

**Der Zusammenhang zwischen der
Herzfrequenzvariabilität und der Alzheimer-Demenz**

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

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

vorgelegt von

Fischer, Maria

2015

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. A. Fallgatter

2. Berichterstatter:

Professor Dr. B. Bigalke

Zwei Dinge sollen Kinder von ihren Eltern bekommen: Wurzeln und Flügel.

Johann Wolfgang von Goethe

Beides habt ihr mir gegeben. Danke!

I INHALTSVERZEICHNIS

I	<u>INHALTSVERZEICHNIS</u>	4
II	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	7
III	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	9
IV	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	12
1	<u>EINFÜHRUNG</u>	13
2	<u>GRUNDLAGEN</u>	15
2.1	ALZHEIMER-DEMENZ	15
2.1.1	EPIDEMIOLOGIE	15
2.1.2	NEUROPATHOLOGISCHE GRUNDLAGEN	16
2.1.3	KLINISCHE SYMPTOME	18
2.1.4	RISIKOFAKTOREN	19
2.1.5	LEICHTE KOGNITIVE BEEINTRÄCHTIGUNG	22
2.1.6	DIAGNOSTIK	23
	2.1.6.1 Neuropsychologische Testverfahren	24
	2.1.6.2 Bildgebende Verfahren	29
	2.1.6.3 Liquor- und Serumdiagnostik	30
2.1.7	THERAPIE	31
	2.1.7.1 Behandlung mit Antidementiva	31
	2.1.7.2 Pharmakologische Behandlung von Begleiterkrankungen	33
2.2	HERZFREQUENZVARIABILITÄT	34
2.2.1	DIE WIRKUNG DES AUTONOMEN NERVENSYSTEMS AUF DAS HERZ	34
2.2.2	DEFINITION DER HERZFREQUENZVARIABILITÄT	35
2.2.3	EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE HERZFREQUENZVARIABILITÄT	35
2.2.4	HRV-PARAMETER	37
2.2.5	DIE BEDEUTUNG DER HERZFREQUENZVARIABILITÄT IM PSYCHIATRISCHEN KLINIKALLTAG	41
2.3	HERZFREQUENZVARIABILITÄT UND ALZHEIMER-DEMENZ	43
3	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	45
3.1	PROBANDEN	45
3.2	DATENAUFBEREITUNG UND -VERARBEITUNG	47

3.3	STATISTISCHE VERFAHREN	50
4	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>52</u>
4.1	ERGEBNISSE DER GESAMTEN STICHPROBE	52
4.1.1	DIE ZUSAMMENSETZUNG DER GESAMTEN STICHPROBE	52
4.1.2	HRV-PARAMETER DER GESAMTEN STICHPROBE	52
4.1.3	NORMALVERTEILUNG DER HRV-PARAMETER	54
4.2	ERGEBNISSE BEZOGEN AUF DIE KOGNITIVE BEEINTRÄCHTIGUNG	55
4.2.1	KLASSIFIZIERUNG DER KOGNITIVEN BEEINTRÄCHTIGUNG	55
4.2.1.1	Klassifizierung der kognitiven Beeinträchtigung mit Hilfe der ICD10-Diagnosestellungen	55
4.2.1.2	Klassifizierung der kognitiven Beeinträchtigung mit Hilfe des MMST	56
4.2.2	ERGEBNISSE BEZOGEN AUF DIE DIAGNOSEGRUPPEN	57
4.2.2.1	HRV-Parameter der Diagnosegruppen	57
4.2.2.2	Unterschiede bei den HRV-Parametern zwischen den Diagnosegruppen	58
4.2.3	ERGEBNISSE BEZOGEN AUF DIE MMST-GRUPPEN	59
4.2.3.1	HRV-Parameter der MMST-Gruppen	59
4.2.3.2	Unterschiede der HRV-Parameter zwischen den beiden MMST-Gruppen	61
4.2.3.3	Wechselwirkungen des MMST mit anderen Variablen	62
4.3	ERGEBNISSE UNTERSCHIEDEN NACH DEM LEBENSALTER	64
4.3.1	ALTERSVERTEILUNG	64
4.3.2	HRV-PARAMETER DER EINZELNEN ALTERSGRUPPEN	66
4.3.3	VERÄNDERUNG DER HRV-PARAMETER UNTER DEM EINFLUSS DES LEBENSALTERS	67
4.4	ERGEBNISSE IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT	69
4.4.1	GESCHLECHTERVERTEILUNG	69
4.4.2	HRV-PARAMETER GETRENNT NACH FRAUEN- UND MÄNNER-GRUPPE	69
4.4.3	EINFLUSS DES GESCHLECHTS AUF DIE ENTWICKLUNG DER HRV-PARAMETER	71
4.4.4	GESCHLECHTEREFFEKT INNERHALB DER DIAGNOSEGRUPPEN	72
4.5	ERGEBNISSE NACH MEDIKAMENTENEINNAHME	76
4.5.1	PATIENTEN OHNE UND MIT DAUERMEDIKATION	76
4.5.1.1	HRV-Parameter von Patienten ohne/ mit Dauermedikation	77
4.5.1.2	Unterschied zwischen Patienten, die keine Medikamente einnehmen, und Patienten mit einer täglichen Dauermedikation	78
4.5.2	AUFTEILUNG DER STICHPROBE IN SPEZIELLE MEDIKAMENTENGRUPPEN	79
4.5.2.1	Vergleich innerhalb der einzelnen Medikamentengruppen	82
4.5.2.2	Unterschied innerhalb der einzelnen Medikamentengruppen	84

4.5.3	GESCHLECHTEREFFEKT INNERHALB DER MEDIKAMENTENGRUPPEN	86
4.5.4	AUFTEILUNG DER STICHPROBE NACH DEN MEDIKAMENTENKLASSEN	87
4.6	ERGEBNISSE BEZÜGLICH DEPRESSION	90
4.6.1	EINTEILUNG DER STICHPROBE ANHAND DES GDS	90
4.6.2	DESKRIPTIVE ANALYSE DES GDS	93
4.6.3	EINFLUSS DES GDS AUF DIE HRV-PARAMETER	94
4.6.4	WECHSELWIRKUNG DES GDS	94
4.6.4.1	Wechselwirkung zwischen GDS und Geschlecht	94
4.6.4.2	Wechselwirkung zwischen GDS und Altersgruppen	94
<u>5</u>	<u>DISKUSSION</u>	<u>95</u>
5.1	FRAGESTELLUNG	95
5.2	DARSTELLUNG UND INTERPRETATION DER ERGEBNISSE	97
5.2.1	ERGEBNISSE IM ZUSAMMENHANG ZUR KOGNITIVEN BEEINTRÄCHTIGUNG	97
5.2.2	ERGEBNISSE IN WECHSELWIRKUNG DES PARAMETERS MMST ZU GESCHLECHT UND ALTER	98
5.2.3	ERGEBNISSE IM ZUSAMMENHANG ZUM ALTER	98
5.2.4	ERGEBNISSE IM ZUSAMMENHANG ZUM GESCHLECHT	99
5.2.5	ERGEBNISSE IM ZUSAMMENHANG MIT DER MEDIKAMENTENEINNAHME	100
5.2.6	ERGEBNISSE IM ZUSAMMENHANG MIT EINER DEPRESSIVEN SYMPTOMATIK	104
5.3	KRITISCHE AUSEINANDERSETZUNG MIT DEN RAHMENBEDINGUNGEN DER STUDIE	105
5.4	SCHLUSSFOLGERUNG	110
<u>6</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>111</u>
<u>7</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>113</u>
<u>V</u>	<u>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL</u>	<u>122</u>
<u>VI</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>123</u>

II ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
AD	Alzheimer-Demenz
AMPA	Aminomethylphosphonsäure
ANOVA	analysis of variance
ANS	autonomes Nervensystem
APOE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Vorläuferprotein (englisch: „Amyloid precursor protein“)
ASCII	im ASCII-Standard gespeicherte Datei
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
bzw.	beziehungsweise
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease
CERAD-NP	CERAD-Neuropsychologische Testbatterie
CT	Computertomographie
CVr	Varianzkoeffizient in Ruhe, welcher aus der Standardabweichung der RR-Intervalle dividiert durch die durchschnittliche Länge der RR-Intervalle gebildet wird
DemTect	Demenz-Detections-Test
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EEG	Elektroenzephalografie
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency – die Europäische Arzneimittelagentur
EOAD	Early-onset Alzheimer-Demenz
FAD	Familiäre Alzheimer Demenz
FDA	Food and Drug Administration
(FDG)-PET	Positronen-Emissions-Tomographie mit radioaktivem [¹⁸ F]Fluorodeoxyglukose
GDS	Geriatrische Depressionsskala
HF	high frequency
HR	heart rate
HRV	heart rate variability (deutsch: Herzfrequenzvariabilität)
Hz	Hertz (Einheit der Frequenz)
ICD-10	Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (englisch: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Kap.	Kapitel
lat.	lateinisch
LDL	Low Density Lipoprotein
LF	low frequency
LOAD	Late-onset AD

mat-file	Dateiname der Software MATLAB
MATLAB	<u>MAT</u> rix <u>LAB</u> oratory – Software des Unternehmens The Mathworks Inc. zur Lösung mathematischer Probleme
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMS	Mini-Mental-Status
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
NIA	National Institute of Aging
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NN	bessere, unmissverständlichere Bezeichnung für den Abstand zweier R-Zacken im EKG
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
(PiB)-PET	(Pittsburgh Compound B)-Positronen-Emissions-Tomographie
PSEN	Präsenilin
pTau	Phospho-Tau
p-Wert	Kennzahl zur Auswertung statistischer Testverfahren, welche das Signifikanzniveau angibt
QRS-Komplex	Kurvenbestandteil des Elektrokardiogramms, in der Regel bestehend aus Q-, R- und S-Zacke
RMSSD	Square Root of the Mean of the Sum of the Square of Differences between adjacent NN intervals
ROT	Realitäts-Orientierungs-Training
RR	beschreibt den Abstand zwischen zwei R-Zacken im EKG
R-Zacken	Bestandteil des QRS-Komplexes im EKG
S3-Leitlinie	Leitlinie mit zusätzlichen/allen Elementen einer systematischen Entwicklung (Logik-, Entscheidungs- und “Outcome”-Analyse, Bewertung der klinischen Relevanz wissenschaftlicher Studien und regelmäßige Überprüfung)
SDNN	Standard Deviation of Normal to Normal RR-Intervalls
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPSS	bezeichnet ein Computerprogramm der Softwarefirma IBM, mit welchem statistische Analysen berechnet wurden
Tab.	Tabelle
txt	unformatierte Textdatei (ASCII-Text), wird mit einem Editor erzeugt und bearbeitet
USA	United States of America
VLF	very low frequency
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
z-Wert	Abweichung vom Ausmaß eines Messpunktes vom Mittelwert einer Normstichprobe unter Einbezug der Standardabweichung (Steiger-Bächler, 2010)

III TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Schweregrade der Demenz (Vollmar et al., 2005)	26
Tabelle 2:	zeitbezogene Größen der Herzfrequenzvariabilität (Löllgen, 1999, Birkhofer et al., 2005, Eller-Berndl, 2010)	38
Tabelle 3:	Frequenzparameter der Herzfrequenzvariabilität (Eller-Berndl, 2010, Birkhofer et al., 2005, Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)	40
Tabelle 4:	Diagnosestellungen nach ICD10, welche in der Studie Berücksichtigung fanden	45
Tabelle 5:	Anzahl der Patienten je Diagnosegruppe unter Berücksichtigung der EEG-Untersuchung	46
Tabelle 6:	betrachtete HRV-Variablen in der statistischen Analyse	50
Tabelle 7:	Ergebnisse der gesamten Stichprobe	53
Tabelle 8:	Zusammenfassung des Kolmogorov-Smirnov-Tests	54
Tabelle 9:	Aufteilung in Diagnosegruppen	56
Tabelle 10:	Einteilung der Stichprobe mit Hilfe des MMST	57
Tabelle 11:	deskriptive Statistik der HRV-Parameter nach Diagnosegruppen	57
Tabelle 12:	Kruskal-Wallis-Test zwischen den Diagnosegruppen	59
Tabelle 13:	deskriptive Analyse der HRV-Parameter nach Unterteilung in MMST-Gruppen	60
Tabelle 14:	Mann-Whitney-U-Test bei den beiden MMST-Gruppen	61
Tabelle 15:	univariate Varianzanalyse nach z-Normierung zur Analyse der Wechselwirkung MMST – Geschlecht	62
Tabelle 16:	univariate Varianzanalyse nach z-Normierung zur Analyse der Wechselwirkung MMST – Alter	63
Tabelle 17:	Altersgruppen 1 bis 4 (vergleiche auch Abb. 4)	65

Tabelle 18:	HRV-Parameter der Altersgruppen 1 bis 4.....	66
Tabelle 19:	Kruskal-Wallis-Test der Altersgruppen.....	67
Tabelle 20:	Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test der Variablen VLF Power und LF/ HF Quotient beim Vergleich der Altersgruppen.....	68
Tabelle 21:	HRV-Parameter von allen weiblichen Teilnehmern der Stichprobe..	70
Tabelle 22:	HRV-Parameter von allen männlichen Teilnehmern der Stichprobe	70
Tabelle 23:	Mann-Whitney-U-Test der HRV-Parameter analysiert nach dem Geschlecht	71
Tabelle 24:	HRV-Parameter der weiblichen und männlichen Teilnehmer in den Diagnosegruppen.....	73
Tabelle 25:	Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests nach der Geschlechtertrennung innerhalb der Diagnosegruppen.....	75
Tabelle 26:	Einteilung der Stichprobe anhand deren Medikamenteneinnahme..	76
Tabelle 27:	Deskriptive Beschreibung der Patientengruppen ohne beziehungsweise mit Dauermedikation	77
Tabelle 28:	Mann-Whitney-U-Test bei Patienten, die keine Medikation einnehmen, und bei Patienten mit Dauermedikation.....	78
Tabelle 29:	Medikamentenklasse und deren in die Statistik einbezogenen Wirkstoffe	79
Tabelle 30:	Gruppeneinteilung anhand der täglichen Medikamenteneinnahme .	81
Tabelle 31:	deskriptive Betrachtung der HRV-Parameter unterschieden nach der Medikamenteneinnahme	82
Tabelle 32:	Kruskal-Wallis-Test der einzelnen Medikamentengruppen	84
Tabelle 33:	Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests der Medikamentengruppen für den HRV-Parameters VLF Power	85
Tabelle 34:	Verteilung des Geschlechts innerhalb der einzelnen	86
Tabelle 35:	Medikamentenklasse als unabhängige Variable der multiplen.....	88

Tabelle 36: Einteilung der GDS-Gruppen	90
Tabelle 37: deskriptive Analyse der Variable GDS in Bezug auf die HRV-Parameter	93
Tabelle 38: univariate ANOVA zur Untersuchung der Wechselwirkung zwischen dem GDS und den Altersgruppen	94

IV ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1:	schematische Darstellung der zeitbezogenen HRV-Parameter anhand eines Standard-EKG-Abschnitts.....	39
Abb. 2:	Darstellung des Patientenkollektivs nach der Aufteilung in ICD10-Diagnosen.....	46
Abb. 3:	Verteilung der Stichprobe in Bezug auf deren ICD10-Diagnosestellungen.....	55
Abb. 4:	Darstellung des Patientenkollektivs anhand der Verteilung in Altersgruppen.....	64
Abb. 5:	Verteilung der Diagnosegruppen innerhalb der Altersgruppen 1-4 ..	65
Abb. 6:	Geschlechterverteilung in der Stichprobe	69
Abb. 7:	Geschlechterverteilung innerhalb der Diagnosegruppen	72
Abb. 8:	Einnahme von Antidementiva und deren Verteilung auf die Stichprobe.....	80
Abb. 9:	Verteilung der Stichprobe nach den Medikamentengruppen	81
Abb. 10:	graphische Darstellung der Studienteilnehmer mit erhobenen GDS in Bezug auf die Diagnosegruppen (die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Gesamtheit der Patienten).....	91
Abb. 11:	graphische Darstellung der Studienteilnehmer mit erhobenen GDS in Bezug auf das Geschlecht (die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Gesamtheit der Patienten).....	91
Abb. 12:	graphische Darstellung der Studienteilnehmer mit erhobenen GDS in Bezug auf die Altersgruppen (die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Gesamtheit der Patienten).....	92

1 EINFÜHRUNG

In Deutschland vollzieht sich ein demographischer Wandel. Unsere Bevölkerung wird durch abnehmende Geburtenraten (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2012a) und durch Erhöhung der allgemeinen Lebenserwartung (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2012b) stetig älter. Während das durchschnittliche Alter 1910 noch 23,6 Jahre betrug, belief es sich bereits 2003 auf 40,9 Jahre. Dies erfolgt durch eine Verschiebung der Altersstrukturen (Bundesministerium für Familie, 2012). Das stärkste Bevölkerungssegment wird derzeit durch die mittleren Altersklassen, das heißt der Menschen zwischen 20 und 65 Jahren, gebildet. Die Alterung dieser Jahrgänge bewirkt eine rasche Zunahme der hochaltrigen Menschen. Der aktuelle Zensus von 2011 zählt die Bevölkerung ab 65 Jahren bei einer Einwohnerzahl von 80,3 Millionen Menschen in Deutschland auf 16,6 Millionen. Daraus errechnet sich ein Anteil von 20,7 % an der Bevölkerung (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2014). Die Vorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes zeigen einen prognostizierten Anstieg des älteren Bevölkerungsanteils auf einen Wert zwischen 26,5 % und 37,8 % der deutschlandweiten Gesamtbevölkerung im Jahr 2060 (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2009).

Bereits heute wird in Abhängigkeit zur steigenden Lebenserwartung ein erhöhter medizinischer Betreuungsaufwand erkennbar (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2010). Einen Großteil dieses Aufwandes nimmt die Behandlung und Pflege demenzerkrankter Menschen ein, da die Erkrankung an Demenz vor allem eine Alterserscheinung widerspiegelt (van der Flier and Scheltens, 2005). Die Alzheimer-Demenz ist die häufigste auftretende Form einer primären Demenz (Wissmann and Ganß, 2009, Ziegler and Doblhammer, 2009). Zudem gilt diese Erkrankung als viert häufigste Todesursache, nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen, (tumorösen) Neubildungen und zerebrovaskulären Krankheiten (Ziegler and Doblhammer, 2009).

Das Thema Demenz gewinnt somit zunehmend an Bedeutung.

Trotz intensiver Forschung seit der Entdeckung dieser Demenzform von Alois Alzheimer (1864 – 1915) Anfang des 20. Jahrhunderts stellt sich die Alzheimer-Demenz bis heute lediglich als eine Ausschlussdiagnose dar. Eindeutige Biomarker existieren nicht (Wissmann and Ganß, 2009).

Bislang kann AD nur durch eine postmortale Autopsie ausreichend sicher diagnostiziert werden (Bekris et al., 2010, Kelley and Petersen, 2007, Mahlberg and Gutzmann, 2005). Die Möglichkeit einer frühen Erkennung vor Ausbruch der Erkrankung ist somit nur eingeschränkt gegeben. Aber gerade die Früherkennung von krankheitsbedingten Veränderungen öffnet den Weg zur Prävention.

Ansatz dieser Dissertation ist die Auswertung der Herzfrequenzvariabilität von Erkrankten mit wahrscheinlicher Alzheimer-Demenz sowie von Personen mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung unter der Kernfrage, ob Veränderungen im EKG durch die Ermittlung der Herzfrequenzvariabilität auf die Diagnose einer Alzheimer-Demenz schließen lassen.

Zur Einleitung in das Thema werden im Kapitel 2 die Grundlagen der Alzheimer-Demenz sowie der Herzfrequenzvariabilität dargelegt. Die Erkenntnisse basieren auf einer ausführlichen Literaturrecherche.

Das Kapitel 3 stellt das verwendete Material und die angewandten Methoden vor, bevor in den Kapiteln 4 und 5 die gewonnenen Ergebnisse dargelegt und in einer Diskussion ausgewertet werden.

2 GRUNDLAGEN

2.1 Alzheimer-Demenz

Die Grundlagen zur Alzheimer-Demenz werden anhand der Epidemiologie, Neuropathologie, klinischen Symptome, Risikofaktoren, Diagnostik und Therapie dargestellt.

2.1.1 Epidemiologie

In verschiedenen altersspezifischen Studien wurde eine Prävalenz der Demenzerkrankungen zwischen 6,5 % und 7,3 % ermittelt (Weyerer, 2005). Bei einer deutschen Bevölkerungszahl von 80,3 Millionen Menschen (aktuelle Zensusdaten von 2011 veröffentlicht am 10. April 2014) bewegt sich der Anteil der älteren Bevölkerung (Menschen ab 65 Jahren) auf 16,6 Millionen Menschen (dies entspricht einem Bevölkerungsanteil von 20,7 %) (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2014). Bei einer Prävalenz von 6,5 % sind somit rund 1,1 Millionen Menschen an Demenz erkrankt. Die Schätzungen des Demenz-Reports aus dem Jahre 2011 gehen sogar von etwa 1,3 Millionen Demenz-Erkrankten aus (Sütterlin et al., 2011). Die Alzheimer-Demenz stellt mit etwa drei Viertel aller Demenzerkrankungen die häufigste Demenzform dar (Wissmann and Ganß, 2009, Ziegler and Doblhammer, 2009).

Das Lebensalter übt den stärksten Einfluss auf die Prävalenz der Demenzerkrankungen aus – von 0,6 % im Alter von 65 bis 69 Jahren steigt die Prävalenz bis auf 22,2 % bei den über 90-Jährigen (van der Flier and Scheltens, 2005). Ab 100 Lebensjahren beträgt diese sogar 42 %. Frauen tragen dabei ab dem 75. Lebensjahr ein höheres Risiko an der Alzheimer-Demenz zu erkranken (Ziegler and Doblhammer, 2009).

Bis 2060 wird sich durch den demographischen Wandel zugunsten der älteren Menschen in Deutschland die Anzahl der Patienten, die an einer Demenz leiden, mehr als verdoppeln (Sütterlin et al., 2011).

Diese Vorausschätzungen verdeutlichen die Wichtigkeit und Aktualität der Erkrankung. Der zunehmende Betreuungsaufwand sowie die daraus resultierenden Mehrkosten werden das Gesundheitssystem verstärkt fordern (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2010).

Diese Zahlen zeigen eine erschreckende Entwicklung. Ein Ansatz dem entgegenzuwirken bietet die Frühdiagnostik,

- die mit anschließenden Behandlungsmaßnahmen frühzeitig in den Krankheitsverlauf eingreifen und diesen damit verlangsamen beziehungsweise stoppen kann (Polak et al., 2007) und daran anknüpfend
 - die längere Erhaltung der Eigenverantwortung ermöglicht;
 - die Lebenssituation Betroffener (Erhaltung der Leistungs- und Geistesfähigkeit, längere Teilhabe am sozialen Leben) verbessert;
 - die Pflegeaufwendungen durch weitgehende Selbstständigkeit reduziert;
- und
- die eine langfristige Kostenersparnis erwarten lässt.

2.1.2 Neuropathologische Grundlagen

Die Alzheimer-Demenz ist makroskopisch mit einer Atrophie der Hirnrinde assoziiert. Dabei gehen die primären Läsionen ausgehend vom entorhinalen Kortex auf den Hippokampus über und schreiten schließlich zum posterioren temporalen und parietalen Neokortex (Salawu et al., 2011). Zudem werden frühe Läsionen im Hirnstamm beschrieben (Parvizi et al., 2001).

Die ersten neurodegenerativen Erscheinungen beginnen wahrscheinlich bereits Jahrzehnte vor der Manifestation des klinischen Bildes (Ivemeyer and Zerfaß, 2002). Goedert und Spillantini spezifizierten dies auf schätzungsweise 20 bis 30 Jahre vor dem Auftreten der ersten Symptomatik (Goedert and Spillantini, 2006).

Die einsetzenden histopathologischen Veränderungen charakterisieren die Alzheimer-Krankheit. Bereits Alois Alzheimer beschrieb diese Veränderungen bei seiner ersten identifizierten Demenz-Patientin Auguste D. im Jahr 1906 (Maurer and Maurer, 1998).

Dabei handelt es sich zum einen um den intrazellulären Nachweis von Neurofibrillenbündeln (neurofibrilläre Tangles), welche aus hyperphosphoryliertem Tau-Proteinen bestehen.

Zum anderen entstehen außerhalb der Zelle Plaques aus Amyloidablagerungen. Der Hauptbestandteil der Plaques besteht aus dem pathologisch entstandenen Spaltprodukt Amyloid- β -Peptid. Das Amyloid-Vorläuferprotein APP wird dabei nicht wie normal von der α -Sekretase gespalten, sondern durch die β - und γ -Sekretase. Dadurch entsteht vermehrt das β -Amyloid-1-42, ein unlösliches Aggregat (Kelley and Petersen, 2007).

Beide Prozesse führen zu einem Synapsenverlust und schließlich zum Untergang von Nervenzellen (Eschweiler et al., 2010).

Nur durch den postmortalen Nachweis der charakteristischen histopathologischen Veränderungen, sprich neben der Hirnatrophie auch der Nachweis der neurofibrilläre Tangles sowie der Plaques aus Amyloidablagerungen, kann die definitive Diagnose „Alzheimer-Demenz“ erfolgen (Kelley and Petersen, 2007, Bekris et al., 2010).

Bei Nervenzelluntergängen kommt es zur übermäßigen Freisetzung von Glutamat in den synaptischen Spalt zwischen den einzelnen Nervenzellen (Osborn and Saunders, 2010). Glutamat ist ein primärer exzitatorischer Neurotransmitter im Zentralnervensystem, welcher über die ionotropen AMPA-, NMDA- und Kainat-Rezeptoren mit den Nervenzellen interagiert (Mutschler et al., 1999). Die erregende Wirkung führt durch die erhöhte Aktivität der NMDA-Rezeptoren zu einer Reizüberflutung benachbarter Neurone. Es kommt zu einem übermäßigen Einstrom von Calcium in die Zellen (Osborn and Saunders, 2010).

Daraus resultiert eine Funktionseinschränkung, die schließlich ähnlich eines Circulus vitiosus zum weiteren Absterben der Nervenzellen führt (Exzitotoxizität) (IQWiG, 2009).

Die Alzheimer-Demenz ist zudem mit einem Verlust des Neurotransmitter Acetylcholin verbunden. Dies betrifft vor allem die Region des Nucleus basalis im Telencephalon (Whitehouse et al., 1982).

Auch kommt es zu einer Degeneration des Nervus vagus. Vor allem die Hirnstammkerne, welchen der Nerv entspringt, sind von diesen Veränderungen betroffen: Nucleus dorsalis nervi vagi, Ncl. ambiguus, Nucleus tractus solitarii und Nucleus Edinger-Westphal. Diese vier Kerne im Hirnstamm beeinträchtigen als Ursprung des Parasympathikus das autonome Nervensystem (Parvizi et al., 2001) und so wahrscheinlich auch dessen funktionelle Einwirkung auf Organe beziehungsweise Organsysteme.

2.1.3 Klinische Symptome

Die Alzheimer-Demenz ist vor allem geprägt durch Einschränkungen im geistigen Leistungsvermögen. Klinisch finden die ersten Beeinträchtigungen meist im episodischen Gedächtnis statt (Barth et al., 2005). Zu Anfang beschränkt sich dies vor allem auf kurz zurückliegende Ereignisse. Aber auch Sprachstörungen und Störungen in der konstruktiven Praxis stellen typische Defizite dar. Zusammengefasst beschreiben diese drei Symptome eine Trias (Ivemeyer and Zerfaß, 2002).

Anfangs versuchen die Patienten ihre Defizite vor der Umwelt zu verbergen und entwickeln Kompensationsmechanismen. Oft kommt es dabei zur Vermeidung sozialer Kontakte oder zum Rückzug in die eigene häusliche Umgebung. Durch die Registrierung des eigenen geistigen Verfalls leiden viele Betroffene unter Depressionen und Angstzuständen (Weyerer, 2005).

Neben den kognitiven Beeinträchtigungen entwickeln fast alle Menschen mit AD neuropsychiatrische Symptome (Lyketsos et al., 2011). Die häufigsten Symptome stellen dabei

- Unruhezustände (50-70 %);
- Angst (30-50 %);
- Depression (25-50 %);
- Enthemmung (25-35 %);
- Aggression (25 %);

- Wahnvorstellungen (15-50 %);
- Halluzinationen (10-25 %) und
- sexuelle Enthemmung (5-10 %)

dar (Kelley and Petersen, 2007).

