden werden können. Diese Veränderungen kommen auch in der Allgemeinbevölkerung vor – besonders bei älteren Patienten –, ohne einen Krankheitswert zu erreichen; dennoch können sie in Kombination mit den untersuchten Erkrankungen, wie Depression und Demenzkrankungen möglicherweise ein weiterer Baustein in der Diagnostik sein und ihr Auftreten kann womöglich Aussagen über Schwere der Erkrankung, Verlauf oder Prognose geben. Da die einzelnen Diagnosegruppen in unserem Kollektiv jedoch relativ klein waren können durch diese Arbeit lediglich Trends gegeben werden. Es zeigt sich jedoch, dass ein autoimmunes Geschehen vor allem auch bei der Alzheimer Demenz, wie in der Literatur bereits häufiger beschrieben, sicherlich eine Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf dieser Erkrankung spielen kann. Ebenfalls kann anhand dieser Arbeit die Bedeutung von Schilddrüsen Autoantikörper bei depressiven Erkrankungen und hier vor allem bei schweren Verläufen unterstrichen werden. Interessant ist sicherlich auch, dass die Kombination aus positiven Autoantikörpern und EEG-Veränderungen bei diesen Erkrankungen zwar vorkommt, ihre Häufigkeit sich aber nicht von dem alleinigen Vorkommen der beiden Pathologien unterscheidet. Daher

scheint sich aus der Betrachtung der Kombination aus pathologischem EEG und auffälligem immunpathologischen Labor keine neue oder erweiterte Möglichkeit der Diagnose oder Prognose über Verlauf und Schwere der Erkrankung zu ergeben.

## **6 Literaturverzeichnis**

- Adler G., Bramesfeld A., Jajcevic A. (1999)  
Mild cognitive impairment in old-age depression is associated with increased EEG slow-wave power.  
Neuropsychobiology (1999) Nov; 40(4):218-22
- Andreasen N., Vanmechelen E., Vanderstichele H., Davidsson P., Blennow K. (2003)  
Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment.  
Acta Neurol Scand Suppl. (2003); 179:47-51
- Andreasen N., Blennow K. (2005)  
CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease.  
Clin Neurol Neurosurg (2005); 107(3):165-73
- Blackhart G. C., Minnix J. A., KOne J. P. (2005)  
Can EEG asymmetry patterns predict further development of anxiety and depression? A preliminary study.  
Biological Psychology (2005); 72:46-50
- Blancin S., Coffin C., Viader F., et al. (2007)  
Anti-thyroperoxidase antibodies from patients with Hashimoto's encephalopathy bind to cerebellar astrocytes.  
J Neuroimmunol (2007) 192:13-20
- Blennow K., Wallin A., Fredman P., Gottfries C-G., Karlsson J., Svennerholm L. (1990)  
Intrathecal synthesis of immunoglobulins in patients with Alzheimer's disease.  
Eur-Neuropsychopharmacol. (1990) 1(1); 79-81
- Blennow K. (2004)  
CSF biomarkers for mild cognitive impairment.  
Journal of Internal Medicine (2004);256:224-234
- Bouras C., Riederer B. M., Kövari E., Hof P. R., Giannakopoulos P. (2005)  
Humoral immunity in brain aging and Alzheimer's disease.  
Brain Research Reviews 2005 48; 477-487
- Bremmer M. A., Beekman A. T., Deeg D. J., Penninx B. W., Dik M. G., Hack C. E., Hoogendijk W. J. (2007)  
Inflammatory markers in late-life depression: Results from a population based study.  
J Affect Disord. (2008)Mar; 106(3):249-55

