

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik  
und Psychotherapie der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

**Somatosensibel evozierte Potentiale des Nervus vagus und die  
Herzratenvariabilität – Physiologischer Zusammenhang und  
Veränderungen im Rahmen des Mild Cognitive Impairment**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Anna Fecher

aus Roth

Würzburg, Dezember 2017



**Referent:** Prof. Dr. Martin Herrmann  
**Korreferent/Korreferentin:** Prof. Dr. Carmen Villmann  
**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 28.09.2018

**Die Promovendin ist Ärztin**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. <i>Alzheimer Demenz – eine generationsübergreifende Herausforderung</i> .....	1
1.1.1. Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung.....	1
1.1.2. Ein Einblick in den klinischen Verlauf und die Pathophysiologie der AD .....	2
1.1.3. Diagnostische Möglichkeiten und ihre Grenzen .....	5
1.2. <i>Die Rolle des N. vagus in der Alzheimerforschung</i> .....	9
1.2.1. Anatomische Aspekte und physiologische Funktion des N. vagus .....	9
1.2.2. Autonome Dysfunktionen im Rahmen der AD .....	10
1.2.3. Der N. vagus und seine Bedeutung in der Pathogenese der AD .....	11
1.3. <i>Somatosensibel-evozierte Potentiale des N. vagus</i> .....	12
1.3.1. VNS - Vom invasiven Therapeutikum zum transkutanen Diagnostikum .....	12
1.3.2. Physiologische und anatomische Grundlagen der VSEP .....	13
1.3.3. Einflussfaktoren der VSEP .....	14
1.3.4. Chancen und Limitationen der VSEP.....	14
1.4. <i>Die Herzratenvariabilität als Spiegel des autonomen Nervensystems</i> .....	15
1.4.1. Physiologische und anatomische Grundlagen der HRV.....	15
1.4.2. Bestimmung und Interpretation der HRV .....	18
1.4.3. Physiologische und pathologische Einflussfaktoren der HRV .....	19
1.4.4. Der Zusammenhang zwischen HRV und kognitiver Beeinträchtigung.....	21
1.5. <i>Fragestellungen</i> .....	22
1.6. <i>Hypothesen</i> .....	22
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>23</b>
2.1. <i>Überblick über die Vogel-Studie</i> .....	23
2.1.1. Design und Ziele der Vogel-Studie .....	23
2.1.2. Ablauf und Methoden der Vogel-Studie .....	24
2.2. <i>Studienteilnehmer</i> .....	25
2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Arbeit.....	25
2.2.2. Gruppeneinteilung: Kontrollen und MCI .....	27
2.2.3. Charakterisierung der Stichprobe .....	30
2.3. <i>Apparatur und Ablauf der Messungen von HRV und VSEP</i> .....	36
2.3.1. Herzratenvariabilität .....	36
2.3.2. Somatosensibel evozierte Potentiale des N. vagus .....	38
2.4. <i>Datenbearbeitung und -reduktion</i> .....	40
2.4.1. Herzratenvariabilität .....	40
2.4.2. Somatosensibel evozierte Potentiale des N. vagus .....	46

2.5.	<i>Datenanalyse</i>	47
2.5.1.	Test auf Normalverteilung	47
2.5.2.	Korrelationsberechnungen	48
2.5.3.	Quartilgruppenvergleiche mittels univariater Varianzanalyse	48
2.5.4.	Vergleich der Gruppe Kontrollen und der Gruppe MCI	48
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>49</b>
3.1.	<i>Korrelationen zwischen HRV und VSEP in der Kontrollgruppe</i>	49
3.1.1.	Elektrodenposition T4-O2 bei rechtsseitiger Stimulation des N. vagus	49
3.1.2.	Elektrodenposition C4-F4 bei linksseitiger Stimulation des N. vagus	49
3.2.	<i>Quartilgruppenvergleiche der HRV-korrelierten Latenzen</i>	52
3.2.1.	Quartile der Latenz P2 der Ableitung T4-O2 bei rechtsseitiger Stimulation	52
3.2.2.	Quartile der Latenz P1 der Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation	53
3.2.3.	Quartile der Latenz N1 der Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation	56
3.2.4.	Quartile der Latenz P2 der Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation	57
3.3.	<i>Vergleiche zwischen der MCI- und der Kontroll-Gruppe</i>	59
3.3.1.	Herzratenvariabilität	59
3.3.2.	Somatosensibel-evozierte Potentiale des N. vagus	59
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>61</b>
4.1.	<i>Überblick über die Ergebnisse</i>	61
4.2.	<i>Zusammenhang zwischen HRV und VSEP im kognitiv gesunden Menschen</i>	62
4.2.1.	Vergleich der erhobenen mittleren Werte mit der Literatur	62
4.2.2.	Die Diskrepanz der Ergebnisse der Elektrodenpositionen T4-O2 und C4-F4	64
4.2.3.	LF – ihre Interpretation und ihr Zusammenhang zu den VSEP	65
4.2.4.	HF, RSA <sub>norm</sub> und VSEP als Marker der medullären Kerne des N. vagus	67
4.3.	<i>Alterationen der HRV und VSEP im Rahmen des MCI</i>	69
4.3.1.	Autonome Dysfunktionen – ein häufiges Ereignis bei MCI-Patienten?	69
4.3.2.	VSEP und ihr Stellenwert in der Frühdiagnostik der AD	74
4.4.	<i>Methodische Limitationen der vorliegenden Arbeit</i>	78
4.5.	<i>Ausblick</i>	80
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>81</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>7.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>99</b>
<b>8.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>99</b>
<b>9.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>100</b>
<b>10.</b>	<b>Anhang</b>	<b>i</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Alzheimer Demenz – eine generationsübergreifende Herausforderung

### 1.1.1. *Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung*

Mehr als ein Jahrhundert nach ihrer Entdeckung durch den deutschen Arzt Alois Alzheimer (Dahm, 2006) zählt die Demenz vom Alzheimerstyp (AD) zu einer der größten gesundheitspolitischen Aufgaben unserer Zeit, denn die heute stetig steigende Lebenserwartung geht mit einer sukzessiven Zunahme Demenzkranker einher und stellt nicht nur die Betroffenen und deren Angehörige, sondern auch Politik, Gesundheitswesen und vor allem künftige Generationen vor enorme Herausforderungen (ADI, 2015). Die Organisation Alzheimer's Disease International (ADI) schätzte in ihrem Bericht vom Oktober 2015 die weltweite Demenzprävalenz auf ca. 46.8 Millionen mit 9.9 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr. Es wird weiterhin angenommen, dass sich die Prävalenz durch die aktuelle demographische Entwicklung alle 20 Jahre verdoppeln wird und sich im Jahr 2030 die weltweiten Kosten für die Behandlung und Versorgung von AD-Patienten voraussichtlich auf zwei Billionen US-Dollar belaufen werden. Insbesondere in den Entwicklungsländern steigt der prozentuale Anteil an der weltweiten Demenzprävalenz (ADI, 2015), weshalb die World Health Organization (WHO) Demenzerkrankungen, allen voran die AD, als ein weltweites Gesundheitsproblem höchster Priorität einstufte (WHO, 2012).

Die AD ist mit 50-75 % bei weitem die häufigste Ursache für eine dementive Erkrankung, gefolgt von der vaskulären Demenz (VaD; 20-30 %), der frontotemporalen Demenz (FTD; 5-10 %) und der Lewy-Body-Demenz (DLB; < 5 %), wobei einer Demenz nicht selten parallel mehrere Ätiologien zugrunde liegen (ADI, 2009). Schätzungen zufolge leiden dabei ungefähr 13 % der über 65-Jährigen und 45 % der über 85-Jährigen heutzutage unter einer Demenz vom Alzheimerstyp (Alzheimer's Association, 2012).

Trotz des enorm hohen gesundheitspolitischen Drucks und intensiver wissenschaftlicher Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, valide frühdiagnostische Verfahren oder gar definitive Behandlungsmöglichkeiten dieser epidemiologisch so bedeutsamen Erkrankung zu entwickeln. Brookmeyer et al. (2007) konnte errechnen, dass allein durch eine Verzögerung des Krankheitsbeginns und deren Progression um ein Jahr es im Jahre 2050 zu einer Reduktion um ungefähr 9.2 Millionen AD-Fälle, insbesondere solcher mit hohem

Pflegebedarf kommen könnte. Diese Zahlen signalisieren die Dringlichkeit, Projekte zur Erforschung der komplexen Krankheitsprozesse, der Diagnostik und der Therapie der AD intensiver voranzutreiben, um dieser bedenklichen epidemiologischen Entwicklung entgegenzuhalten.

### **1.1.2. *Ein Einblick in den klinischen Verlauf und die Pathophysiologie der AD***

Die AD ist eine Krankheit mit infauster Prognose, die sich schleichend über Jahrzehnte entwickelt. Durch die irreversible Kumulation mehrerer pathologischer Prozesse im Gehirn kommt es zur progressiven atrophischen Neurodegeneration und letztlich zur klinischen Manifestation einer Demenz (Alzheimer's Association, 2012). Es lassen sich drei Phasen der AD unterscheiden: (1) Eine präklinische Phase ohne nachweisbare kognitive Einbußen, die Dekaden andauern kann und bei der bereits erste AD-spezifische Veränderungen im Gehirn nachgewiesen werden können (Price & Morris, 1999; Sperling et al., 2011). (2) Eine symptomatische prädementielle Phase, die häufig als amnestisches „mild cognitive impairment“ (a-MCI) bezeichnet wird und insbesondere durch frühe Störungen des Gedächtnisses gekennzeichnet ist (Albert et al., 2011; Petersen, 2004; s. Kap. 1.1.3.). (3) Und schließlich eine finale Phase, die zur Demenz mit Funktionseinschränkungen in mehreren kognitiven Bereichen und zum Verlust der Eigenständigkeit im Alltag führt (McKhann et al., 2011).

Zahlreiche genetische Mutationen, Faktoren und Mechanismen, die zur Pathogenese der strukturellen Aberrationen und der klinischen Symptome bei Alzheimerkranken beitragen, sind bisher identifiziert worden und dennoch ist unser heutiges Bild der AD lückenhaft. Es ist allgemein anerkannt, dass die abnorme Ablagerung zweier unterschiedlicher Proteine im Hirngewebe in die Pathogenese der AD involviert ist: Einerseits die extrazelluläre Akkumulation des Peptidfragmentes Amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) in Form von Oligomeren, Fibrillen und Amyloid-Plaques, welche durch eine falsche proteolytische Prozessierung des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) entstehen und bei allen Alzheimerpatienten in unterschiedlichen Mengen im Gehirn sowie den zerebralen Gefäßen zu finden sind (Selkoe, 2000). Andererseits die intraneuronale Anhäufung von „neurofibrillary tangles“ (NFT), die auf eine krankhafte Hyperphosphorylierung eines wichtigen Mikrotubuli-assoziierten

Proteins, des sogenannten Tau-Proteins, zurückzuführen und mit einem direkten Untergang von Neuronen assoziiert ist (Obulesu et al., 2011).

Insbesondere die Identifizierung von drei Genmutationen (APP, Presenilin-1 und Presenilin-2), die allesamt in den A $\beta$ -Metabolismus eingreifen und für die seltene, autosomal-dominant vererbte Form der AD (early-onset < 65 Jahre) verantwortlich sind, ließ die Idee der initialen  $\beta$ -Amyloidose in das Zentrum der Alzheimerforschung rücken (Rosenberg, 2000). All diese Mutationen führen zu einer gestörten Balance von Produktion und Abbau des A $\beta$ -Peptids. Durch den graduellen Anstieg der zerebralen A $\beta$ -Konzentration kommt es folglich in jenen Hirnregionen, die für Gedächtnisleistung, Wahrnehmung und Verhaltensstabilität zuständig sind, zur plaqueartigen A $\beta$ -Akkumulation (Selkoe, 2000). Insbesondere die Aggregate von löslichen A $\beta$ -Oligomeren scheinen für die synaptischen wie neuronalen Dysfunktionen bei AD-Patienten verantwortlich zu sein und lösen Hardy and Selkoe (2002) zufolge eine Kaskade aus, die durch eine inflammatorische Mikrogliose und Astrozytose, oxidativen Stress, progrediente Tauopathie, Zelltod, Hirnatrophie und letztlich Demenz gekennzeichnet ist (sog. Amyloid-Kaskaden-Hypothese). Dabei gibt es Hinweise darauf, dass die löslichen A $\beta$ -Peptide über antagonistische Effekte am nikotinischen Acetylcholinrezeptor und über eine Störung der Acetylcholin-Synthese und -Freisetzung auch die cholinerge Übertragung an Synapsen behindern und so zu den cholinergen Dysfunktionen beitragen, die allgemein mit den kognitiven Defiziten bei AD-Patienten assoziiert werden (Tran et al., 2002).

Auch bei der sehr viel häufigeren, sporadischen Form der AD (late-onset > 65 Jahre) scheint ein gestörter A $\beta$ -Metabolismus eine zentrale Rolle zu spielen (Mawuenyega et al., 2010). Neben einem hohen Alter (Herrup, 2010), Umweltfaktoren und einer positiven Familienanamnese gilt hier als wichtigster Risikofaktor das Vorhandensein des  $\epsilon$ 4-Allels im Apolipoprotein E-Gen (APOE), in dessen Folge es zu einer negativen Beeinflussung des Abbaus sowie der Aggregation von A $\beta$  und zu einer vermehrten Formation von NFTs mit neuronaler Toxizität und Hirnatrophie kommt (Liu et al. 2013a; Rosenberg, 2000).

Die Tatsache, dass die Anzahl an zerebralen Amyloid-Plaques jedoch kaum mit dem klinischen Ausprägungsgrad der AD einhergeht (Gold et al., 2001) und auch kognitiv gesunde Menschen regelmäßig Akkumulationen von zerebralem  $\beta$ -Amyloid aufweisen (Braak & Braak, 1991), lässt zusätzliche kausale Prozesse wahrscheinlich machen. Es konnte gezeigt werden, dass die Toxizität von A $\beta$  und der Einfluss des Peptids auf die

kognitive Performance von AD-Patienten hauptsächlich von dem zusätzlichen Vorhandensein der NFTs abhängig zu sein scheint (Bennett et al., 2004; Giannakopoulos et al., 2003; Roberson et al., 2007).

Die zerebrale Ausbreitung der NFTs und deren Vorstufe, der „neuropil threads“ (NT) folgt dabei einem bestimmten Progressionsschema und korreliert im Gegensatz zu den Amyloidablagerungen besser mit den klinischen Stadien der AD (Braak & Braak, 1991). Gemäß den breit anerkannten NFT-Stadien, die Braak and Braak (1991) basierend auf diesen Beobachtungen definierten, erstrecken sich die NFT- und NT-Ablagerungen ausgehend von (trans-)entorhinalen Hirnregionen (Stadium I-II) in der präklinischen Phase über den limbischen Allokortex (Stadium III-IV) in der prodromalen Phase bis in den gesamten Neokortex, inklusive der primären und sekundären Rindfelder (Stadium V-VI) in der finalen Phase der AD (Braak et al., 2006). Insbesondere die früh betroffenen (trans-)entorhinalen Hirnregionen, die als Teil des limbischen Systems zur Hippocampusformation im medialen Temporallappen gehören und für höhere kognitive Hirnleistungen wie Lernen und Erinnerung zuständig sind, liefern eine Erklärung für die frühen Gedächtnisstörungen bei AD-Patienten (Benninghoff & Drenckhahn, 2008).

Für die A $\beta$ -Deposition konnten Thal und Kollegen (2002) zwar ebenso eine sequentielle, hierarchische Abfolge der Ereignisse in fünf Phasen ausmachen, jedoch kein konkretes klinisches Korrelat der Stadien abstecken. Vor allem aufgrund der Entdeckung der sog. „pretangles“, die als früheste NFT-Vorstufen ebenso einer stadienhaften Distribution (subkortikale Stadien a-c, kortikale Stadien 1a-1b) folgen und bereits sehr früh in der Adoleszenz, teilweise noch vor definitiven Amyloid-Ablagerungen nachgewiesen werden können, muss die Amyloid-Hypothese eventuell neu überdacht werden (Braak et al., 2011).

Ob nun die  $\beta$ -Amyloidose der Tauopathie vorangeht oder umgekehrt oder eine dritte unbekannt Variable wie z.B. ein virales Pathogen (Itzhaki, 2014) für beide Prozesse verantwortlich ist, bleibt weiterhin ein viel diskutiertes Thema. Fakt ist, dass beide Pathologien in noch nicht vollständig geklärter Art miteinander verzahnt sind und deren Entdeckung die essentielle Grundlage für die Erforschung von Medikamenten und diagnostischer Verfahren geliefert hat.

### **1.1.3. Diagnostische Möglichkeiten und ihre Grenzen**

#### *Klinische Diagnose nach ICD-10, DSM-IV und NINCDS/ADRDA*

Hauptpfeiler der Diagnosestellung der AD in vivo ist und bleibt aufgrund noch unzureichend sensitiver bzw. spezifischer Diagnoseverfahren vorerst die klinische Beurteilung des Alzheimerpatienten. Dabei kann die sichere Diagnose „AD“ nur durch eine neuropathologische Untersuchung post mortem gestellt werden. Zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Arbeit hatten sich in der klinischen Praxis die Kriterien nach der „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision“ (ICD-10; WHO, 1992), dem „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition“ (DSM-IV; APA, 1994) und des „National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke“ (NINCDS) gemeinsam mit der „Alzheimer's Disease and Related Disorders Association“ (ADRDA; McKhann et al., 1984) etabliert, mit denen zumindest ein Verdacht auf eine AD geäußert werden konnte. Die ICD-10 definiert die Demenz vom Alzheimerstyp als erworbene Störung des Gedächtnisses und des Denkvermögens, welche seit mindestens sechs Monaten besteht und mit einer signifikanten Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten einhergeht. Dabei müssen zur Diagnosestellung zuvor andere dementielle Ursachen, Systemerkrankungen mit einer ähnlichen Symptomatik und ein Alkohol- oder Substanzmissbrauch ausgeschlossen werden (WHO, 1992). Nach DSM-IV-Kriterien sollte neben einer progredienten Abnahme der Gedächtnisleistung nach Ausschluss anderer Demenzursachen zusätzlich eine schleichend progressive Verschlechterung der Sprache (Aphasie), der Motorik (Apraxie), der Wahrnehmung (Agnosie) oder der exekutiven Funktionen vorliegen (APA, 1994). Umfangreicher sind die NINCDS/ADRDA-Kriterien, die unter anderem zusätzlich das Risikoalter (40-90 Jahre), neuropsychologische Testungen, eine positive Familienanamnese für AD, morphologische Veränderungen in der Bildgebung (zerebrale Atrophie) sowie Begleitsymptome wie z.B. Depression, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Wahn, Verknennung und Halluzinationen bei der Diagnosestellung „wahrscheinliche AD“ mit berücksichtigen (McKhann et al., 1984). All diese Kriterien scheinen vor dem Hintergrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse jedoch veraltet und erfassen die AD lediglich in ihrer finalen Phase, wenn die klinischen Symptome der Demenz bereits progressiv vorangeschritten sind und eine Verzögerung oder gar Heilung als unmöglich erscheint.