Die erhöhten Belastungen für die pflegenden Angehörigen sind meist der Grund für eine Heimübersiedlung (Lyketsos et al., 2011).

Menschen mit einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz können im fortschreitenden Stadium immer weniger ihren eigenen Alltag bewältigen. Im letztem Krankheitsstadium wird eine verbale Kommunikation zunehmend unmöglich (Weyerer, 2005).

Mit zunehmendem Schweregrad nehmen die Patienten ihre Störungen immer weniger wahr oder leugnen sie (Weyerer, 2005).

Nach Diagnosestellung sterben die Patienten meist innerhalb der nächsten sieben bis zehn Jahre (van der Flier and Scheltens, 2005) häufig infolge einer Lungenentzündung (Castellani et al., 2010).

2.1.4 Risikofaktoren

Die Ursache ist trotz intensiver Forschungen unbekannt (Wissmann and Ganß, 2009). Es konnten aber anhand verschiedener Studien Faktoren herausgearbeitet werden, die ein erhöhtes Risiko beherbergen, an einer Alzheimer Demenz zu erkranken. Im Folgenden werden die wichtigsten Faktoren vorgestellt.

Alter

Das Alter stellt den wichtigsten Risikofaktor für die Entstehung einer AD dar (Weyerer, 2005, Wissmann and Ganß, 2009). Diese Tatsache verdeutlicht die steigende Prävalenz der Erkrankung mit zunehmendem Alter, wie im Kapitel 2.1.1 Epidemiologie erläutert (Ziegler and Doblhammer, 2009).

Genetische Risikofaktoren

Genetische Faktoren, die das Auftreten einer Alzheimer-Demenz begünstigen, wurden bereits identifiziert. Jedoch können sie nicht als alleinige Ursache angebracht werden.

Die Alzheimer-Demenz kann nach ihrem Auftreten in eine familiäre und sporadische Form unterschieden werden (Weyerer, 2005).

Die bekannteste genetische Prädisposition für eine „late-onset Alzheimer Disease“ (abgekürzt LOAD), das heißt eine sporadisch auftretende Alzheimer Demenz mit Erstmanifestation ab dem 65. Lebensjahr (Bekris et al., 2010), stellt der Polymorphismus des Apolipoproteins E (im Weiteren abgekürzt APOE) dar (Williamson et al., 2009).

Das Protein APOE dient zur Verteilung von Cholesterin und Triglyceriden in vielen Organen und Zelltypen des menschlichen Organismus (Bekris et al., 2010). Das Gen für dieses Protein befindet sich auf dem Chromosom 19.

In der Bevölkerung existieren drei häufig allelische Variationen des APOE: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$. Das $\epsilon 4$ -Allel führt zu höheren Gesamt- und LDL-Cholesterin (Bekris et al., 2010). Das fördert das Risiko für koronare Herzkrankheiten und Arteriosklerose. 50 bis 60 % der LOAD-Patienten tragen dieses $\epsilon 4$ -Allel. Damit kann ein Zusammenhang zwischen einer LOAD-Entwicklung und dem Auftreten des $\epsilon 4$ -Allel angenommen werden (Finckh, 2006).

Gesunde Menschen tragen mit einer Häufigkeit von etwa 20 bis 30 % ebenfalls das APOE4-Allel (Finckh, 2006). Das $\epsilon 4$ -Allel stellt aus diesem Grund weder eine notwendige noch eine hinreichende Voraussetzung für die Krankheit dar.

Die Demenzsymptomatik manifestiert sich bereits bei 5 % aller Alzheimer Demenzen vor dem 65. Lebensjahr. Diese präsenile Form, auch early-onset Alzheimer Disease genannt (abgekürzt EOAD), tritt damit sehr selten auf (Maier et al., 2010).

Nur 0,5 % aller EOAD gehen dabei auf eine familiäre Häufung (familiäre Alzheimer Demenz, abgekürzt FAD) zurück. Die Krankheit wird dabei autosomal dominant vererbt und fand sich bereits in mindestens drei Generationen wieder (Bekris et al., 2010). Es liegt eine Punktmutation in einem der folgenden Gene vor:

- Amyloid-Vorläuferprotein (abgekürzt APP) auf dem Chromosom 21;
- Präsenilin 1 (Chromosom 14);
- Präsenilin 2 (Chromosom 1).

Die Faktoren einer FAD gehen auf eine erhöhte Bildung des pathologischen β -Amyloid-1-42 zurück.

Der Nachweis einer pathogenen Mutation in einem der drei Gene gilt als Diagnosebestätigung. Diese genetische Disposition ist heutzutage der einzig bekannte und gesicherte Biomarker (Finckh, 2006). Dieser existiert aber nur für einen sehr kleinen Teil der AD-Betroffenen.

Andere Risikofaktoren

Patienten mit vaskulären Defiziten besitzen ein erhöhtes Risiko an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken. Dies betrifft vor allem Krankheitsbilder wie zerebrale Ischämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie sowie Hyperhomocysteinämien. Aber auch Lebensgewohnheiten wie Alkoholkonsum (Kornhuber, 2004) und Rauchen (Meyer et al., 2000) erhöhen das Risiko eine Demenz zu entwickeln. Zudem verringern regelmäßige körperliche Aktivitäten dieses Risiko (Kornhuber, 2004).

Ein niedriger Bildungsstand wird ebenfalls als Risikofaktor beschrieben (Lindsay et al., 2002). Intelligenz und Bildung schützen vor der Ausbildung einer AD (Kornhuber, 2004). Dabei werden verschiedene Zusammenhänge vermutet. Zum einen spricht man von einer „frühen Störung der Hirnreifung“. Zum anderen können durch unterschiedliche Schulbildung entwickelte Lebensgewohnheiten und berufliche Perspektiven als möglicher Zusammenhang betrachtet werden (Weyerer, 2005).

2.1.5 Leichte kognitive Beeinträchtigung

Die klinische Symptomatik einer Demenz beginnt schleichend und kann im frühen Stadium nur schwer einer Krankheitsform zugeordnet werden.

Deswegen wurde für eine verbesserte Früherkennung der Begriff „leichte kognitive Beeinträchtigung“ (im Weiteren abgekürzt mit MCI) eingeführt (Petersen et al., 1999). Dieser Syndrom-Begriff deckt den Graubereich zwischen der normalen Alterung und einer Demenz ab (Bondi et al., 2008). Aus ihr kann eine, muss aber keine manifeste Alzheimer-Demenz entstehen.

MCI bezeichnet eine „subjektive und objektivierbare kognitive Einbuße bei erhaltener Alltagskompetenz“ (Maier et al., 2010). Auf der ersten Konferenz der internationalen Arbeitsgruppe für leichte kognitive Beeinträchtigungen in Stockholm 2003 wurden folgende Empfehlungen für die allgemeinen Diagnosekriterien einer MCI definiert (Winblad et al., 2004):

- Die Kriterien eines Demenzsyndroms (oder eines Delirs (WHO, 2012)) sind nicht hinreichend erfüllt;
- Es liegen objektive und/ oder subjektive kognitive Beeinträchtigungen vor;
- Es besteht keine oder kaum eine Beeinträchtigung in den Aktivitäten des täglichen Lebens.

Unter der ICD-10-Kennung F06.7 werden neben den eben aufgeführten Kriterien Symptome der Gedächtnisstörung, der Lernschwierigkeiten und der Konzentrationsschwäche zusammengefasst (WHO, 2012), die allerdings dem oben genannten potentiellen Vorläuferstadium der MCI nicht voll entsprechen.

Bei der MCI werden zwei Subtypen voneinander unterschieden, der amnestische und non-amnestische Typ. Vor allem die amnestische MCI, das heißt eine Beeinträchtigung im episodischen Gedächtnis (Bondi et al., 2008), stellt ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer AD dar (Kelley and Petersen, 2007). Die jährliche Übergangswahrscheinlichkeit, aus einer MCI eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln, wurde mit 10 % ermittelt (Maier et al., 2010).

Gesunde ältere Menschen weisen im Gegensatz dazu eine Wahrscheinlichkeit von ein bis zwei Prozent auf, an einer AD zu erkranken. Patienten mit einer diagnostizierten MCI tragen somit ein höheres Demenzrisiko (Ivemeyer and Zerfaß, 2002).

Zur Objektivierung des klinischen Bildes werden neuropsychologische Tests angewendet. In der Regel weisen die Patienten einen Mini-Mental-Status-Test (siehe Kapitel 2.1.6.1) von 24 und mehr auf (Bondi et al., 2008). Die Sensitivität dieses Kurztests, ebenso wie bei dem Demenz-Detections-Test (siehe Kapitel 2.1.6.1), ist dabei durch das Auftreten von Deckeneffekten nicht hinreichend (Maier et al., 2010). Deshalb sollten Testbatterien angewendet werden, die mindestens ein Verfahren zur Messung des verzögerten Abrufs sowie Testungen der Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen umfassen (Bondi et al., 2008). Dabei hat sich der Einsatz der CERAD-Testbatterie bewährt (Barth et al., 2005, Morris et al., 1989).

2.1.6 Diagnostik

Die Demenz und ihre Diagnosekriterien sind durch die von der Weltgesundheitsorganisation (kurz WHO) formulierten Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (abgekürzt ICD-10) eindeutig definiert. In der aktuellen Version lautet diese wie folgt:

„Demenz (F00-F03) ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen. Das Bewusstsein ist nicht getrübt.

Die kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet, gelegentlich treten diese auch eher auf. Dieses Syndrom kommt bei Alzheimer-Krankheit, bei zerebrovaskulären Störungen und bei anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen“ (WHO, 2012).

Die Symptome müssen für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten Bestand haben. Die Alltagsfähigkeiten sind beeinträchtigt (Eschweiler et al.).

Derzeit muss die Diagnosestellung Alzheimer-Demenz anhand eines Ausschlussverfahrens erfolgen (Wissmann and Ganß, 2009), welches differentialdiagnostisch andere primäre und sekundäre Demenzursachen ausschließt (Maier et al., 2010, Mahlberg and Gutzmann, 2005).

Leitlinien empfehlen dabei ein zweistufiges Vorgehen. Im ersten Schritt wird durch eine ausführliche Eigen- und Fremdanamnese sowie durch ein neuropsychologisches Screening der Demenzbefund gesichert. Anschließend erfolgt die Ursachenermittlung (Mahlberg and Gutzmann, 2005).

Hierfür werden Untersuchungen wie die zerebrale Bildgebung (MRT oder CT), das Elektrokardiogramm/ Elektroenzephalografie und die Labordiagnostik eingesetzt (Mahlberg and Gutzmann, 2005).

Dieses Vorgehen ermöglicht zu Lebzeiten in circa 90% der Fälle eine korrekte AD-Diagnose (Finckh, 2006).

2.1.6.1 Neuropsychologische Testverfahren

Neuropsychologische Untersuchungen helfen, eine Demenz zu diagnostizieren und deren Schweregrad zu ermitteln. Außerdem dienen sie zur Beobachtung des Krankheitsverlaufes.

Bei der Anwendung der einzelnen Testverfahren sollte immer das prämorbid Funktionsniveau, die Testvorerfahrung, der Ausbildungsstatus und der soziokulturelle Hintergrund oder die Sprachkenntnisse berücksichtigt werden. Diese Informationen stammen aus der ausführlich erhobenen Anamnese (Maier et al., 2010).

In den nächsten Absätzen werden die wichtigsten Testverfahren vorgestellt.

Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der MMST ist ein weltweit verbreiteter Kurzttest. Die Durchführung nimmt circa eine Zeitdauer von zehn bis 15 Minuten in Anspruch und ist ohne weitere Hilfsmittel möglich (Mahlberg and Gutzmann, 2005).

Aufgrund seiner schnellen Durchführung und seiner Einfachheit erfreut sich der Test besonderer Beliebtheit. Er wird häufig allein oder zusammen mit dem Uhrentest und einem Test für die Wortflüssigkeit angewendet. Zudem stellt er einen Bestandteil größerer Testbatterien, wie der CERAD-Testbatterie, dar (Ivemeyer and Zerfaß, 2002). Der MMST dient sowohl für den Erstbefund als auch zur Verlaufskontrolle bei Demenzpatienten.

Der deutsche MMST basiert auf der amerikanischen Version „Mini-Mental-Status“ (kurz MMS), welcher 1975 von den Ärzten Marshall F. Folstein, Susan E. Folstein und Paul R. McHugh entwickelt wurde (Folstein et al., 1975). Die erste deutsche Fassung als Mini-Mental-Status-Test entstand 1990 von J. Kessler, H.J. Markowitsch und P.E. Denzler (Kessler et al., 1990). Heutzutage existieren zahlreiche Versionen des deutschsprachigen MMST. Der Ablauf ist jedoch bei allen Versionen gleich. Dem Patienten werden Fragen und Aufgaben zu seiner Orientierung, seines Gedächtnisses, seiner Aufmerksamkeit, seiner Apraxie und seiner Visuokonstruktion gestellt. Die Bewältigung der einzelnen Aufgabenbereiche wird mit Punkten quantifiziert. Die Punkteverteilung ergibt sich wie folgt:

Zeitliche und örtliche Orientierung:	10 Punkte;
Merk- und Erinnerungsfähigkeit:	6 Punkte;
Aufmerksamkeit und Flexibilität:	5 Punkte;
Sprache:	3 Punkte;
Anweisungen befolgen:	3 Punkte;
Lesen, Schreiben, Nachzeichnen:	je einen Punkt.

Ein maximaler Testwert von 30 Punkten kann erreicht werden. Je niedriger dieser Wert ausfällt, desto beeinträchtigt scheint die kognitive Leistungsfähigkeit des Patienten. Eine Punktzahl 24 bis 30 Punkten spricht für kognitiv gesunde Personen (Folstein et al., 1975), wobei Personen mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung einen Wert zwischen 26 und 28 aufweisen können (Kelley and Petersen, 2007). Bei Werten unter 23 Punkten besteht der Hinweis einer kognitiven Beeinträchtigung mit Demenzverdacht (Folstein et al., 1975).

Anhand der Punkteverteilung kann der MMST für die Schweregradeinteilung einer Demenz, im speziellen auch einer Alzheimer-Demenz, herangezogen werden. Die Grenzen zwischen den verschiedenen Graden sind dabei fließend und individuell als grobe Richtlinie zu verstehen (Maier et al., 2010).

Die Tabelle 1 gibt hierfür einen Überblick:

Tabelle 1: Schweregrade der Demenz (Vollmar et al., 2005)

Schweregrade	Kognition	Lebensführung	Störungen von Antrieb und Affekt	MMST*-Score (max. 30 Punkte)
leicht	Komplizierte tägliche Aufgaben oder Freizeitbeschäftigungen können nicht (mehr) ausgeführt werden.	Die selbstständige Lebensführung ist zwar eingeschränkt, ein unabhängiges Leben ist aber noch möglich.	Aspontanität, Depression, Antriebsmangel, Reizbarkeit, Stimmungslabilität.	unter 23
mittel	Nur einfache Tätigkeiten werden beibehalten; andere werden nicht mehr vollständig oder angemessen ausgeführt.	Ein unabhängiges Leben ist nicht mehr möglich. Patienten sind auf fremde Hilfe angewiesen, eine selbstständige Lebensführung ist aber noch teilweise möglich.	Unruhe, Wutausbrüche, aggressive Verhaltensweisen.	unter 20
schwer	Es können keine Gedankengänge mehr nachvollziehbar kommuniziert werden.	Die selbstständige Lebensführung ist gänzlich aufgehoben.	Unruhe, Nesteln, Schreien, Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus.	unter 10

Der Kurztest ist abhängig von der Tageszeit, dem Bildungsstand des Patienten und dessen Sprachvermögen (Maier et al., 2010). Aus diesem Grund sollten die alters- und ausbildungsabhängigen Grenzwerte beachtet werden (Mahlberg and Gutzmann, 2005).

Demenz-Detections-Test (DemTect)

Der Demenz-Detections-Test, im Weiteren DemTect abgekürzt, ist ein noch recht junges Verfahren zur Früherkennung einer Demenz.

Wegen seiner geringen Durchführungsdauer von acht bis zwölf Minuten (Eschweiler et al., 2010) ist der Kurztest im deutschsprachigen Raum ein beliebtes Mittel in der Diagnostik einer beginnenden Demenz bzw. einer MCI (Kalbe et al., 2005). Der Test wurde im Jahr 2000 von Pasquale Calabrese, Josef Kessler und Elke Kalbe eingeführt (Kessler et al., 2000). Er gliedert sich in fünf Unteraufgaben zu den Funktionen verbales Gedächtnis, kognitive Flexibilität, Wortflüssigkeit, Arbeitsgedächtnis und mittelfristige Gedächtnisleistung. Insgesamt kann dabei eine Gesamtpunktzahl von 18 Punkten erreicht werden, wobei sich eine Punktezahl zwischen neun und 12 als leichte kognitive Beeinträchtigung und ein Punktwert unter acht als Demenzverdacht interpretieren lässt (Ivemeyer and Zerfaß, 2002).

Uhrentest

Der Uhrentest stellt eine Möglichkeit dar, die visuell-räumliche Organisation und das abstrakte Denken des Patienten zu prüfen (Ivemeyer and Zerfaß, 2002). Hierfür sollte das semantische Wissen über die räumliche Anordnung, die Raumwahrnehmung (Eschweiler et al., 2010), das Kurzzeitgedächtnis, das Verstehen von verbalen Anweisungen, das Planungsvermögen, die Konzentration sowie die visuell-räumlichen und exekutiven Fähigkeiten (Aprahamian and Neri, 2009) intakt sein.

Der circa zwei- bis fünf-minütig andauernde Test wird häufig ergänzend zu anderen Kurztests angewendet (Ivemeyer and Zerfaß, 2002), beispielsweise zusammen mit dem MMST (Adrell and Dehlin, 1998).

Der Patient wird aufgefordert das Ziffernblatt einer analogen Uhr in einen vorgegebenen Kreis zu zeichnen und im Anschluss eine bestimmte Uhrzeit, am häufigsten angewendet „Zehn nach Elf“, einzutragen (Ivemeyer and Zerfaß, 2002). Für die Auswertung des Tests wird im Allgemeinen die Bewertung nach den Shulman-Kriterien durchgeführt. Die Bewertung des Patienten reicht von einem Punkt für die fehlerfreie Durchführung der Aufgabe bis zu maximal sechs Punkten bei keinerlei Darstellung einer Uhr (Shulman et al., 1993).

Im Frühstadium einer AD kann der Test normal ausfallen (Adrell and Dehlin, 1998). Womöglich äußern sich die ersten Zeichen kognitiver Beeinträchtigung durch die falsche Platzierung des Minutenzeigers (Leyhe et al., 2009).

CERAD-Testbatterie

Im Jahr 1986 wurde das „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease“ (CERAD) vom National Institute on Aging (NIA) in den USA für eine Vereinfachung und Vereinheitlichung der Alzheimer Diagnostik gegründet.

In der Publikation von Morris, Heyman und Mohs 1989 (Morris et al., 1989) wurde die bereits aus bestehenden Testverfahren erstellte CERAD - Neuropsychologische Testbatterie (abgekürzt CERAD-NP) erstmals vorgestellt. Das Testverfahren wurde in zahlreiche Sprachen übersetzt und ist umfangreich im Einsatz. Die englische Version der Testbatterie wurde durch die von den USA autorisierte Memory Clinic des Universitätsspitals Basel, Schweiz, ins Deutsche übersetzt und seit 1998 hier zu Lande eingeführt (Barth et al., 2005).

Beim Patienten werden mit acht Untertests die Bereiche Sprache, Orientierung, Episodisches Gedächtnis sowie Konstruktive Praxis überprüft (Barth et al., 2005). Eine Erweiterung der Testbatterie zu „CERAD-Plus“ prüft zusätzlich die Bereiche der psychomotorischen Geschwindigkeit, der exekutiven Funktionen und die verbale Flüssigkeit (strategieorientiert) (Memory Clinic Universitätsspital Basel, o.J.).

Neben den Rohwerten stellt der Test alters-, ausbildungs- und geschlechts-spezifisch korrigierte z-Werte (Standardwerte) bereit. Dabei gilt die Faustregel: Wenn der z-Wert unter -1,3 liegt, gilt der Bereich als beeinträchtigt (Ivemeyer and Zerfaß, 2002).

Die Durchführung beansprucht je nach kognitiven Zustand der Patienten einen Zeitraum von etwa 20 bis 45 Minuten (Pflüger et al., 2003).

2.1.6.2 Bildgebende Verfahren

Die zerebrale Bildgebung dient zum einen als differentialdiagnostische Untersuchungsmethode. Dabei werden reversible Ursachen beispielsweise durch einen Tumor, ein subdurales Hämatom oder durch einen Normaldruckhydrozephalus ausgeschlossen. Außerdem besteht ein wesentlicher Nutzen in der Identifizierung und Beurteilung von vaskulären Läsionen als primäre Demenzursache, welche eine wichtige Abgrenzung zu den degenerativen Hirnerkrankungen darstellt (Maier et al., 2010).

Zum anderen dient das Verfahren zur Bestätigung in der Alzheimer-Diagnostik. Dabei wird das typische Atrophiemuster, meist beginnend im Hippokampus (Maier et al., 2010, Likeman et al., 2005), und eine Dilatation der Ventrikel (Mulley, 1986) identifiziert.

Es ist bekannt, dass normale Alterungsprozesse ebenfalls mit einer leichten Hirnatrophie assoziiert sind – schätzungsweise durchschnittlich 14% in der Großhirnrinde, 35% im Hippokampus und 26% in der weißen Hirnsubstanz (Jernigan et al., 2001). Außerdem existieren keine allgemeingültigen Normwerte für die klinische Beurteilung des Atrophiegrades (Maier et al., 2010). Dies erschwert die Abgrenzung zu einer Demenz und bietet kein gesichertes Untersuchungsergebnis.

Standardmäßig wird die strukturelle Bildgebung genutzt. Dabei ist der Magnetresonanztomographie aufgrund der besseren Auflösung und der Abwesenheit von Röntgenstrahlen vor der kranialen Computertomographie der Vorrang geboten (Eschweiler et al., 2010).

Der seltenere Einsatz der funktionellen Bildgebung ist vor allem der höheren Kosten geschuldet. Dabei beschränkt sich ihr Einsatz in spezialisierten Zentren. Mit der Positronen-Emissions-Tomographie und der Single-Photon-Emissions-Computertomographie kann der Glukosestoffwechsel (Fluor-2-Desoxy-D-Glucose, (FDG)-PET) und damit die Synapsenfunktion beziehungsweise die Amyloidablagerungen (Pittsburgh Compound B (PiB)-PET) dargestellt werden (Eschweiler et al., 2010).

Die Methoden der Bildgebung bieten lediglich eine Unterstützung auf dem Weg der Diagnose. Für die Alzheimer-Diagnostik gibt es keine eindeutigen Marker.

2.1.6.3 Liquor- und Serumdiagnostik

Die Liquor- und Serumdiagnostik dient der Unterstützung der Ausschlussdiagnose AD. Dabei werden entzündliche Prozesse im zentralen Nervensystem als Krankheitsursache ausgeschlossen (Mahlberg and Gutzmann, 2005).

Die Erhärtung der Alzheimer-Diagnose (Eschweiler et al., 2010) erfolgt durch die Bestimmung der neuropathologischen Veränderungen.

Hierfür wird das β -Amyloid und der erhöhte Anteil an phosphoryliertem Tau-Proteinen gemessen (Maier et al., 2010). Die Ermittlung des Quotienten Abeta-42 / Abeta-40 sowie des erhöhten Anteils an Gesamt-Tau oder Phospho-Tau (pTau) weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf (Eschweiler et al., 2010). Mit Letzterem gelang jedoch eine Abgrenzung zu anderen Demenzformen nicht im ausreichenden Maße (Mitchell, 2009). Zudem existieren keine allgemeingültigen exakten Grenzwerte (Maier et al., 2010).

Damit ist zwar eine unterstützende Wirkung bekannt, der jedoch eine Unsicherheit anhaftet. Bekannte Leitlinien geben die Position in der Diagnostik als fakultativ an.

2.1.7 Therapie

Für die Behandlung einer Demenz vom Alzheimer-Typ konnte bis heute keine kausale Therapie entwickelt werden. Die heute auf dem Markt erhältlichen Präparate dienen lediglich einer Verzögerung des Krankheitsverlaufes und einer Optimierung der Lebensqualität (Small et al., 1997).

In diesem Kapitel werden kurz die wichtigsten therapeutischen Möglichkeiten veranschaulicht. Die Grundprinzipien bestehen zum einen in der Verzögerung des kognitiven Abbaus mittels Antidementiva und zum anderen aus der Behandlung der Begleitsymptome durch Psychopharmaka.

2.1.7.1 Behandlung mit Antidementiva

Das Ziel bei der Behandlung mit Antidementiva ist eine Leistungsverbesserung und Erhöhung der Lebensqualität (Weyerer, 2005). Die Medikamente dieser Klasse sollen die Progression des Krankheitsverlaufes verlangsamen. Damit wird die Alltagskompetenz so weit wie möglich erhalten beziehungsweise die Pflegebedürftigkeit hinausgeschoben.

In Deutschland sind zur symptomatischen Behandlung speziell drei Antidementiva zugelassen (IQWiG, 2009):

- Acetylcholinesterase-Inhibitoren;
- N-Methyl-D-Aspartat-Antagonist und
- das pflanzliche Extrakt aus Ginkgo-Blättern.

Die AD wird wie bereits in Kapitel 2.1.2 beschrieben durch die Veränderungen in zwei chemischen Neurotransmittersystemen charakterisiert: zum einem durch den Mangel an Acetylcholin und zum anderen durch die bei Nervenzelluntergängen übermäßige Ausschüttung von Glutamat.

Die ersten wichtigen Medikamente zur Behandlung der Demenz vom Alzheimer-Typ stammen aus der Gruppe der Acetylcholinesterase-Hemmer (Osborn and Saunders, 2010).

Ein Mangel an dem Neurotransmitter Acetylcholin trägt vermutlich zu den Störungen im Gedächtnis- und Lernvermögen sowie bei Konzentrationsstörungen und Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus bei (Weyerer, 2005). Durch die Verzögerung des enzymatischen Abbaus von Acetylcholin wird das cholinerge Defizit versuchsweise ausgeglichen (Osborn and Saunders, 2010).

Zur symptomatischen Behandlung einer leichten bis mittelschweren AD kommen zurzeit die drei Medikamente Donepezil (in Deutschland zugelassen seit 1996), Rivastigmin (zugelassen seit 1998) und Galantamin (zugelassen seit 2001) zum Einsatz (IQWiG, 2007). Dabei zeigen alle nahezu gleiche Wirksamkeit (Osborn and Saunders, 2010).

Die allgemeine Verträglichkeit ist als gut einzuschätzen. Vor allem wenn eine langsame Aufdosierung bis zur zugelassenen Maximaldosis erfolgt (Maier et al., 2010). Häufige Nebenwirkungen betreffen mit Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall vor allem den Magen-Darm-Trakt (Osborn and Saunders, 2010). Auch Schwindel und Kopfschmerzen können auftreten (Maier et al., 2010). Gelegentlich können laut Beipackzettel auch bradykarde Probleme und Synkopen vorliegen. Die autonome Herzfunktion, verdeutlicht durch die Herzfrequenzvariabilität (siehe Kapitel 2.2), kann dadurch beeinträchtigt sein.

Ein anderer Ansatz wird mit dem Wirkstoff Memantin versucht. Dieser greift als nichtkompetitiver NMDA-Antagonist in das glutamaterge System ein, welches bei Lern- und Gedächtnisprozessen eine wichtige Rolle spielt. Durch die Blockade des NMDA-Rezeptors soll zeitweise ein Schutzmechanismus für die Nervenzelle gebildet werden, damit das Überangebot an Glutamat die Nervenzelle vor der Exzitotoxizität bewahrt. In Deutschland ist das Medikament für den Einsatz bei mittelschwerer bis schwerer AD zugelassen (IQWiG, 2009).

Als sehr häufige beziehungsweise häufige Nebenwirkungen werden Schwindel, Kopfschmerz, Müdigkeit, Obstipation, erhöhter Blutdruck und Schläfrigkeit beschrieben (Maier et al., 2010).

Die dritte therapeutische und gleichzeitig älteste Möglichkeit stellt das pflanzliche Antidementivum Ginkgo biloba mit dem Extrakt EGb 761 dar.

Seit 1965 ist es für die Behandlung einer Demenz aller Schweregrade zugelassen (IQWiG, 2008). Die Indikation beschreibt den Einsatz bei „hirnorganisch bedingten geistigen Leistungseinbußen bei dementiellen Syndromen“ (Maier et al., 2010).