- Breteler M. M. B., van Duijn C. M., Chandra V., Fratiglioni L., Graves A. B., Heyman A., Jorm A. F., Kokmen E., Kondo K., Mortimer J. A. (1991)  
 Medical history and the risk of Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case control studies.  
 Journal of Epidemiology (1991) 20; S36-S42
- Cammarata R. J., Rodnan G. P., Fennel R. H. (1967)  
 Serum antiglobulin and antinuclear factors in aged.  
 JAMA (1967) 199: 455-8
- Carta M. G., Loviselli A., Hardoy M. C., Massa S., Cadeddu M., Sardu C., Carpiniello B., Dell'Osso L., Mariotti S. (2004)  
 The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future.  
 BCM Psychiatry (2004) 4; 1-5
- Chong J. Y., Rowland L. P., Utiger R. D. (2003)  
 Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth?  
 Arch Neurol (2003) 60: 164-171
- Cordes J., Cano J., Haupt M. (2000)  
 Reversible Demenz bei Hypothyreose.  
 Nervenarzt 71 (2000); 588-590
- D'Andrea M. R. (2004)  
 Add Alzheimer's disease to the list of autoimmune diseases.  
 Medical Hypotheses (2004) 64; 458-463
- Danner M., Kasl S. V., Abramson J. L., Vaccarino V. (2003)  
 Association Between Depression and Elevated C-reactive Protein.  
 Psychosomatic Medicine (2003) 65:347-356
- Dik M. G., Jonker C., Hack C. E., Smit J. H., Comijs H. C., Eikelenboom P. (2005)  
 Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons.  
 Neurology (2005) Apr 26; 64(8):1371-7
- Döbert N., Hamscho N., Menzel C., Peters J., Frölich L., Tsolakis A., Zaplatnikov K., Kratzsch T., Diener J., Maurer K., Grünwald F. (2003)  
 Subclinical Hyperthyroidism in Dementia and Correlation of Metabolic Index in FDG-PET.  
 Acta Medica Austriaca (2003) 30; 130-133
- Douglas K. M., Taylor A. J., O'Malley P. G. (2005)  
 Relationship Between Depression and C-reactive Protein in a Screening Population.

Psychosomatic Medicine (2004) 66:679-683

- Engum A., Bjoro T., Mykletun A., Dahl A. A. (2005)  
Thyroid autoimmunity, depression and anxiety; are there any connection? An epidemiological study of large population.  
Journal of Psychosomatic Research (2005) 59; 265-268
- Ettlin T. M., Staehelin H. B., Kischka U., Ulrich J., Scollo-Lavizzari G., Wiggl U., Seiler W. O. (1989)  
Computed tomography, electroencephalography, and clinical features in the differential diagnosis of senile dementia: a prospective clinicopathologic study.  
Arch Neurol (1989); 46:1217-20
- 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 (1975) 12; 189-198
- Ford D. E., Erlinger T. P. (2004)  
Depression and C-Reactive Protein in US-Adults.  
Arch Intern Med. (2004);164:1010-1014
- Ganguli M., Burmeister L. A., Seaberg E. C., Belle S., DeKosky S. T. (1996)  
Association between dementia and elevated TSH: a community-based study.  
Biological Psychiatry (1996) 40; 714-725
- Giannitrapani D., Collins J., Vassiliadis D. (1991)  
The EEG spectra of Alzheimer's disease.  
Int J Psychophysiol (1991), Jan; 10(3):259-63
- Gold M. S., Pottash A. L. C., Extein I. (1982)  
“Symptomless” Autoimmune Thyroiditis in Depression.  
Psychiatry Research (1982); 6:261-169
- Gupta A., Watkins A., Thomas P., et al. (2004)  
Coagulation and inflammatory markers in Alzheimer's and vascular dementia.  
Int J Clin Pract. (2004);59(1):52-57
- Hallgren H. M., Buckley C. E. III, Gilbertsen V. A. (1973)  
Lymphocyte phytohemagglutinin responsiveness, immunoglobulins and autoantibodies in aging humans.  
J Immunol (1973) 111: 1101-7
- Harrison M. J., Thomas D. J., Du Boulay G. H., Marshall J. (1979)  
Multi-infarct dementia.

J Neurol Sci (1979) ; 40 :97-103

Heikkilä K., Ebrahim S., Lawlor D. A. (2007)

A systemic review of the association between circulating concentrations of c reactive protein and cancer.

J Epidemiol community Health (2007); 61:824-832

Hoogendoorn E. H., Hermus A. R., de Vegt F., Ross H. A., Verbeek A. L., Kiemeny L. A., Swinkels D. W., Sweep F. C., den Heijer M. (2006)

Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influence of age and sex.

Clin Chem (2006) Jan; 52(1):104-11

Hornig M., Amsterdam J. D., Kamoun M., Goodman D. B. P. (1999)

Autoantibody disturbance in affective disorders: a function of age and gender?

Journal of Affective Disorders (1999); 55; 29-3725

Huang T. L., Lin F. C. (2007)

High-Sensitivity C-reactive protein levels in patients with major depressive disorder and bipolar mania.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry (2007) Mar 30;31(2):370-2

Hughes G.R. (1983)

Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant.