Mit dem Ziel, die AD auch in ihrer frühesten symptomatischen Phase zu erfassen schlug Dubois et al. deshalb im Jahr 2007 und in einer überarbeiteten Version von 2014 auf der Basis neuester Studien eine Revision der NINCDS/ADRDA-Kriterien vor. Diese setzt zur Diagnosestellung einer AD nicht mehr zwingend das Vorhandensein einer Demenz, sondern lediglich typische frühe Symptome mit diagnostischem Einbezug von spezifischen neuronalen Bildgebungsverfahren und einer Untersuchung des Liquor cerebrospinalis (CSF) auf bestimmte biochemische Marker voraus. Diese Kriterien wurden bisher jedoch weder einstimmig akzeptiert, noch klinisch etabliert, da sie die allgemein anerkannte und klinisch wie wissenschaftlich sinnvolle Unterscheidung zwischen MCI und Demenz abschaffen wollen (Jack et al., 2010). Das „National Institute of Aging“ (NIA) und die „Alzheimer’s Association“ (AA) veröffentlichten 2011 eine anders ausgelegte Revision der NINCDS/ADRDA-Kriterien (Jack et al., 2011), welche die Einteilung der AD in eine präklinische Phase (Sperling et al., 2011) sowie in die Phasen des MCI (Albert et al., 2011) und der Demenz (McKhann et al., 2011) beibehält und eine präzisere Definition der drei einzelnen Stadien unter Einbezug neuer Biomarker- und Genetik-Studien liefert. Ein wesentlicher Vorteil dieser Kriterien besteht darin, dass die Diagnose – wenn auch zulasten der Spezifität - auch dann gestellt werden kann, wenn der Zugang zu Biomarkern fehlt. Im Jahr 2013 gab die American Psychiatric Association auf der Basis der NIA-AA-Kriterien das neue „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition“ (DSM-V; APA, 2013) heraus, das sich zwar stark an die NIA-AA-Kriterien anlehnt, aber mit dem Fokus auf dem klinischen Einsatz die präklinische Phase der AD unberücksichtigt lässt (Hugo & Ganguli, 2014). Die künftige Überprüfung der Validität der neuen Kriterien in klinischen Studien stellt eine überaus wichtige Aufgabe dar, um einen Fortschritt im Bereich der Frühdiagnostik der AD erreichen zu können (Dubois et al., 2014).

#### *MCI – Die Brücke zwischen normalem und pathologischem Altern*

Petersen et al. (1997) gilt als Erster, der den Begriff des „mild cognitive impairment“ (MCI) prägte und fünf Diagnosekriterien vorschlug, um die Grenze zwischen normalen und pathologischen Altern besser definieren zu können. So ermöglicht das Konzept „MCI“, ältere Menschen mit solchen kognitiven Defiziten zu erfassen, die einerseits nicht mehr mit alterstypischen Merkfähigkeitsstörungen zu vereinbaren sind, andererseits noch

nicht so gravierend sind, dass sie zu beträchtlichen Einschränkungen der alltäglichen Aktivitäten und somit zu der Diagnose „Demenz“ führen (Petersen et al., 2001). Dieser Status der milden kognitiven Beeinträchtigung wird von vielen Forschern als symptomatische Phase der Prädemenz im Zeitverlauf der AD gesehen (Albert et al., 2011) und ermöglicht die Identifizierung von zukünftigen AD-Patienten in einem Stadium, bevor funktionelle Einschränkungen evident werden. Dabei konnte Petersen et al. (1999) beobachten, dass ungefähr 12 % seiner MCI-Studienpopulation jedes Jahr eine Demenz entwickelten, während die Inzidenzrate in der Gruppe der gesunden Kontrollen nur 1-2 % betrug. Bei ungefähr 80 % der MCI-Patienten dieser Studienkohorte konnte innerhalb von sechs Jahren eine Demenz diagnostiziert werden (Petersen et al., 2001). Insbesondere die amnestische Form des MCI (aMCI) - mit Funktionsstörungen im episodischen Gedächtnis und fakultativ anderen kognitiven Bereichen - geht im Gegensatz zu der nicht-amnestischen Form (na-MCI) mit einem erhöhten Risiko einher, in eine Demenz vom Alzheimer-Typ überzugehen (Petersen, 2004). Jicha et al. (2006) untersuchte Patienten post mortem, die zu Lebzeiten die Diagnose „aMCI“ erhielten und später eine Demenz entwickelten und stellte fest, dass zwar bei einem Großteil der Patienten, aber nicht bei allen die AD als Ursache der Demenz neuropathologisch bestätigt werden konnte. So wurden bei 29 % der autopsierten Patienten primär nicht AD-typische Pathologien gefunden, was auf eine niedrige Spezifität der aMCI-Kriterien hindeutet. Es gibt jedoch Faktoren, die die Spezifität der MCI-Kriterien zur frühen Diagnose der AD bis zu einem gewissen Grade erhöhen und so eine bessere Prognose darüber erlauben, ob und wie schnell ein a-MCI zur Alzheimer-Demenz voranschreitet. Dazu zählen der klinische Schweregrad der kognitiven Einschränkung, ein APOE  $\epsilon$ 4-Alleltäger-Status und insbesondere der additive diagnostische Einsatz von Biomarkern (Petersen et al., 2009), was auch dazu geführt hat, dass diese Faktoren in die NIA-AA-Kriterien implementiert wurden (Albert et al., 2011).

#### *Biomarker zur Frühdiagnose und zum Staging der AD in vivo*

Die fünf meist verbreiteten Biomarker, die derzeit als beste Indikatoren für AD-typische Veränderungen in vivo gehandelt werden, können zwei Kategorien zugeordnet werden (Jack et al., 2010):

(1) Als valide Marker der zerebralen A $\beta$ -Plaque-Deposition in vivo gelten eine Reduktion der A $\beta$ <sub>42</sub>-Konzentration im Liquor (CSF-A $\beta$ <sub>42</sub>; Strozyk et al., 2003) und die Darstellung

von fibrillärem Amyloid insbesondere mithilfe der Pittsburgh compound B sowie neuerer Radioliganden in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET; Ikonovic et al., 2008). Die Biomarker der A $\beta$ -Deposition scheinen zwar weniger mit dem klinischen Schweregrad im MCI-Demenz-Kontinuum korreliert zu sein, es gibt jedoch Hinweise darauf, dass sie frühe Indikatoren für die subklinische Phase der AD darstellen könnten (Fagan et al., 2006; Landau et al., 2012).

(2) Des Weiteren gibt es Marker der Neurodegeneration, zu denen eine Erhöhung der Gesamt- und Phospho-Tau-Konzentration im Liquor (CSF-t-tau/p-tau), ein reduzierter Fluorodeoxyglucose (FDG)-Metabolismus in temporo-parietalen Hirnregionen in der FDG-PET sowie die Darstellung einer Hirnatrophie, insbesondere im medialen Temporallappen (MTA) in der Magnetresonanztomographie (MRT) zählen (Dubois et al., 2010; Jack et al., 2010). Das strukturelle MRT und die FDG-PET stimmen von allen Biomarkern am besten mit dem späten Abfall der kognitiven Performance bei AD-Patienten überein (Jagust et al., 2009; Landau et al., 2012; Vemuri et al., 2009). Die MTA im MRT kann dabei mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 82 % einen Progress des a-MCI zur AD vorhersagen und stellt ein sehr wichtiges (differential-)diagnostisches Verfahren dar (Duara et al., 2008).

Jack et al. (2013) ordnete basierend auf der aktuellen Literatur diese fünf dynamischen Biomarker in eine klar definierte Reihenfolge im zeitlichen Kontinuum der drei Phasen der AD. Er postulierte, dass sich die Marker der A $\beta$ -Plaques-Deposition vor den Markern der Neurodegeneration pathologisch verändern bevor sich letzten Endes die klinischen Symptome der AD - je nach Risikoprofil etwas früher oder später - im Zeitverlauf manifestieren. Diese Hypothese einer bestimmten zeitlichen Biomarker-Sequenz wurde in Fachkreisen gut angenommen und führte zu ihrer Integrierung in die NIA-AA-Kriterien zum Staging der präklinischen Phase der AD (Sperling et al., 2011).

Obwohl Biomarker unser heutiges Verständnis über die Dynamik der biologischen Prozesse der AD in vivo maßgebend beeinflusst haben und zukünftig zu einer früheren Diagnose einer AD beitragen könnten, gibt es wichtige Kritikpunkte der derzeitigen Biomarker: Es steht fest, dass uns Biomarker nur komplementäre Informationen über das Gesamtbild der Krankheit liefern können (Jagust et al., 2009) und nur durch ihre Kombi-

nation eine hohe Spezifität und Sensitivität erreicht werden kann (Humpel, 2011). Abgesehen von einer fehlenden laboratorischen Standardisierung und nicht klar definierten Cut-Off-Werten (Albert et al., 2011; Torzewski, 2014), erfordern die Liquoruntersuchungen auf CSF-tau und CSF-A $\beta$ <sub>42</sub> eine invasive Lumbalpunktion mit nicht zu vernachlässigenden Nebenwirkungen und eignen sich somit weder als praktische Screeningwerkzeuge noch als Verfahren für teils jahrelange Folgeuntersuchungen (Humpel, 2011). Auch für die Bildgebungsverfahren PET und MRT trifft letzteres zu, da standardisierte Verfahren fehlen (Frisoni et al., 2013) und diese weder ökonomisch noch überall verfügbar sind.

Effektive, kosten- und zeitgünstige sowie überall verfügbare Messinstrumente zur frühzeitigen Erkennung der Alzheimer Demenz sind deswegen dringend nötig, damit Screeninguntersuchungen auch in einer breiten Masse durchführbar werden, um diese epidemiologisch so bedeutsame Erkrankung bereits vor ihrer eigentlichen klinischen Manifestation zu erfassen.

Trotz jahrelanger intensivster Forschung sind heutzutage nur vier Medikamente zugelassen, die durch Beeinflussung der cholinergen Aktivität (Acetylcholinesterase-Inhibitoren: Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) oder durch Steigerung der Glutamat-Konzentration (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten: Memantin) lediglich in der Lage sind, das progressive Voranschreiten des kognitiven und funktionalen Verfalls bei AD-Patienten zu verlangsamen (Ehret & Chamberlin, 2015) und die daher möglichst schon im Stadium der leichten AD eingesetzt werden sollten. Vor diesem Hintergrund müssen Bemühungen um eine frühere Diagnose der AD intensiviert werden, um durch aktuell verfügbare und vor allem durch künftige Therapeutika die AD bereits in ihrer präklinischen Phase aufhalten zu können.

## **1.2. Die Rolle des N. vagus in der Alzheimerforschung**

### **1.2.1. Anatomische Aspekte und physiologische Funktion des N. vagus**

Der N. vagus greift in seinem peripheren Verlauf durch zervikale und thorakale Strukturen bis hin zum Cannon-Böhm Punkt beinahe in alle lebenswichtigen viszerale Prozesse regulierend mit ein. So werden unter anderem die Herztätigkeit, die Lungen-, Leber- und Nierenfunktion, die Aktivität der Speicheldrüsen, des Pharynx, Larynx und des Gastrointestinaltraktes maßgeblich von ihm beeinflusst, was ihm auch seinen lateinischen Namen

als der „Umherschweifende“ einbrachte. Seinen Ursprung nimmt der Vagus in vier Kernen der Medulla oblongata: Nucleus ambiguus, Nucleus dorsalis n. vagi, Nucleus tractus solitarii (NTS) und Nucleus spinalis n. trigemini. Neben dem Ncl. dorsalis n. vagi, der allgemein viszeroefferente Nervenfasern zu den Eingeweiden entsendet und somit als motorischer Hauptkern des Parasympathikus gilt, besteht auch die ventrale Säule des Ncl. ambiguus aus efferenten Neuronen, die insbesondere kardioinhibitorisch wirken. Die zahlreichen Afferenzen des N. vagus (80 % der Gesamtfaserzahl) enthalten sensorische Informationen aus den zerviko-thorako-abdominalen Organen sowie aus einem kleinen Hautgebiet des externen Gehörgangs, die vom R. auricularis n. vagi über das Ganglion jugulare zum Ncl. spinalis n. trigemini und zum NTS fortgeleitet werden (Benninghoff & Drenckhahn, 2008; Nomura & Mizuno, 1984).

Der NTS nimmt dabei als autonomes Integrationszentrum eine besondere Stellung ein: Er erhält nicht nur den größten Anteil an Afferenzen aus dem Einzugsgebiet des N. vagus sowie anderen peripheren und zentralen Quellen, sondern projiziert mit seinen Fasern unter anderem auch in Gebiete des Hirnstammes (Parabrachialkerne, Locus coeruleus, Raphekerne, Area postrema, zentrales Grau), des Diencephalons (Thalamus, Hypothalamus) und über diese in subkortikale und kortikale Strukturen wie den präfrontalen Kortex, die Inselrinde, das basale Vorderhirn und die Amygdala, über die er Anschluss an das limbische System erhält (Henry, 2002). So steht der NTS in direkter oder indirekter Verbindung mit Atemzentrum, Schlaf-Wach-Zentrum, Schluckzentrum, Herz- und Kreislaufzentrum sowie übergeordneten autonomen Zentren, die in diesen Strukturen vorzufinden sind (Benninghoff & Drenckhahn, 2008). All diese bidirektional verknüpften Hirngebiete werden auch unter dem Namen „Zentrales Autonomes Netzwerk“ (CAN) zusammengefasst und spielen durch vegetative und neuroendokrine Regulationsmechanismen eine kritische Rolle für die Adaptabilität und die Gesundheit eines Organismus (Thayer et al., 2009).

### **1.2.2. Autonome Dysfunktionen im Rahmen der AD**

Als bedeutendster Nerv des Parasympathikus hat der N. vagus nicht nur für das autonome Nervensystem (ANS) eine tragende physiologische Funktion, sondern ist auch in zahlreiche pathologische Prozesse involviert. So ist die Symptomatik vieler neurodegenerativer Erkrankungen mit gestörten Funktionen im ANS vergesellschaftet (Idiaquez & Roman,

2011). Darunter zeigen auch AD-Patienten vermehrt autonome Dysfunktionen wie z.B. eine beeinträchtigte Blutdruckregulierung und –antwort insbesondere auf Orthostase und Schmerzwahrnehmung, eine Hypersensitivität des Karotissinus, eine verminderte kardio-vagale Aktivität, Obstipation, Harninkontinenz, eine reduzierte submandibuläre Speichelproduktion sowie dysphagische Beschwerden (Affoo et al., 2013; Ballard et al., 1998), die schon in der frühen Phase der AD vorgefunden werden können (Priefer & Robbins, 1997). Dies lässt vermuten, dass parasympathische Funktionsstörungen teilweise schon im frühen Krankheitsgeschehen der AD eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielen und anatomische Korrelate für diese Symptomatik bestehen.

### **1.2.3. *Der N. vagus und seine Bedeutung in der Pathogenese der AD***

Der N. vagus rückte in den Fokus der Alzheimerforschung, als man entdeckte, dass die pathologischen Prozesse im Rahmen der AD früh im Hirnstamm beginnen. Denn anders als zuvor angenommen, ereignen sich die ersten intraneuronalen Veränderungen bereits in der Adoleszenz in Form von „pretangles“ in den noradrenergen Projektionsneuronen des Locus coeruleus (subkortikales Stadium a) und dehnen sich im Verlauf auf andere selektive Hirnstammkerne aus (Raphekerne, magnozellige Kerne des basalen Vorderhirns mit den cholinergen Neuronen des Ncl. basalis Meynert; subkortikales Stadium c (Braak et al., 2011); s. auch Kap. 1.1.2.). Der Locus coeruleus unterhält nicht nur diffuse Verbindungen zu kortikalen Regionen, sondern ist auch eng mit dem NTS und Ncl. spinalis n. trigemini verknüpft (Braak & Del Tredici, 2015; Van Bockstaele et al., 1999). Auch die ventrolaterale Medulla (intermediäre Zone der Formatio reticularis), die den Ncl. ambiguus mit seinen kardioinhibitorischen Neuronen beherbergt, ist ein frühes Ziel der pathologischen Prozesse im Rahmen der AD (NFT-Stadium II; Rub et al., 2001). Parvizi et al. (2001) untersuchte selektiv den Hirnstamm bei AD-Patienten und entdeckte, dass die scheinbar einzigen Hirnnervenkerne, die AD-spezifische Aberrationen aufweisen, neben dem Ncl. ambiguus, der Ncl. dorsalis n. vagi, der NTS und der Edinger-Westphal-Kern sind, die alle mit dem Parasympathikus, darunter zum Großteil mit dem N. vagus assoziiert sind. Dieses Wissen um den Einbezug des Parasympathikus in die frühe Pathogenese der AD könnte nicht nur eine Erklärung für die erhöhten Raten an Morbidität

und Mortalität bei Alzheimerpatienten liefern, die teilweise auf die autonomen Funktionsstörungen zurückgeführt werden können (Chouinard et al., 1998), sondern auch Ansatzpunkte zur Entwicklung neuer frühdiagnostischer Verfahren schaffen.

### **1.3. Somatosensibel-evozierte Potentiale des N. vagus**

#### **1.3.1. VNS - Vom invasiven Therapeutikum zum transkutanen Diagnostikum**

Schon lange nutzten Forscher das Wissen um die diffusen zerebralen Verknüpfungen des X. Hirnnerven, um durch Vagusnervstimulation (VNS) mittels eines zervikal implantierten elektrischen Pulsgenerators therapeutischen Einfluss auf unterschiedliche neuropsychiatrische Krankheitsbilder zu nehmen. Vor allem aufgrund der engen Beziehungen des NTS zum benachbarten Locus coeruleus können mithilfe der VNS das Ausmaß der noradrenergen Ausschüttung dieses Nucleus moduliert und so auch andere Hirnregionen, insbesondere die Amygdala als potentieller Epilepsieherd, auf direktem oder indirektem Weg in den Stimulationsprozess mit einbezogen werden (Groves & Brown, 2005). Therapeutische Erfolge konnten bisher vor allem bei der Behandlung der therapieresistenten Epilepsie (Cohen-Gadol et al., 2003) und aufgrund stimmungssteigernder Effekte der VNS auch bei der Depression (Marangell et al., 2002) verzeichnet werden. Einzelne kleinere, teils signifikante Studien untersuchten auch den Einsatz der VNS zur Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten bei AD-Patienten (Merrill et al., 2006; Sjogren et al., 2002), nachdem man Hinweise auf kognitiv steigernde Effekte der VNS gefunden hatte (Clark et al., 1999).