Der Einsatz ist wegen der geringen bzw. widersprüchlichen Nachweisbarkeit der Wirksamkeit umstritten (IQWiG, 2008). Die S3-Leitlinien von 2010 geben wegen fehlender überzeugender Evidenz keine Empfehlung zur Verabreichung (Maier et al., 2010).

2.1.7.2 Pharmakologische Behandlung von Begleiterkrankungen

Mit einer Demenz einhergehende Symptome können unter anderem Depression, Ruhelosigkeit, Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus, Angstverhalten, aggressive Phasen und Wahrnehmungsstörungen sein (siehe auch Kapitel 2.1.3). Diese Verhaltensänderungen werden durch Psychopharmaka behandelt (Allegri et al., 2006, Weyerer, 2005).

Psychopharmaka, vor allem mit einer trizyklischen Grundstruktur wie beispielsweise Amitriptylin, haben jedoch den Nachteil kardialer Nebenwirkungen wie

- Erhöhung der Herzfrequenz;
- Steigerung des myokardialen Sauerstoffbedarfs sowie
- Hypotonie und damit einhergehender
 - orthostatischen Dysregulation sowie
 - Reizleitungsstörungen (Lange-Asschenfeldt, 2010).

Im folgendem kann dies ein Schnittpunkt zur Herzfrequenzvariabilität bedeuten.

Sedierende Medikamente (z.B. alle Benzodiazepine) sollten bei Patienten mit AD wegen der Erhöhung der Sturzgefahr sowie der schlechteren Wirkung auf die Kognition vermieden werden (Maier et al., 2010).

2.2 Herzfrequenzvariabilität

Bei der Darstellung der Grundlagen zur Herzfrequenzvariabilität wird von der Gliederungsstruktur aus Abschnitt 2.1 „Alzheimer-Demenz“ abgewichen, in dem neben der Begriffsdefinition die Einflussfaktoren auf die Herzfrequenzvariabilität sowie die Wirkung auf das autonome Nervensystem sowie die Bedeutung im Klinikalltag beschrieben werden. Somit soll schon bewusst die Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität in der Beziehung zur Psychiatrie hergeleitet werden.

2.2.1 Die Wirkung des autonomen Nervensystems auf das Herz

Viele Ereignisse in unserem Körper erfolgen ohne willkürliche Kontrolle. Diese unbewussten Ereignisse werden durch das autonome Nervensystem, oder auch vegetatives Nervensystem genannt, gesteuert.

In der Peripherie besteht das ANS aus dem Sympathikus, dem Parasympathikus und dem enterischen Nervensystem. Diese Komponenten innervieren die glatte Muskulatur aller Organe. Zudem steuern sie unbewusst die Tätigkeit des Herzens und der Drüsen.

Der Sympathikus nutzt für seine Innervation am Herzen den Überträgerstoff Noradrenalin. Dabei kommt es zu einer allgemeinen herzkraft- (positiv inotrop) und herzfrequenzsteigernden Wirkung (positiv chronotrop). Die Überleitung im AV-Knoten beschleunigt sich (positiv dromotrop) (Schmidt et al., 2005, Braune, 1998).

Der Parasympathikus verwendet als Botenstoff für seine Befehlsübertragung Acetylcholin (Rechlin et al., 1994). Seine Efferenzen erreichen das Herz über den Nervus vagus, welcher den Sinusknoten, die Vorhöfe und den AV-Knoten innerviert (Vanderlei et al., 2009). Im Ruhezustand überwiegt seine Wirkung im Vergleich zum Sympathikus (Braune, 1998, Claus, 1998). Die parasympathische Innervation führt zu einer Verlangsamung des Herzschlages, indem die Herzfrequenz gesenkt (negativ chronotrop) und die AV-Überleitung verzögert wird (negativ dromotrop) (Braune, 1998).

Das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus auf die Schrittmacheraktivität des Herzens ermöglicht den Menschen auf äußere Reize und mentale Veränderungen zu reagieren. Diese Anpassungsreaktion durch Veränderung der Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten kann in der Herzfrequenzvariabilität (abgekürzt: HRV) nachvollzogen werden.

Mit dem Alter nimmt diese Fähigkeit der HRV ab (Braune, 1998). Aber auch bei Menschen mit einer Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems ist eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität nachzuweisen (Vanderlei et al., 2009). Somit gewinnt die Analyse zunehmend an Bedeutung im klinischen Alltag (Fenzl and Schlegel, 2010).

2.2.2 Definition der Herzfrequenzvariabilität

Die Herzfrequenzvariabilität beschreibt die Schwankungen der Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten (Löllgen, 1999) - verursacht durch die Anpassung an endogene und exogene Einflüsse (Bürklein et al., 2005). Diese Schwankungen der Herztätigkeit werden durch die zeitlichen Abstände der RR-Intervalle berechnet (Rechlin, 1995). Dafür werden in einer EKG-Aufzeichnung alle R-Zacken, welche ein Bestandteil des QRS-Komplexes sind, markiert und die Streckenlänge aller benachbarten R-Peaks bestimmt. Mit mathematischen Verfahren lassen sich dann die HRV-Parameter ermitteln.

Die Messgrößen der HRV erlauben einen Einblick in die „autonome Funktion des Herzens“ (Löllgen, 1999) sowie dem Gleichgewicht zwischen Sympathikus und Parasympathikus (Fenzl and Schlegel, 2010).

2.2.3 Einflussfaktoren auf die Herzfrequenzvariabilität

Alter

Das Lebensalter nimmt den größten natürlichen Einfluss auf die HRV ein (Eller-Berndl, 2010). Mit zunehmendem Alter sinkt die HRV (Braune, 1998). Der Prozess beginnt bereits im Kindesalter (Acharya et al., 2006).

Diese Erscheinung beruht auf zunehmender linksventrikulärer Hypertrophie, abnehmender frühdiastolischer linksventrikulärer Füllungsraten, maximalen Ejektionsfraktionen sowie Herzfrequenzreserven mit Verminderung des maximalen Herzzeitvolumens (Jeschke and Zeilberger, 2004).

Geschlecht

Der Einfluss des Geschlechtes zeigt widersprüchliche Aussagen in der Literatur. Manche Autoren beschreiben die HRV als geschlechtsunabhängig (Rechlin, 1998, Claus et al., 1993). Jedoch zeigen andere Ergebnisse eine differenzierte Herzfrequenzvariabilität zwischen Männern und Frauen, vor allem Frauen unter dem 30. Lebensjahr zeigen eine kleinere HRV. Grundlegend werden hierfür die Unterschiede im Hormonhaushalt sowie in der Körperkomposition angesehen (Eller-Berndl, 2010).

Rauchen, Alkohol und Adipositas

Auch Rauchen und der Konsum von Alkohol wirken sich nachhaltig negativ auf die Herzfrequenzvariabilität aus. Die parasymphatische Aktivität nimmt ab (Braune, 1998). Die gleiche Wirkung wird durch Übergewicht hervorgerufen (Eller-Berndl, 2010).

Einfluss von Krankheiten auf die HRV

Angeborene oder erworbene Erkrankungen, die das Herz-Kreislauf-System oder den Stoffwechsel betreffen, wirken sich ebenso negativ auf die Herzfrequenzvariabilität aus. Hierfür sollte vor allem die Herzinsuffizienz, die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus erwähnt werden (Eller-Berndl, 2010). Bei einer verringerten HRV ist das Risiko der Mortalität signifikant erhöht (Löllgen, 1999).

Einfluss von Medikamenten

Das parasympholytische Medikament Atropin sowie das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin und das Antipsychotikum Clozapin konnten durch einen anticholinergen Effekt eine verminderte HRV zeigen (Claus, 1998, Rechlin, 1995).

Der β -Blocker Propranolol blockiert hingegen den Sympathikus und zeigt keinen Einfluss auf die HRV (Braune, 1998).

Über die erwähnten medikamentösen Einflüsse auf die HRV hinaus sind für alle Medikamente, die das autonome Nervensystem in einer beliebigen Form beeinflussen, Effekte auf die HRV denkbar.

2.2.4 HRV-Parameter

Die kardialen Parameter der Herzfrequenzvariabilität, welche der Kontrolle des ANS unterliegen, beruhen auf den zeitlichen Schwankungen der RR-Intervalle (Rechlin, 1995). Dabei kann sowohl eine zeitbezogene als auch eine frequenzbezogene Analyse durchgeführt werden. Beide Auswertungsverfahren sind als gleichwertig einzustufen. Jedoch gelten die Parameter der zeitbezogenen Auswertung hinsichtlich Artefakten als unempfindlicher (Eller-Berndl, 2010, Birkhofer et al., 2005).

Bei der Auswertung wird zwischen der Kurzzeit- (EKG-Aufzeichnungen bis zu zehn Minuten) und der Langzeitanalyse (24-Stunden-EKG) unterschieden.

Zeitbereich („time domain“)

Die zeitbezogene Messung bezieht sich auf die Intervalle der Herzschläge in Bezug zu deren zeitlichen Verlauf. Durch die mathematischen Verfahren wie beispielsweise der Mittelwertberechnung und der Standardabweichung lassen sich die Parameter bestimmen (Löllgen, 1999). Tabelle 2 bietet einen Überblick über die Parameter der „time domain“:

Tabelle 2: zeitbezogene Größen der Herzfrequenzvariabilität (Löllgen, 1999, Birkhofer et al., 2005, Eller-Berndl, 2010)

Parameter	Einheit	Beschreibung	Normwerte für Langzeitmessungen
RR	ms	Abstand zwischen zwei R-Zacken im EKG Im deutschsprachigen Raum ist diese Bezeichnung missverständlich, da RR bereits als Abkürzung für den Blutdruck gilt (RR für Riva-Rocci). Die bessere Bezeichnung ist NN (normal to normal)	
NN	ms	Abstand zweier R-Zacken im EKG	
MeanRR	ms	Mittelwert bestimmt aus allen RR-Intervallen einer Messperiode	
HR (heart rate)	1/min	im Deutschen unter dem Begriff der Herzfrequenz bekannt	
MeanHR	1/min	Mittelwert der Herzfrequenz über eine bestimmte Zeitspanne	
SDNN („Standard Deviation of Normal to Normal RR-Intervalls“)	ms	Standardabweichung aller NN-Intervalle	141 ms (+/- 39)
RMSSD („Square Root of the Mean of the Sum of the Square of Differences between adjacent NN intervals“)	ms	entsteht durch die Bildung der Quadratwurzel des quadrierten Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen Der Parameter gilt als ein selektives Maß für die kardiale tonische Vagusaktivität.	27 ms (+/- 12)
CVr	%	Varianzkoeffizient in Ruhe, welcher aus der Standardabweichung der RR-Intervalle dividiert durch die durchschnittliche Länge der RR-Intervalle gebildet wird	

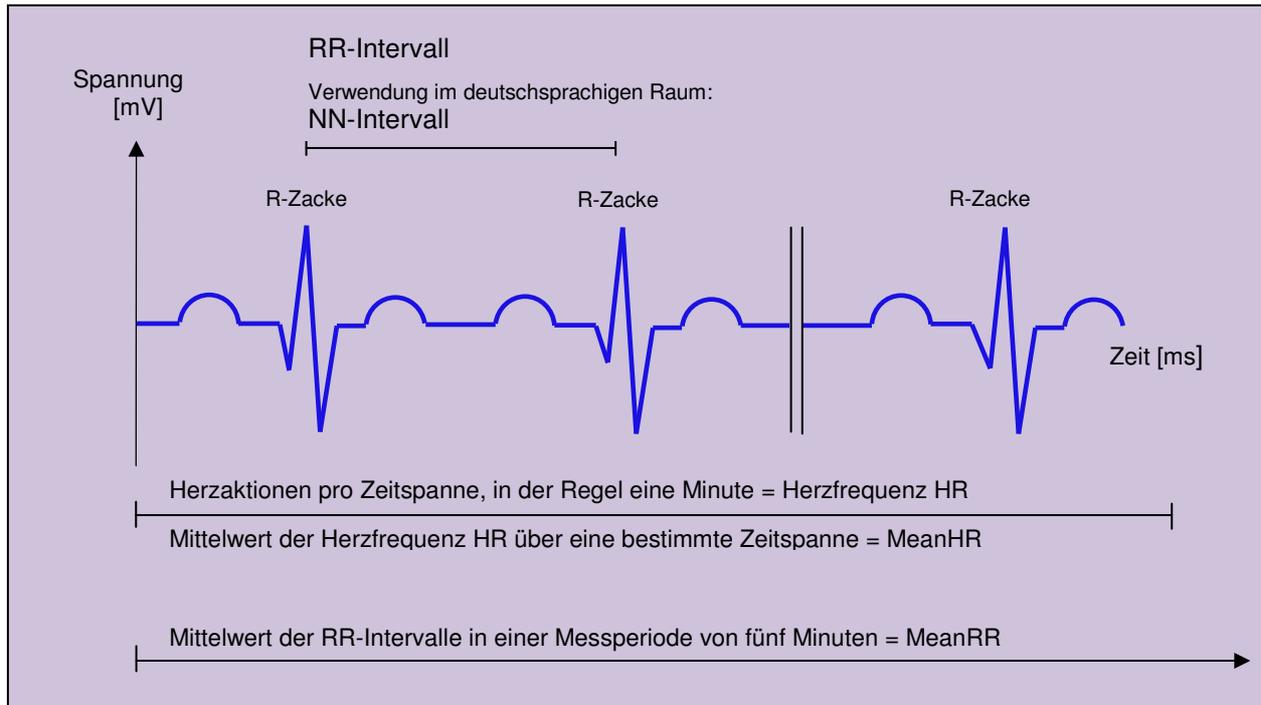


Abb. 1: schematische Darstellung der zeitbezogenen HRV-Parameter anhand eines Standard-EKG-Abschnitts

Frequenzbereich („frequency domain“)

Mittels der schnellen Fourier Transformation wird eine zeitbezogene Komponente, nämlich die Abstände der RR-Intervalle zueinander, in frequenzbezogene Daten umgewandelt (Löllgen, 1999).

Durch Integration in der entstandenen Spektralanalyse lassen sich folgende Frequenzbänder unterscheiden:

- hohe („high frequency“) Frequenzanteile;
- niedrige („low frequency“) Frequenzanteile;
- sehr niedrige („very low frequency“) Frequenzanteile.

Tabelle 3: Frequenzparameter der Herzfrequenzvariabilität (Eller-Berndl, 2010, Birkhofer et al., 2005, Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

Parameter	Frequenzbereich	Periodendauer	Beschreibung	Normwerte für Kurzzeitmessungen
HF („high frequency“)	von 0,15 bis 0,4 Hz	2,5 bis 7 s	Indikator für die vagale Modulation	975 ms ² (+/- 203)
LF („low frequency“)	von 0,04 bis 0,15 Hz	7 bis 20s	Indikator sowohl für die sympathische als auch parasympathische Aktivität	1170 ms ² (+/- 416)
VLF („very low frequency“)	von 0,003 bis 0,04 Hz	20 s bis 5 min	Indikator für die sympathisch vermittelten hormonellen Einflüsse auf den Sinusknoten	nicht bekannt
ULF („ultra low frequency“)	< 0,003 Hz	über 5 min	Zeichen für die zirkadiane Rhythmik	Der Parameter darf nur in Langzeitmessungen beurteilt werden.

Der Hauptbestandteil setzt sich mit circa 95 % aus dem sehr niedrigen Frequenzband zusammen (Birkhofer et al., 2005).

Für die 5-minütige Kurzzeitmessung wird diese Frequenz als nicht aussagekräftig angesehen (Kleen et al., 1999).

Ein Balancemaß zwischen Sympathikus und Parasympathikus ergibt sich aus dem Quotienten von LF zu HF (LF/HF-Quotient) (Eller-Berndl, 2010).

2.2.5 Die Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität im psychiatrischen Klinikalltag

Der gesunde Mensch besitzt eine Anpassungsfähigkeit des Herzens an die verschiedenen Lebenssituationen. Quantifiziert kann diese durch die Herzfrequenzvariabilität werden. Bei Krankheiten, die das autonome Nervensystem betreffen, verringert sich diese Fähigkeit (Vanderlei et al., 2009). Trotz dieses Wissens fand der Einzug der HRV in der Psychiatrie noch keinen festen Stand.

Bei einigen Krankheitsbildern konnte bereits ein Einfluss auf die HRV ermittelt werden. Bei den Angst- und Panikstörungen sowie bei Schizophrenie stellt sich beispielsweise eine erhöhte Aktivität des Sympathikus ein (Rechlin, 1995), hingegen korrelieren die endogenen Depressionen mit einer verminderten parasympathischen Aktivität (Deuschle et al., 2002, Rechlin, 1995) bei einer Dominanz des Sympathikus (Eller-Berndl, 2010, Agelink et al., 2002). Auch Stressbelastungen, wie sie beim Burn-out-Syndrom auftreten können, dominiert der Sympathikus bei reduziertem Parasympathikus (Eller-Berndl, 2010).

Aber nicht nur Krankheiten nehmen auf die Herzfrequenzvariabilität ihren Einfluss, sondern auch die medikamentöse Behandlung der jeweiligen Erkrankung beispielsweise mittels Psychopharmaka. Bei der Therapie mit Antipsychotika und trizyklischen Antidepressiva klagen die Patienten besonders zu Beginn der Behandlung über Nebenwirkungen wie Xerostomie, Obstipation, Blasenentleerungsstörungen, Akkommodationsstörungen und Tachykardie (Rechlin, 1995), welche auf einen anticholinergen Effekt der Medikamente zurückgeführt werden (Rechlin, 1998). Bei der Gabe von trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin, Antipsychotika wie Clozapin sowie bei parasympatholytisch wirkenden Antidepressiva konnte Rechlin eine reduzierte HRV nachweisen (Rechlin, 1998).

Demenz im Allgemeinen wird mit einer Unteraktivität des cholinergen Nervensystems in Verbindung gebracht, die eine autonome Dysfunktion zur Folge trägt (Allan et al., 2007).

Acetylcholin greift an zwei verschiedenen Rezeptortypen an: nikotinerge und muskarinerge Typen (Jöhren, 2004). Letztere können wiederum in fünf Subtypen (abgekürzt mit M₁ bis M₅) gegliedert werden.

Im Herzen finden sich vor allem M_2 -Rezeptoren, die eine parasymphatische Wirkung durch eine Steigerung der Kaliumleitfähigkeit in den Zellen bewirken (Braune, 1998). Im Gehirn befinden sich überwiegend M_1 -Typen, denen vor allem die Hemmung von Ionenkanälen nachgesagt wird. Sie ermöglichen die Lernfähigkeit des Menschen (Jöhren, 2004).

Der pathophysiologische Einfluss des Acetylcholinmangels auf die Herzfrequenzvariabilität und demzufolge ein möglicher Nachweis der Demenzerkrankung vom Alzheimer Typ im Frühstadium wird in der vorliegenden Studie untersucht.

2.3 Herzfrequenzvariabilität und Alzheimer-Demenz

Die Alzheimer-Demenz gilt heute - trotz intensiver Forschungen in den letzten 100 Jahren nach Bekanntwerden der Erkrankung durch Alois Alzheimer - immer noch als Ausschlussdiagnose (Wissmann and Ganß, 2009).

Viele Ansätze wurden bereits betrachtet. Jedoch ist keiner spezifisch für die Demenz vom Alzheimer-Typ. In der vorliegenden Arbeit wird ein weiterer möglicher Ansatz beleuchtet. Dabei wird ein Zusammenhang zwischen der Herzfrequenzvariabilität und der Alzheimer-Demenz untersucht.

Bei der Pathologie der Alzheimer-Demenz kommt es zu einem cholinergen Defizit (Weyerer, 2005) und einer Degeneration der parasympathischen Ursprungskerne im Hirnstamm (Castellani et al., 2010). Die Veränderungen wirken sich vor allem auf den Nervus vagus aus, welcher unter anderem das Herz parasympathisch innerviert (Braune, 1998). Dies führt möglicherweise zu einer eingeschränkten vagalen Steuerung des Herzens.

Der reduzierte Einfluss des Parasympathikus auf das Herz kann in einer veränderten Herzfrequenzvariabilität resultieren (De Vilhena Toledo and Junqueira Jr, 2008, Birkhofer et al., 2005).

In verschiedenen Studien wurde bereits ermittelt, dass eine hohe HRV eine gesunde Person mit effizienten autonomen Mechanismen charakterisiert und eine niedrige HRV für eine anormale und insuffiziente Anpassung des ANS spricht (Vanderlei et al., 2009).

In der vorliegenden Studie wird anhand der retrospektiven Betrachtung von Patientendaten der Universitätsklinik Tübingen aus der Abteilung für Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie ein Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einer beeinträchtigten HRV und der Erkrankung an Demenz wahrscheinlich vom Alzheimer-Typ untersucht (De Vilhena Toledo and Junqueira Jr, 2008, Birkhofer et al., 2005). Außerdem wird geprüft, ob dieser Zusammenhang bereits bei der Entwicklung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung nachzuweisen ist. Als Schlussfolgerung stellt sich am Ende die Frage, ob diese Messmethode in der Alzheimer-Diagnostik eingesetzt werden kann.

Eine Früherkennung der Erkrankung bietet dem Patienten und seinem Umfeld eine bessere Anpassungsgabe an die neue Situation (Prince et al., 2011). Ebenso kann der Krankheitsverlauf frühzeitig durch geeignete Medikation beeinflusst werden (Weyerer, 2005).

Aus diesem Gedankengang heraus wurden folgende Hypothesen zur Bearbeitung aufgestellt:

- Hypothese 1:** Die Parameter der HRV sind bei der ICD10-Diagnosestellung F06.7 weniger beeinflusst als bei den Diagnosegruppen F00.0 und F00.1.
- Hypothese 2:** Mit zunehmenden kognitiven Einschränkungen, quantifiziert mittels MMST, steigt die Beeinträchtigung der HRV-Parameter.
- Hypothese 3:** Mit zunehmendem Alter sinkt die HRV (Braune, 1998). Patienten, deren Diagnosestellung in früheren Jahren erfolgte, zeigen weniger stark beeinflusste HRV-Parameter als Patienten höheren Alters und gleicher kognitiven Beeinträchtigung.
- Hypothese 4:** Die Diagnose der Alzheimer-Demenz hat je nach Geschlecht unterschiedlich starken Einfluss auf die HRV-Parameter.
- Hypothese 5:** Die unterschiedliche Einnahme von Medikamenten beeinflusst zusätzlich die Parameter der HRV.
- Hypothese 6:** Es besteht ein Zusammenhang zwischen einer depressiven Verstimmung quantifiziert mittels Geriatrischer Depressionsskala nach Yesavage (Yesavage et al., 1982) und der Beeinflussung der HRV-Parameter.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Probanden

Für die vorliegende retrospektive Studie wurden 289 Patienten ausgewählt, welche in den Jahren 2005 bis 2011 die Gedächtnissprechstunde der Memory Clinic der Klinik für Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Tübingen besuchten und die Diagnose einer kognitiven Beeinträchtigung erhielten. Patienten, die eine der folgenden Diagnosestellungen nach der Klassifikation ICD10 trugen, gingen in die Studie ein: F00.0, F00.1, F00.2 und F06.7. Dabei stehen die Abkürzungen für folgende Bezeichnungen (WHO, 2012):

Tabelle 4: Diagnosestellungen nach ICD10, welche in der Studie Berücksichtigung fanden

F00.0	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit frühem Beginn (Typ 2)
F00.1	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)
F00.2	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypisch oder gemischte Form
F06.7	Leichte kognitive Störung

In der Abbildung Abb. 2 wird die zahlenmäßige Aufteilung des Patientenkollektivs grafisch dargestellt.

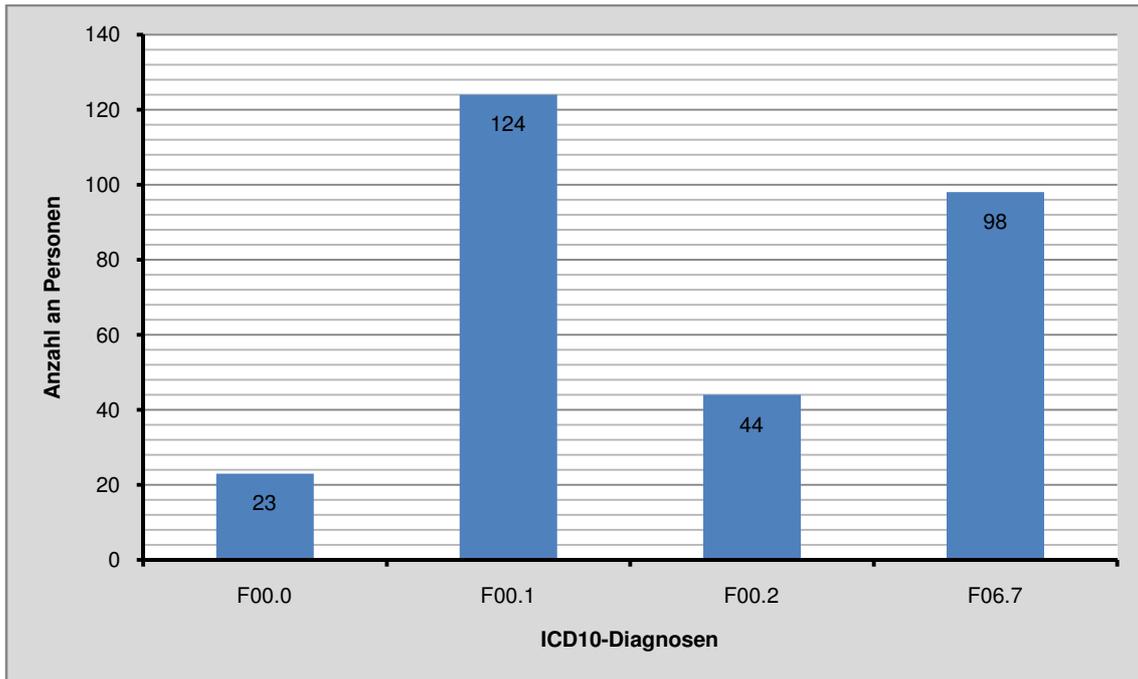


Abb. 2: Darstellung des Patientenkollektivs nach der Aufteilung in ICD10-Diagnosen

Eine weitere Bedingung für den Einschluss in die Studie war die Anfertigung eines EEGs bei der Erstuntersuchung. Dieses konnte nicht für alle Patienten nachgewiesen werden. Dadurch reduzierte sich die Teilnehmerzahl von 289 auf 249 Patienten (119 männliche und 130 weibliche Patienten). Die Verteilung nach den Diagnosen setzte sich dabei schließlich wie folgt zusammen:

Tabelle 5: Anzahl der Patienten je Diagnosegruppe unter Berücksichtigung der EEG-Untersuchung

ICD-Diagnosegruppe	Anzahl der Patienten in der jeweiligen Diagnosegruppe
F00.0	22 Patienten
F00.1	115 Patienten
F00.2	37 Patienten
F06.7	75 Patienten

Für die Ermittlung des durchschnittlichen Lebensalters wurde das Alter zum Zeitpunkt der EEG-Untersuchung herangezogen. Der jüngste Patient war dabei 41 Jahre alt und der älteste 92 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug 73,02 Jahre.

Für die statistische Auswertung der Daten wurde ein Ethikvotum eingeholt (Projektnummer 486/2010A, Bescheid vom 07.10.2010). Für diese Art der Studie ist ein ausführlicher Ethikantrag nicht erforderlich, da es sich um eine retrospektive Untersuchung von Routinedaten handelt.

Alle Daten gingen anonym und ohne Verletzung von Datenschutzaufgaben in die Auswertung ein. Deshalb wurde das Patientenkollektiv über ihre Teilnahme an der Auswertung nicht informiert.

3.2 Datenaufbereitung und -verarbeitung

Im ersten Untersuchungsverfahren wurden alle verfügbaren Arztbriefe der Patienten im psychiatrischen Bereich ausgewertet. Dabei waren die

- Allgemeindiagnosen;
- psychiatrischen Diagnosen;
- falls durchgeführt die Erfassung der Geriatrischen Depressionsskala und
- die neuropsychologischen Untersuchungsergebnisse vorrangig bei der Erstuntersuchung in Zusammenhang mit der Durchführung eines Elektroenzephalogramms

von Bedeutung. Zudem wurde die aktuelle Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der Untersuchung erhoben.

Patienten, bei denen keine eindeutige Zuordnung der oben genannten Diagnosegruppen bestand, wurden in weitere Analyseverfahren nicht mit einbezogen.