Br. Med. J. (1983) Oct. 15;287(6399): 1088-9

Hughes J. R., Shanmugham S., Wetzel L. C., Bellur S., Hughes C. A. (1989)

The relationship between EEG changes and cognitive function in dementia: a study in a VA population.

Clin Electroencephalogr (1989); 20:77-85

Jacobson M. W., Rapport L. J., Keenan P. A., Coleman R. D., Tietjen G. E. (1999)

Neuropsychological Deficits Associated with Antiphospholipid Antibodies.

Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology (1999) Vol. 21, No. 2, pp. 251-264

Jelic V., Johansson S. E., Almkvist O., Shigeta M., Julin P., Nordberg A. Winblad B. Wahlund L. O. (2000)

Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment : longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease.

Neurobiol Aging (2000) Jul-Aug; 21(4):533-40

Jeong J. (2004)

EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease.

Clinical Neurophysiology 115 (2004) 1490-1505

- Jordanova V., Stewart R., Davies E. Sherwood R., Prince M. (2007)  
 Markers of inflammation and cognitive decline in an African-Caribbean population.  
 Int J Geriatr Psychiatry (2007) Oct;22(10):966-73
- Juby A., Davis P., McElhaney J. E. (1994)  
 Prevalence of selected autoantibodies in different elderly subpopulations.  
 Br J Rheumatol (1994) 33: 1121-4
- Juby A. G., Davis P. (1998)  
 Prevalence and disease association of certain autoantibodies in elderly patients.  
 Clinical & Investigative Medicine 0147958X (1998), Vol. 21, Issue 1
- Kalmijn S., Mehta K. M., Pols H. A. P., Hofman A., Drexhage H. A., Breteler M. M. B. (2000)  
 Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam Study.  
 Clinical Endocrinology (2000) 53; 733-737
- Klein R., Richter C., Berg P. A. (1991)  
 Antibodies against central nervous system tissue (anti-cns) detected by ELISA and Western Blotting: marker antibodies for neuropsychiatric manifestations in connective tissue diseases.  
 Autoimmunity (1991) Vol. 10, pp. 133-144
- Koenig T., Pritchard L., Dierks T., Hubl D., Wahlund L. O., John E. R., Jelic V. (2005)  
 Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.  
 Neurobiology of Aging (2005) 26:165-171
- Komulainen P., Lakka T. A., Kivipelto M., Hassinen M., Penttilä I. M., Helkala E. L., Gylling H., Nissinen A., Rauramaa R. (2007)  
 Serum high sensitivity C-reactive protein and cognitive function in elderly women.  
 Age Ageing (2007) Jul;36(4):443-8
- Kowalski J. W., Gawel M., Pfeffer A., Barcikowska M. (2001)  
 The diagnostic value of EEG in Alzheimer disease: correlation with the severity of mental impairment.  
 J Clin Neurophysiol (2001); 18:570-5

- Kuo H. K., Yen C. J., Chang C. H., Kuo C. K., Chen J. H., Sorond F. (2005)  
Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis.  
*Lancet Neurol* (2005) Jun;4(6):371-80
- Kwak Y. T. (2006)  
Quantitative EEG findings in different stages of Alzheimer's disease.  
*J Clin Neurophysiol* (2006) Oct; 23(5):456-61
- Kyaw T. M., Wong P. (2010)  
Current Trends in Diagnostic Biomarkers of Acute Coronary Syndrome  
*Ann Acad Med Singapore* (2010); 39: 210-5
- Laske C., Zank M., Klein R., Stransky E., Batra A., Buchkremer G., Schott K., (2008)  
Autoantibody reactivity in serum of patients with major depression, schizophrenia and healthy controls  
*Psychiatry Research* 158 (2008) 83-86
- Lazarus J. H., Ammari F., Cretti R., Parkes A. B., Richards C. J., Harris B. (1997)  
Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis.  
*Br J Gen Pract* (1997) May; 47(418): 305-8
- Leyhe T., Hügle M., Gallwitz B., Saur R., Eschweiler G. W. (2009)  
Increased occurrence of severe episodes in elderly depressed patients with elevated anti-thyroid antibody levels  
*Int J. Geriatr Psychiatry* (2009); 24: 778-781
- Lindau M, Jelic V., Johansson S. E., Andersen C., Wahlund L. O., Almkvist O. (2003)  
Quantitative EEG abnormalities and cognitive dysfunctions in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease.  
*Dement Geriatr Cog Disord* (2003); 15:106-14
- Lopez O. L., Rabin B. S., Huff F. J., Rezek D., Reinmuth O. M. (1992)  
Serum Autoantibodies in Patients with Alzheimer's disease and Vascular Dementia and in Nondemented Control Subjects.  
*Stroke* (1992) 23(8); 1078-83
- Maes M., Bosmans E., Suy E., Vandervorst C., Dejonckheere C., Raus J. (1991)  
Antiphospholipid, antinuclear, Epstein-Barr and cytomegalovirus antibodies, and soluble interleukin-2 receptors in depressive patients.  
*Journal of Affective Disorders* 21 (2), 133-140
- Maes M., Meltzer H., Jacobs J., Suy E., Calabrese J., Minner B., Raus J. (1993)