Aufgrund zahlreicher Nachteile dieser invasiven Methode (hohe Kosten, notwendiger operativer Eingriff, kardiale Nebenwirkungen, nicht vorhandene Langzeiterfahrungen) schlug Ventureyra (2000) eine nichtinvasive, kostengünstige Alternative vor, die eine transkutane Stimulation des N. vagus (tVNS) vorsah und deren Sicherheit und therapeutische Effektivität bereits in einigen Studien validiert wurde (Kraus et al., 2007; Stefan et al., 2012). Die transkutane Stimulation erfolgt dabei über den einzigen somatosensiblen Ast des N. vagus, den R. auricularis n. vagi, der vor allem für die Innervation eines umschriebenen Hautgebietes im Bereich des äußeren Gehörgangs, der Cymba conchae und der Innenseite des Tragus verantwortlich ist (Benninghoff & Drenckhahn, 2008; Peuker & Filler, 2002). Neuere funktionelle MRT Studien bestätigten, dass die sensorischen Fasern des R. auricularis n. vagi bei Stimulation der Cymba conchae dem „klassischen Weg“

der zentralen vagalen Projektionen folgen und über den Ncl. spinalis n. trigemini, den NTS und u.a. dem Locus coeruleus Anschluss in zahlreiche andere, insbesondere limbische und temporale Hirnregionen (u.a. Amygdala, Hippocampus) erlangen (Frangos et al., 2015; Kraus et al., 2007). Interessant dabei ist, dass der Großteil eben jener Gebiete teilweise schon früh von den degenerativen Prozessen bei Alzheimerpatienten betroffen ist (Braak & Braak, 1991; Braak et al., 2011; Parvizi et al., 2001). So könnte die tVNS neue Türen in Zusammenhang mit der Therapie und möglicherweise auch der Frühdiagnostik neurodegenerativer Erkrankungen wie der AD öffnen.

### **1.3.2. *Physiologische und anatomische Grundlagen der VSEP***

Fallgatter et al. (2003) erkannte die Möglichkeiten der tVNS und führte vor diesem Hintergrund mit den sogenannten somatosensibel-evozierten Potentialen des N. vagus (VSEP) eine neue Methode ein, die zur frühen und nichtinvasiven Diagnostik der AD beitragen könnte. Nach transkutaner elektrischer Stimulation des vagalen R. auricularis an der Innenseite des Tragus war es ihm gelungen, mithilfe von herkömmlichen Elektroenzephalographie (EEG)-Elektroden klare, seitengleiche, inter- und intraindividuell reproduzierbare EPs als Fernfeld-Potentiale an der Schädelkalotte abzuleiten. Dabei zeigten die Latenzen und Amplituden der VSEPs eine starke Ähnlichkeit zu den klinisch bereits etablierten frühen akustisch-evozierten Potentialen (FAEPs) (Fallgatter et al., 2003), die durch akustische Stimulierung des N. cochlearis typischerweise innerhalb von 10 ms im Hirnstamm entstehen (Radeloff et al., 2014). Die vergleichbare Morphologie und die ähnlich lange anatomische Wegstrecke, die der elektrische Impuls vom Ohr zur Medulla oblongata zurücklegen muss, sprechen dafür, dass diese gemessenen Potentiale ähnlich den FAEPs in den vagalen Hirnstammkernen oder auch im peripheren Anteil des N. vagus entspringen. Es konnte auch gezeigt werden, dass alleinig die Stimulation an der Innenseite des Tragus sowie von äußeren Teilen des Meatus acusticus externus, die zum Einzugsgebiet des R. auricularis n. vagi gehören, zu verwertbaren Ergebnissen führte, jedoch nicht die elektrische Reizung von anderen Bereichen der Ohrmuschel (Fallgatter et al., 2003). Eine Infiltration des kutanen Innervationsbereichs des N. vagus mit Lokalanästhetika führte zu einer Veränderung der Latenzen und Amplituden der VSEPs, was für einen neurogenen Ursprung und eine neuronale Übertragung der Potentiale spricht (Fallgatter et al., 2006).

### **1.3.3. Einflussfaktoren der VSEP**

Eine weitere Studie von Fallgatter et al. (2005), welche die Reproduzierbarkeit der VSEPs über drei Wochen bestätigte, untersuchte die altersabhängigen Auswirkungen auf die VSEPs und zeigte, dass die Latenzen der evozierten Potentiale hochsignifikant und geschlechtsunabhängig mit dem Alter korrelieren. Probanden mit manifester Demenz wurden in dieser Studie zwar ausgeschlossen, jedoch stellte eine MCI kein Ausschlusskriterium dar. So könnten die verlängerten Latenzen entweder durch physiologische Alterungsprozesse wie z.B. neuronale Demyelinisierung verursacht sein oder erste Anzeichen früher Stadien einer AD darstellen (Fallgatter et al., 2005). Polak et al. (2007) konnte die Vermutungen, dass die VSEP-Latenzen auch bei Probanden mit einer kognitiven Störung (manifeste AD: n = 7; MCI: n = 3) im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant verlängert sind, untermauern. Auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie dem Morbus Parkinson und der Multiplen Sklerose bei denen es Belege für eine Hirnstamm-beteiligung gibt (Braak et al., 2003; Habek, 2013), wurden bereits signifikante VSEP-Latenzverlängerungen nachgewiesen (Polak et al., 2011; Polak et al., 2013). Des Weiteren haben die VSEPs auch differentialdiagnostisches Potenzial zur besseren Abgrenzung der AD-Demenz von einer Depression und einer vaskulären Demenz, da diese vermutlich aufgrund ihrer fehlenden Hirnstamm-beteiligung im Gegensatz zur AD keinen signifikanten Einfluss auf die VSEPs besitzen (Polak et al., 2014; Polak et al., 2009b).

### **1.3.4. Chancen und Limitationen der VSEP**

Auf der Basis der oben genannten Studien verdichten sich die Hinweise darauf, dass verlängerte VSEP-Latenzen Indikatoren degenerativer Prozesse der vagalen Hirnstammkerne darstellen und als neues frühdiagnostisches Werkzeug etabliert werden könnten, welches die Anforderungen an ein nebenwirkungsfreies, kosten- und zeitgünstiges Screeninginstrument erfüllt.

Dennoch gibt es einige Studien, die deutlich machen, dass eine intensivere Forschung auf diesem Gebiet mit größeren Stichproben von Nöten ist. So machten zwar getrennte Untersuchungen des Einflusses der MCI und AD auf die VSEPs eine stetige Latenzzunahme im Kontinuum Kontrollen - MCI – AD ersichtlich, leider ergab sich für den direkten Vergleich der Kontroll- und MCI-Gruppe kein signifikanter Latenzunterschied, was nicht zuletzt aufgrund der kleinen Stichprobe unbedingt einer weiteren Überprüfung bedarf

(Metzger et al., 2012). Auch bezüglich der Entstehung und der tatsächlichen Herkunft der VSEPs stehen noch viele Fragen offen. Bisher gibt es keine unwiderlegbaren Beweise dafür, dass die aurikuläre Stimulation alleinig den R. auricularis n. vagi reizt und dass die aufgezeichneten Potentiale tatsächlich Fernfeld-Potentiale ausgehend von einer postsynaptischen Hirnstammaktivität der Vaguskerne darstellen (Polak et al., 2007). So wird zum Beispiel die Tragusregion überlappend vom N. auricularis magnus (46 %) und vom N. auriculotemporalis (9 %) innerviert (Peuker & Filler, 2002), die zum Einzugsgebiet des N. trigeminus und Plexus cervicalis (C2, C3) gehören (Benninghoff & Drenckhahn, 2008). Leutzow et al. (2013) postulierte, dass der Ursprung der VSEPs ein muskulärer ist, da sich die Potentiale durch das nichtdepolarisierende Muskelrelaxans Cis-Atracurium unterdrücken ließen. Im Gegensatz dazu lassen sich invasiv bei der VNS evozierte Vaguspotentiale in ihrer frühen Komponente nicht durch eine neuromuskuläre Blockade beeinflussen, was zumindest das prinzipielle Vorhandensein evozierter Vaguspotentiale mit neurogenem Ursprung beweist (Usami et al., 2013).

Deshalb gilt es in dieser Dissertation, die vagalen somatosensibel-evozierten Potentiale mit einem Messparameter zu vergleichen, der zum einen die Aktivität des Parasympathikus und im speziellen des N. vagus valide beschreibt, zum anderen auch im Rahmen der AD pathologisch verändert ist, um weitere Hinweise für die vagale Herkunft der VSEPs und deren möglichen Einsatz zur Frühdiagnostik der AD liefern zu können. Im Folgenden wird erläutert, warum sich die Herzratenvariabilität (HRV) dafür besonders anbietet.

## **1.4. Die Herzratenvariabilität als Spiegel des autonomen Nervensystems**

### **1.4.1. *Physiologische und anatomische Grundlagen der HRV***

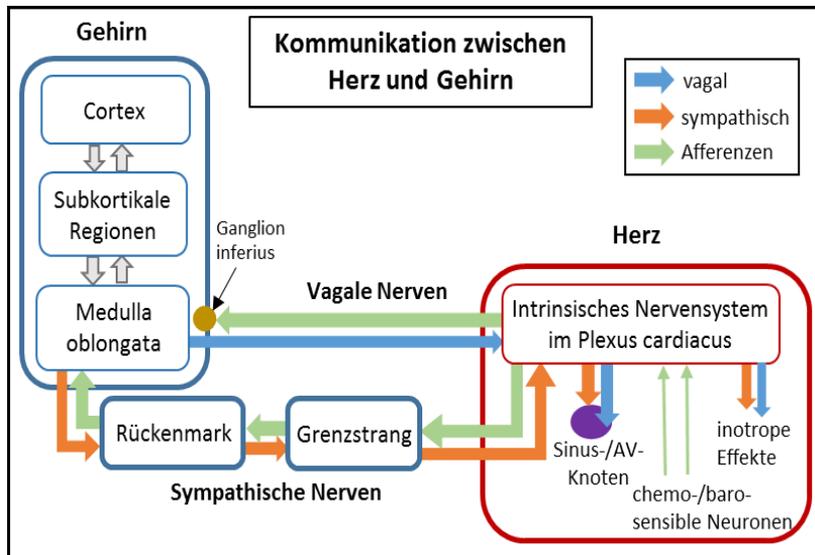
Im gesunden Organismus besteht eine dynamische Balance zwischen dem sympathischen (SNS) und dem parasympathischen Nervensystem (PNS), die maßgeblich zum Wohlbefinden eines Menschen beiträgt (Thayer et al., 2010). Die antagonistische Interaktion der beiden Gegenspieler zeigt sich besonders eindrucklich am Herzen, da SNS und PNS an der Regulation der spontanen Herzaktion im Sinusknoten beteiligt sind und so eine Adaptation an individuelle Erfordernisse in Ruhe und bei körperlicher Anstrengung gewährleisten. Der Mediator zur parasympathischen Beeinflussung der Herzaktivität ist dabei der N. vagus, der durch seine efferenten Rr. cardiaci das Herz vom Sinusknoten über die Vorhöfe bis zum AV-Knoten hin innerviert und durch die Freisetzung von Acetylcholin

zu einer sehr schnellen Modulation der kardialen Erregungsleitung (negative Dromotropie), Kraftentfaltung (negative Inotropie) und vor allem zu einer Verringerung der Schlagfrequenz (negative Chronotropie) beiträgt. Der sympathische Einfluss am Herzen hingegen wird durch trägere efferente Fasern aus dem Rückenmark über den Truncus sympathicus (sog. Grenzstrang) vermittelt und resultiert durch die Bindung von Adrenalin und Noradrenalin an kardialen  $\beta_1$ -Rezeptoren in einer länger andauernden, positiven Dromo-, Ino-, Bathmo- und Chronotropie. Im Ruhezustand herrscht dabei der vagale Tonus vor, bei körperlicher Belastung und Stress überwiegt der sympathische Tonus (Benninghoff & Drenckhahn, 2008; Shaffer et al., 2014).

Die vagalen Efferenzen entspringen dem Ncl. dorsalis n. vagi und dem Ncl. ambiguus, der neben dem Solitariuskomplex zum Kreislaufzentrum der Medulla oblongata gehört. In dieses Zentrum, v.a. aber in das (sub-)kortikal vernetzte Kerngebiet des NTS werden zudem parasymphatisch vermittelte, sensorische Informationen von Chemo- und Barorezeptoren aus Herz und dem herznahen Gefäßsystem (u.a. Glomera in den Karotiden und im Aortenbogen) integriert. Auf der Grundlage der aktuellen Blutgas- und Blutdruckverhältnisse werden folglich die parasymphatischen wie auch sympathischen Entladungsfrequenzen durch Rückkopplungsmechanismen an die vorliegende Herz-Kreislauf-Situation angepasst (Benninghoff & Drenckhahn, 2008; Berntson et al., 1993). Auf kardialer Ebene ist in diese Informationsübertragung ein komplexes intrinsisches Nervensystem zwischengeschaltet (Kukanova & Mravec, 2006), das in ca. 500 Ganglien im Plexus cardiacus organisiert ist und sensorische wie motorische Informationen aus PNS und SNS, sowie aus Chemo- und Barorezeptoren koordiniert (Benninghoff & Drenckhahn, 2008; Rimmer & Harper, 2006; Shaffer et al., 2014; s. Abb. 1).

Auf zentraler Ebene wird die Aktivität der vagalen und sympathischen Efferenzen nicht nur durch das Kreislaufzentrum, sondern auch durch die übergeordneten autonomen Zentren im CAN moduliert (Thayer et al., 2009; s. Kap. 1.2.1.). Daneben spielen auch respiratorische Rhythmusgeneratoren im Hirnstamm eine wichtige Rolle, die gemeinsam mit dem Kreislaufzentrum in der ventrolateralen Medulla und in der Region des NTS eingebettet sind. Durch direkte synaptische Kommunikation zwischen dem vagalen Kerngebiet und dem Atemzentrum werden die kardiomotorischen Neuronen des N. vagus während der Inspiration inhibiert, wodurch die Herzfrequenz kurzfristig erhöht wird, und in der

exspiratorischen Phase leicht aktiviert, was zu einer kurzfristigen Verringerung der Herzrate führt. Daraus resultiert eine phasische Beeinflussung der Herzfrequenz, die maßgeblich mit der Atmung und ihrer Frequenz zusammenhängt (Berntson et al., 1993).



**Abbildung 1:** Kardiales und medulläres Integrationszentrum des sympathischen und parasympathischen Nervensystems mit zahlreichen Verschaltungsstationen. Inotrope, chronotrope, dromotrope Effekte resultieren aus der Interaktion zwischen dem sympathischen und parasympathischen Nervensystem im Plexus cardiacus und kardio-respiratorischen Zentren in der Medulla oblongata sowie im zentralen autonomen Netzwerk (Graphik angelehnt an Shaffer et al., 2014).

Diese komplexe Interaktion von zahlreichen zentralen und peripheren Faktoren am Herzen führt in ihrer Summe dazu, dass die Herzfrequenz niemals statisch ist, sondern sich in permanenten, irregulären Kurz- und Langzeitoszillationen manifestiert, die auch als Herzratenvariabilität bezeichnet werden. Dabei besitzen die neuronalen Efferenzen des ANS einen wesentlich höheren Einfluss auf die HRV als nichtneuronale Faktoren, wie kardiale und pulmonale Dehnungsreflexe sowie metabolische und hormonelle (Kasamaki et al., 2013) Faktoren (Berntson et al., 1993). So konnte gezeigt werden, dass eine vegetative Denervierung nach Herztransplantationen mit einer HRV-Reduktion um bis zu 90% einhergeht und daher nur ein Bruchteil der HRV auf nichtneuronale Faktoren zurückzuführen ist (Sands, 1989). Unter Ruhebedingungen trägt so der dominante Vagotonus maßgeblich zu den Variationen in der Herzfrequenz bei (Task Force, 1996).

#### **1.4.2. Bestimmung und Interpretation der HRV**

Die HRV beschreibt die Veränderungen in den Zeitintervallen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzschlägen (inter beat intervall == IBI) und kann anhand der Abstände zwischen zwei konsekutiven R-Zacken (RR-Intervall = RRI) in einem Elektrokardiogramm (EKG) oder anhand der Druckpulsabstände (PPI) durch photoplethysmographische Methoden gemessen werden (Schafer & Vagedes, 2013). Neben weniger verbreiteten geometrischen und nicht-linearen Methoden können auf der Basis dieser IBIs mit gebräuchlichen statistischen Verfahren zeitanalytische HRV-Parameter berechnet werden, welche zwar die Gesamtvariabilität der Herzfrequenz zusammenfassen können, jedoch nur zum Teil funktionelle Aspekte des ANS beschreiben (Allen et al., 2007; Details s. Kap. 2.4.1.). Hilfreicher ist die HRV-Auswertung auf der Basis der Spektralanalyse, mit der vier Rhythmuskomponenten der HRV separiert werden können. Diese Komponenten können die zyklischen Fluktuationen der IBIs besser quantifizieren und erlauben so Rückschlüsse auf einzelne autonome Funktionen. Die Rhythmuskomponenten werden dabei in klar definierte Frequenzbereiche eingeteilt: bei 5-min-Messungen in einen hochfrequenten (HF), niederfrequenten (LF), sehr niederfrequenten (VLF) Bereich und bei 24-h-Messungen zusätzlich in einen ultra-niederfrequenten Bereich (ULF; Task Force, 1996; Details s. Kap. 2.4.1.). Dabei sind die hochfrequenten (HF) Veränderungen der Herzfrequenz Ausdruck der schnellen Entladungsfrequenzen des N. vagus ( $< 1$  s), die maßgeblich mit der Atemfrequenz zusammenhängen und daher auch unter dem Synonym „respiratorische Sinusarrhythmie“ (RSA) bekannt sind (Berntson et al., 1993; Kleiger et al., 2005). Umfangreiche klinische und experimentelle Beobachtungen der HRV nach Eingriffen in das autonome System beispielsweise mithilfe medikamentöser Blockade der muskarinergen Rezeptoren durch Anticholinergika (Akselrod et al., 1981; Pomeranz et al., 1985) haben untermauert, dass die HF-Komponente alleinig parasympathisch gesteuert ist. Daher scheint die hochfrequente Spektralkomponente ein valider Indikator der Aktivität des PNS zu sein.