Das neuropsychologische Basisprogramm der Memory Clinic Tübingen besteht aus der Erhebung des MMST, des DemTect, des Uhrentests sowie der CERADplus-Testbatterie. Im Rahmen der Erstuntersuchung erfolgt zur diagnostischen Einschätzung die Aufzeichnung eines Elektroenzephalogramms.

Bei jedem EEG wird in einer Elektrodenspur ein Elektrokardiogramm aufgezeichnet, anhand dessen pulsabhängige Artefakte der Hirnstrommessung detektiert werden können und die Befundung des EEGs erleichtert.

Das EKG stellt die Basis für die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität bei dem Patientenkollektiv dar. Es zeigt dafür eine gute Eignung, da die erste Phase der EEG-Messung in aller Regel der Ruhe-EEG-Messung vorbehalten ist und mindestens 5 Minuten umfasst. Danach folgt – falls keine Kontraindikationen wie z.B. eine Epilepsie vorliegen – eine Provokationsphase mit einer Hyperventilation, die sich zur Bestimmung der Ruhe-HRV nicht eignet.

Aus den EEGs wurden für die weitere Analyse die ersten fünf Minuten der EKG-Spur im Format von ascii-Daten (.asci und .txt) exportiert. Um die Daten weiterverarbeiten zu können, erfolgte mit Hilfe des Programms MATLAB (Version 8, 2012b, MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) eine Umformatierung der Daten für die Verwendung in dem Computerprogramm Brain Vision Analyzer (Version 2.0.1.3931, Brain Products, Gilching bei München). Mittels Vision Analyzer konnten alle R-Zacken eines jeden QRS-Komplexes automatisch in einem individuellen Zeitfenster für die erwartete R-Zacke markiert werden. Trotzdem war eine händige Korrektur für falsch markierte Zacken notwendig, insbesondere im Falle von Grundlinienschwankungen und unterschiedlich hoher Amplitudenausprägung.

Ausschläge im EKG, die nicht vom Sinusknoten ausgingen, wie beispielsweise ventrikuläre Extrasystolen, wurden nicht mit einem Peak versehen, da sie sich außerhalb des automatischen Zeitfensters befanden. Die entstandene zeitliche Lücke (doppelter R-R-Abstand) wurde in einem späteren Arbeitsschritt durch die Interpolation ausgeglichen.

Patienten, die ein zu unregelmäßiges EKG sowie diagnostizierte Herzrhythmusstörungen in dem Arztbriefen aufwiesen, wurden aus der untersuchten Gruppe ausgeschlossen. Ausschlusskriterien stellten dabei folgende Herzrhythmusstörungen dar:

- Vorhofflimmern/ -flattern;
- Herzrhythmusstörungen mehr als 30% der gesamten EKG-Messdauer wie Sinusbradykardie und höhergradiger AV-Block und
- Patienten mit Herzschrittmacher.

Die Daten nach Vorverarbeitung mit dem Brain Vision Analyzer bestanden letztendlich aus den Zeitpunkten der markierten R-Zacke (in Millisekunden). Dipl.-Phys. Florian Häußinger entwickelte durch Programmierung eine Anwendungsroutine auf MATLAB-Basis, welches zum einen die durch Artefakte oder Extrasystolen entstandenen Lücken durch Interpolation einer R-Zacke schloss. Zum anderen konnten damit die Dateninformationen für die Verwendung des online frei verfügbaren Programms „Kubios HRV - Heart Rate Variability Analysis Software Version 2.0“ von Biosignal Analysis and Medical Imaging Group (<http://kubios.uef.fi/>, letzter Zugriff am 11. Juli 2014) umformatiert werden. Das auf MATLAB basierte Programm zeigte für jede Versuchsperson sowohl die zeitbezogenen als auch frequenzbezogenen HRV-Parameter.

Durch eine erneute Umformatierung der Daten in eine mat-file konnten die relevanten Messgrößen nach nochmaliger Anwendung von MATLAB direkt in SPSS eingespielt werden.

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien bestand das endgültige Patientenkollektiv für die statistische Auswertung aus **134 Personen**. Im weiteren Verlauf werden diese als **Stichprobe** bezeichnet.

3.3 Statistische Verfahren

In der statistischen Betrachtung flossen die folgenden zeitbezogenen und frequenzbasierten HRV-Parameter ein:

Tabelle 6: betrachtete HRV-Variablen in der statistischen Analyse

zeitbezogene HRV-Parameter	frequenzbasierte HRV-Parameter
MeanRR	VLF Power
SDNN	LF Power
MeanHR	HF Power
RMSSD	LF/ HF Quotient

Alle statistischen Verfahren wurden mit dem Computerprogramm „IBM SPSS Statistics Version 20“ bzw. nach Aktualisierung „IBM SPSS Statistics Version 22“ für Windows 7 durchgeführt.

Die Stichprobe wurde zunächst bei allen statistischen Verfahren im Ganzen an sich untersucht. Im Anschluss erfolgte eine Gliederung in Untergruppen anhand:

- der kognitiven Beeinträchtigung;
- des Lebensalters;
- des Geschlechts;
- der Medikamenteneinnahmen sowie
- der depressiven Symptomatik.

Für die deskriptive Beschreibung der Stichprobe wurden folgende Parameter erhoben:

- Minimum;
- Maximum;
- Mittelwert und
- Standardabweichung.

Die Entscheidungsfindung für die Anwendung parametrischer oder nicht-parametrischer Tests erfolgte durch den Kolmogorov-Smirnov-Test. Vorwegnehmend ergab der Test bei den meisten untersuchten Variablen ein signifikantes Ergebnis und somit keine Normalverteilung (siehe Kapitel 4.1.3). Der nicht-parametrische Test zum Vergleich zweier Untergruppen, der daraufhin Anwendung fand, war der Mann-Whitney-U-Test.

Zur Signifikanzunterscheidung bei mehr als drei untersuchten Variablen wurde zunächst der Kruskal-Wallis-Test genutzt.

Nach der z-Transformation zur Generierung einer Normalverteilung nicht normal verteilter Variablen ermittelte die univariate Varianzanalyse Wechselwirkungen zwischen einzelnen Parametern.

Die Regressionsanalyse fand bei der detaillierten Betrachtung der Variable des Medikamenteneinflusses Anwendung.

Das Konfidenzintervall bei allen statistischen Tests wurde mit 95 % festgelegt. Damit wird von einem signifikanten Ergebnis bei einem p-Wert von $p < 0,05$ (5 % - Signifikanzniveau) gesprochen. Die signifikanten Ergebnisse werden mit Sternchen (*) markiert. Zwei Sternchen (**) deuten auf ein hoch signifikantes Ergebnis hin.

Die in SPSS gewonnenen Ergebnisse für die zeitbasierenden Parameter MeanRR, SDNN sowie RMSSD werden in der Einheit Sekunde [s] angegeben, die frequenzbezogenen Parameter VLF Power, LF Power und HF Power in der Einheit [s²]. In der vorliegenden Arbeit werden alle Ergebnisse in die gängigen Einheiten [ms] sowie [ms²] umgerechnet. Die Daten aus der deskriptiven Statistik werden mit einer Dezimalstelle nach dem Komma angegeben. Die p-Werte der Signifikanzen werden mit drei Stellen nach dem Komma dargestellt.

4 ERGEBNISSE

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse aus der – nach Beendigung der in Kapitel „Material und Methoden“ beschriebenen Arbeitsschritte (siehe Kapitel 3) – gewonnenen Stichprobe strukturiert dargestellt. Zunächst wird die gesamte Stichprobe betrachtet, bevor in Untergruppen spezielle Einflüsse auf die Herzfrequenzvariabilität dargelegt werden. Dabei wird nacheinander der Einfluss

- der kognitiven Beeinträchtigung;
- des Lebensalters;
- des Geschlechts;
- der Medikamenteneinnahmen sowie
- der depressiven Symptomatik

vorgelegt. Die Gliederung orientiert sich dabei anhand der zu beweisenden Hypothesen (siehe Kapitel 2.3).

4.1 Ergebnisse der gesamten Stichprobe

4.1.1 Die Zusammensetzung der gesamten Stichprobe

Die Stichprobe bestand nach Bearbeitung der in der Kapitel 3 beschriebenen Arbeitsschritte aus 134 Patienten der Klinik für Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Tübingen.

4.1.2 HRV-Parameter der gesamten Stichprobe

Die deskriptive Analyse der gesamten Stichprobe lässt sich in der folgenden Tabelle 7 zusammenfassen. Zur besseren Orientierung werden die Normwerte aus der Literatur (Eller-Berndl, 2010, Birkhofer et al., 2005, Löllgen, 1999) in einer extra Spalte dargestellt (siehe Kapitel 2.2.4).

Tabelle 7: Ergebnisse der gesamten Stichprobe

	Einheit	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Normwerte
MeanRR	[ms]	897,7	131,5	518,2	1.242,4	
SDNN	[ms]	28,7	15,8	6,8	103,9	141 ms (+/- 39)
MeanHR	[1/min]	68,5	10,8	48,4	115,8	
RMSSD	[ms]	23,9	21,8	3,8	146,6	27 ms (+/- 12)
VLF Power	[ms ²]	387,5	485,8	10,0	2.800,0	
LF Power	[ms ²]	187,7	237,3	10,0	1.370,0	1.170 ms ² (+/- 416)
HF Power	[ms ²]	221,0	518,4	0,0	4.850,0	975 ms ² (+/- 203)
LF/ HF Power		1,9	2,1	0,2	11,0	

4.1.3 Normalverteilung der HRV-Parameter

Die Untersuchung der HRV-Parameter auf deren Normalverteilung erfolgte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Die Ergebnisse des Tests werden in der nachstehenden Tabelle 8 veranschaulicht.

Tabelle 8: Zusammenfassung des Kolmogorov-Smirnov-Tests

		MeanRR	SDNN	MeanHR	RMSSD	VLF Power	LF Power	HF Power	LF/ HF Quotient
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	0,898	0,028	68,457	0,024	0,0004	0,0002	0,0002	1,910
	Standardabweichung	0,131	0,016	10,770	0,022	0,0005	0,0002	0,0005	2,096
Extremste Differenzen	Absolut	0,045	0,148	0,080	0,215	0,258	0,227	0,335	0,204
	Positiv	0,045	0,148	0,080	0,215	0,258	0,207	0,313	0,204
	Negativ	-0,035	-0,087	-0,047	-0,183	-0,219	-0,227	-0,335	-0,203
Kolmogorov-Smirnov-Z		0,525	1,719	0,932	2,486	2,982	2,628	3,877	2,356
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		0,946	0,005	0,351	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Für die Parameter MeanRR und MeanHR konnte eine Normalverteilung ermittelt werden. Alle weiteren Variablen zeigten keine Normalverteilung. Für die weitere Analyse wurde aufgrund der fehlenden Normalverteilung der meisten Variablen ausschließlich der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Im Folgenden werden die Unterschiede in den einzelnen Untergruppen anhand der kognitiven Beeinträchtigung, des Lebensalters, des Geschlechts, der Medikamentenbeeinflussung sowie der depressiven Symptomatik untersucht.

4.2 Ergebnisse bezogen auf die kognitive Beeinträchtigung

4.2.1 Klassifizierung der kognitiven Beeinträchtigung

Für die Bestimmung des Schweregrades der kognitiven Beeinträchtigung wird zum einen die Einteilung anhand der ICD10-Diagnosen und zum anderen die Klassifizierung mit Hilfe des neuropsychologischen Testverfahrens MMST herangezogen.

4.2.1.1 Klassifizierung der kognitiven Beeinträchtigung mit Hilfe der ICD10-Diagnosestellungen

Die Auswertung mit Hilfe der ICD10-Gliederung erfolgt anhand der berücksichtigten Diagnosestellungen (siehe Kapitel 3.1). Im Folgenden werden sie als Diagnosegruppen bezeichnet.

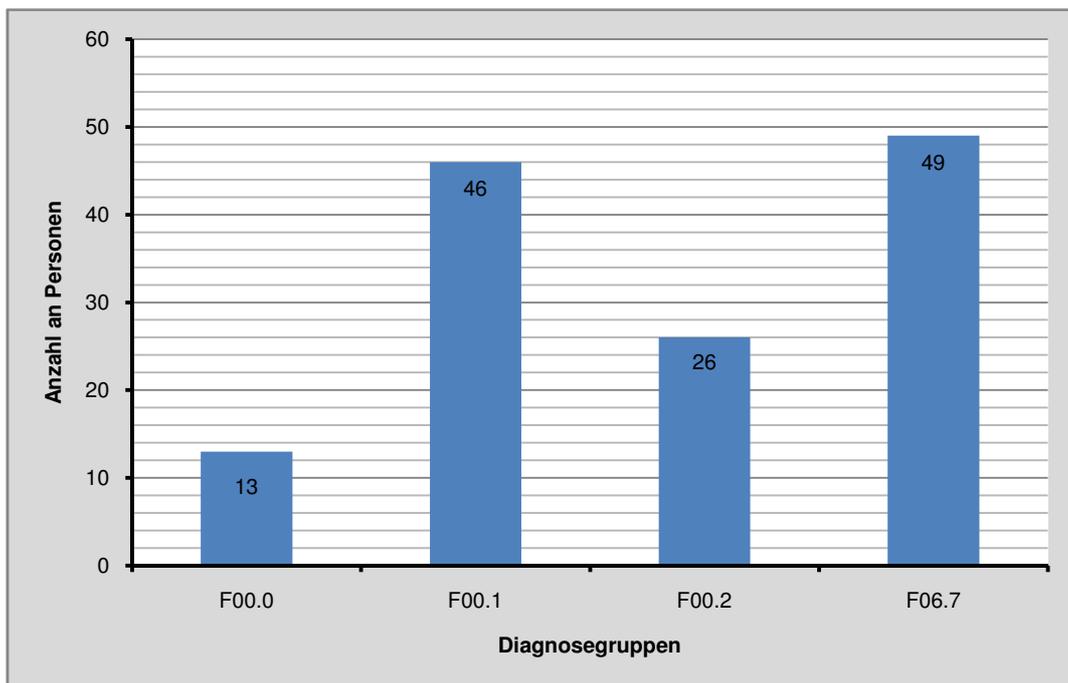


Abb. 3: Verteilung der Stichprobe in Bezug auf deren ICD10-Diagnosestellungen

Die Diagnosen F00.0 und F00.1 beziehen sich auf dieselbe Grunderkrankung: Demenz wahrscheinlich vom Alzheimer Typ. Sie unterscheiden sich lediglich durch den Krankheitsbeginn. Bei F00.0 zeigt sich ein Beginn bereits vor dem 65. Lebensjahr, während die Alzheimer-Demenz beschrieben durch F00.1 ab dem 65. Lebensjahr auftritt. Symptomatisch bestehen keine Differenzen. Aus diesem Grund werden die beiden Gruppen in der folgenden statistischen Auswertung zu einer Diagnosegruppe zusammengefasst.

Daraus ergeben sich folgende Diagnosegruppen für die statistische Untersuchung:

Tabelle 9: Aufteilung in Diagnosegruppen

Diagnosegruppe 1	F00.0 und F00.1	59 Patienten
Diagnosegruppe 2	F00.2	26 Patienten
Diagnosegruppe 3	F06.7	49 Patienten

4.2.1.2 Klassifizierung der kognitiven Beeinträchtigung mit Hilfe des MMST

Ein weiterer dichotomer Ansatz zur Einteilung der Stichprobe anhand ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit bot der MMST. Bei der Erstuntersuchung erhielten 104 Patienten die Untersuchung des MMST im Rahmen der CERAD-Testbatterie. Die gewonnenen Rohwerte wurden dabei nach Alter, Geschlecht und Ausbildungsjahren korrigiert. Es ergaben sich sogenannte z-Werte. Bei 30 Patienten konnten keine MMST-Untersuchungsergebnisse in den Akten eruiert werden. Diese Patienten finden in der statistischen Analyse keine Berücksichtigung.

Die Stichprobe wurde anhand des MMST in zwei MMST-Gruppen eingeteilt. Der dafür genutzte Grenzwert wurde auf -1,5 festgelegt. Bei diesem Wert ist eine relativ sichere Abtrennung von dementen Patienten von Patienten mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung möglich. Dabei wurde die im Kapitel 2.1.6.1 vorgestellte Faustregel mit einem Sicherheitsabstand angewendet: Wenn der z-Wert unter -1,3 liegt, gilt der Bereich als beeinträchtigt (Ivemeyer and Zerfaß, 2002).

Tabelle 10: Einteilung der Stichprobe mit Hilfe des MMST

MMST-Gruppe 1	MMST > -1,5	21 Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung
MMST-Gruppe 2	MMST ≤ -1,5	83 Patienten mit einer pathologischen kognitiven Beeinträchtigung

4.2.2 Ergebnisse bezogen auf die Diagnosegruppen

4.2.2.1 HRV-Parameter der Diagnosegruppen

Die deskriptive Analyse erbrachte nach der Aufteilung der Stichprobe anhand der Diagnosegruppen folgende Ergebnisse:

Tabelle 11: deskriptive Statistik der HRV-Parameter nach Diagnosegruppen

	Einheit	Diagnosegruppen	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
MeanRR	[ms]	1	887,7	122,8	688,4	1.242,4
		2	907,4	132,4	640,9	1.142,4
		3	904,5	142,5	518,2	1.162,1
SDNN	[ms]	1	29,8	16,6	8,2	89,2
		2	27,5	14,7	9,0	61,9
		3	27,3	15,6	6,8	103,9
MeanHR	[1/min]	1	68,9	9,1	48,4	87,4
		2	67,7	11,2	52,5	94,5
		3	68,3	12,5	51,7	115,8
RMSSD	[ms]	1	24,7	23,9	5,1	146,6
		2	26,4	21,7	7,6	96,5
		3	21,7	19,2	3,8	133,5

	Einheit	Diagnosegruppen	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
VL Power	[ms ²]	1	304,6	382,2	20,0	1.830,0
		2	304,6	382,2	20,0	1.830,0
		3	427,1	552,6	10,0	2.800,0
LF Power	[ms ²]	1	210,5	272,8	10,0	1.250,0
		2	167,7	186,5	10,0	740,0
		3	170,8	216,4	10,0	1.370,0
HF Power	[ms ²]	1	232,2	433,9	0,0	2.400,0
		2	215,4	306,5	20,0	1.200,0
		3	210,6	684,2	0,0	4.850,0
LF/HF Quotient		1	1,8	1,8	0,2	7,9
		2	1,1	0,9	0,2	4,3
		3	2,4	2,7	0,2	11,0

4.2.2.2 Unterschiede bei den HRV-Parametern zwischen den Diagnosegruppen

Zur Bestätigung der Hypothese 1 wurde im Nachstehenden der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Dieser zeigt keine signifikanten Aussagen für die ausgewerteten Parameter (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Kruskal-Wallis-Test zwischen den Diagnosegruppen

	p-Wert beim Kruskal-Wallis-Test	Signifikanz
MeanRR	0,390	nein
SDNN	0,758	nein
MeanHR	0,393	nein
RMSSD	0,564	nein
VLf Power	0,424	nein
LF Power	0,921	nein
HF Power	0,613	nein
LF/HF Quotient	0,092	nein

Die Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests war nach den nicht signifikanten Ergebnissen vom Kruskal-Wallis-Test nicht erforderlich.

4.2.3 Ergebnisse bezogen auf die MMST-Gruppen

4.2.3.1 HRV-Parameter der MMST-Gruppen

Die deskriptive Beschreibung der Untergruppen bezogen auf die MMST-Gruppen 1 und 2 ergibt sich aus folgenden Zahlen:

Tabelle 13: deskriptive Analyse der HRV-Parameter nach Unterteilung in MMST-Gruppen

	Einheit	MMST-Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
MeanRR	[ms]	1	926,1	129,7	680,2	1.142,4
		2	885,8	131,0	518,2	1.177,9
SDNN	[ms]	1	30,1	12,8	13,7	59,8
		2	27,9	16,8	6,8	103,9
MeanHR	[1/min]	1	66,1	9,5	52,5	88,3
		2	69,5	11,4	51,0	115,8
RMSSD	[ms]	1	22,3	11,2	6,5	41,3
		2	23,5	24,4	3,8	146,6
VLFPower	[ms ²]	1	523,3	598,4	60,0	2.120,0
		2	343,0	425,0	10,0	2.800,0
LF Power	[ms ²]	1	236,7	273,7	20,0	1.250,0
		2	178,4	226,9	10,0	1.370,0
HF Power	[ms ²]	1	145,2	102,3	10,0	330,0
		2	237,0	629,8	0,0	4.850,0
LF/ HF Quotient		1	2,7	3,0	0,3	10,3
		2	1,9	1,9	0,2	11,0

4.2.3.2 Unterschiede der HRV-Parameter zwischen den beiden MMST-Gruppen

Zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den beiden MMST-Gruppen wurde eine Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Tabelle 14: Mann-Whitney-U-Test bei den beiden MMST-Gruppen
(angegeben werden die Teststatistik und der p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests für die Parameter VLF Power und LF/ HF Quotient)

	Teststatistik des Mann-Whitney-U-Tests	p-Wert beim Mann-Whitney-U-Test	Signifikanz
MeanRR	734,0	0,266	nein
SDNN	736,0	0,273	nein
MeanHR	735,0	0,269	nein
RMSSD	743,5	0,300	nein
VLF Power	719,0	0,217	nein
LF Power	363,5	0,057	statistischer Trend
HF Power	710,5	0,192	nein
LF/HF Quotient	766,0	0,393	nein

Der Mann-Whitney-U-Test ergab kein signifikantes Ergebnis für die HRV-Parameter. Jedoch zeigte sich ein statistischer Trend für LF Power.

4.2.3.3 Wechselwirkungen des MMST mit anderen Variablen

Die Anwendung der univariaten Varianzanalyse ermöglichte die Untersuchung von Wechselwirkungen zwischen Parametern. Damit eine Varianzanalyse erfolgen konnte, wurde im Vorfeld eine z-Normierung der HRV-Parameter im Statistikprogramm SPSS durchgeführt. Die Einwirkung sowohl von dem Geschlecht als auch dem Alter auf die kognitive Beeinträchtigung (MMST) wird damit quantifiziert.

Wechselwirkung zwischen MMST und Geschlecht

Tabelle 14: Aufteilung der Patienten anhand des MMST und des Geschlechts

Geschlecht	MMST	Anzahl der Patienten
männlich	MMST > -1,5	11
	MMST ≤ -1,5	37
weiblich	MMST > -1,5	10
	MMST ≤ -1,5	46

Tabelle 15: univariate Varianzanalyse nach z-Normierung zur Analyse der Wechselwirkung MMST – Geschlecht

(dargestellt sind df, F-Werte und p-Werte)

* steht für ein signifikantes Ergebnis;

** kennzeichnet ein hoch signifikantes Ergebnis

		MeanRR	SDNN	MeanHR	RMSSD	VLFPower	LPower	HPower	LF/HF Quotient
Geschlecht	df	1	1	1	1	1	1	1	1
	F-Wert	1,944	0,278	1,511	0,037	1,018	2,034	0,049	10,315
	p-Wert	0,166	0,599	0,222	0,847	0,316	0,157	0,825	0,002**
MMST	df	1	1	1	1	1	1	1	1
	F-Wert	1,320	0,270	1,278	0,040	2,253	0,862	0,455	2,339
	p-Wert	0,253	0,604	0,261	0,841	0,136	0,355	0,501	0,129
Geschlecht * MMST	df	1	1	1	1	1	1	1	1
	F-Wert	0,751	0,012	0,478	0,002	0,132	1,285	0,005	5,365
	p-Wert	0,388	0,913	0,491	0,962	0,717	0,260	0,946	0,023*

Die Tabelle 15 verdeutlicht durch ein signifikantes Ergebnis eine Interaktion des z-normierten HRV-Parameters LF/ HF Quotient sowohl für die Variable Geschlecht als auch für die Beeinflussung der beiden Variablen untereinander.

MMST und Alter

Tabelle 16: univariate Varianzanalyse nach z-Normierung zur Analyse der Wechselwirkung MMST – Alter

(dargestellt sind df, F-Werte und p-Werte)

* steht für ein signifikantes Ergebnis;

** kennzeichnet ein hoch signifikantes Ergebnis

		MeanRR	SDNN	MeanHR	RMSSD	VLF Power	LF Power	HF Power	LF/HF Quotient
Altersgruppen	df	3	3	3	3	3	3	3	3
	F-Wert	0,626	0,374	0,595	0,217	1,332	0,998	0,166	3,472
	p-Wert	0,600	0,772	0,620	0,884	0,269	0,397	0,919	0,019*
MMST	df	1	1	1	1	1	1	1	1
	F-Wert	1,749	0,767	2,081	0,169	2,823	1,796	0,033	1,082
	p-Wert	0,189	0,383	0,152	0,682	0,096	0,183	0,856	0,301
Altersgruppen * MMST	df	2	2	2	2	2	2	2	2
	F-Wert	0,553	1,005	0,801	0,994	1,198	1,774	0,599	0,155
	p-Wert	0,577	0,370	0,452	0,374	0,306	0,175	0,551	0,856

Bei der vorliegenden Darstellung (Tabelle 16) der Ergebnisse der Varianzanalyse zeigt sich eine signifikante Wechselwirkung des z-normierten HRV-Parameters LF/ HF Quotient alleinig verursacht durch die Altersgruppen.

4.3 Ergebnisse unterschieden nach dem Lebensalter

4.3.1 Altersverteilung

Der jüngste Studienteilnehmer war zum Zeitpunkt der EEG-Untersuchung 41 Jahre alt. Der älteste zählte 89 Jahre. Das durchschnittliche Alter betrug bei der vorliegenden Stichprobe bestehend aus 134 Patienten 71,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 9,3 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Frauen stellte sich mit 73,4 Jahren (Standardabweichung 9,1 Jahre) etwas älter als das der männlichen Teilnehmer mit 69,1 Jahre (Standardabweichung 9,0 Jahre) dar.

Der Übersichtlichkeit halber wird das Patientenkollektiv bei der Betrachtung des Alters in Gruppen von jeweils einer Dekade eingeteilt.

Die Altersverteilung wird in der folgenden Abbildung 3 graphisch veranschaulicht:

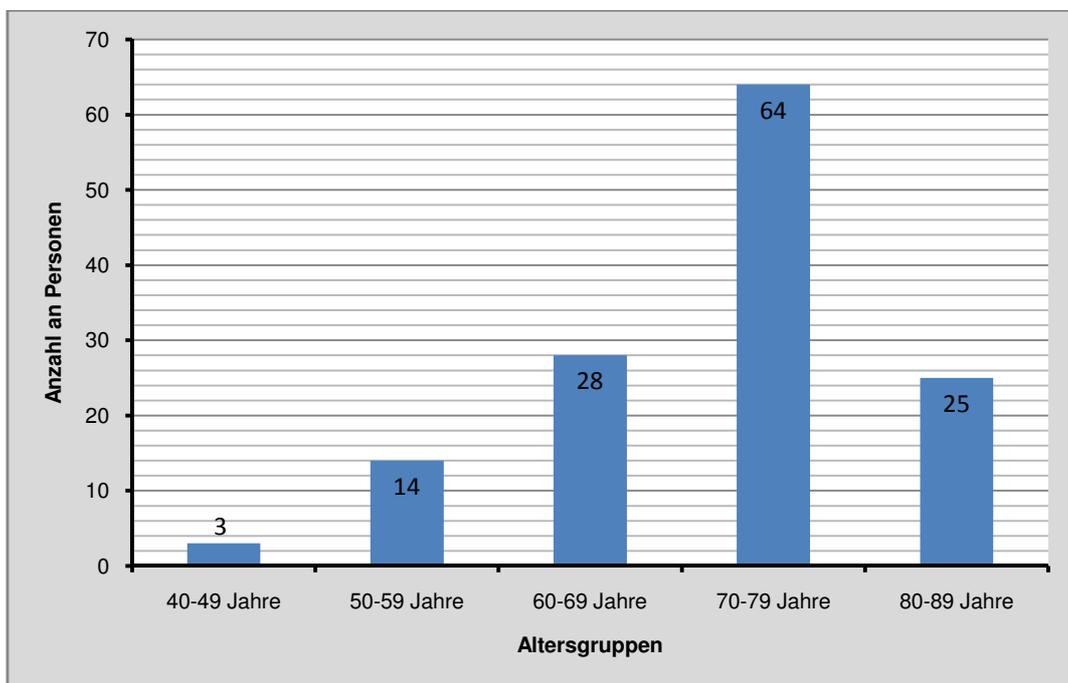


Abb. 4: Darstellung des Patientenkollektivs anhand der Verteilung in Altersgruppen

Die erste Dekade umfasst lediglich 3 Patienten. Sie wird zur besseren Vergleichbarkeit in den statistischen Analysen mit der zweiten Dekade zusammengelegt. Die folgende Tabelle 17 zeigt die in der Statistik berücksichtigte Verteilung des Patientenkollektivs auf Altersgruppen.