Autoimmunity in depression: increased antiphospholipid autoantibodies  
*Acta Psychiatr Scand.* (1993) Mar;87(3): 160-6

Marin G. G., Cardiel M. H., Cornejo H., Viveros M. E. (2009)  
Prevalence of antinuclear antibodies in 3 groups of Healthy individuals:  
blood donors, hospital personnel, and relatives of patients with  
autoimmune diseases.  
*J Clin Rheumatol.* (2009) Oct; 15(7):325-9

McRae A., Dahlström A., Polinsky R., Ling E. A. (1993)  
Cerebrospinal fluid microglial antibodies: potential diagnostic markers for  
immune mechanisms in Alzheimer's disease.  
*Behav-Brain-Res* (1993) 57(2); 225-34

McRae A., Ling E. A., Wigander A., Dahlström A. (1996)  
Microglial Cerebrospinal Fluid Antibodies Significance for Alzheimer  
Disease.  
*Mol. Chem. Neuropathol* (1996) 28(1-3); 89-95

Möller HJ, Laux G, Braun-Scharm H (2001)  
Psychiatrie und Psychotherapie  
MLP Duale Reihe 2. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

Molnar T., Papp V., Banati M., Szereday L., Pusch G., Szarpary L., Bogar L.,  
Illés Z. (2010)  
Relationship between C-reactive protein and early activation of  
leukocytes indicated by leukocyte antisedimentation rate (LAR) in  
patients with acute cerebrovascular events.  
*Clin Hemorheol Microcirc.* 2010; 44(3):183-92

Moretti D. V., Bablioni C., Binetti G., Cassetta E., Dal Forno G., Ferreris F., Ferri  
R., Lanuzza B., Miniussi C., Nobili F., Rodriguez G., Salinari S., Rossini P. M.  
(2004)  
Individual analysis EEG frequency and band power in mild Alzheimer's  
disease.  
*Clin Neurophysiol* (2004) Feb; 115(2):299-308

Morgan M. L., Witte E. A., Cook I. A., Leuchter A. F., Abrams M., Siegman B.  
(2005)  
Influence of Age, Gender, Health Status, and Depression on Quantitative  
EEG.  
*Neuropsychobiology* (2005); 52:71-76

Myakis S., Lockshin M. D., Atsumi T., Branch D. W., Brey R. L., Cervera R.,  
Derksen R. H., De Groot P. G., Koike T., Meroni P. L., Reber G., Shoenfeld Y.,  
Tincani A., Vlachyianopoulos P. G., Krilis S. A. (2006)  
International consensus statement on an update of the classification  
criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS).

J Thromb Haemost. (2006) Feb; 4(2):295-306

Panza F., D'Introno A., Colacicco A. M., Capurso C., Del Parigi A., Capurso S. A., Caselli R. J., Pilotto A., Scafato E., Capurso A., Solfrizzi V. (2005)

Cognitive Frailty: Predementia syndrome and vascular risk factors.  
Neurobiology of Aging (2005)

Panza F. D'Introno A., Colaccio A. M., Capurso C., Gagliardi G., Capurso A., Solfrizzi V. (2007)

Predementia syndromes and mild cognitive impairment: diagnosis and progression to dementia.

Recenti Prog Med. (2007) May; 98(5): 281-9

Petersen R. C., Smith G. E., Waring S. C., Ivnik R. J., Tangalos E. G., Kokmen E. (1999)

Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome.