Nicht zuletzt da sympathische Fasern viel langsamer als vagale Fasern reagieren ( $> 15$  s), werden diese dagegen eher den niedrigeren Frequenzbereichen zugeordnet (Berntson et al., 1993). So gab es anfangs Vorschläge, dass die niederfrequente Komponente (LF) alleinig durch sympathische Einflüsse moduliert wird und der Quotient aus LF dividiert durch HF (LF/HF) einen validen Marker der sympatho-vagalen Balance darstellt

(Malliani et al., 1991; Pagani et al., 1986). Diese Beobachtungen stützen sich jedoch auf 24-h-Messungen, bei denen regelmäßige sympathische Aktivierungen durch körperlichen wie mentalen Stress auftreten und dadurch Oszillationen im LF-Bereich verursachen können. Dies kann jedoch nicht leichtfertig auf Ruhemessungen von 5 Minuten übertragen werden (Shaffer et al., 2014). So häufen sich mittlerweile die Hinweise, dass unabhängig von der Körperposition (liegend, sitzend, stehend) insbesondere Barorezeptorreflexe, die durch sympathische und parasympathische Efferenzen vermittelt werden (Kleiger et al., 2005), zu der LF-Komponente beitragen (Goldstein et al., 2011; Moak et al., 2007; Rahman et al., 2011).

Die Interpretation der niedrigeren Frequenzbereiche VLF und ULF ist im Gegensatz hierzu noch weitgehend ungeklärt (Task Force, 1996). Es gibt Hinweise darauf, dass eventuell Thermoregulationsmechanismen oder das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System an ihrer Entstehung beteiligt sind (Berntson et al., 1997). Dennoch haben die VLF- und ULF-Komponente im Vergleich zu den anderen Spektralkomponenten das beste prädiktive Potenzial, die Mortalität nach einem Myokardinfarkt vorherzusagen (Bigger et al., 1992) und scheinen daher stärker mit dem gesundheitlichen Status und dem allgemeinen zukünftigen Krankheitsrisiko zusammenzuhängen (Shaffer et al., 2014).

So fungieren die unterschiedlichen Komponenten der HRV nicht nur als Marker der physiologischen Funktion des ANS, insbesondere des parasympathisch gesteuerten Anteils, sondern zunehmend auch als ein allgemeiner Indikator für Gesundheit und Wohlbefinden. Eine reduzierte HRV wurde bereits im Zusammenhang mit zahlreichen physischen wie psychischen Erkrankungen beobachtet und bezüglich ihres Einsatzes zur Diagnostik bestimmter Erkrankungen klinisch evaluiert.

### **1.4.3. *Physiologische und pathologische Einflussfaktoren der HRV***

Unterschiedliche körperliche Konditionen führen zu einer Beeinflussung der HRV: Stehen, 90° Neigung beim Kipptischversuch, mentaler Stress und körperliche Bewegung gehen mit einer erhöhten LF, eine kontrollierte Atmung durch Stimulation des Atemzentrums mit einer Erhöhung der vagalen Aktivität (HF bzw. RSA) einher (Malliani et al., 1991). Neben einem gewissen Einfluss des Geschlechts auf die HRV, der teilweise nur im Alter unter 60 Jahren beobachtet werden kann (Kuo et al., 1999; Umetani et al., 1998),

geht vor allem der physiologische Alterungsprozess mit einer signifikanten Abnahme der parasympathischen Modulation der Herzfrequenz einher (Antelmi et al., 2004) und scheint im Vergleich zu anderen Einflussfaktoren die bedeutendste Determinante der HRV zu sein (Tsuji et al., 1996). Auch eine ungesunde Lebensweise trägt in signifikanter Weise zur Reduktion der HRV bei: akuter Alkoholkonsum (Romanowicz et al., 2011), akuter wie chronischer Nikotinabusus (Hayano et al., 1990b), geringe körperliche Fitness (Rossy & Thayer, 1998), Adipositas (Karason et al., 1999) und ein erhöhtes LDL-Cholesterin (Kupari et al., 1993) können nicht nur den parasympathischen Tonus verringern (Thayer et al., 2010), sondern zählen bekanntermaßen auch zu den typischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (cvRF; O'Donnell & Elosua, 2008). Auch die wahrscheinlich wichtigsten cvRF - Hypertonie und Diabetes mellitus - wurden in großen Populationsstudien auf ihren Zusammenhang mit der HRV untersucht: Dabei zeigten Hypertoniker und Diabetiker im Vergleich zu gesunden Kontrollen ebenfalls einen signifikant reduzierten Vagotonus (Tsuji et al., 1996). Umgekehrt wurde aber auch beobachtet, dass verringerte Ausgangs-HRV-Werte bei gesunden Probanden mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie (Schroeder et al., 2003) oder eines Diabetes (Liao et al., 1995a) assoziiert waren. Klinische Relevanz besitzt die HRV schon lange bei der Evaluierung einer autonomen Neuropathie im Rahmen eines Diabetes mellitus und scheint hier eine hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität zu haben (Chen et al., 2015). Ungeachtet des evidenten Zusammenhangs mit diesen traditionellen cvRF scheint eine reduzierte HRV bei gesunden älteren Probanden auch ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Gesamtmortalität zu sein (Tsuji et al., 1994), was nicht nur in dieser Studie beobachtet werden konnte (Thayer & Lane, 2007). Vor diesem Hintergrund erscheint es nicht verwunderlich, dass - gemessen an der HRV - viele manifeste kardiale Erkrankungen ebenfalls mit einer Störung im ANS einhergehen. Dazu zählen u.a. der Z.n. Myokardinfarkt (Lombardi et al., 1992), die koronare Herzkrankheit (Evrengul et al., 2006), eine chronische Herzinsuffizienz (Casolo et al., 1989), Kardiomyopathien (Biswas et al., 2000) und diverse Klappenvitien (Jung et al., 1997). Auch subklinische oder manifeste Alterationen im Schilddrüsenhormonhaushalt können aufgrund des permissiven Effektes der peripheren Schilddrüsenhormone auf sympathische Katecholamine zur Beeinflussung der HRV führen, normalisieren sich jedoch nach Erreichen der Euthyreose durch eine Therapie wieder (Galetta et al., 2006; Galetta et al., 2008; Osman et al., 2004). Eine

eingeschränkte HRV wird auch im Rahmen von psychiatrischen Krankheitsbildern wie der Panikstörung (Klein et al., 1995) und der Depression (Wang et al., 2013) beobachtet. Dieser Umstand wird vor allem auf eine verminderte parasymphatische Aktivität zurückgeführt und könnte nicht nur die kardialen Symptome bei Angststörungen (Birkhofer et al., 2005), sondern auch das erhöhte Mortalitätsrisiko für depressive Patienten nach einem Myokardinfarkt erklären (Barefoot & Schroll, 1996; Carney et al., 2001).

#### **1.4.4. *Der Zusammenhang zwischen HRV und kognitiver Beeinträchtigung***

Dieses Wissen um die enge Verknüpfung zwischen Herz und Gehirn lässt HRV-Untersuchungen auf dem Gebiet der kognitiven Psychophysiologie nur plausibel erscheinen. Zahlreiche Quellen belegen, dass manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen und traditionelle cvRF, die bereits mit signifikanten HRV-Veränderungen assoziiert wurden (s.o.), auch das Risiko für eine Demenz vom Alzheimerstyp erhöhen und eine wichtige Rolle in der Ätiologie der AD spielen könnten (de Bruijn & Ikram, 2014). Dabei ist eine signifikant reduzierte, vagal modulierte HRV (HF) bei älteren Menschen mit einem bis zu 6,7-fach höherem Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung vergesellschaftet (Kim et al., 2006). Thayer und Kollegen (2009) fassten anhand der wegweisenden Erkenntnisse ihrer Arbeitsgruppe zusammen, dass die parasymphatisch beeinflusste Ruhe-HRV mit der Aktivität des präfrontalen Kortex, insbesondere mit der damit assoziierten kognitiven Performance unter Einsatz der exekutiven Funktionen korreliert. Interessant dabei ist, dass exekutive Dysfunktionen maßgeblich zu Beeinträchtigungen im täglichen Leben führen können und nicht nur in einem engen Zusammenhang mit der AD, sondern auch dem MCI beobachtet wurden (Marshall et al., 2011). Direkte HRV-Messungen im Rahmen der AD haben bereits erste Hinweise dafür geliefert, dass Alzheimerpatienten einen signifikant geringeren vagalen Tonus aufweisen als gesunde Kontrollen und dass die HRV mit dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung korreliert (Zulli et al., 2005).

So scheint eine reduzierte HRV ein Bindeglied zwischen kognitiven Dysfunktionen und Funktionseinbußen im parasymphatischen System zu sein, die in direktem Zusammenhang mit der AD stehen. Die Bestimmung ihrer hochfrequenten Komponente stellt dabei ein geeignetes Werkzeug dar, um Rückschlüsse auf die vagale Aktivität, auf den Zustand der kardiorespiratorischen Oszillatoren und auf die korrespondierenden parasymphati-

schen Hirnregionen im Hirnstamm zu ziehen, die auf der Grundlage aktueller neuropathologischer Erkenntnisse bereits früh im Krankheitsprozess der AD betroffen zu sein scheinen. Folglich könnte sich die HRV als nützliches Instrument erweisen, um nicht nur die parasympathische Herkunft der VSEP zu validieren, sondern auch um möglicherweise in Ergänzung zu den VSEPs einen Beitrag zur frühen Diagnostik einer AD zu leisten. Kernpunkt dieser Dissertation ist folglich der Vergleich von VSEP und HRV in einem Kollektiv älterer Probanden, um die im Folgenden aufgeführten Fragestellungen zu beantworten.

### **1.5. Fragestellungen**

Die vorgelegte Dissertation soll folgende Fragen beantworten:

- 1) Korrelieren die Latenzen von somatosensibel evozierten Potentialen des N. vagus mit den Parametern der Herzratenvariabilität in einem Kollektiv gesunder älterer Probanden und liefert dieses Korrelat somit weitere Belege für die vagale Herkunft der VSEPs im Hirnstamm?
- 2) Können in einer Subpopulation von Patienten mit MCI im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikante Veränderungen der Herzratenvariabilität oder der VSEP-Latenzen beobachtet werden und zeigen die beiden Methoden kongruente Ergebnisse in der MCI-Gruppe?

### **1.6. Hypothesen**

Mit den genannten Fragestellungen sollen folgende Hypothesen untersucht werden:

- 1) Auf der Basis des aktuellen Forschungsstandes ist davon auszugehen, dass die Latenzen der VSEPs negativ mit den parasympathisch beeinflussten Parametern der HRV korrelieren. Verlängerte Latenzen der VSEPs würden demzufolge mit reduzierten vagal modulierten Parametern der HRV in Zusammenhang stehen und umgekehrt. Somit könnten die Ergebnisse zur Validierung der parasympathischen Herkunft der VSEPs beitragen, deren neurogener oder myogener Ursprung Gegenstand aktueller Diskussion ist.
- 2) Die zweite zu prüfende Hypothese ist, dass Probanden mit MCI eine signifikant niedrigere HRV aufweisen als gesunde Kontrollen.

3) Nachdem eine Voruntersuchung (Metzger et al., 2012) diesbezüglich keinen statistisch signifikanten Unterschied gefunden hat, soll diese Arbeit in einer größeren Stichprobe des Weiteren die Hypothese prüfen, dass Patienten mit einer milden kognitiven Beeinträchtigung (MCI) signifikant längere VSEP-Latenzen zeigen als gesunde Kontrollen. Sowohl eine Abweichung der HRV-Werte als auch der VSEP-Werte von der Norm gesunder Kontrollen könnte einen Marker für eine bereits bestehende strukturelle oder funktionelle Beeinträchtigung des parasymphatischen Systems im Hirnstamm bei MCI-Patienten darstellen und so zur ergänzenden Frühdiagnostik der AD beitragen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Überblick über die Vogel-Studie**

#### **2.1.1. Design und Ziele der Vogel-Studie**

Die Erhebung der Daten für die vorliegende Arbeit erfolgte im Rahmen einer Längsschnittstudie (Vogel-Studie) der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Würzburg, die sich zum Ziel setzte, den Stellenwert unterschiedlicher Methoden in der Frühdiagnostik dementieller Erkrankungen zu evaluieren.

Angelegt über einen Zeitraum von neun Jahren mit drei Untersuchungszeitpunkten im gesamten Verlauf, untersucht die Studie ein Kollektiv von 604 gesunden Probanden in einem Alter von 70 bis 75 Jahren aus der Stadt Würzburg. Die Probanden wurden über das Einwohnermeldeamt kontaktiert und mussten eine schriftliche Einwilligungserklärung zu den freiwilligen Untersuchungen erteilen. Eingeschlossen wurden Probanden, die zwischen dem 01.04.1936 und dem 31.03.1941 geboren wurden. Allgemeine Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Vogel-Studie waren das Vorliegen einer manifesten psychiatrischen, neurologischen, internistischen oder malignen onkologischen Erkrankung zum Zeitpunkt der Testung oder in den zurückliegenden 12 Monaten sowie ein schwere unkorrigierte Seh- oder Hörstörung.

Neben Messungen der VSEP und der HRV als Thema der vorliegenden Arbeit sind des Weiteren die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS), neuropsychologische Testungen sowie genomische und proteomische Analysen Forschungsgegenstand der Vogel-Studie.

Der Studienendpunkt wurde durch die Diagnose eines manifesten dementiellen Syndroms in Anlehnung an die Diagnosekriterien gemäß ICD-10 (WHO, 1992), DSM-IV (APA, 1994) oder NINCDS-ADRADA (McKhann et al., 1984) definiert.

Zentrales Studienziel ist es, den prädiktiven Wert dieser neuropsychologischen und elektrophysiologischen Parameter im Hinblick auf die Vorhersage der AD zu bestimmen, um zukünftig neue frühdiagnostische Methoden etablieren zu können.

Dafür werden die verschiedenen Untersuchungen an insgesamt drei Untersuchungsterminen in einem Abstand von je drei Jahren wiederholt und nach Abschluss der Studie retrospektiv die Daten verglichen.

### **2.1.2. *Ablauf und Methoden der Vogel-Studie***

Pro Proband wurde jeweils ein Arbeitstag von 8.00 bis 16.00 Uhr vorgesehen, an dem sämtliche Untersuchungen, Tests und Messungen erfolgten. Im Rahmen des nun abgeschlossenen ersten Untersuchungszeitpunktes, dessen Daten auch die Grundlage für die vorliegende Arbeit sind, wurden bei jedem Probanden nach Aufklärung über die Versuche eingangs eine mündliche und schriftliche Einverständniserklärung eingeholt sowie die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Im Anschluss erfolgte eine ausführliche Eigen- und Fremdanamnese mittels eines Screeningfragebogens, eine allgemeine klinische sowie neurologische Untersuchung anhand eines standardisierten Protokolls durch einen Studienarzt und eine Blutentnahme bei Nüchternheit zur Bestimmung folgender Laborwerte: kleines Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Elektrolyte, Kreatinin, Kreatinkinase, Leberwerte, TSH, Glucose, HbA1c, Cholesterin, LDL, HDL, Vitamin B12, Folsäure und Homocystein. Des Weiteren wurde das Blut für genomische und proteomische Analysen verwendet.

Mittels Mini Mental Status Test (MMST; Folstein et al., 1975) und DemTect (Kalbe et al., 2004) wurde anschließend ein allgemeines Demenzscreening durchgeführt, welches eine grobe Beurteilung des globalen kognitiven Status der Probanden erlaubt. Weitere Screeningtests, die für die eigene Arbeit relevant sind, umfassten die Kurzversion der Geriatric Depression Scale (GDS-SF mit 15 Items; Sheikh & Yesavage, 1986) und das Beck Depression Inventory II (BDI-II; Beck et al., 1996) zur Erfassung der Depressivität sowie die Bayer-Activities of Daily Living-Skala (B-ADL; Hindmarch et al., 1998) zur

Erfassung von Defiziten bei Aktivitäten des täglichen Lebens. Das Edinburgh Handedness Inventory (EHI; Oldfield, 1971) diente der Bestimmung der Händigkeit. Innerhalb der Studie wurden weitere psychologische Testungen durchgeführt, die in dieser Arbeit jedoch unberücksichtigt blieben.

Nach Abschluss der Eingangsdiagnostik wurde zunächst die HRV gemessen (s.u.) und anschließend mit den neuropsychologischen Testungen fortgefahren. Es wurden dabei insgesamt vier Bereiche der kognitiven Funktionen erfasst. Der Bereich Gedächtnis wurde mithilfe des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Helmstaedter et al., 2001) und des Wechsler Memory Scale – Revised Edition (WMS-R) mit den Untertests der Block- und Zahlenspanne vorwärts (Härting et al., 2000) abgedeckt. Mittels des Ravensburger Wortflüssigkeitstests (RWT; Aschenbrenner et al., 2000) konnten die sprachlichen Fähigkeiten objektiviert werden. Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann & Fimm, 2009) mit den Testbereichen Inkompatibilität und Go-NoGo sowie der Rey Complex Figure Test (CFT; Osterrieth, 1944; Rey, 1941) dienten der Beurteilung der exekutiven Funktionen. Zur Erfassung der Aufmerksamkeit wurden die TAP mit den Testbereichen Alertness und geteilte Aufmerksamkeit (Zimmermann & Fimm, 2009) durchgeführt. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen wurden in der vorliegenden Arbeit im Rahmen der modifizierten Kriterien nach Portet et al. (2006) verwendet, um Probanden mit einem V.a. MCI zu identifizieren (s. Kapitel 2.2.2). Auf die Einzelheiten der unterschiedlichen Tests wird hier nicht näher eingegangen. Die genauen Testbeschreibungen sollten der Literatur entnommen werden. Nach einer Mittagspause erfolgten schließlich die apparativen Messungen von NIRS und VSEP.

Die Teilnahme an der Vogelstudie war freiwillig. Eine finanzielle Entlohnung gab es nicht. Es wurde jedoch für die Verpflegung der Probanden gesorgt und bei entsprechender Anfahrt wurden die Park- oder Taxikosten übernommen.