Tabelle 17: Altersgruppen 1 bis 4 (vergleiche auch Abb. 4)

	Alter in Jahren	Anzahl der Patienten
Altersgruppe 1	41 bis 59	17
Altersgruppe 2	60 bis 69	28
Altersgruppe 3	70 bis 79	64
Altersgruppe 4	80 bis 89	25

Die Betrachtung des Lebensalters zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung unter dem Gesichtspunkt der ICD10-Diagnosestellungen zeigte das größte Altersspektrum bei der Diagnosegruppe F06.7. Der jüngste Teilnehmer war dabei 41 Jahre und der älteste 89 Jahre alt.

Die kleinste Altersverteilung wurde in der Diagnosegruppe F00.2 beobachtet. Hier lag der Abstand zwischen 69 und 88 Jahre.

Die nachstehende Abbildung 4 veranschaulicht die Verteilung der Diagnosegruppen innerhalb der einzelnen Altersgruppen graphisch.

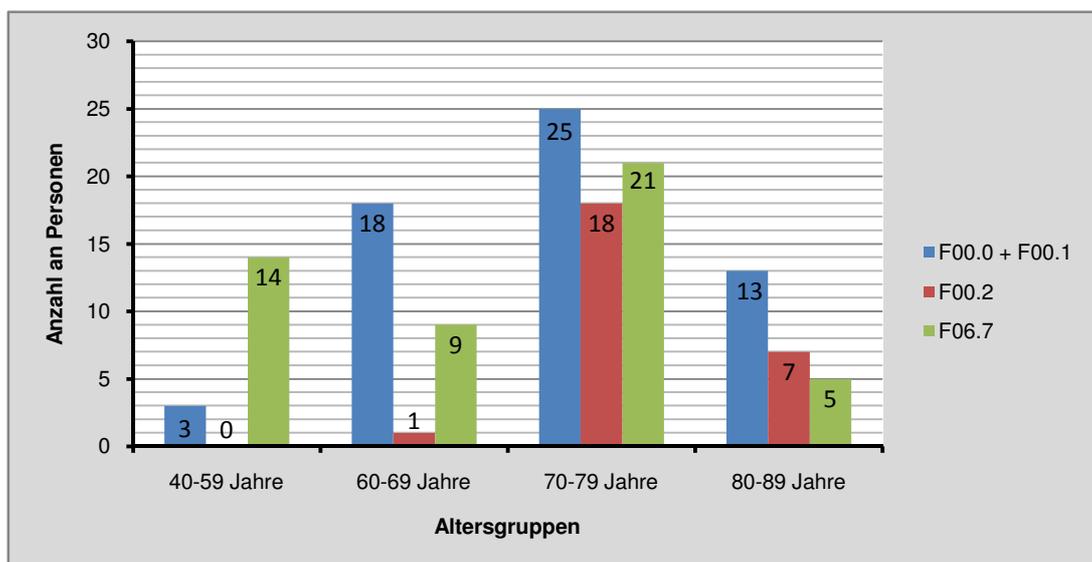


Abb. 5: Verteilung der Diagnosegruppen innerhalb der Altersgruppen 1-4

4.3.2 HRV-Parameter der einzelnen Altersgruppen

Die nachstehende Tabelle 18 beschreibt deskriptiv die HRV-Parameter untergliedert in Altersgruppen unabhängig vom kognitiven Zustand.

Tabelle 18: HRV-Parameter der Altersgruppen 1 bis 4

	Einheit	Altersgruppe	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
MeanRR	[ms]	1	885,5	152,7	518,2	1.162,1
		2	907,7	128,9	688,4	1.147,4
		3	906,5	128,0	646,7	1.177,9
		4	872,1	132,0	623,7	1.242,4
SDNN	[ms]	1	31,3	15,0	7,2	59,8
		2	28,8	11,4	11,4	49,5
		3	28,1	18,0	8,2	103,9
		4	26,9	15,1	6,8	61,0
MeanHR	[1/min]	1	70,1	14,6	51,7	115,8
		2	67,5	9,8	52,4	87,4
		3	67,7	10,1	51,0	92,9
		4	70,4	10,7	48,4	96,2
RMSSD	[ms ²]	1	19,4	12,5	3,8	40,9
		2	19,8	8,3	6,4	36,0
		3	26,0	26,2	4,0	146,6
		4	26,3	24,3	6,1	1.200,0
VLF Power	[ms ²]	1	520,6	494,0	20,0	2.120,0
		2	413,6	389,4	30,0	1.740,0
		3	387,2	516,0	20,0	2.800,0
		4	268,4	497,3	10,0	2.600,0
LF Power	[ms ²]	1	267,6	304,0	10,0	1.250,0
		2	160,0	150,1	10,0	680,0
		3	201,3	278,0	10,0	1.370,0
		4	129,6	112,9	10,0	360,0
HF Power	[ms ²]	1	143,5	154,5	0,0	520,0
		2	135,4	107,6	10,0	330,0
		3	285,3	715,6	0,0	4.850,0
		4	205,2	303,4	0,0	1.200,0

	Einheit	Altersgruppe	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
LF/ HF Quotient		1	3,5	3,2	0,7	11,0
		2	1,9	2,1	0,2	7,0
		3	1,6	1,7	0,2	10,3
		4	1,5	1,7	0,2	7,9

4.3.3 Veränderung der HRV-Parameter unter dem Einfluss des Lebensalters

Für die Bestimmung von signifikanten Unterschieden zwischen den einzelnen Altersgruppen zur Analyse der Hypothese 3 wurden zunächst mittels Kruskal-Wallis-Test die signifikanten Parameter ermittelt.

Tabelle 19: Kruskal-Wallis-Test der Altersgruppen

- * steht für ein signifikantes Ergebnis;
- ** kennzeichnet ein hoch signifikantes Ergebnis

	p-Wert beim Kruskal-Wallis-Test	Signifikanz
MeanRR	0,548	nein
SDNN	0,428	nein
MeanHR	0,554	nein
RMSSD	0,806	nein
VLF Power	0,012*	ja
LF Power	0,331	nein
HF Power	0,969	nein
LF/HF Quotient	0,014*	ja

Die Variablen VLF Power und LF/ HF Quotient sind im Kruskal-Wallis-Test signifikant. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen bezogen auf die beiden signifikanten Variablen wurden durch den Mann-Whitney-U-Test statistisch berechnet. Die nachstehende Tabelle 20 fasst die Ergebnisse zusammen. In der Tabelle werden die Teststatistik U sowie die p-Werte aus dem Mann-Whitney-U-Test für die HRV-Parameter VLF Power sowie LF/ HF Quotient dargestellt.

Tabelle 20: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test der Variablen VLF Power und LF/ HF Quotient beim Vergleich der Altersgruppen

(angegeben werden die Teststatistik und der p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests für die Parameter VLF Power und LF/ HF Quotient)

* steht für ein signifikantes Ergebnis;

** kennzeichnet ein hoch signifikantes Ergebnis

Vergleich der Altersgruppen	Teststatistik des Mann-Whitney-U-Tests	VLF Power [ms ²]	Teststatistik des Mann-Whitney-U-Tests	LF/ HF Quotient
Altersgruppe 1 und 2	202,5	0,406	131,0	0,012*
Altersgruppe 1 und 3	368,5	0,042*	290,0	0,003**
Altersgruppe 1 und 4	95,0	0,003**	99,0	0,004**
Altersgruppe 2 und 3	750,0	0,215	878,0	0,879
Altersgruppe 2 und 4	206,5	0,011*	306,0	0,433
Altersgruppe 3 und 4	628,0	0,116	725,0	0,494

Der Vergleich der Altersgruppe 1 und 3 sowie der Vergleich der Altersgruppen 1 und 4 ergaben hoch signifikante und signifikante Ergebnisse in den Parametern VLF Power sowie LF/ HF Quotient. Die anderen Gruppenvergleiche zeigen kein einheitliches Ergebnis in Bezug auf die HRV-Parameter in Relation zur Alterszunahme.

4.4 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht

4.4.1 Geschlechterverteilung

Von den 134 Teilnehmern der Stichprobe waren 60 Männer (44,78 %) und 74 Frauen (55,22 %).

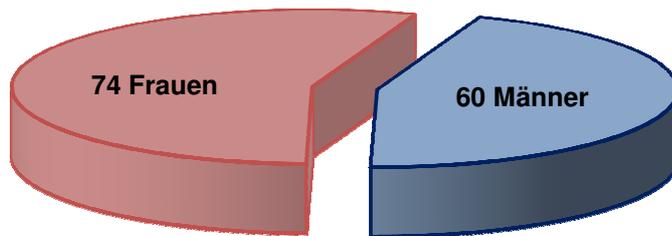


Abb. 6: Geschlechterverteilung in der Stichprobe

4.4.2 HRV-Parameter getrennt nach Frauen- und Männer-Gruppe

Die Analyse der deskriptiven Statistik der HRV-Parameter getrennt nach Männern und Frauen ergab folgende Ergebnisse.

Frauen

Tabelle 21: HRV-Parameter von allen weiblichen Teilnehmern der Stichprobe

	Einheit	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
MeanRR	[ms]	869,1	116,7	623,7	1.142,4
SDNN	[ms]	27,8	15,2	6,8	89,2
MeanHR	[1/min]	70,4	10,0	52,5	96,2
RMSSD	[ms]	25,3	23,6	5,1	146,6
VLF Power	[ms ²]	304,7	297,4	10,0	1.430,0
LF Power	[ms ²]	174,6	205,2	10,0	1.250,0
HF Power	[ms ²]	223,8	400,4	0,0	2.400,0
LF/HF Quotient		1,4	1,2	0,2	7,9

Männer

Tabelle 22: HRV-Parameter von allen männlichen Teilnehmern der Stichprobe

	Einheit	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
MeanRR	[ms]	932,8	140,8	518,2	1.242,4
SDNN	[ms]	29,2	16,7	7,2	3,9
MeanHR	[1/min]	66,0	11,2	48,4	115,8
RMSSD	[ms]	22,1	19,4	3,8	133,5
VLF Power	[ms ²]	489,5	635,1	20,0	2.800,0
LF Power	[ms ²]	203,8	272,7	10,0	1.370,0
HF Power	[ms ²]	217,7	638,4	0,0	4.850,0
LF/HF Quotient		2,6	2,7	0,2	11,0

4.4.3 Einfluss des Geschlechts auf die Entwicklung der HRV-Parameter

Die beiden Geschlechtergruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen.

Tabelle 23: Mann-Whitney-U-Test der HRV-Parameter analysiert nach dem Geschlecht

(angegeben werden die Teststatistik sowie der p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests)

* steht für ein signifikantes Ergebnis;

** kennzeichnet ein hoch signifikantes Ergebnis

	Teststatistik des Mann-Whitney-U-Tests	p-Wert beim Mann-Whitney-U-Test	Signifikanz
MeanRR	1.646,0	0,010*	ja
SDNN	2.120,0	0,655	nein
MeanHR	1.640,0	0,009**	ja
RMSSD	2.024,5	0,382	nein
VLF Power	1.949,0	0,225	nein
LF Power	2.132,5	0,695	nein
HF Power	1.870,0	0,117	nein
LF/HF Quotient	1.644,0	0,010*	ja

Dieser Test stellt dabei einen signifikanten Unterschied bei den Parametern MeanRR, MeanHR und LF/ HF Quotient fest.

4.4.4 Geschlechtereffekt innerhalb der Diagnosegruppen

In diesem Kapitel wird der Geschlechtereffekt innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen untersucht.

Die Verteilung des Geschlechts innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen (siehe Tabelle 9 Kapitel 4.2.1.1) bildet sich graphisch wie folgt ab (Abbildung 6):

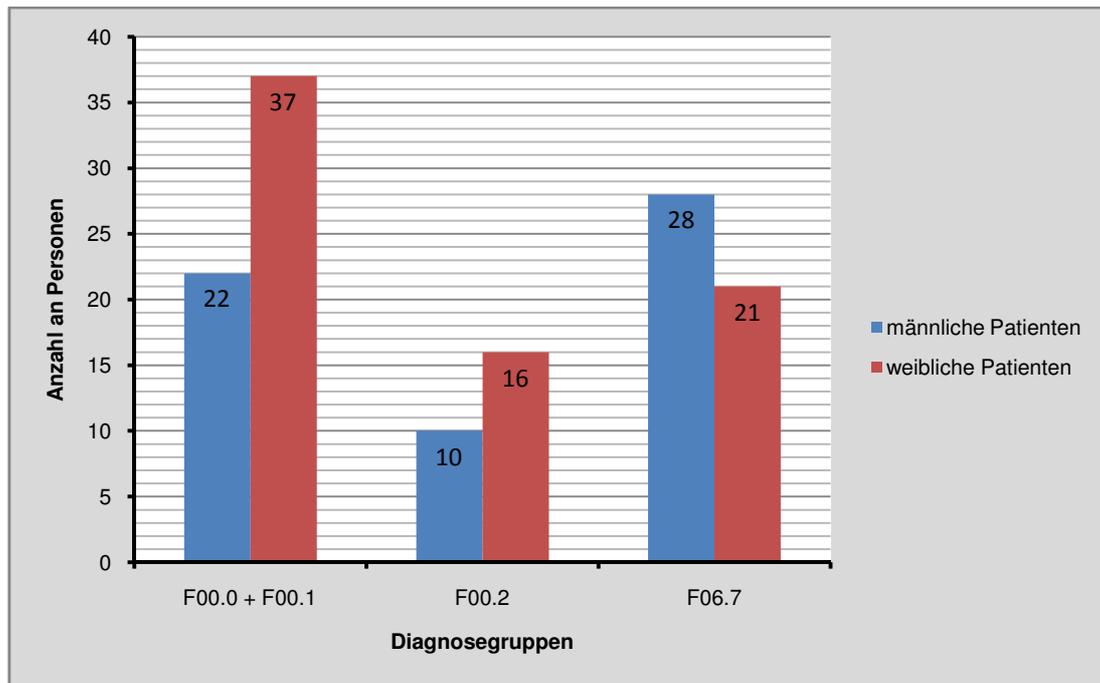


Abb. 7: Geschlechterverteilung innerhalb der Diagnosegruppen

Die nachstehende Zusammenfassung der deskriptiven Analyse (Tabelle 24) bildet den Einstieg in die Untersuchung des Geschlechtereinflusses innerhalb der Diagnosegruppen.

Tabelle 24: HRV-Parameter der weiblichen und männlichen Teilnehmer in den Diagnosegruppen

		Einheit	Diagnose- gruppe	Mittel- wert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
MeanRR	Frauen	[ms]	F00.0 + F00.1	851,9	91,9	688,4	1.071,6
			F00.2	868,7	141,8	640,9	1.142,4
			F06.7	899,9	133,6	623,7	1.120,7
	Männer		F00.0 + F00.1	947,8	145,2	729,7	1.242,4
			F00.2	969,4	90,8	818,7	1.048,6
			F06.7	908,0	151,2	518,2	1.162,1
SDNN	Frauen	[ms]	F00.0 + F00.1	29,3	17,3	9,5	89,2
			F00.2	27,6	15,5	9,4	61,0
			F06.7	25,5	10,5	6,8	46,0
	Männer		F00.0 + F00.1	30,6	15,6	8,2	59,8
			F00.2	27,4	14,0	9,0	61,9
			F06.7	28,7	18,7	7,2	103,9
MeanHR	Frauen	[1/min]	F00.0 + F00.1	71,7	7,9	56,1	87,4
			F00.2	71,0	12,4	52,5	94,5
			F06.7	68,3	11,6	53,6	96,2
	Männer		F00.0 + F00.1	65,8	9,6	48,4	82,2
			F00.2	62,5	6,3	57,3	73,3
			F06.7	68,3	13,4	51,7	115,8
RMSSD	Frauen	[ms]	F00.0 + F00.1	25,3	27,8	5,1	146,6
			F00.2	29,0	26,2	7,6	96,5
			F06.7	22,6	10,7	6,6	41,3
	Männer		F00.0 + F00.1	23,6	16,2	0,0	57,8
			F00.2	22,2	11,5	9,2	50,2
			F06.7	21,0	23,8	3,8	133,5

		Einheit	Diagnosegruppe	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
VLf Power	Frauen	[ms ²]	F00.0 + F00.1	302,7	259,3	20,0	1.200,0
			F00.2	242,5	244,3	20,0	920,0
			F06.7	355,7	388,8	10,0	1.430,0
	Männer		F00.0 + F00.1	539,5	677,0	30,0	2.600,0
			F00.2	404,0	537,1	40,0	1.830,0
			F06.7	480,7	651,2	20,0	2.800,0
LF Power	Frauen	[ms ²]	F00.0 + F00.1	197,0	254,3	10,0	1.250,0
			F00.2	164,4	169,5	10,0	640,0
			F06.7	142,9	117,1	10,0	400,0
	Männer		F00.0 + F00.1	233,2	306,4	10,0	1.250,0
			F00.2	173,0	220,5	10,0	740,0
			F06.7	191,8	268,4	10,0	1.370,0
HF Power	Frauen	[ms ²]	F00.0 + F00.1	261,6	509,1	0,0	2.400,0
			F00.2	261,3	357,0	20,0	1.200,0
			F06.7	128,6	98,4	10,0	420,0
	Männer		F00.0 + F00.1	182,7	267,3	10,0	950,0
			F00.2	142,0	197,0	20,0	680,0
			F06.7	272,1	903,2	0,0	4.850,0
LF / HF Quotient	Frauen		F00.0 + F00.1	1,7	1,6	0,2	7,9
			F00.2	0,9	0,5	0,2	1,8
			F06.7	1,3	0,9	0,3	3,8
	Männer		F00.0 + F00.1	2,1	2,1	0,4	7,1
			F00.2	1,5	1,3	0,4	4,3
			F06.7	3,3	3,2	0,2	11,0

Der Mann-Whitney-U-Test zeigt die HRV-Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Jede Diagnosegruppe wird dabei einzeln beleuchtet.

Tabelle 25: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests nach der Geschlechtertrennung innerhalb der Diagnosegruppen

(angegeben werden die Teststatistik sowie der p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests)

* steht für ein signifikantes Ergebnis;

** kennzeichnet ein hoch signifikantes Ergebnis

	Diagnosegruppen	Teststatistik des Mann-Whitney-U-Tests	p-Wert beim Mann-Whitney-U-Test	Signifikanz
MeanRR	F00.0 + F00.1	260,0	0,021*	ja
	F00.2	43,0	0,051	nein
	F06.7	286,0	0,872	nein
SDNN	F00.0 + F00.1	371,5	0,578	nein
	F00.2	73,0	0,712	nein
	F06.7	288,0	0,904	nein
MeanHR	F00.0 + F00.1	257,0	0,019*	ja
	F00.2	43,0	0,051	nein
	F06.7	287,0	0,888	nein
RMSSD	F00.0 + F00.1	398,0	0,888	nein
	F00.2	77,0	0,874	nein
	F06.7	216,0	0,115	nein
VLF Power	F00.0 + F00.1	345,0	0,331	nein
	F00.2	69,0	0,562	nein
	F06.7	267,0	0,592	nein
LF Power	F00.0 + F00.1	383,5	0,712	nein
	F00.2	79,0	0,958	nein
	F06.7	279,5	0,769	nein
HF Power	F00.0 + F00.1	385,0	0,730	nein
	F00.2	62,0	0,342	nein
	F06.7	236,0	0,240	nein
LF/ HF Quotient	F00.0 + F00.1	370,0	0,562	nein
	F00.2	58,0	0,246	nein
	F06.7	180,0	0,021*	ja

Zusammengefasst ergeben sich folgende signifikante Ergebnisse:

- Für die Diagnosegruppe der Alzheimer-Demenz (Diagnosegruppe 1) zeigen sich die HRV-Parameter MeanRR und MeanHR signifikant.
- Für die Diagnosegruppe der leichten kognitiven Beeinträchtigung (Diagnosegruppe 3) ergibt sich ein signifikantes Ergebnis für den Parameter LF/ HF Quotient.

4.5 Ergebnisse nach Medikamenteneinnahme

In der Hypothese 5 wurde formuliert, dass Medikamente zu einer Veränderung der HRV führen können. Deshalb wurde die Analyse der HRV in Bezug auf den Einflussfaktor „Medikamenteneinnahme“ zum Zeitpunkt der EEG-Untersuchung vorgenommen.

4.5.1 Patienten ohne und mit Dauermedikation

Aufgrund der Vielzahl von Wirkstoffgruppen, die einen Einfluss auf die HRV zeigen, wurde im ersten Schritt die HRV der Patienten, die keinerlei tägliche Medikation einnehmen, mit den Patienten verglichen, die täglich mindestens ein Dauermedikament verschrieben bekamen.

Dabei teilte sich die Stichprobe verhältnismäßig wie folgt auf:

Tabelle 26: Einteilung der Stichprobe anhand deren Medikamenteneinnahme

Patientengruppe 1	Patienten, die keine Dauermedikation besitzen	34 Patienten
Patientengruppe 2	Patienten, die täglich Medikamente einnehmen	100 Patienten

4.5.1.1 HRV-Parameter von Patienten ohne/ mit Dauermedikation

Die Zusammenfassung der deskriptiven Analyse zeigt Tabelle 27.

Tabelle 27: Deskriptive Beschreibung der Patientengruppen ohne beziehungsweise mit Dauermedikation

	Einheit	Patienten- gruppe	Mittel- wert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
MeanRR	[ms]	1	949,4	127,4	623,7	1.242,4
		2	880,1	128,7	518,2	1.177,9
SDNN	[ms]	1	31,4	13,1	6,8	59,1
		2	27,4	16,6	7,2	103,9
MeanHR	[1/min]	1	64,5	9,5	48,4	96,2
		2	69,8	10,9	51,0	115,8
RMSSD	[ms]	1	22,8	10,4	6,6	54,9
		2	24,3	24,5	3,8	146,6
VLF Power	[ms ²]	1	502,6	540,5	10,0	2.600,0
		2	348,3	462,1	20,0	2.800,0
LF Power	[ms ²]	1	221,8	199,6	10,0	680,0
		2	176,1	248,6	10,0	1.370,0
HF Power	[ms ²]	1	165,0	125,3	10,0	520,0
		2	240,1	595,3	0,0	4.850,0
LF/ HF Quotient		1	1,7	1,3	0,2	5,3
		2	2,0	2,3	0,2	11,0

4.5.1.2 Unterschied zwischen Patienten, die keine Medikamente einnehmen, und Patienten mit einer täglichen Dauermedikation

Der Mann-Whitney-U-Tests prüfte die Hypothese 5 nach grundsätzlichen Unterschieden zwischen Patienten ohne Dauermedikation und Patienten mit täglicher Medikamenteneinnahme.

Tabelle 28: Mann-Whitney-U-Test bei Patienten, die keine Medikation einnehmen, und bei Patienten mit Dauermedikation

(angegeben werden die Teststatistik sowie der p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests)

* steht für ein signifikantes Ergebnis;

** kennzeichnet ein hoch signifikantes Ergebnis

	Teststatistik des Mann-Whitney-U-Tests	p-Wert beim Mann-Whitney-U-Test	Signifikanz
MeanRR	1.163,0	0,006**	ja
SDNN	1.281,5	0,032*	ja
MeanHR	1.161,0	0,006**	ja
RMSSD	1.370,0	0,092	nein
VLF Power	1.220,5	0,014*	ja
LF Power	1.294,5	0,038*	ja
HF Power	1.305,5	0,043*	ja
LF/ HF Quotient	1.598,0	0,602	nein

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte signifikante Ergebnisse der HRV-Parameter MeanRR, SDNN, MeanHR, VLF Power, LF Power sowie HF Power. Somit konnte ein Einfluss von Medikamenten im Allgemeinen auf die Herzfrequenzvariabilität gezeigt werden. Im Folgenden wird ermittelt, welche Medikamentengruppen diesen Einfluss besonders hervorheben.

4.5.2 Aufteilung der Stichprobe in spezielle Medikamentengruppen

Die 134 Personen der Stichprobe konnten nach der Analyse der Medikamentenklassen in spezielle Medikamentengruppen eingeteilt werden.

Die vom Patientenkollektiv applizierten Medikamentenklassen und deren Wirkstoffe werden in Tabelle 29 zusammenfasst.

Tabelle 29: Medikamentenklasse und deren in die Statistik einbezogenen Wirkstoffe

Medikamentenklassen	Wirkstoffe
Antidementivum	Donepezil, Galantamin, Gingko-Präparate, Memantin, Piracetam, Rivastigmin
Antihypertensiva	<p>β-Blocker: Bisoprolol, Cavedilol, Metoprolol, Nebivolol, Propranolol</p> <p>ACE-Hemmer: Benalapril, Captopril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril, Ramipril</p> <p>Diuretikum: Aldactone, Furosemid, HCT, Spironolacton, Torasemid, Triamteren, Xipamid</p> <p>Calciumantagonist: Amlodipin, Felodipin, Lercanidipin, Nifedipin, Verapamil</p> <p>Imidazole: Moxonidin</p> <p>Sartane (Angiotensin-Rezeptorblocker): Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesatan (medoxomil), Valsartan,</p> <p>Renininhibitor: Aliskiren</p> <p>Öffnung von Kaliumkanälen: Minoxidil</p> <p>α-Blocker: Doxazosin</p>
Psychopharmaka	<p>Antidepressiva: Amitriptylin, Citalopram, Doxepin, Duloxetine, Fluoxetin, Mirtazapin, Moclobemid, Nortriptylin, Opipramol, Reboxetin, Sertalin, Trimipramin, Venlafloxin</p> <p>Antipsychotika: Aripiprazol, Melperon, Olanzapin, Pipamperon, Quetiapin</p> <p>Anxiolytika: Baldrian, Buspiron, Diazepam, Lorazepam, Oxazepam, Ximovan</p> <p>Antiepileptika: Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Phenhydan, Pregabalin, Topiramamat, Valproat, Zonegran</p>

Die Häufigkeitsverteilung der applizierten Antidementiva zeigt sich in der nachstehenden Grafik (Abbildung 7).

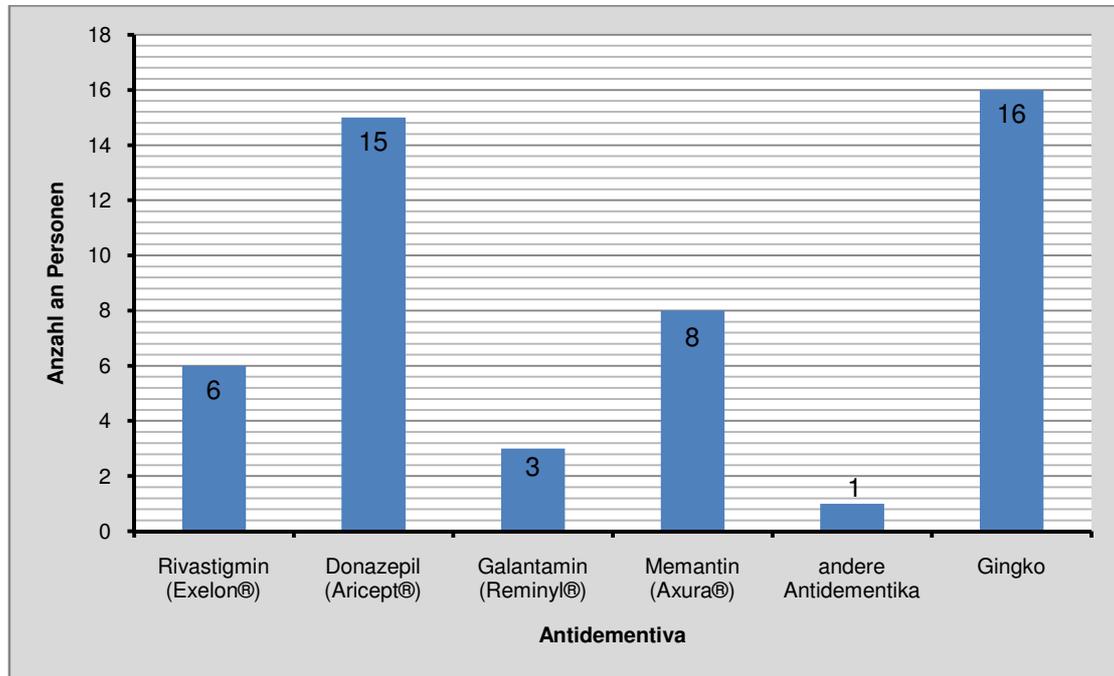


Abb. 8: Einnahme von Antidementiva und deren Verteilung auf die Stichprobe

Unter der Medikamentenklasse der Antihypertensiva sind Pharmaka des Herz-Kreislauf-Systems wie Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Diuretika, Calciumantagonisten und Vasodilatoren zusammengefasst. Zudem wird die Einnahme von Acetylsalicylsäure zur Behandlung mit Antihypertensiva hinzugerechnet.