Arch Neurol (1999); 56:303-8

Read R. C. (1984)

Presidential address. Systemic effects of Smoking.

Am J Surg. (1984) Dec; 148(6):706-11

Richartz E., Klein R., Stransky E., Simon P., Batra A., Laske C., Bartels M., Buchkremer G., Schott K. (2004)

Autoantibody Reactivity in Serum and Cerebrospinal Fluid of Patients with Alzheimer's Disease.

Neurology, Psychiatry and Brain Research (2004) 11; 145-148

Ridker P. M., Hennekens C. H., Buring J. E., Ritai N. (2000)

C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women.

N Engl J. Med. (2000) Mar 23; 342(12):836-43

Robinson D. J., Merskey H., Blume W. T., Fry R., Williamson P. C., Hachinski V. C. (1994)

Electroencephalography as an aid in the exclusion of Alzheimer's disease.

Arch Neurol (1994); 51:280-4

Rosen I., Gustafson L., Risberg J. (1993)

Multichannel EEG frequency analysis and somatosensory-evoked potentials in patients with different types of organic dementia.

Dementia (1993); 4:43-9

Rossini P. M., Del Percio C., Pasqualetti P., Cassetta E., Binetti G., Dal Forno G., Ferreri F., Frisoni G., Chiofenda P., Miniussi C., Parisi L., Tombini M., Vecchio F., Bablioni C. (2006)

Conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms.

Neuroscience (2006) Dec; 43(3):793-803

Roubey R.A. (2010)

Risky business: the interpretation, use, and abuse of antiphospholipid antibody tests in clinical practice.

Lupus. 2010; 19(4):440-5

Ruffatti A., Rossi L., Calligaro A. (1990)

Autoantibodies of systemic rheumatic diseases in the healthy elderly.

Geriatrics (1990) 35: 104-11

Sanna G., Bertolaccini M. L., Cuadrado M. J., Khamashta M. A., Hughes G. R. V. (2003)

Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome.

Rheumatology (2003) 42; 200-213

Schmidt R., Schmidt H., Curb J. D., Masaki K., White L.R., Launer L. J. (2002)

Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study.

Ann Neurol. (2002);52(2):168-174

Schott K., Wormstall H., Dietrich M., Klein R., Batra A. (1996)

Autoantibody reactivity in serum of patients with Alzheimer's Disease and other age-related dementia.

Psychiatry Research (1996) 59; 251-254

Schram M. T., Euser S. M., de Craen A. J., Witteman J. C., Frölich M., Hofman A., Jolles J., Breteler M. M., Westendorp R. G. (2007)

Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age.

J Am Geriatr Soc. (2007) May;55(5):708-16

Schwartz M., Rochas M., Weller B. (1998)

High association of anticardiolipin antibodies with psychosis.

J Clin Psychiatry (1998) 59; 20-3

Silvestros F., Anderson W., Goodein J. S. (1985)

Discrepancy in the expression of autoantibodies in healthy aged individuals.

Clin Immunol Immunopathol (1985) 35: 234-44

Sloan E. P., Fenton G. W.(1993)

EEG power spectra and cognitive change in geriatric psychiatry: a longitudinal study.

Electroencephalogr clin Neurophysiol (1993) Jun; 86(6): 361-7

- Smith D. J. A., Posthuma D., Boomsma D. I., De Geus E. J. C. (2005)  
The relation between frontal EEG asymmetrie and the risk for anxiety and depression.  
Biological Psychology (2005)
- Solfrizzi V., Panza F., Colaccico A. M., D'Introno A., Capurso C., Torres F, et al.  
For the Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. (2004)  
Vaskular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia.  
Neurology (2004); 63:1882-1891
- Spencer C. A., Hollowell J. G., Kazarosyan M., Braverman L. (2007)  
National Health and Nutrition Examination Survey III Thyroid-Stimulating Hormone (TSH-)Thyroperoxidase Antibody Relationships Demonstrate That TSH Upper Rference Limits May Be Skewed by Occult Thyroid Dysfunction.  
Journal of Clinical Endocrinolgy & Metabolism (2007); 92(11):4236-4240
- Van Osch L. A. D. M. Hogervorst E., Combrinck M., Smith A. D. (2004)  
Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease.  
Neurology (2004) 62; 1967-1971
- Van der Hiele K., Vein A. A., Reijntjes R. H., Westendorp R. G., Bollen E. L., van Buchem M. A., van Dijk J. G., Middelkoop H. A. (2007)  
EEG correlates in the spectrum of cognitive decline.  
Clin Neurophysiol (2007) Sep;118(9):1931-9
- Vuga M., Fox N. A., Cohn J. F., George C. J., Levenstein R. M., Kovacs M. (2005)  
Long-term stability of frontal electroencephalographic asymmetry in adults with a history of depression and controls.  
International J of Psychiophysiology (2005); 59:107-115
- Weetman A.P. (1997)  
Hypothyreodism: screening and subclinical disease.  
BMD. (1997) Apr 19; 314(7088):175-8
- Zheng L., Jiang Z., Yu E. (2007)  
Alpha spectral power and coherence in the patients with mild cognitive impairment during a three-level working memory task.  
J Zhejiang Univ Sci B (2007); 8(8):584-592