## **2.2. Studienteilnehmer**

### **2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Arbeit**

Bei 460 von 600 in der vorliegenden Arbeit berücksichtigten Probanden wurden sowohl Messungen der VSEP als auch der HRV durchgeführt. Aufgrund der Untersuchung der VSEP und HRV im Speziellen mussten die Ausschlusskriterien strenger gewählt werden

als bei der Vogel-Studie, um die Anzahl möglicher Störfaktoren insbesondere hinsichtlich der HRV zu minimieren.

Aufgrund einer möglichen Beeinflussung der VSEP wurden Probanden mit einem Verdacht auf eine AD (Polak et al., 2007) im Demenzscreening ausgeschlossen, wenn sie weniger als 24 Punkte im MMST (Folstein et al., 1975; n=3) oder weniger als 9 Punkte im DemTect (Kalbe et al., 2004; n=5) erzielten. Ein Morbus Parkinson, welcher ebenso mit Veränderungen der VSEP assoziiert ist (Polak et al., 2011), wurde von einem Probanden bei der Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien unerwähnt gelassen und bei einem Probanden erst nach dem ersten Untersuchungszeitpunkt neu diagnostiziert, weshalb ein nachträglicher Ausschluss dieser Probanden (n=2) erfolgte.

Um Störeinflüsse auf die Parameter der HRV auf ein geringes Maß zu reduzieren, blieben Probanden mit kardiovaskulären Erkrankungen in der Auswertung unberücksichtigt. Dazu gehörten Probanden mit den anamnestischen Angaben eines Herzschrittmachers (n=9), Vorhofflimmerns oder einer sonstigen Herzrhythmusstörung (n=51), eines Z. n. Myokardinfarkt (n=15), einer Herzhypertrophie oder Herzinsuffizienz (n=7), koronarer Herzkrankheit (n=19) sowie diverser Klappenvitien (n=10; s. Kapitel 1.4.3.). Zudem wurden alle Probanden mit einem insulin- oder medikamentenpflichtigen Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 ausgeschlossen, ungeachtet dessen, ob sie gleichzeitig unter einer autonomen Neuropathie litten (n=51; s. Kapitel 1.4.3.). Zu den weiteren Ausschlusskriterien zählten eine Epilepsie (Goit et al., 2016; n=3), Polyneuropathie (n=5), ein Restless Legs Syndrom (Izzi et al., 2014; n=2) sowie ein Z.n. Hirninfarkt (Xiong et al., 2013; n=19). Auch eine Depression führte zum Ausschluss aus der weiteren Auswertung, wenn eine aktuelle Depression in der Anamnese oder eine Einnahme von Antidepressiva aufgrund von „Stimmungsveränderungen“ angegeben wurde (n=24; s. Kapitel 1.4.3.). Zur Einschätzung der Depressivität wurde zudem der BDI-II (Beck et al., 1996) mit einem Ausschluss-Cut-Off-Wert von mehr als 19 Punkten (mittel- oder schwergradige Depression, n=18) und die Kurzversion des GDS nach Sheikh und Yesavage (1986) herangezogen, wobei mit einem optimierten Ausschluss-Cut-Off-Wert von mehr als 5 Punkten der Verdacht auf eine depressive Störung geäußert wurde (Gauggel & Birkner, 1999; n=22).

Für 135 Probanden traf ein Ausschlusskriterium zu. 58 Probanden erfüllten mehr als ein Ausschlusskriterium (insgesamt n=193), sodass letztendlich N=267 Probanden in die weitere Datenverarbeitung eingeschlossen werden konnten (s. Abb. 3).

Nach aktueller Datenlage können sich ebenso eine latente oder manifeste Hyper-/Hypothyreose und eine essentielle Hypertonie in signifikanter Weise auf die Parameter der HRV auswirken (s. Kap. 1.4.3.). Da sich die Stichprobe aus Versuchspersonen in einem Alter von über 70 Jahren zusammensetzte, betrug der Anteil an Probanden mit Bluthochdruck 59.6 %. Um die Stichprobe nicht übermäßig zu dezimieren und nicht zuletzt ihre Repräsentativität gewährleisten zu können, konnten diese möglichen Einflussfaktoren zwar nicht ausgeschlossen werden, wurden jedoch in der Stichprobe nach der HRV-Datenbearbeitung (s. Kap. 2.4.1.) gesondert auf eine mögliche Beeinflussung auf die HRV untersucht. Dafür erfolgte in der Kontroll- wie auch in der MCI-Gruppe jeweils ein HRV-Vergleich zwischen den Subgruppen Normotonie – Hypertonie sowie Euthyreose – Hypo-/Hyperthyreose. Im Anhang findet sich eine Übersicht für die T-Tests zwischen den jeweiligen Gruppenpaaren, die belegen, dass für die ausgewählten HRV-Parameter keine Beeinflussung durch eine Hypertonie oder durch eine Schilddrüsenfunktionsstörung ersichtlich wurde und diese Faktoren die Ergebnisse nicht verfälschen (s. Anhang A.1.-A.2.).

### ***2.2.2. Gruppeneinteilung: Kontrollen und MCI***

Die eingeschlossenen 267 Probanden wurden für die Auswertung in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe Kontrollen und Gruppe MCI.

Die Zuordnung zu der MCI-Gruppe erfolgte in der Vogel-Studie gemäß der diagnostischen Kriterien nach Portet et al. (2006). Die MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease lieferte mit dem Paper von Portet et al. (2006) einen kritischen Rückblick über die bisherige Vorgehensweise bei der diagnostischen Erfassung des MCI und entwickelte verbesserte Kriterien, um Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Demenz, insbesondere der AD identifizieren zu können. Dabei lehnte sich die Arbeitsgruppe an die Kriterien nach Petersen et al. (1997) an und betonte die Wichtigkeit des Zusammenspiels von klinischer Untersuchung, der neuropsychologischen Testung und der Fremdbeurteilung durch Angehörige oder betreuende Ärzte im Rahmen der MCI-Diagnostik (s. Abb. 2).

**Kriterien zur Identifikation eines „mild cognitive impairment“:**

- 1) Äußerung von subjektiven kognitiven Beschwerden durch den Probanden oder einen Angehörigen
- 2) Angabe einer kognitiven Leistungsminderung im letzten Jahr durch den Probanden und/oder einen Beobachter
- 3) Kognitive Beeinträchtigungen in einem oder mehreren Bereichen der neuropsychologischen Testung
- 4) Keine schwerwiegende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Schwierigkeiten bei der Durchführung komplexer Aufgaben gelten als zulässig.
- 5) Keine Demenz

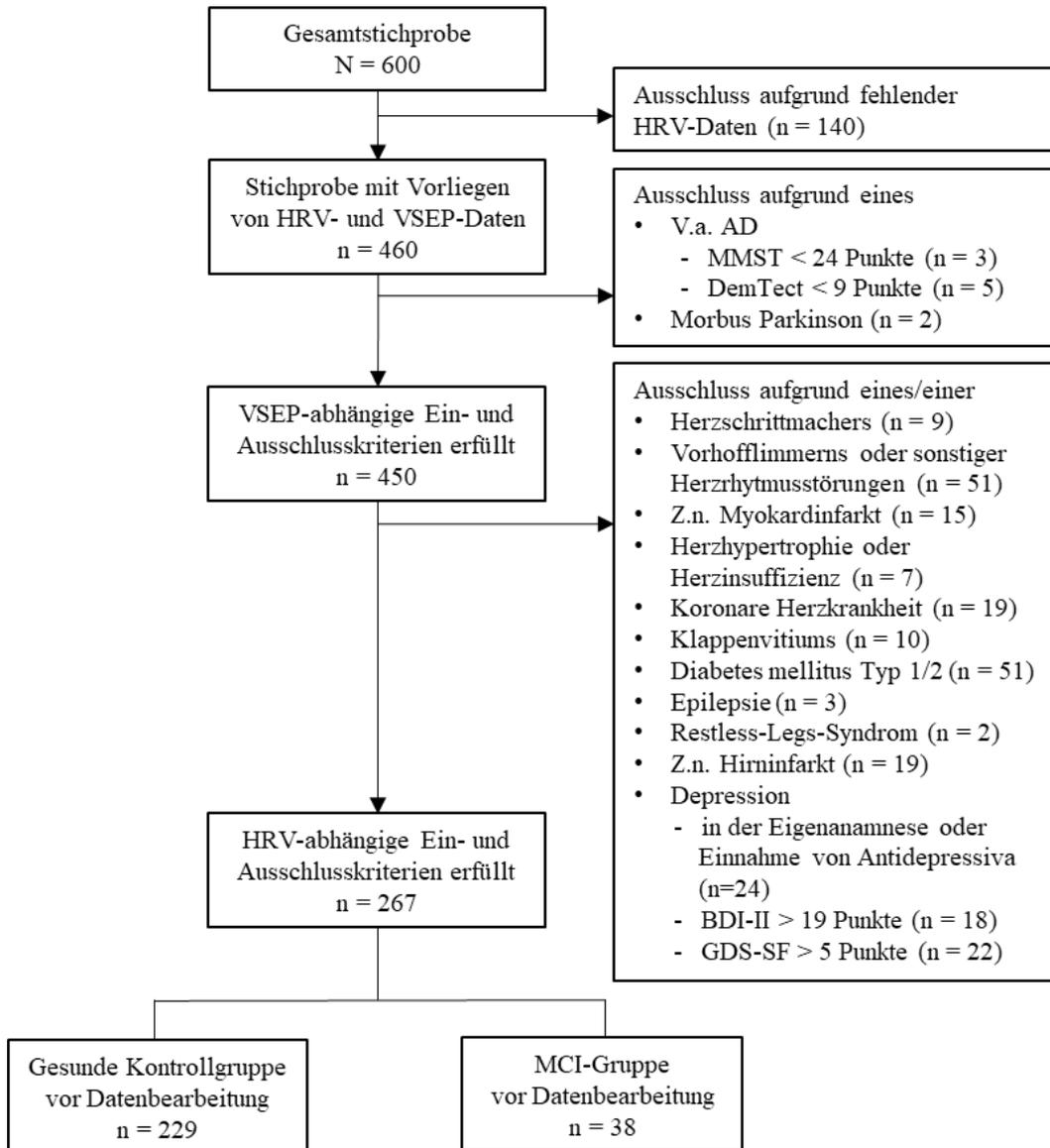
**Abbildung 2:** Kriterien zur Identifikation eines „mild cognitive impairment“ (MCI), entwickelt von der MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer’s Disease (freie Übersetzung nach Portet et al., 2006).

Im Rahmen der Vogelstudie wurden die MCI-Kriterien nach Portet et al. (2006) wie folgt modifiziert:

- (1) Äußerung von subjektiven kognitiven Beschwerden durch den Probanden oder einen Angehörigen. Dieser Punkt traf zu, wenn mindestens eine der folgenden Fragen im Patienten-Anamnese-Fragebogen mit „ja“ beantwortet wurde:
  - a. „Sind Ihnen jemals Gedächtnisstörungen aufgefallen?“
  - b. „Haben Sie häufiger Beschwerden wie das Vergessen von Namen von Bekannten, Vergessen von Telefonnummern, die Sie früher kannten, oder Verlegen von Dingen wie der Brille, des Portemonnaies oder des Schlüssels?“
  - c. „Haben Ihre Angehörigen Sie schon einmal auf Ihre Gedächtnisstörungen angesprochen?“
- (2) Angabe einer kognitiven Leistungsminderung im letzten Jahr durch den Probanden oder einen Beobachter (Angehöriger/Arzt). Dieser Punkt wurde durch die obigen Fragen und im Rahmen einer klinisch-neurologischen Untersuchung erfasst und traf zu, wenn mindestens einer der folgenden Untersuchungsbereiche einen pathologischen Befund zeigte:
  - a. Bewusstseinslage und Orientierung
  - b. Aufmerksamkeit, Auffassung und Konzentration
  - c. Kurz- und Langzeitgedächtnis

- (3) Kognitive Beeinträchtigung in einem oder mehreren Bereichen der neuropsychologischen Testung:
- a. MMST < 27 Punkte
  - b. DemTect < 13 Punkte
  - c. Auffällige Ergebnisse mit einer Standardabweichung von mindestens 1,3 unter der Norm (z-Wert < -1.29; t-Wert < 37.1; Prozentrang < 9.85 %) in einem der folgenden kognitiven Bereiche:
    - i. Gedächtnis (erfasst durch VLMT, WMS-R: Zahlenspanne vorwärts und Blockspanne vorwärts, CFT: unmittelbare und verzögerte Reproduktion)
    - ii. Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit (erfasst durch TAP: Alertness und geteilte Aufmerksamkeit)
    - iii. Exekutivfunktionen (erfasst durch CFT: Abzeichnen und TAP: Go-NoGo und Inkompatibilität)
    - iv. Sprache (erfasst durch RWT)
- (4) Keine schwerwiegende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (Schwierigkeiten bei der Durchführung komplexer Aufgaben galten als zulässig). Zutreffend, wenn sämtliche folgende Punkte erfüllt wurden:
- a. B-ADL < 2.1 Punkte
  - b. Beantwortung folgender Fragen im Patienten-Anamnese-Fragebogen mit „Ja“:
    - i. „Kommen Sie im Alltag zurecht?“
    - ii. „Versorgen Sie sich selber hinsichtlich der Körperpflege?“
- (5) Keine Demenz gemäß den Diagnosekriterien von DSM-IV (APA, 1994) und ICD-10 (WHO, 1992). Zutreffend, wenn jeder der folgenden Punkte erfüllt wurde:
- a. Unauffällige klinische Untersuchung
  - b. MMST > 23 Punkte
  - c. DemTect > 8 Punkte
- (6) Keine mittel- oder schwergradige Depression. Dieser Punkt wurde bereits im Zuge des Ausschlussverfahrens erfüllt (s. Kapitel 2.2.1).

Nur bei Erfüllung aller sechs Kriterien wurde der Proband der Gruppe MCI zugewiesen.



**Abbildung 3:** Ein- und Ausschlusskriterien sowie Einteilung in MCI- und Kontrollgruppe. MCI = mild cognitive impairment; HRV = Herzratenvariabilität; VSEP = somato-sensibel evozierte Potentiale des N. vagus; AD = Alzheimer’s disease; MMST = Mini Mental Status Test; DemTect = Demenz-Detektions-Test; BDI-II = Becks Depression Inventory II; GDS-SF = Geriatric Depression Scale – Short Form.

### 2.2.3. Charakterisierung der Stichprobe

Eingeschlossen wurden insgesamt 267 Probanden, von denen 85.8 % (n=229) der Gruppe der gesunden Kontrollen und 14.2 % (n=38) der Gruppe MCI zugeordnet wurden. Das gesamte Studienkollektiv setzte sich aus 135 (50.6 %) männlichen und 132 (49.4 %) weiblichen Probanden in einem Alter von 71 bis 77 Jahren ( $M = 74.3 \pm 1.4$  Jahre) zusammen. Gemäß dem EHI (Oldfield, 1971) waren 94.8 % (n=253) der Probanden Rechtshänder, 4.5 % (n=12) Linkshänder und 0.7 % (n=2) Beidhänder.

Im Hinblick auf die schulische Bildung im gesamten Kollektiv besuchten 42.7 % (n=114) die Volks- bzw. Hauptschule, 25.8 % (n=69) die Realschule und 10.8 % (n=29) der Studienteilnehmer eine höhere Schule. Davon erlangten 22 (8.2 %) Probanden die Hochschulreife und sieben (2.6 %) das Fachabitur. 54 (20.2 %) Probanden konnten einen akademischen Hochschulabschluss vorweisen. Vergleicht man die Gruppe MCI und Kontrollen, erlangten in der Gruppe MCI nur 15.8 % (n=6) eine Hochschulreife oder einen Hochschulabschluss, wohingegen in der Kontrollgruppe 33.7 % (n=77) der Probanden das Gymnasium oder ein Universitätsstudium abschlossen. Hinsichtlich der Schulbildung zeigte sich deshalb ein marginaler Unterschied zwischen der MCI- und Kontrollgruppe ( $\chi^2 = 4.907$ ,  $p = .086$ ), der jedoch statistisch nicht signifikant war.

Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) in der gesamten Stichprobe betrug  $26.0 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup>, wobei in der Kontrollgruppe 13.5 % (n=31) und in der MCI-Gruppe 21.1 % (n=8) der Probanden mit einem BMI größer gleich 30 kg/m<sup>2</sup> als adipös eingestuft wurden. Bei der Blutdruckmessung im Sitzen konnten in der gesamten Studienpopulation systolische Blutdruckwerte von durchschnittlich  $149 \pm 21$  mmHg sowie diastolische Blutdruckwerte von durchschnittlich  $83 \pm 11$  mmHg gemessen werden. Die beiden Gruppen zeigten dabei vergleichbare, im Mittel leicht hypertone Werte. Anamnestisch konnte bei insgesamt 84 (36.7 %) Probanden eine Dyslipidämie und bei 159 (59.6 %) Probanden eine Hypertonie eruiert werden, wobei in der Kontrollgruppe 61.1 %, in der MCI-Gruppe 50.0 % der Versuchspersonen unter einem Bluthochdruck litten. In der klinischen Untersuchung des Herzens wurde bei insgesamt vier Personen ein systolisches Herzgeräusch festgestellt. Kardiale Erkrankungen, die nicht unter die Ausschlusskriterien gefallen sind, da sie weder mit relevanten Herzrhythmusstörungen, noch mit Klappenvitien oder Kardiomyopathien einhergingen (s. Kapitel 1.4.3.), umfassten in der gesamten Stichprobe: Z.n. Myo- oder Endokarditis (jeweils n=1), Z.n. rheumatischer Herzerkrankung (n=1) und eine unklare Raumforderung am Herzen (n=1). Eine latente bzw. manifeste Hyperthyreose wurde gemäß dem Referenzbereich des analysierenden Labors bei TSH-Werten unter  $0.3 \mu\text{U/ml}$ , eine latente bzw. manifeste Hypothyreose bei TSH-Werten  $> 4 \mu\text{U/ml}$  definiert. In der MCI-Gruppe konnte demzufolge bei 5.3 % (n=2) eine latente bzw. manifeste Schilddrüsenüberfunktion diagnostiziert werden. In der Kontrollgruppe zeigten 6.6 % (n=15) der Probanden pathologische TSH-Werte im Sinne einer Hyperthyreose (n=10, 4.4 %) oder einer Hypothyreose (n=5, 2.2 %).