Unter dem Begriff Psychopharmaka werden Medikamentenklassen der Antidepressiva, der Antipsychotika und der Benzodiazepine zusammengefasst. Zusätzlich wurden Antiepileptika aufgrund der häufigen psychotropen Wirkung in die Klasse der Psychopharmaka eingeordnet.

Die verschiedenen Medikamente veranlassen eine Einteilung der Patienten in folgende acht Medikamentengruppen.

Tabelle 30: Gruppeneinteilung anhand der täglichen Medikamenteneinnahme

Medikamentengruppe 1	Patienten, die keine Medikamente einnehmen	34 Patienten
Medikamentengruppe 2	Patienten, die ausschließlich Antidementiva zu sich nehmen	6 Patienten
Medikamentengruppe 3	Patienten, die mit mindestens einem Antihypertensivum und/ oder mit ASS behandelt werden	35 Patienten
Medikamentengruppe 4	Patienten, die lediglich Psychopharmaka verabreicht bekommen	10 Patienten
Medikamentengruppe 5	Patienten, die sowohl ein Antidementivum als auch ein Antihypertensivum und/ oder ASS einnehmen	12 Patienten
Medikamentengruppe 6	Patienten, die sowohl ein Antidementivum als auch Psychopharmaka einnehmen	8 Patienten
Medikamentengruppe 7	Patienten, die sowohl ein Antidementivum als auch ein Antihypertensivum/ ASS sowie Psychopharmaka einnehmen	11 Patienten
Medikamentengruppe 8	Patienten, die sowohl ein Antihypertensivum/ ASS als auch Psychopharmaka einnehmen	18 Patienten

Die Verteilung der Medikamentengruppen auf die Stichprobe zeigt sich graphisch wie folgt:

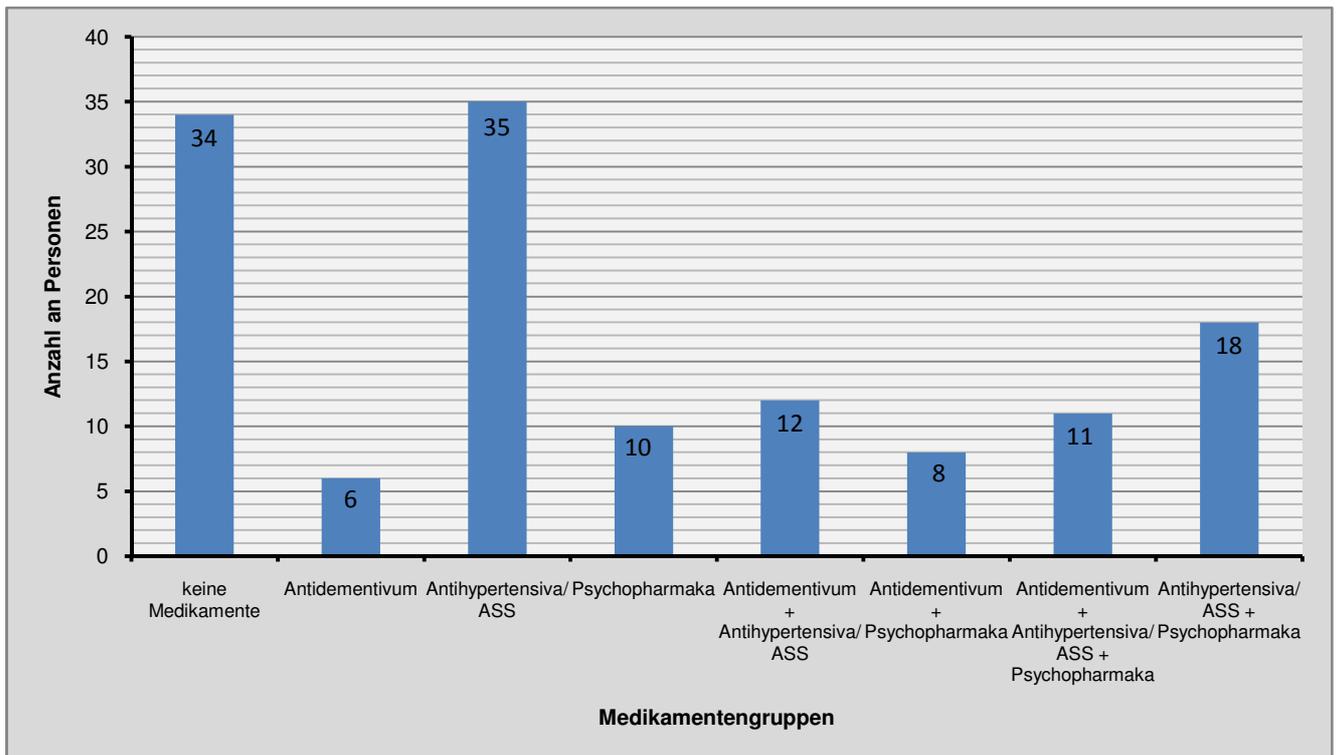


Abb. 9: Verteilung der Stichprobe nach den Medikamentengruppen

4.5.2.1 Vergleich innerhalb der einzelnen Medikamentengruppen

Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse in Anhängigkeit zu dem Medikamen-
tenverhalten stellen sich in folgender Tabelle 31 dar.

Tabelle 31: deskriptive Betrachtung der HRV-Parameter unterschieden nach
der Medikamenteneinnahme

	Einheit	Medikamenten- gruppe	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
MeanRR	[ms]	1	949,4	127,4	623,1	1.242,4
		2	968,2	101,5	873,1	1.089,3
		3	875,4	145,1	518,2	1.147,4
		4	840,4	84,1	688,4	947,3
		5	901,4	117,9	729,7	1.142,4
		6	892,3	164,6	672,0	1.177,9
		7	870,3	91,8	696,7	1.015,9
		8	868,5	135,0	651,0	1.118,8
SDNN	[ms]	1	31,4	13,1	6,8	59,1
		2	33,9	16,7	21,2	59,8
		3	28,8	14,3	7,2	61,9
		4	20,4	9,2	10,1	38,0
		5	37,5	31,9	8,2	103,9
		6	26,7	14,5	9,0	47,5
		7	24,2	11,7	13,0	47,7
		8	22,3	9,0	9,4	48,2
MeanHR	[1/min]	1	64,5	9,5	48,4	96,2
		2	62,6	6,3	55,2	68,8
		3	70,7	13,3	52,4	115,8
		4	72,2	8,0	63,4	87,4
		5	67,8	8,6	52,5	82,2
		6	69,2	12,2	51,0	89,3
		7	69,7	7,8	59,1	86,2
		8	70,7	11,0	53,7	92,3
RMSSD	[ms]	1	22,8	10,4	6,6	54,9
		2	22,8	13,8	11,4	40,9
		3	24,8	20,2	3,8	96,5
		4	14,4	5,6	5,1	21,1
		5	43,9	51,8	7,9	146,6
		6	23,0	15,1	9,2	52,3
		7	19,9	13,9	6,4	51,7
		8	19,5	17,1	4,0	57,8

	Einheit	Medikamenten- gruppe	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
VLF Power	[ms ²]	1	502,6	540,5	10,0	2.600,0
		2	806,7	787,4	200,0	2.120,0
		3	390,9	460,9	20,0	1.830,0
		4	218,0	244,2	20,0	850,0
		5	386,7	766,6	30,0	2.800,0
		6	347,5	347,5	20,0	890,0
		7	289,1	268,9	70,0	920,0
		8	196,1	128,5	40,0	540,0
LF Power	[ms ²]	1	221,8	199,6	10,0	680,0
		2	358,3	503,6	30,0	1.250,0
		3	186,9	230,3	10,0	1.250,0
		4	94,0	105,3	10,0	330,0
		5	280,8	382,9	10,0	1.370,0
		6	196,3	218,4	10,0	660,0
		7	92,7	102,0	10,0	340,0
		8	112,2	142,2	20,0	630,0
HF Power	[ms ²]	1	165,0	125,3	10,0	520,0
		2	140,0	138,0	10,0	370,0
		3	206,6	309,2	0,0	1.200,0
		4	68,0	50,7	0,0	160,0
		5	830,8	1.505,3	10,0	4.850,0
		6	225,0	313,3	20,0	950,0
		7	119,1	147,4	20,0	530,0
		8	121,1	228,4	0,0	950,0
LF/HF Quotient		1	1,7	1,3	0,2	5,3
		2	2,7	2,7	0,5	6,9
		3	2,0	2,4	0,2	11,0
		4	1,7	1,3	0,2	4,5
		5	1,1	0,8	0,2	2,7
		6	1,5	2,3	0,4	7,1
		7	1,1	0,890	0,3	3,1
		8	3,2	3,274	0,2	10,3

4.5.2.2 Unterschied innerhalb der einzelnen Medikamentengruppen

Der Kruskal-Wallis-Test klärt, ob sich Unterschiede in den HRV-Parametern zwischen den einzelnen Medikamentengruppen finden lassen:

Tabelle 32: Kruskal-Wallis-Test der einzelnen Medikamentengruppen

* steht für ein signifikantes Ergebnis;
** kennzeichnet ein hoch signifikantes Ergebnis

	p-Wert beim Kruskal-Wallis-Test	Signifikanz
MeanRR	0,110	nein
SDNN	0,087	nein
MeanHR	0,111	nein
RMSSD	0,310	nein
VLF Power	0,035*	ja
LF Power	0,067	nein
HF Power	0,127	nein
LF/ HF Quotient	0,425	nein

Der Kruskal-Wallis-Test bestätigt signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Medikamentengruppen für den Parameter VLF Power.

Bei dem Vergleich sämtlicher Medikamentengruppen untereinander ergaben sich signifikante Ergebnisse bei diesem HRV-Parameter für folgende Gruppenvergleiche:

Tabelle 33: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests der Medikamentengruppen für den HRV-Parameters VLF Power

(angegeben werden die Teststatistik sowie der p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests für den Parameter VLF Power)

* steht für ein signifikantes Ergebnis;

** kennzeichnet ein hoch signifikantes Ergebnis

	Teststatistik des Mann-Whitney-U-Tests	VLF Power [ms ²]	Signifikanz
Gruppenvergleich 1 und 2	74,0	0,289	nein
Gruppenvergleich 1 und 3	472,0	0,140	nein
Gruppenvergleich 1 und 4	93,5	0,032**	ja
Gruppenvergleich 1 und 5	124,0	0,450*	ja
Gruppenvergleich 1 und 6	105,5	0,328	nein
Gruppenvergleich 1 und 7	133,5	0,158	nein
Gruppenvergleich 1 und 8	162,0	0,006**	ja
Gruppenvergleich 2 und 3	55,0	0,065	nein
Gruppenvergleich 2 und 4	7,0	0,013*	ja
Gruppenvergleich 2 und 5	12,0	0,024*	ja
Gruppenvergleich 2 und 6	12,0	0,121	nein
Gruppenvergleich 2 und 7	13,5	0,050*	ja
Gruppenvergleich 2 und 8	13,0	0,006**	ja
Gruppenvergleich 3 und 4	130,0	0,219	nein
Gruppenvergleich 3 und 5	167,0	0,294	nein
Gruppenvergleich 3 und 6	130,5	0,767	nein
Gruppenvergleich 3 und 7	176,0	0,671	nein
Gruppenvergleich 3 und 8	255,0	0,259	nein
Gruppenvergleich 4 und 5	54,0	0,692	nein
Gruppenvergleich 4 und 6	30,5	0,398	nein
Gruppenvergleich 4 und 7	42,5	0,378	nein
Gruppenvergleich 4 und 8	75,5	0,486	nein
Gruppenvergleich 5 und 6	43,0	0,699	nein
Gruppenvergleich 5 und 7	57,5	0,600	nein
Gruppenvergleich 5 und 8	105,5	0,916	nein
Gruppenvergleich 6 und 7	43,5	0,967	nein
Gruppenvergleich 6 und 8	63,0	0,616	nein
Gruppenvergleich 7 und 8	81,0	0,417	nein

Antidementiva finden sich in den Medikamentengruppen 5 und 8. Die Medikamentengruppen 5, 7 und 8 sind zudem mit Antihypertensiva beziehungsweise ASS vergesellschaftet. Die Medikamentengruppen 4, 7 und 8 vereinigen die Klasse der Psychopharmaka. Allen genannten Medikamentenklassen konnte ein Einfluss auf die HRV-Parameter nachgewiesen werden.

4.5.3 Geschlechtereffekt innerhalb der Medikamentengruppen

In Kapitel 4.4 wurde der Einfluss des Geschlechts auf die HRV-Parameter nachgewiesen.

Im folgenden Schritt wird untersucht, welcher Einfluss sich stärker auf die HRV-Parameter auswirkt: das Geschlecht oder die Einnahme von Medikamenten. Dazu wurden die Medikamentengruppen in männliche und weibliche Teilnehmer unterschieden.

Tabelle 34: Verteilung des Geschlechts innerhalb der einzelnen Medikamentengruppen

	männliche Patienten	weibliche Patienten
Medikamentengruppe 1	17	17
Medikamentengruppe 2	5	1
Medikamentengruppe 3	20	15
Medikamentengruppe 4	1	9
Medikamentengruppe 5	5	7
Medikamentengruppe 6	4	4
Medikamentengruppe 7	2	9
Medikamentengruppe 8	6	12

Die statistische Analyse der Medikamentengruppen getrennt nach dem Geschlecht ergaben signifikante Ergebnisse des Parameters VLF Power im Mann-Whitney-U-Test bei den Gruppenvergleichen der

- Medikamentengruppen 1 und 4 für das weibliche Geschlecht, (p-Wert im Mann-Whitney-U-Test für VLF Power = 0,043*)
- Medikamentengruppen 1 und 7 für das weibliche Geschlecht sowie (p-Wert im Mann-Whitney-U-Test für VLF Power = 0,019*)
- Medikamentengruppen 2 und 8 für das männliche Geschlecht. (p-Wert im Mann-Whitney-U-Test für VLF Power = 0,035*)

Die Patientenzahlen der Gruppenvergleiche mit signifikantem Ergebnis sind weitgehend ausgewogen für das jeweilige Geschlecht.

Alle drei signifikanten Ergebnisse für VLF Power in den Vergleichen der Medikamentengruppen vereint die Medikamentenklasse der Psychopharmaka (Medikamentengruppen 4, 7 und 8). Das zeigt den geschlechtsunabhängigen Einfluss von Psychopharmaka auf die Herzfrequenzvariabilität.

4.5.4 Aufteilung der Stichprobe nach den Medikamentenklassen

Bei der bisherigen Analyse der Medikamentengruppen wurde versucht, möglichst homogene Patientengruppen ohne Überlappungen von Medikamentenklassen zu schaffen. Das teilt die Stichprobe jedoch in viele und teilweise sehr kleine Untergruppen ein.

In diesem Kapitel steht der Einfluss der Medikamentenklassen an sich im Vordergrund.

Mittels einer Regressionsanalyse nach erfolgter z-Transformation wurde der Einfluss der einzelnen Medikamentenklassen auf die HRV-Parameter in ihren Zusammenhang zum Alter und Geschlecht geprüft.

Die berücksichtigten Medikamentenklassen werden wie folgt eingeteilt:

Tabelle 35: Medikamentenklasse als unabhängige Variable der multiplen Regressionsanalyse

Keine Medikamente	34 Patienten
Antidementiva	37 Patienten
Antihypertensiva/ ASS	76 Patienten
Psychopharmaka	47 Patienten

Medikationen mit mehr als einer Medikamentenklasse sind möglich.

Die unabhängigen Variablen bei der Regressionsanalyse stellen neben der jeweiligen Medikamentenklasse das Geschlecht und die Altersgruppen dar.

Im Nachstehenden werden die signifikanten Ergebnisse der entsprechenden Variablen vorgestellt.

HRV-Parameter MeanRR

Tabelle 36: Ergebnisse der beiden multiplen Regressionsanalysen für den Parameter MeanRR mit den unabhängigen Variablen „Keine Medikamente“, „Antihypertensiva/ ASS“, „Geschlecht“ und „Altersgruppen“

(dargestellt sind R-Quadrat, F-Wert und p-Wert des F-Tests sowie T-Wert und p-Wert des t-Tests)

* steht für ein signifikantes Ergebnis;

** kennzeichnet ein hoch signifikantes Ergebnis

	R-Quadrat	F-Wert	p-Wert	T-Wert	p-Wert
keine Medikamente	0,107	5,204	0,002*	-2,657	0,009**
Geschlecht				-2,805	0,006**
Altersgruppen				0,549	0,584
Antihypertensiva/ ASS	0,090	4,282	0,006	-2,112	0,037*
Geschlecht				-2,863	0,005**
Altersgruppen				0,497	0,620

HRV-Parameter SDNN

Tabelle 37: Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse für den Parameter SDNN mit den unabhängigen Variablen „Psychopharmaka“, „Geschlecht“ und „Altersgruppen“

(dargestellt sind R-Quadrat, F-Wert und p-Wert des F-Tests sowie T-Wert und p-Wert des t-Tests)

	R-Quadrat	F-Wert	p-Wert	T-Wert	p-Wert
Psychopharmaka	0,071	3,293	0,023	-2,880	0,005**
Geschlecht				0,461	0,646
Altersgruppen				-1,000	0,319

HRV-Parameter MeanHR

Tabelle 38: Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse für den Parameter MeanHR mit den unabhängigen Variablen „Antihypertensiva/ASS“, „Geschlecht“ und „Altersgruppen“

(dargestellt sind R-Quadrat, F-Wert und p-Wert des F-Tests sowie T-Wert und p-Wert des t-Tests)

	R-Quadrat	F-Wert	p-Wert	T-Wert	p-Wert
Antihypertensiva/ASS	0,075	3,496	0,018*	2,107	0,037**
Geschlecht				2,457	0,015*
Altersgruppen				-0,663	0,508

Die Parameter MeanRR, SDNN sowie MeanHR werden wie folgt signifikant von den unabhängigen Variablen beeinflusst:

- Der HRV-Parameter MeanRR wird statistisch signifikant beeinflusst durch
 - das Geschlecht;
 - die Tatsache, ob ein Patient täglich eine der Medikamentengruppen einnimmt, sowie

- die Medikamenteneinnahme der Pharamakagruppe „Antihypertensiva/ ASS“.
- SDNN wird signifikant beeinflusst durch die Einnahme von Psychopharmaka.
- Der HRV-Parameter MeanHR wird durch das Geschlecht sowie durch die Einnahme von Antihypertensiva beziehungsweise ASS beeinflusst.

4.6 Ergebnisse bezüglich Depression

4.6.1 Einteilung der Stichprobe anhand des GDS

In dem folgenden Kapitel wird der Zusammenhang zwischen der HRV und einer depressiven Symptomatik dargestellt. Zur Quantifizierung einer Depression wurde die Geriatrische Depressionsskala benutzt. Dabei erhielten 66 Personen im Rahmen ihrer Erstuntersuchung die Anwendung dieses Testverfahrens. Bei 68 Patienten erfolgte dieser Test nicht. Diese Personen finden keinen weiteren Eingang in dieses Kapitel und gehen nicht in die statistischen Untersuchungen ein.

Ab einem GDS über 5 kann von einer relevanten depressiven Symptomatik ausgegangen werden. Das ergibt folgende Einteilung der Stichprobe anhand des GDS:

Tabelle 36: Einteilung der GDS-Gruppen

GDS-Gruppe 1	GDS > 5	17 Patienten
GDS-Gruppe 2	GDS ≤ 5	49 Patienten

Die graphischen Darstellungen der Diagnosegruppen, des Geschlechts sowie der Altersgruppen in Bezug zum GDS stellen sich wie folgt dar:

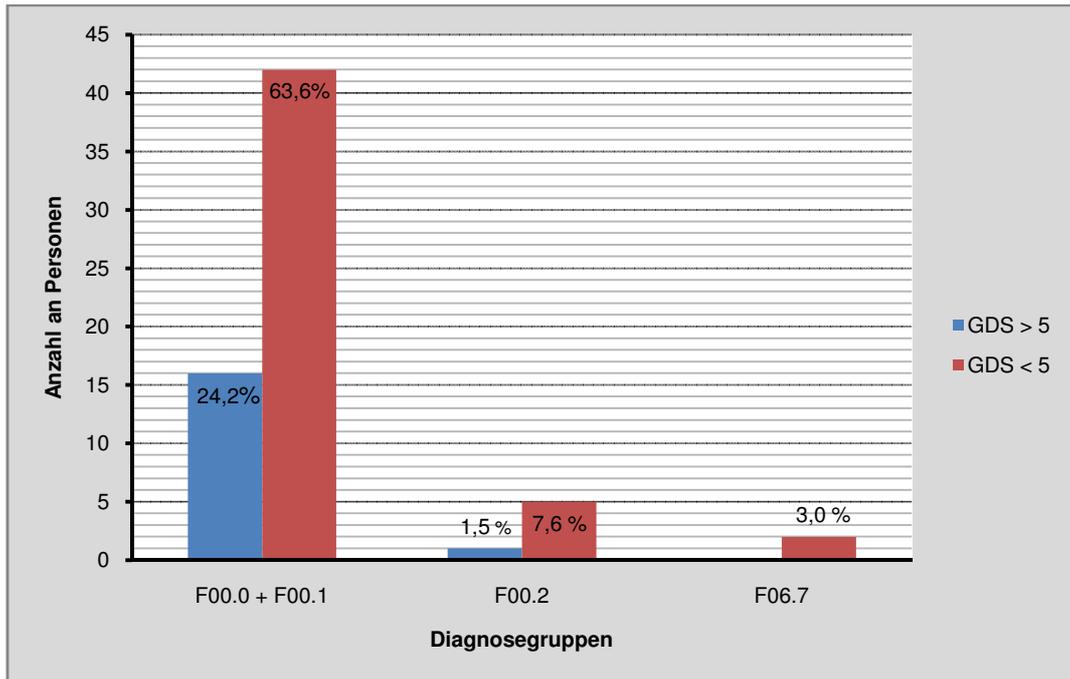


Abb. 10: graphische Darstellung der Studienteilnehmer mit erhobenen GDS in Bezug auf die Diagnosegruppen (die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Gesamtheit der Patienten)

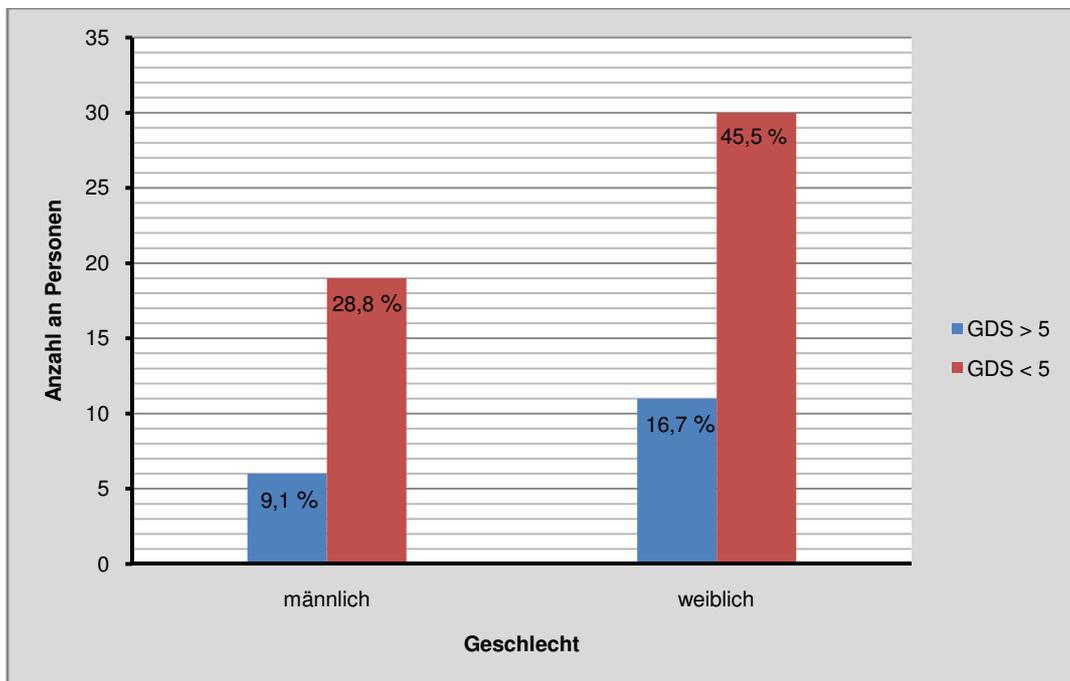


Abb. 11: graphische Darstellung der Studienteilnehmer mit erhobenen GDS in Bezug auf das Geschlecht (die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Gesamtheit der Patienten)

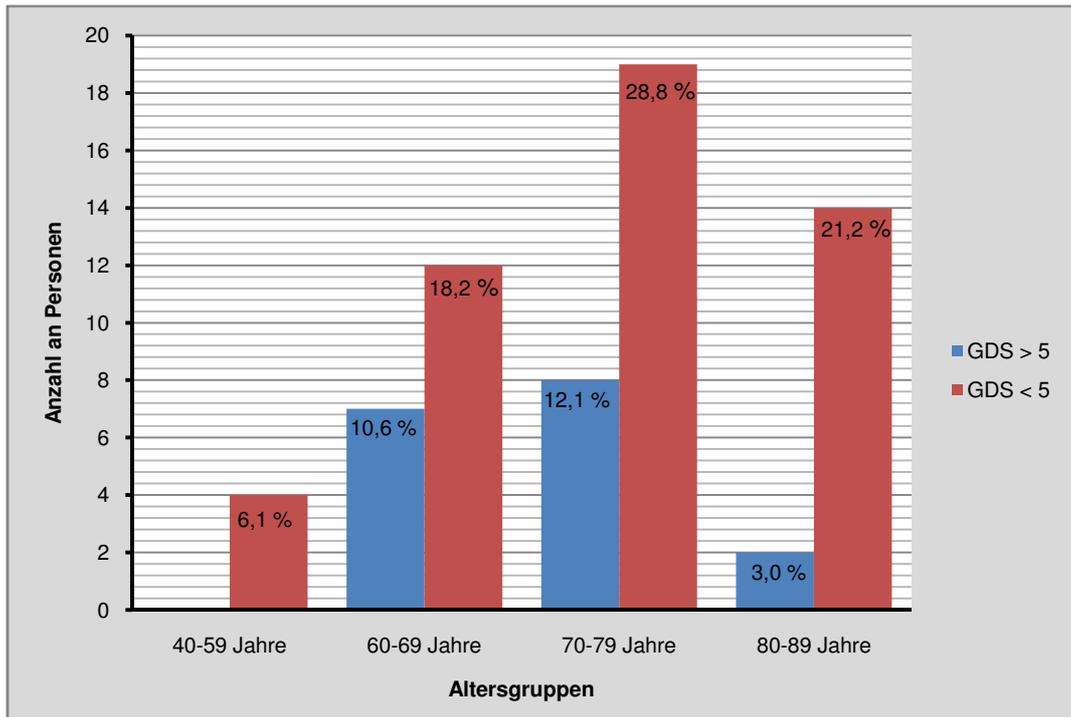


Abb. 12: graphische Darstellung der Studienteilnehmer mit erhobenen GDS in Bezug auf die Altersgruppen (die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Gesamtheit der Patienten)

4.6.2 Deskriptive Analyse des GDS

Der folgende Abschnitt zeigt die deskriptive Beschreibung der Variable GDS in Bezug auf die HRV-Parameter unterteilt in die jeweiligen GDS-Gruppen 1 und 2.