## **7 Abbildung- und Tabellenverzeichnis**

<b>Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der Hauptdiagnosegruppen im Gesamtkollektiv .....</b>	<b>31</b>
<b>Abbildung 2: Häufigkeit des Auftretens von Autoantikörpern bei Patienten mit leichten-mittelschweren (n=7) und schweren depressiven Erkrankungen (n=13).....</b>	<b>43</b>
<b>Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der einzelnen pathologischen Antikörper bei leicht-mittelschweren (blau; n=7) und schweren (rot; n=13) depressiven Erkrankungen im Vergleich .....</b>	<b>44</b>
<b>Abbildung 4: Häufigkeit von pathologischen EEG-Befunden bei Patienten mit leichter-mittelschweren (n=7) und schweren (n=13) depressiven Störungen.....</b>	<b>51</b>
<b>Abbildung 5: Prozentuales Vorkommen der verschiedenen EEG-Befunde bei leicht- mittelschwerer und schwerer Depression (blau: leicht- mittelschwer; rot: schwer) (n=8) .....</b>	<b>52</b>
<b>Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Antikörper-Befunde bei pathologischem EEG .....</b>	<b>54</b>
<b>Abbildung 7: Befunde der einzelnen Antikörper bei pathologischem (blau) und nicht-pathologischem (rot) EEG im Gesamtkollektiv .....</b>	<b>55</b>
<b>Abbildung 8: EEG-Befunde bei pathologischem Antikörper-Befund bei leicht-mittelschweren (blau) und schweren (rot) depressiven Störungen im Vergleich .....</b>	<b>63</b>
<b>Abbildung 9: Antikörper-Befund bei pathologischem EEG-Befund bei leicht-mittelschweren (blau) und schweren (rot) depressiven Störungen im Vergleich .....</b>	<b>64</b>
<b>Abbildung 10: Gegenüberstellung der Mittelwerte der MMSE bei positivem (blau) und negativem (rot) Antikörper-Befund .....</b>	<b>66</b>
<b>Abbildung 11: Gegenüberstellung der MMSE Mittelwerte pathologisches (blau) und nicht pathologisches (rot) EEG .....</b>	<b>68</b>
<b>Tabelle 1: Diagnoseverteilung im Gesamtkollektiv .....</b>	<b>30</b>
<b>Tabelle 2: Altersverteilung Gesamtkollektiv und Diagnosegruppen.....</b>	<b>32</b>
<b>Tabelle 3: Geschlechterverteilung Gesamtkollektiv und Diagnosegruppen .....</b>	<b>33</b>
<b>Tabelle 4: Antikörperverteilung im Gesamtkollektiv von 240 Patienten mit Demenzerkrankungen, Depression und anderen psychiatrischen Erkrankungen .....</b>	<b>36</b>
<b>Tabelle 5: Kombination der Antikörper-Befunde im Gesamtkollektiv von 240 Patienten .....</b>	<b>37</b>