Bei der Frage nach neurologischen Erkrankungen, gaben in der gesamten Stichprobe zwei Probanden einen Z. n. Guillan-Barré-Syndrom, neun Probanden einen Z. n. Schädel-Hirn-Trauma bzw. sonstiger Kopfverletzung und jeweils ein Proband einen dystonen Schreibrémor, Z. n. Hirnblutung, Z. n. transitorisch ischämischer Attacke und Z. n. Schädelbasisbruch an. Zum Zeitpunkt der Testung befand sich keiner der eingeschlossenen Versuchspersonen in psychiatrischer Behandlung. Drei Probanden wurden jedoch im Jahr vor der Studie entweder wegen psychosomatischen Beschwerden (n=1), Alkoholabhängigkeit (n=1) oder Schlafstörungen (n=1) psychiatrisch bzw. psychotherapeutisch betreut. Bei Erhebung der Suchtanamnese zeigte sich ein Raucheranteil von 5.5 % (n=15) an der gesamten Studienpopulation. Befragte man die Probanden nach ihrem Alkoholkonsum, gaben 6.0 % (n=16) der gesamten Stichprobe an, weniger als ein Glas täglich (ein oder mehrmals wöchentlich bzw. monatlich), 15.0 % (n=40) ein Glas täglich und 12.7 % (n=34) mehr als ein Glas täglich zu trinken. 8.2 % (n=22) der Probanden bejahten zwar einen Alkoholkonsum, konkretisierten die Menge jedoch nicht. Nur 6.0 % (n=16) der gesamten Stichprobe verneinte einen Konsum koffeinhaltiger Getränke (Kaffee, schwarzer Tee, Cola). Die übrigen 253 (94.0 %) Studienteilnehmer tranken im Durchschnitt zwei bis drei Tassen koffeinhaltiger Getränke täglich. Hinsichtlich des Alkoholkonsums, des Konsums koffeinhaltiger Getränke oder des Rauchverhaltens fanden sich bei beiden Gruppen insgesamt vergleichbare Werte.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über alle relevanten Daten der gesamten Stichprobe und beider Probandengruppen sowie über die *p*-Werte der durchgeführten Chi-Quadrat-Tests nach Pearson bei kategorialen Variablen und T-Tests für unabhängige Stichproben bei metrischen Variablen zum Vergleich der MCI- und Kontrollgruppe. Es zeigte sich für keine potentielle Einflussvariable eine signifikante Diskrepanz zwischen den Gruppen (s. Tab.1).

	<b>Gruppe Kontrollen</b> (n=229)	<b>Gruppe MCI</b> (n=38)	<b>Gesamte Stichprobe</b> (N=267)	$\chi^2$ - bzw. <i>t</i> - Wert	df	<i>p</i>
Alter in Jahren ( <i>M, SD</i> )	74.3 ± 1.4	74.6 ± 1.5	74.3 ± 1.4	-1.302	265	.194
Geschlecht						
Männlich	114 (49.8%)	21 (55.3%)	135 (50.6%)	.396	1	.531
Weiblich	115 (50.2%)	17 (44.7%)	132 (49.4%)			

Fortsetzung nächste Seite

Schulische Bildung							
	Volksschule	94 (41.0%)	20 (52.6%)	114 (42.7%)	4.907	2	.086
	Realschule	57 (24.9%)	12 (31.6%)	69 (25.8%)			
	Gymnasium/ Fachabitur	29 (12.7%)	-	29 (10.8%)			
	Universität	48 (21.0%)	6 (15.8%)	54 (20.2%)			
BMI in kg/m <sup>2</sup> ( <i>M, SD</i> )		25.9 ± 3.6	26.5 ± 4.1	26.0 ± 3.7	-.954	264	.321
Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )		31 (13.5%)	8 (21.1%)	39 (14.6%)	1.447	1	.229
Dyslipidämie		84 (36.7 %)	9 (23.7 %)	75 (28.1%)	1.243	1	.265
Blutdruck in mmHg ( <i>M, SD</i> )							
	systolisch	148 ± 21	151 ± 19	149 ± 21	-.752	265	.453
	diastolisch	83 ± 11	84 ± 12	83 ± 11	-.247	265	.805
Hypertonie		140 (61.1%)	19 (50.0%)	159 (59.6%)	1.544	1	.214
Hyper-/Hypothyreose							
	TSH < 0,3 µU/ml	10 (4.4%)	2 (5.3%)	12 (4.5%)	.894	2	.640
	TSH > 4,0 µU/ml	5 (2.2%)	-	5 (1.9%)			
Raucher		12 (5.3%)	3 (7.8%)	15 (5.5%)	.415	1	.520
Alkoholkonsum							
	kein	132 (57.6%)	21 (55.3%)	153 (57.3%)	5.788	3	.122
	< 1 Glas täglich (wö- chentlich)	11 (4.8%)	5 (13.2%)	16 (6.0%)			
	≥ 1 Glas täglich	64 (27.9%)	10 (26.3%)	74 (27.7%)			
	ja, ohne Angabe	21 (9.2%)	1 (2.6%)	22 (8.2%)			
Konsum koffeinhaltiger Getränke							
	kein	14 (6.1%)	2 (5.3%)	16 (6.0%)	2.882	3	.410
	< 1 Tasse täglich (wöchentlich)	5 (2.1%)	2 (5.3%)	7 (2.6%)			
	≥ 1 Tasse täglich	179 (78.2%)	26 (68.4%)	205 (76.8%)			
	ja, ohne Angabe	31 (13.5%)	8 (21.1%)	39 (14.6%)			
Medikamenteneinnahme							
	keine	44 (19.2%)	9 (23.7%)	53 (19.9%)	1.088	1	.297
	nicht relevant	44 (19.2%)	9 (23.7%)	53 (19.9%)			
	relevant	141 (61.6%)	20 (52.6%)	161 (60.3%)			

**Tabelle 1:** Wichtige Charakteristika der gesamten Stichprobe, Kontroll- und MCI-Gruppe samt  $\chi^2$ - bzw. *t*-Werte, df- und *p*-Werte der Chi-Quadrat-Tests nach Pearson für kategoriale Variablen sowie T-Tests für unabhängige Stichproben für metrische Variablen. Signifikanzniveau:  $p \leq .05$ . MCI = mild cognitive impairment; BMI = Body-Mass-Index; TSH = Thyreoida-stimulierendes Hormon.

Bei Erhebung der Medikamentenanamnese gaben insgesamt 80.1 % (n=214) aller eingeschlossener Probanden an, regelmäßig Medikamente einzunehmen. Ein Medikament wurde als relevant definiert, wenn gemäß aktueller Literatur in mehreren Studien konkordante Effekte auf Parameter der HRV belegt werden konnten. Dazu zählen insbesondere

kardioprotektive bzw. antihypertensive Medikamente wie Betablocker (Vaile et al., 1999), ACE-Hemmer, Angiotensin1-Rezeptorblocker, Kalziumantagonisten (Karas et al., 2005), Aldosteronantagonisten (Yee et al., 2001), Digitalis (Vardas et al., 1998),  $\alpha$ 1-Rezeptorblocker (Guzik et al., 2008) und  $\alpha$ 2-Rezeptorantagonisten (Girgis et al., 1998), die in signifikanter Weise in die Funktion des ANS eingreifen können. Daneben wirken sich auch Psychopharmaka wie Antidepressiva (Kemp et al., 2010), Antikonvulsiva (Jiang et al., 2011), Neuroleptika (Wang et al., 2008), Benzodiazepine (Agelink et al., 2002) und Levodopa (Sriranjini et al., 2011) auf unterschiedliche Parameter der HRV aus. Des Weiteren konnten bereits gewisse Effekte von Anticholinergika (Hsiao et al., 2014),  $\beta$ 2-Sympathomimetika (Hanratty et al., 1999), Histamin-H2-Blockern (Nault et al., 2002) und Östrogenen (Rosa Brito-Zurita et al., 2003) auf die HRV verzeichnet werden.

Tabelle 2 listet die Anzahl der Personen mit Einnahme relevanter Medikamente auf. Dementsprechend nahmen 60.3 % (n=161) der gesamten Studienpopulation mindestens ein Medikament mit einer möglichen Beeinflussung der HRV ein. In der MCI-Gruppe war der Prozentsatz hinsichtlich des potenziellen Confounders „relevantes Medikament“ mit 52.6 % (n=20) nicht-signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (n=141, 61.6 %;  $\chi^2 = 1.088, p = .297$ )

Kardioprotektive/ Anti-hypertensive Medikation		Psychopharmaka		Sonstige	
Substanzgruppe	n	Substanzgruppe	n	Substanzgruppe	n
Betablocker	64	Antidepressiva	9	Anticholinergika	10
ACE-Hemmer	61	Antikonvulsiva	4	$\beta$ 2-Sympathomimetika	12
AT1-Blocker	55	Neuroleptika	1	Histamin-H2-Blocker	2
Kalziumantagonisten	32	Benzodiazepine	3	Östrogene	2
Aldosteronantagonisten	3	Levodopa	1		
Digitalis	1				
$\alpha$ 2-Rezeptorantagonisten	4				
$\alpha$ 1-Rezeptorblocker	4				

**Tabelle 2:** Relevante Medikamente mit möglicher Beeinflussung der Herzratenvariabilität in der gesamten Stichprobe (N=267). ACE = Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT1 = Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1.

19.9 % aller Probanden (n=53) nahmen mindestens ein Pharmakon einer Substanzklasse ein, welche aktuellen Studien zufolge keinen Effekt auf den vagalen Tonus ausübt oder bei welcher die allgemeine Datenlage hinsichtlich eines Zusammenhangs mit der HRV sehr spärlich ist. Keinen Effekt auf die HRV scheinen Thiaziddiuretika (Pavithran et al., 2010; n=34), kaliumsparende Diuretika (Farquharson & Struthers, 2002; n=2), Lipidsenker (Kim et al., 2011; n=59), Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer (Siepmann et al., 2007; n=55), Protonenpumpeninhibitoren (Yi et al., 2008; n=28), Urikostatika/-urika (Shehab et al., 2001; n=17), Antihistaminika (H1-Rezeptorantagonisten) (Nault et al., 2002; n=2), Bisphosphonate (Gol et al., 2006; n=4) und Mineralstoffe/Spurenelemente (Frick et al., 1999; n=24) zu haben. Levothyroxin (n=47) beeinflusst zwar die HRV, wurde jedoch zu den nicht relevanten Medikamenten gezählt, weil sich eine im hypothyreoten Stadium verringerte HRV durch eine L-Thyroxin-Substitution bei Erreichen der Euthyreose wieder auf ein gesundes Level normalisiert (Galetta et al., 2008) und die Schilddrüsenfunktion bereits durch den TSH-Wert erfasst wurde (s.o.). Bei folgenden Substanzklassen finden sich in der Literatur hinsichtlich eines Zusammenhangs mit der HRV keine oder nur vereinzelt kleinere Studien, die jedoch in der Auswertung unberücksichtigt blieben: Schleifendiuretika (n=9), Carboanhydrasehemmer (n=7),  $\alpha$ 1-Rezeptorantagonisten zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (n=11), nicht steroidale Antirheumatika (n=13),  $5\alpha$ -Reduktasehemmer (n=4), Vitamine (n=29), Kaliumjodid (n=22), Antibiotika (n=1), Glukokortikoide (n=22), Phytotherapeutika (n=14) und sonstige Medikamente (n=39).

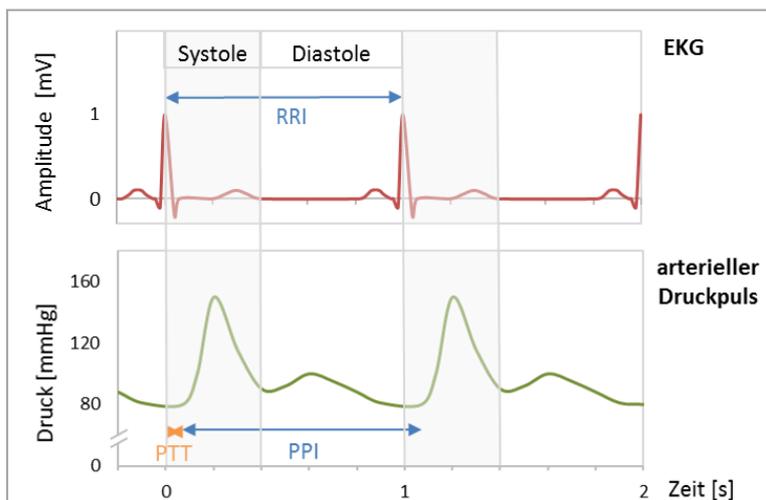
Um in der Stichprobe nach HRV-Datenbearbeitung (n=218; s. Kap. 2.4.) den Einfluss der konfundierenden Variablen „relevantes Medikament“ auf die ausgewählten HRV-Parameter zu überprüfen, wurden sowohl in der MCI- als auch in der Kontrollgruppe T-Tests zwischen den zwei Personengruppen mit relevanter Medikation und ohne bzw. mit nicht relevanter Medikation gerechnet. Dabei fanden sich weder in der Kontroll- noch in der MCI-Gruppe signifikante Unterschiede für die ausgewählten HRV-Parameter zwischen den beiden Medikationsgruppen (s. Anhang A.3.). Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch relevante Medikamente wurde daher unter zusätzlicher Berücksichtigung der gleichmäßigen Medikationsverteilung in der MCI- und Kontrollgruppe (s. Chi-Quadrat-Tests, Tab. 1) ausgeschlossen.

## **2.3. Apparatur und Ablauf der Messungen von HRV und VSEP**

### **2.3.1. Herzratenvariabilität**

Die Messung der HRV erfolgte mithilfe eines Finometer® MIDI (Finapres Medical Systems B.V., Amsterdam, Niederlande). Das Gerät basiert auf der vom tschechischen Physiologen Peñáz (1973) entwickelten Volume-Clamp-Methode, mittels welcher der arterielle Blutdruck mit jedem Herzschlag nicht-invasiv von der Fingerarterie abgeleitet werden kann. Ein in einer aufblasbaren Fingermanschette integrierter Infrarot-Plethysmograph, welcher aus einer Lichtquelle und einem Infrarotlichtsensor besteht, ermittelt durch Detektion der Lichtabsorption des Blutes kontinuierlich den Durchmesser der pulsierenden Arterie (Ist-Wert). Ziel ist es, den sogenannten Leerdurchmesser (Sollwert), d.h. den Durchmesser, an dem der transmurale Druck der Arterie gleich null ist, konstant zu halten. Dieser Zustand wird erreicht, wenn der Manschettendruck und der arterielle Blutdruck identisch sind. Ein Servokontroller-System vergleicht dabei die Soll- und Ist-Werte und steuert durch ein schnelles pneumatisches Ventil den Luftdruck in der Fingermanschette, um die kontinuierliche Angleichung an die arteriellen Blutdruckschwankungen zu gewährleisten. Die Druckveränderungen in der Fingermanschette sind dabei ein indirektes Maß des arteriellen Blutdrucks. Um die Druckpulscurve des Fingers möglichst dem Blutdruck der Brachialarterie anzugleichen, ist in dem Gerät außerdem ein digitaler Rücklauffilter integriert, der die in der Peripherie entstehenden Verzerrungen korrigiert. (Finapres Medical Systems B.V., 2012).

Durch die Software BeatScope® Easy (Finapres Medical Systems B.V., Amsterdam, Niederlande) wurden die Daten digitalisiert. Mithilfe des Finometers® MIDI können neben dem arteriellen Blutdruck auch die Herzfrequenz und die Druckpulsintervalle („inter beat interval“, IBI oder Puls-zu-Puls-Intervall, PPI) erfasst werden. Die PPI sind dabei durch den Abstand zweier konsekutiver Pulsausschläge am Ende der Diastole bzw. zu Beginn der Systole (Druckkurvenminima) definiert und werden mit einer Genauigkeit von 10 ms detektiert (Wesseling, 2002). Während bei der HRV-Analyse auf Basis von EKG-Daten die Intervalle zwischen zwei aufeinanderfolgenden R-Peaks (RR-Intervalle, RRI) herangezogen werden, dienen in der Vogelstudie jene PPI als Grundlage zur Berechnung der HRV-Variablen. Abbildung 4 zeigt veranschaulichend den zeitlichen Zusammenhang zwischen den RRI des EKG und der PPI der Finometer-Druckpulscurve.



**Abbildung 4:** Darstellung des zeitlichen Zusammenhangs zwischen den RR-Intervallen (RRI) im Elektrokardiogramm (EKG) und der Puls-zu-Puls-Intervalle (PPI) der Druckpulskurve. PTT = Pulstransitzeit [Graphik in Anlehnung an Behrends et al. (2010) sowie Schafer and Vagedes (2013)].

Eine typische Druckpulsquelle breitet sich nach Auswurf des Herzschlagvolumens mit der sogenannten Pulswellengeschwindigkeit von der Aorta bis in die Peripherie aus. Zwischen der Repolarisation des Herzens (R-Peak) und dem korrespondierenden systolischen Anstieg des Blutdrucks in den peripheren Gefäßen besteht demzufolge eine zeitliche Verzögerung, die sogenannte Pulstransitzeit (PTT) (s. Abb. 4). Die PTT, welche sich aus der Pulswellengeschwindigkeit errechnet, korreliert dabei negativ mit dem Blutdruck und steigt mit der im Alter zunehmenden Gefäßversteifung (Behrends et al., 2010; Schafer & Vagedes, 2013). In der Theorie ist die Länge der beiden Intervalle (RRI und PPI) durch den Sinusknoten als gemeinsamen Taktgeber annähernd gleich (s. Abb. 4). Trotzdem kann ein Unterschied der beiden Intervalle durch eine ungenaue Messung, Artefakte oder durch die physiologischen Einflussfaktoren der PTT nicht ausgeschlossen werden (Schafer & Vagedes, 2013). Durch die sorgfältige Auswahl der Stichprobe (gleiche Altersgruppe, keine kardialen Erkrankungen, kein Diabetes), durch eine standardisierte Messung und präzise Artefaktdetektion wurden diese Einflussfaktoren jedoch möglichst gering gehalten.

Dass die Ermittlung der HRV auf der Grundlage von Finometerdaten bei Ruhemessungen, wie sie in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurden der EKG-Analyse gleichwertig ist, beweist eine Untersuchung von Carrasco et al. (1998). Beim Vergleich der

Finometer- und EKG-Methode konnte er für die Bedingungen „Rückenlage“, „kontrolliertes Atmen“ und „Erholung nach Aktivität“ keinen signifikanten Unterschied im Zeit- und Frequenzbereich der HRV feststellen. Eine weitere Studie mit einer größeren Stichprobe (n=234) zeigte hinsichtlich der Analyse der HRV-Parameter eine sehr hohe Gesamtreliabilität zwischen den beiden Methoden (EKG und Ohmeda Finapres 2300) und postulierte, dass durch Druckpulsintervalle reliable HRV-Werte abgeleitet werden können (McKinley et al., 2003).