Tabelle 37: deskriptive Analyse der Variable GDS in Bezug auf die HRV-Parameter

	Einheit	GDS-Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
MeanRR	[ms]	1	867,5	104,7	688,4	1041,9
		2	881,8	126,6	518,2	1147,4
SDNN	[ms]	1	28,3	17,5	8,2	72,3
		2	27,7	15,5	7,2	89,2
MeanHR	[1/min]	1	70,3	8,9	57,8	87,4
		2	69,7	11,2	52,4	115,8
RMSSD	[ms]	1	21,4	23,9	5,1	104,5
		2	23,7	22,9	3,8	146,6
VLF Power	[ms ²]	1	365,9	436,7	30,0	1830,0
		2	299,2	290,2	20,0	1440,0
LF Power	[ms ²]	1	201,8	241,1	10,0	740,0
		2	160,6	186,0	10,0	680,0
HF Power	[ms ²]	1	244,1	581,0	0,0	2400,0
		2	181,0	313,8	0,0	1960,0
LF/ HF Quotient		1	2,4	2,2	0,2	7,9
		2	1,7	2,1	0,2	11,0

4.6.3 Einfluss des GDS auf die HRV-Parameter

Die Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den depressiven und nicht depressiven Patienten. Auf eine detaillierte Darstellung wird verzichtet.

4.6.4 Wechselwirkung des GDS

4.6.4.1 Wechselwirkung zwischen GDS und Geschlecht

Es zeigte sich in der univariaten Varianzanalyse keine signifikante Wechselwirkung der HRV-Parameter zwischen den beiden Variablen GDS und Geschlecht. Auf eine tabellarische Darstellung wird deswegen verzichtet.

4.6.4.2 Wechselwirkung zwischen GDS und Altersgruppen

In der univariaten ANOVA ergab sich eine signifikante Wechselwirkung des Parameters LF/ HF Quotient sowohl für die Altersgruppen, als auch für GDS, aber auch in der Interaktion beider Variablen. Die folgende Tabelle 38 zeigt den Zusammenhang.

Tabelle 38: univariate ANOVA zur Untersuchung der Wechselwirkung zwischen dem GDS und den Altersgruppen

- * steht für ein signifikantes Ergebnis;
- ** kennzeichnet ein hoch signifikantes Ergebnis

	p-Wert der Signifikanz
Altersgruppen	0,016 *
GDS	0,009 **
Altersgruppen * GDS	0,027 *

5 DISKUSSION

5.1 Fragestellung

Die Herzfrequenzvariabilität gewinnt immer mehr Einzug in den klinischen Alltag. Sie zeigt sich als eine nicht-invasive Möglichkeit die autonome Herzfunktion - neben der heute gängigen Methode der Blutdruckmessung und der Aufzeichnung eines EKG – einzuschätzen (Deuschle et al., 2002). Ihre Einsatzmöglichkeiten in psychiatrischen Fragestellungen wurden jedoch noch nicht vollständig erfasst und erforscht.

Zahlreiche Forschungsansätze ermöglichen bereits ein gutes Verständnis zur Einschätzung der Herzfrequenzvariabilität - wie beispielsweise der Einfluss von Alter (Acharya et al., 2006, Braune, 1998, Claus, 1998), Geschlecht (Eller-Berndl, 2010, Acharya U et al., 2004), körperlicher Aktivität (Jeschke and Zeilberger, 2004), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Lombardi, 2000), Depression (Agelink et al., 2002, Deuschle et al., 2002, Rechlin, 1998, Rechlin et al., 1994) oder psychischem Stress (Eller-Berndl, 2010, Fenzl and Schlegel, 2010) auf die autonome Herzfunktion ermittelt durch die HRV. Der Nachweis, dass Medikamente die HRV nachhaltig beeinträchtigen können, wurde ebenfalls zahlreich erbracht (Steigert, 2011, Birkhofer et al., 2005, Löllgen, 1999, Rechlin, 1998, Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Ihr Stellenwert in der Diagnostik psychiatrischer Erkrankungen ist jedoch noch nicht ausgereift (Birkhofer et al., 2005).

Die Demenz vom Alzheimer Typ gilt klinisch als Ausschlussdiagnose (Wissmann and Ganß, 2009). Es wurde zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein eindeutiger beweisender prä-morbider Marker dieser Erkrankung gefunden. Diese Arbeit untersucht, ob mit Hilfe der HRV eine Lücke in der Alzheimer-Diagnostik geschlossen werden kann. Veränderungen der HRV-Beeinträchtigung mit einhergehenden kognitiven Verlusten werden hier erörtert.

Kognitive Beeinträchtigungen werden durch neuropsychologische Testverfahren verifiziert. Diese Verfahren sind auf die Mitarbeit der Patienten angewiesen.

Demgegenüber bietet die HRV einen objektiven Ansatz, die ohne aktive Mitarbeit des Patienten auskommt.

Dabei werden sowohl zeit- (MeanRR, SDNN, MeanHR und RMSSD) als auch frequenzbezogene Parameter (VLF Power, LF Power, HF Power und LF/ HF Quotient) für die Auswertung der Herzfrequenzvariabilität genutzt. Die Parameter RMSSD und HF Power spiegeln vor allem die Funktion des Parasympathikus wieder. Der Sympathikus lässt sich in der Aussagekraft von VLF Power wiederfinden.

Die vorliegende retrospektive Studie arbeitete mit Patientendaten von 134 Personen der Klinik für Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Tübingen. Neben der kognitiven Beeinträchtigung wurden Einflussfaktoren auf die HRV wie Lebensalter, Geschlecht, tägliche Medikation sowie depressive Symptomatik analysiert.

Folgende Hypothesen wurden in dieser Studie geprüft, die hier noch einmal zusammengefasst werden (siehe auch Kapitel 2.3):

Hypothese 1: Die Parameter der HRV sind bei der ICD10-Diagnosestellung F06.7 weniger beeinflusst als bei den Diagnosegruppen F00.0 und F00.1.

Hypothese 2: Mit zunehmenden kognitiven Einschränkungen, quantifiziert mittels MMST, steigt die Beeinträchtigung der HRV-Parameter.

Hypothese 3: Mit zunehmendem Alter sinkt die HRV (Braune, 1998). Patienten, deren Diagnosestellung in früheren Jahren erfolgte, zeigen weniger stark beeinflusste HRV-Parameter als Patienten höheren Alters und gleicher kognitiven Beeinträchtigung.

Hypothese 4: Die Diagnose der Alzheimer-Demenz hat je nach Geschlecht unterschiedlich starken Einfluss auf die HRV-Parameter.

Hypothese 5: Die unterschiedliche Einnahme von Medikamente beeinflusst zusätzlich die Parameter der HRV.

Hypothese 6: Es besteht ein Zusammenhang zwischen einer depressiven Verstimmung quantifiziert mittels Geriatrischer Depressionskala nach Yesavage (Yesavage et al., 1982) und der Beeinflussung der HRV-Parameter.

5.2 Darstellung und Interpretation der Ergebnisse

5.2.1 Ergebnisse im Zusammenhang zur kognitiven Beeinträchtigung

Ziel dieser Studie bestand vor allem in der Feststellung, ob die Herzfrequenzvariabilität einen Unterschied zwischen Patienten mit Alzheimer-Demenz und Patienten mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) kenntlich machen kann. Die daraus generierte Hypothese, dass eine ansteigende kognitive Beeinträchtigung zunehmend die HRV beeinflusst, wurde in zwei Ansätzen geprüft. Zum einen wurde die Beeinträchtigung der kognitiven Leistung mit Hilfe der ICD10-Diagnosestellung, welche aus den Arztbriefen entnommen wurde, und zum anderen mit Hilfe des erhobenen MMST bei der Erstuntersuchung quantifiziert.

Zurückliegende Studien zeigten bereits eine verminderte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit einer diagnostizierten Alzheimer-Demenz (Birkhofer et al., 2005). Die statistischen Analysen in der vorliegenden Studie zeigten jedoch entgegen der Erwartung keine signifikanten Unterschiede in der Beeinflussung der HRV-Parameter durch das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung (Kapitel 4.2.2.2 Seite 58; Kapitel 4.2.3.2 Seite 61f). Lediglich ein statistischer Trend zeigte sich für den HRV-Parameter LF Power bei dem Mann-Whitney-U-Test für MMST (Tabelle 14, Kapitel 4.2.3.2). Der Parameter steht für den modulierenden Einfluss von Sympathikus und Parasympathikus. Ein signifikantes Ergebnis hätte das Resultat von Murakami und dessen Mitarbeitern im Jahre 2002 bestätigt (Birkhofer et al., 2005).

Die Hypothese, dass die HRV-Parameter eine Abhängigkeit von der kognitiven Beeinträchtigung des Patienten aufweisen, konnte damit nicht bestätigt werden.

5.2.2 Ergebnisse in Wechselwirkung des Parameters MMST zu Geschlecht und Alter

Bei der Untersuchung von Wechselwirkungen zwischen MMST und Geschlecht nach z-Transformation der HRV-Parameter zeigte sich entgegen den Hypothesen lediglich ein signifikanter Einfluss des Parameters LF/ HF Quotient - sowohl bezüglich des Geschlechts als auch bei der Interaktion beider Variablen. LF/ HF Quotient beschreibt die sympathovagale Balance (Birkhofer et al., 2005). Der Untersuchungsparameter MMST besitzt demnach neben dem Einflussfaktor Geschlecht eine sehr geringe Geltung.

Die Männer zeigten dabei im Vergleich zu den Frauen stets, das heißt bei einem pathologischen als auch bei einem nicht pathologischen MMST, einen größeren LF/ HF Quotient im Mittel auf. Einschränkend muss auf die sehr kleine Gruppengröße der Patienten mit einem nicht pathologischen MMST hingewiesen werden (siehe Kapitel 4.2.3.3). Das könnte die Interpretation beeinflussen.

Das Lebensalter zeigt in der Variablen LF/ HF Quotient einen signifikanten Einfluss auf den MMST. Eine Interaktion beider Variablen ist nicht signifikant. Im Vergleich zum Geschlecht stellt sich das Alter als ein geringerer Einfluss dar.

5.2.3 Ergebnisse im Zusammenhang zum Alter

Bei dem Vergleich der Altersgruppen 1 (40 bis 59 Jahre) und 3 (70 bis 79 Jahre) zeigten sich im Mann-Whitney-U-Test signifikante sowie hoch signifikante Ergebnisse bei den Parametern VLF Power und LF/ HF Quotient. Ein ähnliches Ergebnis fand sich bei dem Vergleich der Altersgruppen 1 und 4 (80 bis 89 Jahre) mit jeweils hoch signifikanten p-Werten für die beiden HRV-Parameter. Es muss hier einschränkend auf die starke Divergenz der Patientenzahlen in den einzelnen Gruppen hingewiesen werden. Die Altersgruppe 3 ist mit 64 Patienten erheblich größer als die Altersgruppe 1 mit 17 Patienten. Die Altersgruppe 4 umfasst 25 Patienten.

Die sympathische Aktivität, welche als Ausdruck von VLF Power zu finden ist, zeigt sich bei beiden Vergleichen jeweils bei der Altersgruppe 1 größer als bei der Altersgruppe 3 oder der Altersgruppe 4. Das würde bedeuten, dass eine wie in der Literatur beschriebene altersbedingte Beeinträchtigung der HRV (Braune, 1998) von der sympathischen Modulation ausgeht. Diese Annahme unterstützt die Veröffentlichung von U.R. Acharya (Acharya et al., 2006).

Die Altersgruppe 2 ermöglicht mit einer Teilnehmerzahl von 28 Patienten bei dem Vergleich mit der Altersgruppe 4 aufgrund der annähernd gleichen Gruppenstärke eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Das Ergebnis des Alterseinflusses auf die HRV aus den vorhergehenden Gruppenvergleichen wurde bei der statistischen Analyse mit dem Mann-Whitney-U-Test entgegen den Erwartungen jedoch nicht bestätigt.

Auch andere Gruppenvergleiche ergeben kein einheitliches Bild, in dem keiner oder lediglich einer der beiden Parameter VLF Power oder LF/ HF Quotient als signifikant erscheint. Zusammengefasst kann die Einwirkung des Alters auf die HRV nicht bestätigt werden. Dies stellt sich den Erwartungen aus der Literatur entgegen, bei der eine Beeinflussung der HRV mit zunehmenden Alter beobachtet wurde (Acharya U et al., 2004, Jeschke and Zeilberger, 2004, Claus, 1998, Braune, 1998).

Die Hypothese, dass die HRV mit zunehmenden Alter sinkt (Braune, 1998), konnte angewendet auf das hier beschriebene Kollektiv nicht bestätigt werden.

5.2.4 Ergebnisse im Zusammenhang zum Geschlecht

Die 134 Personen der Stichprobe sind in Bezug auf das Geschlecht in annähernd zwei gleiche Teile teilbar. Das Kollektiv umfasst 60 Männer und 74 Frauen.

Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test zeigten signifikante Ergebnisse der HRV-Parameter MeanRR, MeanHR und LF/ HF Quotient (siehe Kapitel 0Tabelle 23). Dies verdeutlicht den Einfluss des Geschlechts auf die Herzfrequenzvariabilität.

Im Genaueren wird in Kapitel 4.4.4 der nachgewiesene Einfluss noch einmal nach ICD10-Diagnosegruppen analysiert. Hier konnte ebenfalls ein Geschlechtereffekt nachgewiesen werden, der sich jedoch nach den signifikanten HRV-Parametern wie folgt aufschlüsselt:

- Bei der Demenzgruppe (F00.0 und F00.1) dominieren die zeitbezogenen Parameter MeanRR und MeanHR.
- Bei der Gruppe der leichten kognitiven Beeinträchtigung (F06.7) spiegelt der frequenzbasierte Parameter LF/ HF Quotient seinen signifikanten Einfluss wieder.

Zusammenfassend kann beim Vergleich der deskriptiven Tabellen von Männern und Frauen (siehe Tabelle 21 und Tabelle 22 im Kap. 4.4.2) eine Erhöhung der sympathischen Aktivität (VLF Power) bei gleichzeitiger Reduktion des parasymphischen Einflusses (HF Power) bei den Männern abgeleitet werden. Im Vergleich zu den Frauen haben Männer eine verminderte Herzfrequenzvariabilität.

Ältere Literaturangaben negieren den Einfluss des Geschlechts auf die HRV (Claus, 1998, Rechlin, 1998). Die gewonnenen Ergebnisse decken sich jedoch mit neueren Erkenntnissen, die den Einfluss des Geschlechts auf die HRV widerspiegeln (Acharya et al., 2006). Vermutet werden hormonelle Unterschiede zwischen Männern und Frauen (Braune, 1998).

5.2.5 Ergebnisse im Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme

Die Aufteilung der 134 Personen in der Stichprobe anhand der verschiedenen Medikamenteneinnahmen in acht Medikamentengruppen zeigte einen signifikanten Einfluss von Medikationen auf den HRV-Parameter VLF Power. Dieser steht vor allem für die sympathische Aktivität am Herzen (Birkhofer et al., 2005). Vor allem die Pharmakagruppen Antihypertensiva, ASS und Psychopharmaka haben in dieser statistischen Auswertung einen signifikanten Einfluss.

Einfluss von Antidementiva und Antihypertensiva/ ASS

Beim Vergleich der beiden Patientengruppen ohne (Medikamentengruppe 1) und mit Antidementiva in Kombination mit Antihypertensiva/ ASS (Medikamentengruppe 5) zeigt sich ein verminderter parasympathischer (RMSSD und HF Power) bei einem verstärkten sympathischen Einfluss (VLF Power) auf Seiten der Patientengruppe mit Antidementiva und Antihypertensiva/ ASS (im Kapitel 4.5.2.1).

Die Regressionsanalyse bestätigt den Einfluss der Antihypertensiva/ ASS auf die HRV-Parameter, im Speziellen MeanRR sowie MeanHR. Jedoch muss auf die geringen R-Quadrate der signifikanten Parameter von 0,107, 0,090 beziehungsweise 0,075 hingewiesen werden, durch welche sich weniger als 11 % der Varianz des jeweilig untersuchten HRV-Parameters durch die Kombination der jeweiligen unabhängigen Variablen erklären lassen.

Die Regressionsanalyse zeigt entgegen den Erwartungen keinen klinisch relevanten Stellenwert der Antidementiva. Die Aussage wird durch den ergebnislosen Vergleich zwischen den Medikamentengruppen 1 (Patienten ohne Medikation) und 2 (Patienten, die ausschließlich Antidementiva einnehmen) mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests gestützt. Einschränkend muss jedoch auf die geringe Anzahl von sechs Patienten in der Medikamentengruppe 2 hingewiesen werden, die die Interpretation des Ergebnisses beeinträchtigen kann.

Der Einfluss von Antidementiva auf die HRV konnte jedoch in anderen Studien bereits nachgewiesen werden. Bei dem Therapieansatz handelt es sich um Acetylcholinesterasehemmer, die dem cholinergen Defizit bei der Alzheimer-Demenz entgegenwirken und damit dem kognitiven Verfall verlangsamen sollen (Weyerer, 2005). Dabei zeigt Donepezil durch eine verminderte HF Power einen reduzierten Einfluss des Parasympathikus auf die HRV. Der Einfluss des Sympathikus nimmt im Umkehrschluss zu (Birkhofer et al., 2005). Es konnte gezeigt werden, dass Rivastigmin den HRV-Parameter RMSSD signifikant reduziert (Siepmann et al., 2006). Galantamin konnte jedoch kein klinisch relevanter Einfluss nachgewiesen werden (Steigert, 2011).

In dieser Arbeit konnte der Einfluss von Antidementiva auf die HRV nicht nachgewiesen werden, da die Stichprobe an Patienten die ausschließlich diese Medikamentenklasse nehmen mit $N = 6$ zu gering war.

Medikamente, die das Herz-Kreislauf-System beeinflussen, können nach den Gesichtspunkten der Sympathikusreduktion, der parasympathikotonen oder sympathikotonen Wirkung direkten oder indirekten Einfluss auf die HRV einnehmen (IMD, 2013). Ein Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität erscheint durch die Beeinflussung deren Hauptmodulatoren logisch. Atropin vermindert durch Blockade des Parasympathikus die HRV. Die β -Blocker hingegen erhöhen die HRV (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Einfluss von Psychopharmaka

Der Vergleich von Patienten ohne Medikamenteneinnahme mit Patienten aus der Medikamentengruppe der Psychopharmaka verdeutlicht den Einfluss der Medikamentenklasse auf die HRV.

Es zeigt sich sowohl ein verminderter Einfluss des Sympathikus (VLF Power) als auch des Parasympathikus (RMSSD und HF Power) seitens der Psychopharmaka (siehe Kapitel 4.5.2.1). Die Erkenntnis bestätigt die Angaben zahlreicher anderer Studien zu diesem Thema – beispielsweise von T. Rechlin. Er erwähnte in seiner Publikation von 1998 vor allem die reduzierte Beteiligung des Parasympathikus unter Einwirkung von Psychopharmaka an der Beeinflussung der HRV (Rechlin, 1998). Die vorliegende Arbeit zeigt jedoch auch einen Beitrag des Sympathikus. Einschränkend sei jedoch auf die Ungleichheit in der Gruppenstärke hingewiesen, die die Aussagekraft dieser Erkenntnis mindern kann. Zudem muss erwähnt werden, dass einige Patienten Medikamente mehrerer Medikamentenklassen einnahmen. Diese Überschneidung kann ebenfalls die Interpretation nachhaltig beeinträchtigen.

Die multiple Regressionsanalyse verdeutlicht zusätzlich den klinisch relevanten, geschlechterunabhängigen Einfluss der Psychopharmaka auf die Herzfrequenzvariabilität, vor allem auf den Parameter SDNN. Dagegen muss jedoch kritisch auf das geringe R-Quadrat von 0,071 hingewiesen werden, mit dem gerade einmal 7,1 % der Varianz von SDNN erklärt werden können.

Geschlechtereffekt versus Einfluss der Medikamenteneinnahme

Die Analyse, ob der Geschlechtereffekt für die beobachteten Auswirkungen alleinig verantwortlich ist, konnten durch die Gruppenvergleiche der Medikamentengruppen getrennt nach dem Geschlecht mit Hilfe der statistischen Untersuchung des Mann-Whitney-U-Tests widerlegt werden. Die Ergebnisse geben eindeutig Rückschlüsse auf den geschlechtsunabhängigen Einfluss der Psychopharmaka auf die HRV (siehe Kapitel 4.5.3).

Für die Medikamentenklassen der Antidementiva sowie Antihypertensiva beziehungsweise ASS konnte ein geschlechtsunabhängiger Einfluss nicht zweifelsfrei bestätigt werden. Sowohl die Medikamenteneinnahme als auch das Geschlecht haben einen signifikanten Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität deutlich gemacht.

Die Einwirkung des Geschlechts auf die Herzfrequenzvariabilität konnte zusätzlich in der Regressionsanalyse bestätigt werden. Hierbei zeigt sich eine Einwirkung in Kombination der Medikamenteneinnahmen von Antihypertensiva/ ASS oder der Einnahme gar keiner Medikation auf die Parameter MeanRR und MeanHR.

5.2.6 Ergebnisse im Zusammenhang mit einer depressiven Symptomatik

In der Literatur finden sich Hinweise auf die Reduzierung der HRV durch eine depressive Symptomatik (Agelink et al., 2002, Deuschle et al., 2002, Rechlin, 1998). Aus diesem Grund war es wichtig, diesen Einflussfaktor auf die HRV-Entwicklung zu prüfen. Der GDS fungierte hierbei als Marker für eine Depression (Kapitel 4.6.1; Tabelle 36).

Im Gegensatz zu den Literaturangaben konnte im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem depressiven Geschehen verdeutlicht durch die Erhebung des GDS und einer Beeinflussung der HRV ermittelt werden (Kapitel 4.6.3).

Ebenso konnten Wechselwirkungen zwischen dem GDS und dem Geschlecht ausgeschlossen werden. Lediglich die Altersgruppen treten mit dem GDS in Interaktion.

5.3 kritische Auseinandersetzung mit den Rahmenbedingungen der Studie

Die vorliegende Studie arbeitete mit den Patientendaten einer repräsentativen Anzahl von 134 Personen. Eine hinreichende Aussagekraft kann demnach angenommen werden.

Die Personen wurden dabei anhand ihrer Diagnosestellung zwischen den Jahren 2005 und 2011 für die Studie ausgewählt. Allen Patienten konnte eine kognitive Beeinträchtigung zugewiesen werden (siehe Kapitel 3.1).

Die vorliegende Studie untersucht vor allem die Differenzierung zwischen Patienten mit MCI und Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer Typ. Die Patientendaten stammen aus Routinedaten der Klinik für Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Tübingen. Die statistischen Analysen fanden keine klinisch relevanten Ergebnisse zur Unterscheidung der beiden Patientengruppen. Eine gesunde Kontrollgruppe wurde nicht gebildet, da in den Routinedaten der Klinik keine gesunden, einigermaßen alterspassenden Daten vorhanden waren. Grundlage der Analyseverfahren dieser Studie bildeten Routinedaten, welche bei einem Verdacht auf kognitive Beeinträchtigungen angefertigt werden. Vergleichbare Datensätze gibt es von gesunden Kontrollpersonen nicht.

Die Frage, ob eine Unterscheidung zu Gesunden erfolgen kann, bleibt aus und kann als Ansatz in einer neuen Versuchsreihe genutzt werden.

Die Auswirkung der kognitiven Beeinträchtigung auf die Herzfrequenzvariabilität wurde doppelt untersucht. Zum einen erfolgte die Bildung der Untergruppen anhand der erfolgten Diagnosestellungen nach ICD10 (siehe Kapitel 4.2.1.1 Tabelle 9). Zum anderen wurde das neuropsychologische Testverfahren des MMST zur Einteilung der kognitiven Beeinträchtigung in Schweregrade herangezogen (siehe Kapitel 4.2.1.2). Die aus dem MMST gewonnenen Daten kamen dabei vor allem aus der Untersuchung mit der CERAD-Testbatterie. Dabei handelte es sich um bereits nach dem Alter, dem Geschlecht und den Ausbildungsstand korrigierte z-Werte.

Unkorrigierte MMST-Ergebnisse bieten anhand von Literaturangaben einen Anhaltspunkt für den Schweregrad einer kognitiven Beeinträchtigung (siehe Kapitel 2.1.6.1). Analog dazu konnte in der Literatur keine Empfehlung für die z-Werte aus der CERAD-Testbatterie für den MMST gefunden werden. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie zur Trennung von Patienten mit MCI und von Patienten mit Demenz der Grenzwert $-1,5$ gewählt. Eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien kann dadurch jedoch nicht ermöglicht werden.

Die vorliegende Studie versuchte die wesentlichsten Einflussgrößen der HRV zu erfassen, jedoch war es aufgrund des retrospektiven Charakters nicht möglich alle Faktoren einzubeziehen. So mussten beispielsweise personenbezogene Einflüsse wie Nikotin- und Alkoholgenuss sowie Körpergewicht und Stressempfinden unberücksichtigt bleiben, die laut Literatur einen Einfluss auf die HRV haben könnten (Eller-Berndl, 2010, Acharya et al., 2006). Dem Verfasser war es jedoch wichtig, zuerst einen Zusammenhang zwischen charakteristischen objektivierbaren Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Medikamenteneinnahme und Depression der HRV und der Diagnose leichte kognitive Beeinträchtigung/ Alzheimer-Demenz abzubilden. In einem späteren Untersuchungsstadium wären bei positivem Ergebnis dieser Studie weitere Einflussfaktoren hinzuzuziehen.

Im Rahmen dieser Studie wurde der Patientenpool von 134 Personen in Untergruppen eingeteilt. Dabei entstanden teilweise sehr kleine Gruppenstärken. Das beeinträchtigt eventuell die Aussagekraft der gewonnenen Erkenntnisse.

Der Nachweis des Medikamenteneinflusses muss differenziert betrachtet werden, vor allem bei der Einnahme von Antihypertensiva beziehungsweise ASS bei Patienten mit einem kardiovaskulären Erkrankungshintergrund. Der Medikamenteneinfluss auf die Herzfrequenzvariabilität, welcher signifikant nachgewiesen werden konnte, lässt sich somit nicht selektieren nach der Grunderkrankung (siehe Kapitel 2.2.3) oder dem isolierten Einfluss der jeweiligen Medikamentenklasse.

Einflussfaktoren wie die Dauer der Medikamenteneinnahme, die Dosierung sowie die Darreichungsform der jeweiligen Medikamente als weitere modulierende Faktoren gingen nicht in die Analysen ein.

Die HRV wurde aus einer EKG-Sequenz ermittelt, welche im Rahmen eines EEGs aufgezeichnet wurde. Bereits Eschweiler und dessen Mitarbeiter führten bereits 2001 die HRV-Analyse anhand eines EKG-Abschnitts als Begleitsequenz bei einer Routine-EEG-Untersuchung durch (Eschweiler et al., 2002). Die ersten fünf Minuten können dabei als Ruhephase angesehen werden, bei dem der Patient spontan und in Ruhe atmet. Eine beschleunigte Atmung verändert die HRV (Braune, 1998). Die anschließende Provokationsphase mit Hyperventilation blieb aufgrund der nicht nachvollziehbaren Rhythmisierung der Atmung und dem Ausmaß der Hyperventilation unberücksichtigt. Damit wurde eine bessere Vergleichbarkeit der HRV-Parameter mit Literaturangaben für Kurzzeitmessungen ermöglicht.

5-Minuten-EKG-Ableitungen werden in dieser Arbeit als bessere Untersuchungsmethode angesehen. Ein 24-Stunden-EKG vereint zahlreiche emotionale und bewegungsabhängige Einflüsse des Alltags. Im Ruhezustand ist der Vagotonus dominierend, während in Bewegung der Sympathikus zunehmend seinen Einfluss geltend macht. Dieser Zusammenhang wird vor allem durch Untersuchungen beim schnellen Aufstehen aus der Ruhelage simuliert (Claus, 1998).

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität aus einem EEG vereint zahlreiche Vorteile:

- Es handelt sich um ein einfaches und kostengünstiges Verfahren,
- welches am ambulantem Patienten angewendet werden kann.
- Der Untersucher ist nicht auf die aktive Mitarbeit des Patienten angewiesen.
- Das Verfahren bedarf keiner neuen Einführung in den klinischen Alltag, da bei Patienten mit Demenzverdacht bereits routinemäßig ein EEG mit zeitgleichem EKG angewendet wird.
- Es eignet sich durch die vorgenannten Gründe als Verfahren zur Verlaufskontrolle.

Die Untersuchung der HRV erfolgt durch zeit- und frequenzbasierte Parameter, wobei bei der zeitbezogenen Domäne bei den Kurzzeitmessungen eine geringere Anfälligkeit gegenüber Artefakten beschrieben wird (Eller-Berndl, 2010, Birkhofer et al., 2005). Die frequenzbezogenen Analysen stützen sich vor allem auf die HRV-Parameter LF und HF Power, da VLF Power bei 5-minütigen Kurzzeitmessungen eine verminderte Aussagekraft nachgewiesen wurde (Kleen et al., 1999). Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die Ergebnisse der Altersgruppen und vor allem der Medikamentengruppen sich jedoch auf den HRV-Parameter VLF Power stützen.