<b>Tabelle 6: Antikörperverteilung bei Patienten mit Demenzerkrankungen (n=135).....</b>	<b>37</b>
<b>Tabelle 7: Kombination der Antikörper-Befunde bei Patienten mit Demenzerkrankungen (n=135).....</b>	<b>38</b>
<b>Tabelle 8: Antikörperverteilung bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (n=74).....</b>	<b>38</b>
<b>Tabelle 9: Kombination der Antikörper-Befunde bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (n=74).....</b>	<b>39</b>
<b>Tabelle 10: Antikörperverteilung bei Patienten mit Demenzerkrankungen unklarer Ätiologie (n=30).....</b>	<b>40</b>
<b>Tabelle 11: Kombination der Antikörper-Befunde bei Patienten mit Demenzerkrankungen unklarer Ätiologie (n=30).....</b>	<b>41</b>
<b>Tabelle 12: Antikörperverteilung bei Patienten mit leichter kognitiver Störung (n=39).....</b>	<b>41</b>
<b>Tabelle 13: Kombination der Antikörper-Befunde bei Patienten mit leichter kognitiver Störung (n=39).....</b>	<b>41</b>
<b>Tabelle 14: Antikörperverteilung bei Patienten mit Depressionen (n=20).....</b>	<b>42</b>
<b>Tabelle 15: Antikörperverteilung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Depression (n=7).....</b>	<b>42</b>
<b>Tabelle 16: Antikörperverteilung bei Patienten mit schweren depressiven Störungen (n=13).....</b>	<b>43</b>
<b>Tabelle 17: Antikörperverteilung bei Patienten mit schizophrenen Störungen (n=12).....</b>	<b>44</b>
<b>Tabelle 18: Antikörperverteilung bei Patienten mit sonstigen psychiatrischen Erkrankungen (n=34).....</b>	<b>45</b>
<b>Tabelle 19: Kombination der Antikörper-Befunde bei Patienten mit sonstigen psychiatrischen Erkrankungen (n=34).....</b>	<b>45</b>
<b>Tabelle 20: Entzündungsparameter im Gesamtkollektiv (n=240).....</b>	<b>45</b>
<b>Tabelle 21: Entzündungsparameter bei Patienten mit Demenzerkrankungen (n=135).....</b>	<b>46</b>
<b>Tabelle 22: Entzündungsparameter bei Demenzunterformen.....</b>	<b>46</b>
<b>Tabelle 23: Entzündungsparameter bei Patienten mit leichter kognitive Störung (n=39).....</b>	<b>46</b>
<b>Tabelle 24: Entzündungsparameter bei Patienten mit depressiven Erkrankungen (n=20).....</b>	<b>46</b>
<b>Tabelle 25: Entzündungsparameter bei Patienten mit schweren depressiven Störungen (n=13).....</b>	<b>47</b>
<b>Tabelle 26: CRP-Befund und Autoantikörper bei schwerer depressiver Störung (n=13).....</b>	<b>47</b>
<b>Tabelle 27: Entzündungsparameter bei Patienten mit schizophrenen Störungen (n=12).....</b>	<b>47</b>
<b>Tabelle 28: Entzündungsparameter bei Patienten mit sonstigen psychiatrischen Erkrankungen (n=34).....</b>	<b>48</b>
<b>Tabelle 29: EEG-Befunde des Gesamtkollektivs (n=240).....</b>	<b>48</b>
<b>Tabelle 30: EEG-Befunde bei Patienten mit Demenzerkrankungen (n=135).....</b>	<b>49</b>
<b>Tabelle 31: EEG-Befunde Demenzunterformen.....</b>	<b>49</b>