Nach Abschluss der Eingangsdiagnostik wurde täglich zur gleichen Uhrzeit um 10.15 Uhr mit der Messung der HRV begonnen, um zirkadiane Effekte auf die HRV zu minimieren (Yamasaki et al., 1996). Zunächst wurden die Messapparaturen des Finometer® MIDI am Probanden angebracht. Nachdem an dem Handgelenk der nicht dominanten Hand des Probanden eine große Armmanschette befestigt wurde, wickelte man eine kleinere größenadaptierte Fingermanschette (Fingerumfang 45-55 mm: kleine weiße Manschette, Umfang 55-65 mm: mittlere beige Manschette) fest um den Mittelfinger. Die Messung erfolgte in Ruhe in sitzender Position bei spontaner Atmung, wobei die Hand auf Herzhöhe auf einem Tisch zu liegen kam. Um Störungen durch kältebedingte Vasokonstriktion zu vermeiden, wurde die Hand in eine wärmende Decke gelegt. Die Messung wurde für insgesamt 15 Minuten durchgeführt. Der Proband wurde dabei aufgefordert, sich bei entspanntem Muskeltonus (v.a. der gemessenen Hand) ruhig zu verhalten und möglichst nicht zu sprechen. Es wurde auf eine geräuscharme Umgebung geachtet.

### **2.3.2. Somatosensibel-evozierte Potentiale des *N. vagus***

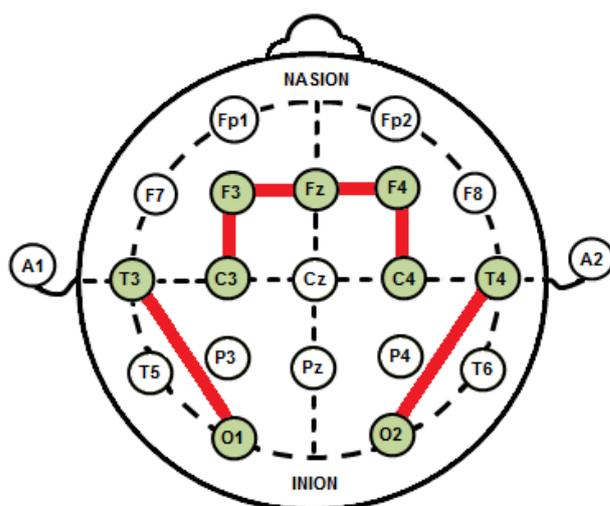
Die Methodik zur Messung der VSEP wurde 2003 als erstes von Fallgatter et al. eingeführt und durch Polak et al. (2009a) bezüglich der Stimulationsparameter optimiert. Wie auch in vielen Studien zuvor beschrieben (Metzger et al., 2012; Polak et al., 2014; Polak et al., 2009b), stützte sich die VSEP-Messung im Rahmen der Vogel-Studie auf diese wohl etablierte Vorgehensweise.

Die Messung erfolgte gegen 14.30 Uhr als letzte Untersuchung des ersten Visits der Vogel-Studie. So wurde auf eine explizite zeitliche Trennung der beiden untersuchten Methoden HRV und VSEP geachtet, um Interaktionen zu vermeiden (Clancy et al., 2014).

Zuerst wurde der Kopf des sitzenden Probanden gemäß des internationalen 10-20 Systems (Jasper, 1958) mithilfe eines Maßbandes ausgemessen (s. Abb. 5). Die Elektrodenpositionen Fz, F3, F4, T3, T4, C3, C4, O1 und O2 wurden mit einem roten Kajalstift markiert. Anschließend wurde die Haut an den markierten Stellen vorsichtig mithilfe eines Holzspatels und Nuprep® Skin Prep Gel (Weaver and Company, Aurora, Colorado, USA) von Talg- und Schuppenauflagerungen befreit. Die Fixation der Oberflächenelektroden (Silber, Durchmesser 10 mm) erfolgte mithilfe von Ten20® Conductive Neurodiagnostic Electrode Paste (Weaver and Company, Aurora, Colorado, USA) und kleingeschnittenen Mullkompressen, die oberhalb und seitlich der Elektroden in die Elektrodenpaste gedrückt wurden, um zusätzlichen Halt zu gewährleisten. Eine angefeuchtete Bandedelektrode, die direkt über den Ohren rund um den Kopf befestigt wurde, fungierte als Erdung. Dabei wurde explizit darauf geachtet, dass die Erdung nicht mit den temporalen Elektroden T3 und T4 in Kontakt kam. Nach der Anbringung der Oberflächenelektroden wurde der Patient in Rückenlage auf einer Liege positioniert, wobei ein Kopfkissen und eine Nackenrolle, die unter beide Knie gelegt wurde, eine möglichst entspannte Position ermöglichten. Die Stimulierung des N. vagus erfolgte mit einer selbstgebauten Stimulationselektrode, welche mit einem doppelseitigen Pflaster an der Wange in Ohrnähe befestigt wurde. Diese setzte sich aus einem Stück Epoxid-Harz (ca. 1 x 1 cm) und zwei herkömmlichen bipolaren Elektrodendrähten zusammen, die mit Kupferklammern an der Eingangsseite fixiert wurden. An der Ausgangsseite befanden sich zwei sehr feine Kupferdrähte mit einer Länge von ca. 10 cm und einem Durchmesser von 0.05 mm, deren Enden mithilfe einer kleinen Menge EC2® Genuine Grass Electrode Cream (Natus Neurology Incorporated - Grass Products, Warwick, USA) an der Innenseite des Tragus am äußersten Rand des Meatus acusticus externus positioniert wurden. Die Entfernung von Anode und Kathode betrug dabei etwa 5 mm, um einen kurzschließenden Kontakt zu vermeiden.

Die Stimulation des N. vagus, die Aufzeichnung der Potentiale und die Datenprozessierung erfolgte mit dem Gerät Medelec™ Synergy EMG and EP Systems (VIASYS Healthcare, United Kingdom and USA) mit einem Bandpass von 0.1 Hz bis 1 kHz und einer Analysezeit von 10 ms. Nachdem der Proband an das Gerät angeschlossen war, wurde der Raum abgedunkelt. Nur bei guter Toleranz der elektrischen Stimulation nach einem kurzen Test wurde mit der eigentlichen Messung begonnen. Der Proband wurde

dabei aufgefordert, sich zu entspannen und nicht zu sprechen. Die Ableitung der evozierten Potentiale erfolgte bei beidseitiger Stimulation bipolar von den Elektrodenpositionen C3-F3, C4-F4, Fz-F4, Fz-F3, bei linksseitiger Stimulation zusätzlich von der Position T3-O1, bei rechtsseitiger Stimulation zusätzlich von der Position T4-O2 mit Impedanzen unter  $2\text{ k}\Omega$  (s. Abb. 5). Als optimale Stimuli erwiesen sich in vorhergehenden Studien elektrische Rechteckimpulse von  $0.1\text{ ms}$  Dauer mit einem Interstimulus-Intervall von  $2\text{ s}$  und einer Stromstärke von  $8.0\text{ mA}$ , welche sich einerseits durch eine gute Akzeptanz in Hinblick auf die Schmerzwahrnehmung, andererseits durch eine ausreichend hohe Qualität der Potentiale auszeichneten (Hagen et al., 2014; Polak et al., 2009a). Zur Ermittlung der endgültigen Potentiale wurde der Mittelwert von 100 artefaktfreien Ereignissen (Artefakt-Kriterium  $\pm 40\text{ }\mu\text{V}$ ) bestimmt. Sobald 100 artefaktfreie Potentiale registriert waren, wurde die Messung am anderen Ohr in identischer Weise wiederholt.

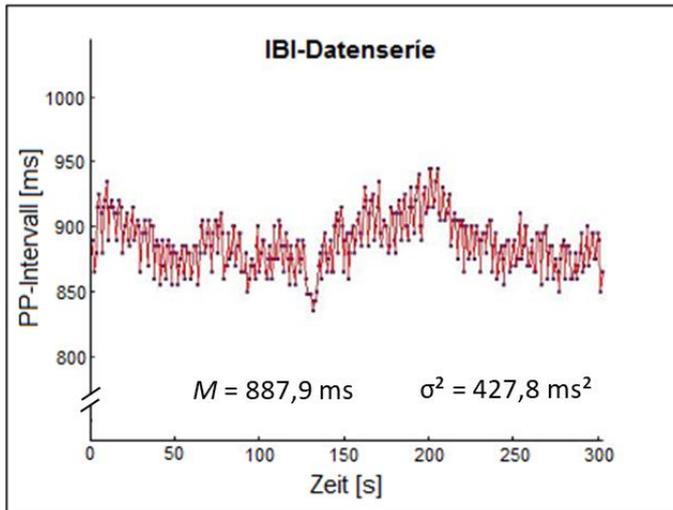


**Abbildung 5:** Das internationale 10-20-System. Die abgeleiteten bipolaren Elektrodenpositionen Fz-F4, C4-F4, C3-F3, T4-O2, T3-O1 sind farblich dargestellt [Graphik in Anlehnung an Jasper (1958)].

## 2.4. Datenbearbeitung und -reduktion

### 2.4.1. Herzratenvariabilität

Die Weiterverarbeitung der IBI-Rohdaten, die mithilfe des Finometer® MIDI registriert wurden, erfolgte durch die Software ARTiiFACT (Kaufmann et al., 2011). Die  $900\text{ s}$  lange IBI-Datenserie wurde auf  $300\text{ s}$  gekürzt, um eine Kurzzeit-Aufnahme von insgesamt  $5\text{ min}$  zu erhalten (s. Abb. 6).



**Abbildung 6:** IBI-Datenserie der Puls-zu-Puls-Intervalle über 5 min. IBI = inter-beat-interval.

Dabei wurde in der Regel das mittlere Intervall zwischen 300 und 600 s für die weitere Analyse verwendet, da in dieser Zeitspanne eine maximale Entspannung der Probanden angenommen wurde. Enthielt dieses Zeitfenster jedoch zu viele Artefakte, konnte das Intervall geringfügig verschoben werden. Eine Kontamination der Daten mit nur wenigen Artefakten, seien es Bewegungsartefakte oder Artefakte aufgrund eines Fehlers der Messapparatur, kann bereits eine enorme Auswirkung auf die weitere Auswertung mit sich bringen (Berntson & Stowell, 1998). Deshalb wurde erstens auf ein möglichst artefaktfreies bzw. -armes Intervall geachtet wurde und zweitens Datenserien mit über 15 Artefakten in der Auswertung nicht berücksichtigt. Die automatische Detektion von Artefakten innerhalb der IBI-Datenserie basierte dabei auf einem Algorithmus von Berntson et al. (1990), der in die Software integriert ist und bisher als unangefochtene Methode zur Artefaktdetektion gilt (Kaufmann et al., 2011). Die implementierten Kriterien zur Artefaktdetektion sind keine absoluten Cut-Off-Werte, sondern leiten sich von der individuellen Verteilung der Differenzen aufeinanderfolgender IBI einer jeden Datenserie und deren geschätzten wahren (nicht durch Artefakte kontaminierten) Standardabweichung ab. Da die Standardabweichung bekanntermaßen sehr durch Extremwerte wie z.B. Artefakte beeinflusst werden kann, wird als Grundlage für diese Kriterien stattdessen die robustere Quartilsabweichung verwendet, die sich aus dem Interquartilsbereich (IQ/2) berechnet und die Artefakt-freie Abweichung vom Mittel besser abschätzen kann. Anhand dieser Quartilsabweichung werden individuelle Grenzwerte für die IBI-Differenzen kal-

kuliert, mit denen es möglich ist, Artefakte mit einer sehr geringen Fehlalarmrate zu identifizieren (Berntson et al., 1990; Kaufmann et al., 2011). Da die Unterscheidung zwischen Artefakt und validem IBI jedoch durch die Detektionskriterien nicht immer hundertprozentig gelingen kann (Kaufmann et al., 2011), erfolgte eine visuelle Sichtung aller Datenserien und bei Bedarf eine manuelle Nachbearbeitung, wie es auch die Task Force (1996) empfiehlt. Durch lineare Interpolation wurden die entstandenen Lücken in der IBI-Serie ersetzt, um die Kontinuität des Datensatzes zu gewährleisten.

Nach sorgfältiger Bereinigung der Daten konnten für insgesamt 218 Probanden der Gesamtstichprobe (MCI: n=27; kognitiv gesunde Kontrollen: n=191) die einzelnen HRV-Variablen mit zeit- sowie frequenzanalytischen Methoden berechnet werden.

#### *Zeitanalytische Methoden*

Folgende HRV-Variablen des Zeitbereichs wurden auf der Grundlage der IBI-Datenserie nach deskriptiven statistischen Verfahren kalkuliert, um die Streubreite der IBI-Intervalle zu beschreiben:

- (1) **SDNN**: Standardabweichung aller IBI-Intervalle gemessen in ms
- (2) **RMSSD**: Quadratwurzel der mittleren Summe der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten IBI-Intervallen gemessen in ms
- (3) **NN50**: Anzahl zweier benachbarter IBI-Intervalle in der gesamten Messperiode, die sich um mehr als 50 ms unterscheiden
- (4) **pNN50**: NN50 dividiert durch die Gesamtzahl aller aufeinanderfolgenden IBI-Intervalle in %

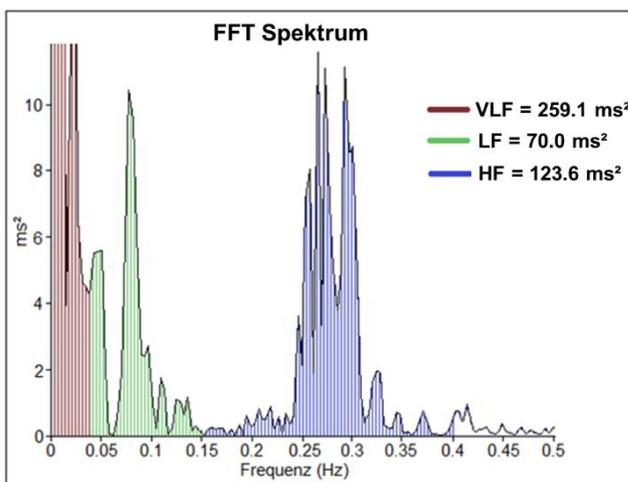
#### *Frequenzanalytische Methoden*

Die Parameter des Frequenzbereichs wurden mithilfe der Spektralanalyse auf der Basis des nicht-parametrischen Algorithmus der Fast-Fourier-Transformation (FFT) mit einem Von-Hann-Fenster mit 256-s Breite und einer Interpolationsrate von 4 Hz (Spline-Interpolation) berechnet (Kaufmann et al., 2011).

Die Spektralanalyse liefert dabei die grundlegende Information darüber, wie sich die Varianz (entspricht der Power) als eine Funktion der Frequenz verteilt (s. Abb. 7).

Die Unterteilung des Spektrums in einzelne Frequenzbänder lehnte sich an die Empfehlungen der Task Force (1996) an:

- (1) **TP**: Gesamtpower, entspricht der Varianz der IBI über dem gesamten temporalen Segment (Bereich  $< 0.4$  Hz) gemessen in  $\text{ms}^2$  [VLF+LF+HF]
- (2) **VLF**: sehr niederfrequente Spektralkomponente (Very Low Frequency Power) in einem Bereich unter 0.04 Hz gemessen in  $\text{ms}^2$
- (3) **LF**: niederfrequente Spektralkomponente (Low Frequency Power) in einem Bereich von 0.04 bis 0.15 Hz gemessen in  $\text{ms}^2$
- (4) **HF**: hochfrequente Spektralkomponente (High Frequency Power) in einem Bereich von 0.15 bis 0.4 Hz gemessen in  $\text{ms}^2$



**Abbildung 7:** Spektralanalyse der IBI-Datenserie nach dem Algorithmus der Fast-Fourier-Transformation (FFT) (Proband identisch zu Abb. 6). Die Frequenzbänder VLF (rot), LF (grün) und HF (blau) sind farblich dargestellt. IBI = inter-beat-interval; VLF = Very Low Frequency Power; LF = Low Frequency Power; HF = High Frequency Power.

Auf der Grundlage der einzelnen Spektralkomponenten wurden des Weiteren folgende Variablen berechnet:

- (1) **LF/HF**: Quotient LF/HF
- (2) **HF norm**: HF in normalisierten Einheiten [n.u.], entspricht dem relativen Anteil der High Frequency Power an der Gesamtpower abzüglich der Very Low Frequency Power  $[\text{HF}/(\text{TP}-\text{VLF}) \times 100]$
- (3) **LF norm**: LF in normalisierten Einheiten [n.u.], entspricht dem relativen Anteil der Low Frequency Power an der Gesamtpower abzüglich der Very Low Frequency Power  $[\text{LF}/(\text{TP}-\text{VLF}) \times 100]$
- (4) **RSA norm**: normalisierte Respiratorische Sinusarrhythmie in %, errechnet sich aus  $100 \times \sqrt{\text{HF}} / \text{mean IBI}$  (Grossman & Taylor, 2007)

### *Auswahl geeigneter Analyseparameter*

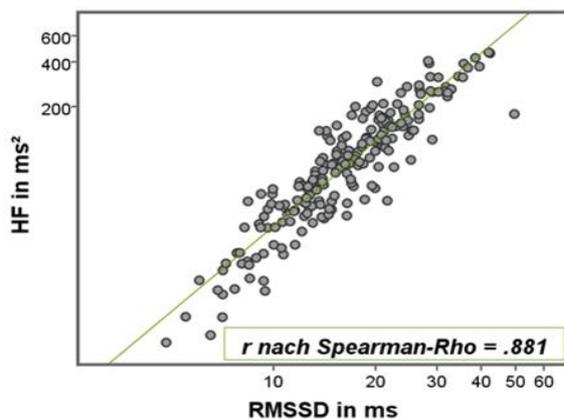
Mit dem Studienziel die parasympathische Aktivität näher zu beleuchten galt es, geeignete HRV-Parameter für die weitere Auswertung auszuwählen. Die Task Force (1996) sprach die Empfehlung aus, Interpretationen der HRV bei Kurzzeitmessungen von 5 min insbesondere auf der Grundlage von frequenzanalytischen Methoden zu stützen, jedoch die Spektralkomponente VLF aufgrund ihrer zweifelhaften Aussagekraft bei der weiteren Analyse zu vernachlässigen.