Die Bestimmung der HRV hat bis heute keinen einheitlichen Standard erreicht (Bürklein et al., 2005). Messmethoden zur Ermittlung der HRV-Parameter bestehen dabei neben dem EKG noch mit dem Digital-Analog-Wandler oder den extrakutanen Herzfrequenz-Messgeräten (Vanderlei et al., 2009). Die Bedingungen während des Analyseverfahrens nehmen zusätzlich einen Einfluss auf das Ergebnis. Dabei ist es abhängig, ob der Patient in Ruhe atmet oder hyperventiliert oder ob der Patient in stehender, sitzender oder liegender Position untersucht wird (Braune, 1998). Eine Vereinheitlichung der Bestimmung der HRV sollte in Zukunft angestrebt werden, um eine Vergleichbarkeit von Studien und deren Messergebnissen zu erreichen.

Es stellte sich zudem als schwierig heraus, Normwerte der HRV für Kurzzeitmessungen in der Literatur zu finden. Die Task Force European Society of Cardiology veröffentlichte hierfür „nur grobe Richtwerte zur Orientierung“ (Fenzl and Schlegel, 2010). Die Normwerte für die zeitbezogenen Parameter konnten im ersten Teil (Kapitel 2.2.4) nur für Langzeitmessungen angegeben werden. Es zeigt sich dabei eine Differenz zwischen den Literaturangaben und den in der Studie gefundenen HRV-Werten. Als mögliche Ursachen können die fehlende Standardisierung in der Bestimmung sein, welche je nach Durchführung unterschiedliche HRV-Ergebnisse liefert (Bürklein et al., 2005), oder die Verfälschung der Ergebnisse durch Artefakte und Herzrhythmusunregelmäßigkeiten im EKG-Ausschnitt. Um die letztere Möglichkeit zu minimieren, wurden bereits im Vorfeld bei der ersten Sichtung Patienten mit Herzrhythmusstörungen aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Fehler wurden bei den einzelnen Arbeitsschritten weitestmöglich durch händige Kontrolle automatischer Computerarbeitsschritte ausgeschlossen. Die HRV-Analyse setzte nach dem EKG-Export eine automatische Markierung der R-Zacken voraus. Der Einfluss von Amplitudenschwankungen und Herzrhythmusstörungen in Form von Extrasystolen machten eine händige Überprüfung der Markierungspunkte nötig. Die Punkte wurden auf ihre Vollständigkeit und Richtigsetzung geprüft. Extrasystolen wurden nicht markiert, sondern durch das Verfahren der Interpolation in einen normalen Rhythmus Schlag umgewandelt. Eine falsch platzierte R-Zacke verfälscht bereits das Endergebnis.

Trotz der artefaktanfälligen händischen Korrektur ist aufgrund der fehlenden einheitlichen Werte und Standardisierung der Ableitung die Differenz der Werte in der aktuellen Untersuchung zu den Richtwerten in der Literatur nicht per se als fehlende Validität zu betrachten.

Die weiteren statistischen Tests bestanden vor allem in der Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests. Dieser nicht-parametrische Test verzichtet auf die Voraussetzung einer Normalverteilung der Variablen, da diese nur für die Parameter MeanRR und MeanHR erfüllt werden konnten.

5.4 Schlussfolgerung

Die HRV stellt eine objektive und genaue Diagnosemethode der autonomen Herzfunktion dar (Deuschle et al., 2002). Der Einzug in den klinischen Alltag steht noch in den Anfängen.

Die HRV als Nachweis einer kognitiven Beeinträchtigung stellt die Grundüberlegung zur Entstehung dieser Arbeit dar. Die Auswertung zeigte jedoch keine signifikanten Ergebnisse bei dem Vergleich von Patienten mit MCI und Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ. Die HRV kann also derzeit nicht als spezifischer Marker herangezogen werden. Die HRV nimmt keine klinische Relevanz für die Ausprägung von kognitiven Einschränkungen und somit zur Abgrenzung der Alzheimer-Demenz von anderen kognitiven Störungen wie dem MCI ein.

Geschlecht und Medikamente zeigten einen signifikanten Einfluss auf die HRV. Vor allem der Medikamentenklasse der Psychopharmaka konnte ein geschlechtsunabhängiger Einfluss auf die HRV nachgewiesen werden. In Zukunft sollte dessen Einfluss genauer untersucht werden, um den Einfluss positiv oder negativ auf die Lebenserwartung benennen zu können.

Die klinische Relevanz der HRV befindet sich noch in den Anfängen und sollte in Zukunft vertieft und weiter erforscht werden. Vor allem in den psychiatrischen Bereichen kann sie sich als hilfreich in der Diagnostik und Therapie bemerkbar machen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Herzfrequenzvariabilität stellt eine nicht-invasive, einfache sowie schnelle Methode bei der Untersuchung des autonomen Nervensystems dar. Dessen Einsatzbereich bei der Alzheimer-Diagnostik wurde in der vorliegenden retrospektiven Studie an 134 Patientendaten untersucht.

Die Herzfrequenzvariabilität wurde durch die zeitbezogenen Parameter MeanRR, SDNN, MeanHR und RMSSD sowie durch die frequenzbasierten Parameter VLF Power, LF Power, HF Power und LF/ HF Quotient dargestellt. Die erforderlichen Parameter werden aus einer 5-minütigen EKG-Aufzeichnung ausgelesen, welche bei der Aufzeichnung eines routinemäßig angewendeten EEGs in der Demenzdiagnostik zeitgleich aufgenommen wurde. Der Patient befand sich dabei in liegender und entspannter Position, in der er spontan und in Ruhe atmet.

Die gewonnenen Ergebnisse aus der vorliegenden Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Mit den Hypothesen 1 und 2 wurden die Hauptziele der Studie formuliert (siehe auch Kapitel 2.3). Die beiden Hypothesen beinhalten, ob die HRV einen Patienten mit Alzheimer-Demenz von einem Patienten mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung abgrenzen kann. Für die Beurteilung der kognitiven Beeinträchtigung zieht die Hypothese 1 bei der Einteilung der Patientendaten die ICD10-Diagnosestellungen heran und die Hypothese 2 den erhobenen MMST.

Ergebnis der Studie:

Bei beiden dichotomen statistischen Analysen der Herzfrequenzvariabilität konnte zum jetzigen Zeitpunkt kein klinisch relevanter Stellenwert in der Diagnostik der Demenz vom Alzheimer Typ nachgewiesen werden. Eine Abgrenzung der leichten kognitiven Beeinträchtigung von der Alzheimer-Demenz mit Hilfe der HRV konnte ebenfalls nicht erfolgen.

Die HRV wird durch Einflussfaktoren wie das Alter, das Geschlecht, die Einnahme von Medikamenten sowie einer depressiven Symptomatik zusätzlich neben dem gesundheitlichen Grundzustand beeinflusst.

Ergebnisse der Einflussfaktoren in dieser Studie:

- ***Die HRV nimmt mit zunehmendem Alter ab (Braune, 1998). Das zunehmende Alter als Einflussfaktor auf die HRV konnte nicht wie erwartet nachgewiesen werden.***
- ***Die HRV wird vom Geschlecht zweifelsfrei beeinflusst. Dabei zeigten Männer eine verminderte parasympathische Aktivität (HF Power) bei einem gleichzeitig gesteigerten Sympathikus (VLF Power).***
- ***Ebenso zeigt sich eine Beeinflussung der HRV durch Medikamente. In der vorliegenden Studie konnte der geschlechtsunabhängige Einfluss von Psychopharmaka auf die HRV nachgewiesen werden.***
- ***Einer depressiven Symptomatik quantifiziert mittels GDS konnte kein Einfluss auf die HRV nachgewiesen werden.***

Der Einsatz der Herzfrequenzvariabilität kann im klinischen Alltag psychiatrischer Patienten noch nicht zweifelsfrei erfolgen. Zu viele Unsicherheiten bestehen bei der Anwendung und Interpretation. Viele Studien arbeiten mit unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen. Eine Forderung nach Standardbedingungen bei der Ermittlung der HRV-Analyse stellt sich dabei als unabdingbar dar.

Die HRV und deren Einsatzmöglichkeiten sollten zukünftig Gegenstand weiterer Forschungen sein. In Bezug auf die Alzheimer-Forschung könnte in weiteren Studien neue Zusammenhänge aufgeschlüsselt werden - beispielsweise in einer prospektiven Verlaufsstudie oder bei einem Vergleich von Patienten mit Alzheimer-Demenz gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- ACHARYA U, R., N, K., SING, O., PING, L. & CHUA, T. 2004. Heart rate analysis in normal subjects of various age groups. *BioMedical Engineering OnLine*, 3, 1-8.
- ACHARYA, U. R., JOSEPH, K. P., KANNATHAL, N., LIM, C. M. & SURI, J. S. 2006. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput*, 44, 1031-51.
- ADRELL, B. & DEHLIN, O. 1998. The clock-drawing test. *Age and Ageing*, 27, 399-403.
- AGELINK, M. W., BOZ, C., ULLRICH, H. & ANDRICH, J. 2002. Relationship between major depression and heart rate variability.: Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Research*, 113, 139-149.
- ALLAN, L. M., BALLARD, C. G., ALLEN, J., MURRAY, A., DAVIDSON, A. W., MCKEITH, I. G. & KENNY, R. A. 2007. Autonomic dysfunction in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78, 671.
- ALLEGRI, R. F., SARASOLA, D., SERRANO, C. M., TARAGANO, F. E., ARIZAGA, R. L., BUTMAN, J. & LON, L. 2006. Neuropsychiatric symptoms as a predictor of caregiver burden in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2, 105-10.
- APRAHAMIAN, I. & NERI, A. L. 2009. The Clock Drawing Test A review of its accuracy in screening for dementia. *Test*, 3, 74-80.
- BARTH, S., SCHÖNKNECHT, P., PANTEL, J. & SCHRÖDER, J. 2005. Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik: Eine Untersuchung mit der CERAD-NP-Testbatterie Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: An Investigation of the CERAD-NP Test Battery. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 73, 568-576.
- BEKRIS, L. M., YU, C. E., BIRD, T. D. & TSUANG, D. W. 2010. Genetics of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 23, 213-27.
- BIRKHOFFER, A., SCHMIDT, G. & FORSTL, H. 2005. [Heart and brain -- the influence of psychiatric disorders and their therapy on the heart rate variability]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 73, 192-205.
- BONDI, M. W., JAK, A. J., DELANO-WOOD, L., JACOBSON, M. W., DELIS, D. C. & SALMON, D. P. 2008. Neuropsychological contributions to the early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev*, 18, 73-90.

- BRAUNE, H. J. 1998. Physiologische Einflußgrößen der Herzfrequenzvariabilität. *Klin Neurophysiol*, 29, 168-172.
- BUNDESMINISTERIUM FÜR FAMILIE, S., FRAUEN UND JUGEND,. 2012. *Wir werden weniger, älter und bunter: Wie der demografische Wandel Deutschland verändert* [Online]. Available: <http://www.wirtschaftsfaktor-alter.de/wa/ueber-die-initiative/hintergrundinformationen.html> [Accessed 07.09. 2012].
- BÜRKLEIN, M., VOGT, L. & BANZER, W. 2005. Messverfahren zur Erfassung der Herzfrequenzvariabilität-Eine vergleichende Studie. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 56, 415-21.
- CASTELLANI, R. J., ROLSTON, R. K. & SMITH, M. A. 2010. Alzheimer disease. *Dis Mon*, 56, 484-546.
- CLAUS, D. 1998. Analyse der Herzfrequenzvariabilität bei Polyneuropathien und akuten zerebralen Erkrankungen. *Klin Neurophysiol*, 29, 173-178.
- CLAUS, D., MUSTAFA, C., VOGEL, W., HERZ, M. & NEUNDÖRFER, B. 1993. Assessment of diabetic neuropathy: Definition of normal and discrimination of abnormal nerve function. *Muscle & Nerve*, 16, 757-768.
- DE VILHENA TOLEDO, M. A. & JUNQUEIRA JR, L. F. 2008. Cardiac sympathovagal modulation evaluated by short term heart interval variability is subtly impaired in Alzheimer's disease. *Geriatrics & gerontology international*, 8, 109-118.
- DEUSCHLE, M., LEDERBOGEN, F., BORGGREFE, M. & LADWIG, K.-H. 2002. Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei depressiven Patienten. *Dtsch Arztebl International*.
- ELLER-BERNDL, D. 2010. *Herzratenvariabilität*, Verlagshaus der Ärzte. ISBN 9783902552686.
- ESCHWEILER, G. W., BARTELS, M., LANGLE, G., WILD, B., GAERTNER, I. & NICKOLA, M. 2002. Heart-rate variability (HRV) in the ECG trace of routine EEGs: fast monitoring for the anticholinergic effects of clozapine and olanzapine? *Pharmacopsychiatry*, 35, 96-100.
- ESCHWEILER, G. W., LEYHE, T., KLÖPPEL, S. & HÜLL, M. Neue Entwicklungen in der Demenzdiagnostik. *Dtsch Arztebl International*, 1/2011, 26-28.

- ESCHWEILER, G. W., LEYHE, T., KLÖPPEL, S. & HÜLL, M. 2010. Neue Entwicklungen in der Demenzdiagnostik, New Developments in the Diagnosis of Dementia. *Dtsch Arztebl International*, 107(39), 677-83.
- FENZL, M. & SCHLEGEL, C. 2010. Herzratenvariabilität - Diagnosemittel für die Gesundheit: altersbezogene Effektgrößen. *Schweizerische Zeitschrift für "Sportmedizin und Sporttraumatologie"*, 58, 134-140.
- FINCKH, U. 2006. The role of genetics in Alzheimer disease. *Dtsch Arztebl*, 103, A-1010-6.
- 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. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- GOEDERT, M. & SPILLANTINI, M. G. 2006. A century of Alzheimer's disease. *Science*, 314, 777-81.
- IMD. 2013. *HRV für Kardiologie* [Online]. IMD GmbH. Available: <http://imd-hrv.de/kardiologie> [Accessed 06.04. 2014].
- IQWIG 2007. Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. *Abschlussbericht Nr. 17 (A05-19A)*. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
- IQWIG 2008. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. *Abschlussbericht Nr. 39 (A05-19B)*. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
- IQWIG 2009. Memantin bei Alzheimer Demenz. *Abschlussbericht Nr. 59 (A05-19C)*. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
- IVEMEYER, D. & ZERFAB, R. 2002. *Demenztests in der Praxis - Ein Wegweiser*, München, Urban & Fischer. ISBN 3437221566.
- JERNIGAN, T. L., ARCHIBALD, S. L., FENNEMA-NOTESTINE, C., GAMST, A. C., STOUT, J. C., BONNER, J. & HESSELINK, J. R. 2001. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiol Aging*, 22, 581-94.
- JESCHKE, D. & ZEILBERGER, K. 2004. Altern und körperliche Aktivität. *Dtsch Arztebl International*, 101, 789.

- JÖHREN, K. 2004. *Der muskarinerge M₂-Rezeptor theoretische Betrachtungen des Bindungsmodus orthosterischer und allosterischer Liganden*. Cuvillier.
- KALBE, E., BRAND, M., KESSLER, J. & CALABRESE, P. 2005. Der DemTect in der klinischen Anwendung. *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie*, 18, 121-130.
- KELLEY, B. J. & PETERSEN, R. C. 2007. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurologic clinics*, 25, 577-609.
- KESSLER, J., CALABRESE, P., KALBE, E. & BERGER, F. 2000. DemTect. Ein neues Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenzdiagnostik. *Psycho*, 6, 343-347.
- KESSLER, J., MARKOWITSCH, H. J. & DENZLER, P. E. 1990. *MMST: Mini-Mental-Status-Test*, Weinheim, Beltz Test GMBH.
- KLEEN, M., NOFFKE, H.-U., AGELINK, M. W., LÜCKHOFF, A. & LÖLLGEN, H. 1999. Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik Herzfrequenzvariabilität – Nichtlineare Indizes der Herzfrequenzvariabilität. *Deutsches Ärzteblatt*.
- KORNHUBER, H. H. 2004. Prävention von Demenz (einschließlich Alzheimer-Krankheit). *Gesundheitswesen*, 67, 346-351.
- LANGE-ASSCHENFELDT, C. 2010. Psychopharmakotherapie bei kardialen Erkrankungen. *Journal für Kardiologie*, 17, 300.
- LEYHE, T., MILIAN, M., MULLER, S., ESCHWEILER, G. W. & SAUR, R. 2009. The minute hand phenomenon in the Clock Test of patients with early Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 22, 119-29.
- LIKEMAN, M., ANDERSON, V. M., STEVENS, J. M., WALDMAN, A. D., GODBOLT, A. K., FROST, C., ROSSOR, M. N. & FOX, N. C. 2005. Visual assessment of atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of pathologically confirmed young-onset dementias. *Arch Neurol*, 62, 1410-5.
- LINDSAY, J., LAURIN, D., VERREAULT, R., HEBERT, R., HELLIWELL, B., HILL, G. B. & MCDOWELL, I. 2002. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*, 156, 445-53.

- LÖLLGEN, H. 1999. Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik – Herzfrequenzvariabilität. *Dtsch Arztebl International*, 96, 2029.
- LOMBARDI, F. 2000. Chaos Theory, Heart Rate Variability, and Arrhythmic Mortality. *Circulation - Journal of the American Heart Association*, 101, 8-10.
- LYKETSOS, C. G., CARRILLO, M. C., RYAN, J. M., KHACHATURIAN, A. S., TRZEPACZ, P., AMATNIEK, J., CEDARBAUM, J., BRASHEAR, R. & MILLER, D. S. 2011. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 532-9.
- MAHLBERG, R. & GUTZMANN, H. 2005. Zertifizierte medizinische Fortbildung: Diagnostik von Demenzerkrankungen. *deutsches Ärzteblatt*, 102, A-2032 / B-1717 / C-1621.
- MAIER, W., JESSEN, F., SCHNEIDER, F., DEUSCHL, G., SPOTTKE, A. & REICHMANN, H. 2010. *Diagnose- und Behandlungsleitlinie Demenz*, DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde) DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie), Springer Berlin Heidelberg.
- MAURER, K. & MAURER, U. 1998. *Alzheimer - Das Leben eines Arztes und die Karriere einer Krankheit*, Piper.
- MEMORY CLINIC UNIVERSITÄTSSPITAL BASEL. o.J. *CERAD-Plus - Neuropsychologische Testbatterie* [Online]. Basel: Memory Clinic des Universitätsspitals Basel. Available: <http://www.memoryclinic.ch/content/view/37/47/> [Accessed 20.08. 2012].
- MEYER, J. S., RAUCH, G. M., RAUCH, R. A., HAQUE, A. & CRAWFORD, K. 2000. Cardiovascular and other risk factors for Alzheimer's disease and vascular dementia. *Ann N Y Acad Sci*, 903, 411-23.
- MITCHELL, A. J. 2009. CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80, 966-75.
- MORRIS, J. C., HEYMAN, A., MOHS, R. C., HUGHES, J. P., VAN BELLE, G., FILLENBAUM, G., MELLITS, E. D. & CLARK, C. 1989. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39, 1159-65.

- MULLEY, G. P. 1986. Differential diagnosis of dementia. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 292, 1416-8.
- MUTSCHLER, E., PARSONS, C. G., DANYSZ, W. & QUACK, G. 1999. Die Bedeutung von Glutamat bei Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) und potentielle therapeutische Anwendungen. *Akademie-Journal*, 1, 11-14.
- OSBORN, G. G. & SAUNDERS, A. V. 2010. Current treatments for patients with Alzheimer disease. *J Am Osteopath Assoc*, 110, S16-26.
- PARVIZI, J., VAN HOESEN, G. W. & DAMASIO, A. 2001. The selective vulnerability of brainstem nuclei to Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 49, 53-66.
- PETERSEN, R. C., SMITH, G. E., WARING, S. C., IVNIK, R. J., TANGALOS, E. G. & KOKMEN, E. 1999. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56, 303-8.
- PFLÜGER, M., AEBI, C. & MONSCH, A. U. 2003. Klinisches Untersuchungsverfahren. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 32, 64-66.
- POLAK, T., EHLIS, A. C., LANGER, J. B., PLICHTA, M. M., METZGER, F., RINGEL, T. M. & FALLGATTER, A. J. 2007. Non-invasive measurement of vagus activity in the brainstem - a methodological progress towards earlier diagnosis of dementias? *J Neural Transm*, 114, 613-9.
- PRINCE, M., BRYCE, R. & FERRI, C. 2011. World Alzheimer Report 2011. *Die Vorteile von frühzeitiger Diagnose und Intervention - Zusammenfassung*. Institute of Psychiatry, King's College London, UK.
- RECHLIN, T. 1995. Die Bedeutung von Herzfrequenzanalysen bei psychiatrischen Fragestellungen. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 63, 106-120.
- RECHLIN, T. 1998. Herzfrequenzvariabilität in der Psychiatrie. *Klin Neurophysiol*, 29, 179-185.
- RECHLIN, T., CLAUS, D. & WEIS, M. 1994. Heart rate variability in schizophrenic patients and changes of autonomic heart rate parameters during treatment with clozapine. *Biol Psychiatry*, 35, 888-92.
- SALAWU, F. K., UMAR, J. T. & OLOKOBA, A. B. 2011. *Alzheimer's disease: a review of recent developments* [Online]. Available: <http://www.annsafrmed.org/article.asp?issn=1596->

[3519;year=2011;volume=10;issue=2;spage=73;epage=79;aulast=Salawu](#) [Accessed 20.08. 2012].

SCHMIDT, R. F., LANG, F. & THEWS, G. 2005. *Physiologie des Menschen*, Springer Berlin Heidelberg.

SHULMAN, K. I., PUSHKAR GOLD, D., COHEN, C. A. & ZUCCHERO, C. A. 1993. Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 8, 487-496.

SIEPMANN, M., MUCK, A., ENGEL, S., RUPPRECHT, R. & MUCK-WEYMANN, M. 2006. The influence of rivastigmine and donepezil on heart rate variability in patients with Alzheimer's disease. *German J Psych*, 9, 133-135.

SMALL, G. W., RABINS, P. V., BARRY, P. P. & ET AL. 1997. Diagnosis and treatment of alzheimer disease and related disorders: Consensus statement of the american association for geriatric psychiatry, the alzheimer's association, and the american geriatrics society. *JAMA*, 278, 1363-1371.

STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND 2009. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. *Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung*. Statistisches Bundesamt Wiesbaden.

STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND 2010. Gesundheit: Krankheitskosten 2002, 2004, 2006 und 2008. Statistisches Bundesamt Wiesbaden.

STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND. 2012a. *Bevölkerung - Geborene und Gestorbene Deutschland* [Online]. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Available: www.destatis.de Startseite → Zahlen & Fakten → Gesellschaft & Staat → Bevölkerung → Geburten → Bevölkerung [Accessed 07.09. 2012].

STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND. 2012b. *Durchschnittliche Lebenserwartung [WHO Health Data]* [Online]. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Available: <http://www.gbe-bund.de> → Startseite → Gesundheitliche Lage → Sterblichkeit → Lebenserwartung [Accessed 31.08. 2012].

STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND 2014. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. *Vorläufige Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011*. Statistisches Bundesamt Wiesbaden.

- STEIGER-BÄCHLER, G. 2010. Qualität neuropsychologischer Testverfahren. Basel: Neuropsychologie-Basel - Fachstelle für Gutachten und Diagnostik.
- STEIGERT, J. 2011. *Untersuchung des autonomen Status mittels Herzratenvariabilitäts-Analyse bei Alzheimererkrankung ohne und mit Behandlung durch den Acetylcholinesterasehemmer Galantamin* Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.
- SÜTTERLIN, S., HOBMANN, I. & KLINGHOLZ, R. 2011. Demenz-Report. *Wie sich die Regionen in Deutschland, Österreich und der Schweiz auf die Alterung der Gesellschaft vorbereiten können.*
- TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY 1996. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 93, 1043-65.
- VAN DER FLIER, W. M. & SCHELTENS, P. 2005. Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76 Suppl 5, v2-7.
- VANDERLEI, L. C., PASTRE, C. M., HOSHI, R. A., CARVALHO, T. D. & GODOY, M. F. 2009. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 24, 205-17.
- VOLLMAR, H. C., KOCH, M., LÖSCHER, S. & BUTZLAFF, M. 2005. *Demenz - Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnose und Therapie* [Online]. Universität Witten/Herdecke. Available: http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinien-intern/Demenz_Start/DemenzText/demenztext.html [Accessed 20.08.2012].
- WEYERER, S. 2005. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Altersdemenz*, Berlin, Robert-Koch-Institut. ISBN 3896061623.
- WHITEHOUSE, P. J., PRICE, D. L., STRUBLE, R. G., CLARK, A. W., COYLE, J. T. & DELON, M. R. 1982. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, 215, 1237-9.
- WHO. 2012. *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme* [Online]. Available: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2012/index.htm> [Accessed 20.08.2012].

- WILLIAMSON, J., GOLDMAN, J. & MARDER, K. S. 2009. Genetic aspects of Alzheimer disease. *Neurologist*, 15, 80-6.
- WINBLAD, B., PALMER, K., KIVIPELTO, M., JELIC, V., FRATIGLIONI, L., WAHLUND, L. O., NORDBERG, A., BACKMAN, L., ALBERT, M., ALMKVIST, O., ARAI, H., BASUN, H., BLENNOW, K., DE LEON, M., DECARLI, C., ERKINJUNTTI, T., GIACOBINI, E., GRAFF, C., HARDY, J., JACK, C., JORM, A., RITCHIE, K., VAN DUIJN, C., VISSER, P. & PETERSEN, R. C. 2004. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*, 256, 240-6.
- WISSMANN, P. & GANß, M. 2009. Alzheimer – die große Unbekannte. *demenz - Das Magazin*, 10-13.
- YESAVAGE, J. A., BRINK, T. L., ROSE, T. L., LUM, O., HUANG, V., ADEY, M. & LEIRER, V. O. 1982. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 37-49.
- ZIEGLER, U. & DOBLHAMMER, G. 2009. Prävalenz und Inzidenz von Demenz in Deutschland – Eine Studie auf Basis von Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen von 2002. *Das Gesundheitswesen*, 71:5, 281-290.

V ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Gemäß der Promotionsordnung der Universität Tübingen (veröffentlicht in den Amtlichen Bekanntmachungen der Eberhard Karls Universität Tübingen Jahrgang 35 – Nr. 8 – am 10. August 2009 mit Änderung in §4 Abs. 2 a und §5 Abs. 2, veröffentlicht in den Amtlichen Bekanntmachungen der Eberhard Karls Universität Tübingen, Jahrgang 37 – Nr. 1 – 22.02.2011) erkläre ich hiermit die selbstständige und eigenmächtige Verfassung der vorliegenden Dissertationschrift.

Angaben zum Verfasser:

Name, Vorname: Fischer, Maria

Institut: Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Tübingen

Thema: Der Zusammenhang zwischen der Herzfrequenzvariabilität und der Alzheimer-Demenz

Ich erkläre, dass die vorgelegte Dissertation selbst verfasst und keine anderen als die ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfsmittel benutzt und wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen als solche gekennzeichnet wurden.

Die vorliegende Dissertationsschrift wurde nach Themenübergabe durch Herrn Dr. Florian Metzger selbstständig verfasst. Fachliche Unterstützung bei der Erarbeitung der Dissertation kam mir dabei durch Herrn Dr. F. Metzger zu.

Die technische Datenaufbereitung erfolgte mit der Hilfe von Herrn Dipl.-Phys. Florian Häußinger, der durch die Programmierung einer Anwendungsroutine auf MATLAB-Basis zum einen die Datenbereinigung sowie eine -umformatierung ermöglichte.

Die statistischen Berechnungen sowie deren Interpretation wurden selbstständig in Rücksprache mit Herrn Dr. Florian Metzger sowie Frau Dr. Katja Hagen erarbeitet.

VI DANKSAGUNG

Herrn Dr. Metzger danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die hervorragende Betreuung. Danke, dass Sie mich mit ganzer Kraft unterstützt haben.

Herrn Dipl.-Phys. Häußinger danke ich für die technischen Hilfestellungen.

Frau Dr. Hagen danke ich für die großartige Unterstützung bei dem undurchsichtigen Thema Statistik.

Ein besonderer Dank geht aber auch an meine Eltern - besonders an meine Mutter, die mir mit ihrer Geduld in den schweren Stunden während des heimischen Schreibens Hoffnung geschenkt hat. Dank ihr war das Durchhalten leicht geworden.