Tabelle 32: EEG-Befunde bei Patienten mit leichten kognitiven Störungen (n=39).....	50
Tabelle 33: EEG-Befunde bei Patienten mit depressiven Störungen (n=20) .....	50
Tabelle 34: EEG-Befunde bei Patienten mit leicht-mittelschweren depressiven Störungen (n=7).....	50
Tabelle 35: EEG-Befunde bei Patienten mit schweren depressiven Störungen (n=13).....	51
Tabelle 36: EEG-Befunde bei Patienten mit schizophrenen Störungen (n=12).....	52
Tabelle 37: EEG-Befunde bei Patienten mit sonstigen psychiatrischen Erkrankungen (n=34).....	53
Tabelle 38: EEG- und AK-Befunde im Bezug.....	53
Tabelle 39: EEG-Befunde und einzelne Antikörper.....	54
Tabelle 40: pathologisches EEG und einzelne Antikörper bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=240) .....	55
Tabelle 41: EEG und Antikörper-Befunde im Bezug: Demenzerkrankungen insgesamt.....	56
Tabelle 42: EEG-Befunde und einzelne Antikörper: Demenzerkrankungen insgesamt.....	56
Tabelle 43: Pathologisches EEG und einzelne Antikörper: Demenzerkrankungen insgesamt .....	56
Tabelle 44: EEG und Antikörper-Befunde im Bezug: Alzheimer Demenz..	57
Tabelle 45: EEG-Befunde und einzelne Antikörper: Alzheimer Demenz....	57
Tabelle 46: Pathologisches EEG und einzelne Antikörper: Alzheimer Demenz.....	57
Tabelle 47: Pathologisches EEG und Antikörper-Kombinationen: Demenz vom Mischtyp .....	58
Tabelle 48: Pathologisches EEG und Antikörper-Kombinationen: Andere Demenz.....	59
Tabelle 49: EEG-Befunde und einzelne Antikörper: Demenz unklarer Ätiologie .....	60
Tabelle 50: EEG und Antikörper im Bezug: leichte kognitive Störung .....	60
Tabelle 51: EEG-Befunde und einzelne Antikörper: leichte kognitive Störung.....	60
Tabelle 52: Pathologisches EEG und einzelne Antikörper: leichte kognitive Störung.....	61
Tabelle 53: EEG und Antikörper im Bezug: depressive Störungen insgesamt.....	61
Tabelle 54: EEG-Befunde und einzelne Antikörper: depressive Störungen insgesamt.....	61
Tabelle 55: Pathologisches EEG und einzelne Antikörper: depressive Störungen insgesamt.....	62
Tabelle 56: EEG und Antikörper im Bezug: leicht-mittelschwere depressive Störungen.....	62
Tabelle 57: EEG und Antikörper im Bezug: schwere depressive Störungen .....	62

<b>Tabelle 58: Pathologisches EEG und einzelne Antikörper: schizophrene Störungen .....</b>	<b>64</b>
<b>Tabelle 59: Mini-Mental State Examination bei Demenzerkrankungen und leichten kognitiven Störungen .....</b>	<b>65</b>
<b>Tabelle 60: Gegenüberstellung der MMSE Mittelwerte und Standardabweichungen bei Patienten mit positivem und negativem Antikörper-Befund.....</b>	<b>66</b>
<b>Tabelle 61: MMSE bei einzelnen Antikörpern .....</b>	<b>67</b>
<b>Tabelle 62: Gegenüberstellung der MMSE Werte bei Patienten mit positivem und negativem CRP.....</b>	<b>67</b>
<b>Tabelle 63: Gegenüberstellung der MMSE Mittelwerte und Standardabweichung bei pathologische und nicht pathologischem EEG.....</b>	<b>68</b>
<b>Tabelle 64: MMSE bei EEG-Veränderungen.....</b>	<b>69</b>

## 8 Danksagung

Ich möchte allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben!

Mein besonderer Dank gilt:

**Frau Professor Dr. R. Klein und Herrn PD Dr. T. Leyhe**

für die Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Arbeit.

Vielen Dank für die zahlreichen Anregungen und die Geduld, die sie mit mir hatten.

**meinem lieben Eltern Sylvia und Hermann Wehrle**

die mir dieses Studium ermöglicht haben und mich immer unterstützen und an mich glauben.

**meinen Schwestern Teresa und Klara Wehrle**

für eure Unterstützung und viele oftmals lustige Stunden am Telefon oder bei Besuchen in Tübingen oder Düsseldorf.

**meinem Freund Dr. Marcel Betsch**

für die ständige Ermutigung diese Arbeit fertig zu stellen und für die Liebe und das Glück, die du in mein Leben bringst.

## **9 Lebenslauf**

### Persönliche Daten:

Geburtstag: 30. November 1980  
Geburtsort: Titisee-Neustadt  
Familienstand: ledig  
Eltern: Sylvia Wehrle geb. Armbruster  
Hermann Wehrle

### Schulbildung:

1987 bis 1991 Grundschole Hinterzarten  
1991 bis 2000 St. Ursula Gymnasium, Freiburg  
2000 Allgemeine Hochschulreife

### Hochschulbildung:

2000-2007 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen  
2007 Staatsexamen Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen  
01.06.2007 2. Staatsexamen (Ärztliche Prüfung, nach der neuen Approbationsordnung)  
2007 Approbation als Ärztin

### Praktisches Jahr:

2006 Praktisches Jahr am Klinikum am Steinenberg, Reutlingen, akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen

### Beruflicher Werdegang:

Seit Januar 2008 Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe im Klinikverbund St. Antonius und St Josef In Wuppertal