Es besteht ein breiter Konsens darüber, dass die Spektralkomponente HF überwiegend durch vagale Einflüsse moduliert wird und somit einen geeigneten Indikator der parasympathischen Aktivität darstellt (Malliani et al., 1991; Pagani et al., 1986). Obwohl die HF-Komponente negativ mit der Atemfrequenz und positiv mit dem Atemminutenvolumen korreliert und es somit bei starker Variation des Atemverhaltens zu einer erschwerten Interpretation des vagalen Tonus kommen kann (Grossman & Taylor, 2007), zeigte Houtveen et al. (2002), dass die hochfrequente Spektralkomponente unter Ruhebedingungen die vagale Modulation der Herzfrequenz auch ohne respiratorische Kontrolle valide reflektiert. Somit wurde auf eine getaktete Atmung während der HRV-Messung verzichtet.

Die Spektralkomponente LF wird hingegen zunehmend mit Barorezeptorreflexen assoziiert und setzt sich aus dem Einfluss von parasympathischen und sympathischen Efferenzen auf den Sinusknoten zusammen (Kleiger et al., 2005), wobei aber auch hier der Vagotonus dominanter zu sein scheint (Reyes del Paso et al., 2013). Vor diesem Hintergrund erscheinen frühere Annahmen, dass die LF-Komponente und ihre Normalisierung (LFnorm) oder die Darstellung als LF/HF-Quotient genauere Informationen über die sympathische Funktion und das balancierte Verhalten des ANS liefern kann (Malliani et al., 1991; Pagani et al., 1986), als überholt, da sie jeglicher physiologischer Grundlage entbehren (Billman, 2013). Auch aus mathematischer Sicht haben die drei Parameter HFnorm, LFnorm und LF/HF weder einen zusätzlichen Mehrwert (z.B.  $LFnorm = 1 - HFnorm$ ), noch eine Richtigkeit, da die postulierte reziproke Beziehung zwischen LF und HF (Malliani et al., 1991) eine zu vereinfachte Sichtweise auf viel komplexere nicht immer reziproke vegetative Interaktionen vortäuscht (Heathers, 2014; Reyes del Paso et al., 2013). Diese Tatsachen führten zu dem Ausschluss von LFnorm, HFnorm und LF/HF aus der weiteren Auswertung.

Die RSAnorm ist ein weniger verbreiteter Index, der jedoch wichtige Hinweise auf die parasympathische Aktivität liefern kann. Indem man die RSA beziehungsweise die HF zum Mittelwert der IBI ins Verhältnis setzt, kann der Einfluss des basalen sympathischen Tonus auf die HRV reduziert oder gar eliminiert werden, um so die vagale Aktivität verstärkt darzustellen (Grossman & Taylor, 2007).

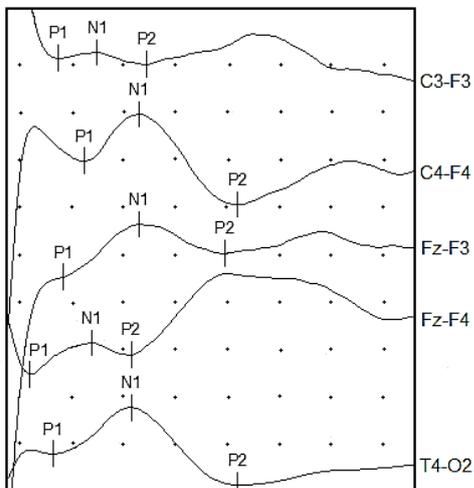
Im Zeitbereich eignen sich bei kurzen Aufzeichnungen zur Abschätzung der parasympathisch gesteuerten Variationen der Herzfrequenz insbesondere die Variablen RMSSD, NN50 und pNN50. Im Vergleich zu NN50 und pNN50 scheint RMSSD jedoch bessere statistische Eigenschaften aufzuweisen (Task Force, 1996), weshalb nur dieser Parameter des Zeitbereichs berücksichtigt wurde. Die eben genannten Parameter sind nicht nur untereinander, sondern sowohl mit der vagal modulierten Spektralkomponente HF als auch der RSAnorm in einem hohen Maße korreliert ( $r_s(216) > .84$ ; detaillierte Korrelationen siehe Anhang B.). Abbildung 8 zeigt den Zusammenhang zwischen den vagal beeinflussten frequenzanalytischen (repräsentiert durch HF) und den zeitanalytischen Parametern (repräsentiert durch RMSSD;  $r_s(216) = .881, p < .001$ ). Somit scheinen diese hoch korrelierten Parameter, die einen gleichgerichteten Effekt anzeigen, valide Indikatoren des parasympathischen Tonus zu sein. Zusammenfassend fiel die Auswahl der zu analysierenden HRV-Parameter auf die Variablen HF, LF, RSAnorm und RMSSD.



**Abbildung 8:** Linearer Zusammenhang zwischen den logarithmisch skalierten Variablen HF [ $\text{ms}^2$ ] und RMSSD [ms]. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho beträgt  $r_s(216) = .881$ . HF = High Frequency Power; RMSSD = Root Mean Square of the Successive Differences.

#### 2.4.2. Somatosensibel-evozierte Potentiale des N. vagus

Ein typisches evoziertes Potential des N. Vagus setzt sich morphologisch aus einem ersten positiven Peak P1, einem negativen Peak N1 und einem zweiten positiven Peak P2 zusammen. Die Amplitude zwischen den Peaks P1 und N1 wird als A1, zwischen den Peaks N1 und P2 als A2 bezeichnet. Die Latenzen der unterschiedlichen VSEP-Komponenten P1, N1, P2 sowie die Peak-zu-Peak Amplituden A1 und A2 wurden durch das Gerät Medelec™ Synergy EMG and EP Systems (VIASYS Healthcare, United Kingdom and USA) für jede Ableitung semiautomatisch markiert und kalkuliert. Abbildung 9 zeigt typische Potentialkurven, wie sie das Gerät registrierte.



**Abbildung 9:** Somato-sensibel evozierte Potentiale des N. vagus der bipolaren Elektrodenpositionen C3-F3, C4-F4, Fz-F3, Fz-F4, T4-O2 bei rechtsseitiger Stimulation. Der Cursor wurde semiautomatisch auf den Peak-Latenzen P1, N1 und P2 positioniert (ohne Einheiten).

Im Zuge der Nachbearbeitung wurden die Peak-Latenzen P1, N1, P2 durch Verschiebung des Cursors manuell korrigiert und nur eindeutig erkennbare Potentiale, die morphologisch alle VSEP Komponenten aufwiesen, für die weitere Auswertung verwendet. Angelehnt an eine MCI-Studie von Metzger et al. (2012) wurde ein Potential nur dann als valide gewertet, wenn folgende Filterkriterien für alle Komponenten der VSEP erfüllt wurden:  $P1 \leq 4 \text{ ms}$ ,  $N1 \leq 6 \text{ ms}$ ,  $P2 \leq 8 \text{ ms}$ , A1 bzw. A2  $0.05\text{-}10 \mu\text{V}$ . Auch Fallgatter et al. (2005) konnte in einer Gruppe älterer Probanden ( $61 \pm 6.2$  Jahre) Latenzen in einem sehr ähnlichen Bereich ( $M + 1 \text{ SD}$ ) an den Elektrodenpositionen C4-F4 und Fz-F4 bei rechtsseitiger Stimulation ableiten. Da bei einem Probanden oft nicht alle Potentiale der jeweiligen Ableitungen die Filterkriterien erfüllen konnten, ergaben sich für jede bipolare

Elektrodenposition unterschiedliche Gruppengrößen. Tabelle 3 liefert eine Übersicht über die Anzahl der Probanden, die sowohl nach Artefaktbereinigung der HRV-Daten als auch nach der Bearbeitung der VSEP-Daten in die statistische Analyse eingeschlossen wurden.

Rechtsseitige Stimulation			Linksseitige Stimulation		
	Kontrollen	MCI		Kontrollen	MCI
C3-F3	97	14	C3-F3	120	17
C4-F4	122	22	C4-F4	102	17
Fz-F3	120	18	Fz-F3	116	14
Fz-F4	87	20	Fz-F4	134	25
T4-O2	124	16	T3-O1	126	16

**Tabelle 3:** Gruppengrößen für die Korrelationsberechnungen bzw. T-Tests. MCI = mild cognitive impairment.

### *Auswahl geeigneter Analyseparameter*

Bisherige signifikante Ergebnisse bei der Evaluierung des Stellenwertes der VSEP im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen basierten zumeist auf Veränderungen in den Peak-Latenzen P1, N1 und P2. Für die Amplituden A1 und A2 wurden bis dato weder bei der Untersuchung eines Alterseffekts auf die VSEP (Fallgatter et al., 2005), noch in einer Alzheimer-Studie (Polak et al., 2007) relevante Resultate gefunden. Dasselbe gilt auch für Metzger et al. (2012), der die VSEP bei MCI Patienten untersuchte. Aufgrund der zweifelhaften Aussagekraft nach aktueller Datenlage wurde auf den Einschluss der Amplituden in die statistische Auswertung verzichtet.

## **2.5. Datenanalyse**

### **2.5.1. Test auf Normalverteilung**

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics Version 23.0. Die Tests auf Normalverteilung basierten auf dem Kolmogorov-Smirnov-Test mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors. Wie Abbildung 8 bereits vermuten lässt, zeigten sich die ausgewählten HRV-Variablen RMSSD, HF, LF und RSA<sub>norm</sub> log-normalverteilt (natürlicher Logarithmus; Kolmogorov-Smirnov-Test, alle  $p \geq .2$ ). Für die Latenzen P1, N1, P2 der VSEP ergaben sich in den jeweiligen Ableitungen unterschiedliche Ergebnisse im Kolmogorov-Smirnov-Test. Im Anhang findet sich ein Überblick über den

Test auf Normalverteilung für die Latenzen in der gesamten Stichprobe (s. Anhang C.). Graphisch visualisiert als Histogramm oder Boxplot, waren die Verteilungen aller VSEP-Daten einer Normalverteilung jedoch sehr ähnlich (Graphiken nicht dargestellt).

### **2.5.2. Korrelationsberechnungen**

Für die Gruppe der gesunden Kontrollen wurde der statistische Zusammenhang zwischen den ausgewählten HRV-Variablen (ln HF, ln LF, ln RSA<sub>norm</sub> und ln RMSSD) und den Peak-Latenzen (P1, N1, P2) der jeweiligen Ableitungen untersucht. Zur vereinfachten Darstellung und für eine höhere Robustheit gegenüber Ausreißern wurde für alle Daten, ob normalverteilt oder nicht, der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho mit zweiseitiger Testung auf Signifikanz ermittelt.

Statistische Signifikanz wurde bei sämtlichen Korrelationen auf einem Niveau von  $\alpha \leq .05$  erreicht. Nur Korrelationskoeffizienten größer oder gleich 0.2 wurden im Kapitel „Ergebnisse“ dargestellt.

### **2.5.3. Quartilgruppenvergleiche mittels univariater Varianzanalyse**

Statistisch signifikante Korrelationspaare mit  $r_s \geq .2$  wurden mithilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) genauer untersucht. Vier Quartilgruppen wurden für die signifikanten Peak-Latenzen gebildet, um den Zusammenhang des Faktors Quartilgruppe mit der Ausprägung des jeweilig korrelierten HRV-Parameters näher zu beschreiben. Quartilgruppe 1 wurde dabei als Gruppe mit den kürzesten und Quartilgruppe 4 als Gruppe mit den längsten Latenzen definiert. Post-hoc-Analysen bei signifikanter ANOVA wurden für die einzelnen Quartilgruppen mithilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur zur Minimierung der Alphafehler-Kumulierung wurde statistische Signifikanz erst bei  $\alpha^* \leq .0083$  erreicht.

### **2.5.4. Vergleich der Gruppe Kontrollen und der Gruppe MCI**

Für den Vergleich der Gruppen Kontrollen und MCI hinsichtlich eines Unterschiedes in der HRV oder den VSEP wurden T-Tests für unabhängige Stichproben gerechnet. Das Signifikanzniveau wurde für alle T-Tests bei  $\alpha \leq .05$  festgesetzt.

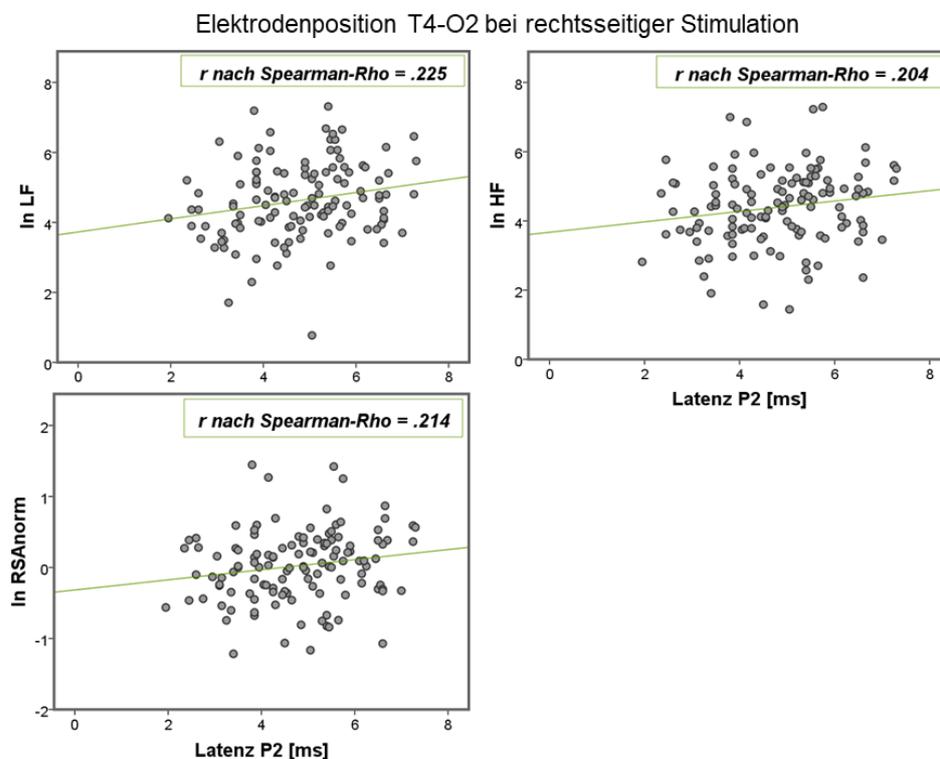
### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Korrelationen zwischen HRV und VSEP in der Kontrollgruppe

Um physiologische Zusammenhänge zwischen der Funktion des ANS, insbesondere des parasympathisch gesteuerten Anteils und den VSEP aufzudecken, wurden in der Gruppe der gesunden Probanden die Latenzen P1, N1 und P2 einer jeden Ableitung in Korrelation zu den ausgewählten HRV-Variablen  $\ln$  RMSSD,  $\ln$  HF,  $\ln$  LF,  $\ln$  RSA<sub>norm</sub> gesetzt. Dabei ergaben sich statistisch signifikante Ergebnisse für die Elektrodenposition T4-O2 bei rechtsseitiger Stimulation sowie für die Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation.

##### 3.1.1. Elektrodenposition T4-O2 bei rechtsseitiger Stimulation des N. vagus

Der temporo-okzipitale Kanal T4-O2 zeigte bei Stimulation des rechten N. Vagus für die Latenz P2 **positive** Korrelationen mit den logarithmierten Spektralkomponenten LF ( $\ln$  LF:  $r_s(122) = .225$ ;  $p = .012$ ) und HF ( $\ln$  HF:  $r_s(122) = .204$ ;  $p = .023$ ) sowie der normalisierten RSA ( $\ln$  RSA<sub>norm</sub>:  $r_s(122) = .214$ ;  $p = .017$ ; s. Abb. 10).

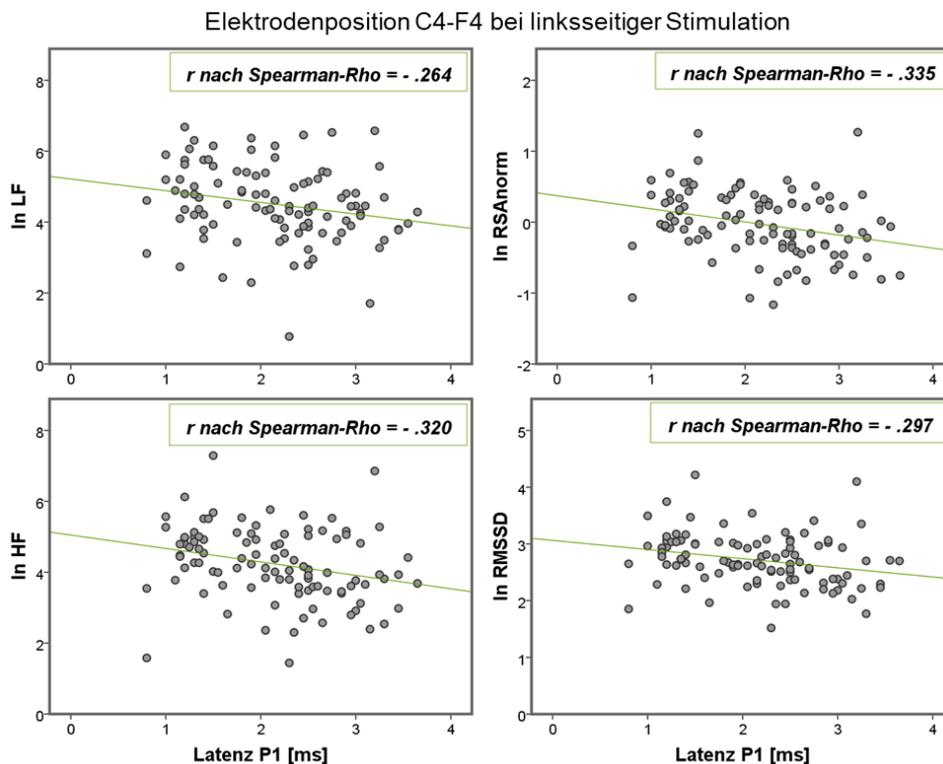


**Abbildung 10:** Positive Korrelationen der Latenz P2 der Ableitung T4-O2 bei rechtsseitiger Vagusstimulation mit den HRV-Variablen  $\ln$  LF,  $\ln$  HF und  $\ln$  RSA<sub>norm</sub> nach Spearman-Rho. Signifikanz wurde für alle Korrelationen auf dem Level  $\alpha \leq .05$  erreicht ( $n = 124$ ). HRV = Herzratenvariabilität; LF = Low Frequency Power; HF = High Frequency Power; RSA<sub>norm</sub> = normalisierte Respiratorische Sinusarrhythmie.

### 3.1.2. Elektrodenposition C4-F4 bei linksseitiger Stimulation des N. vagus

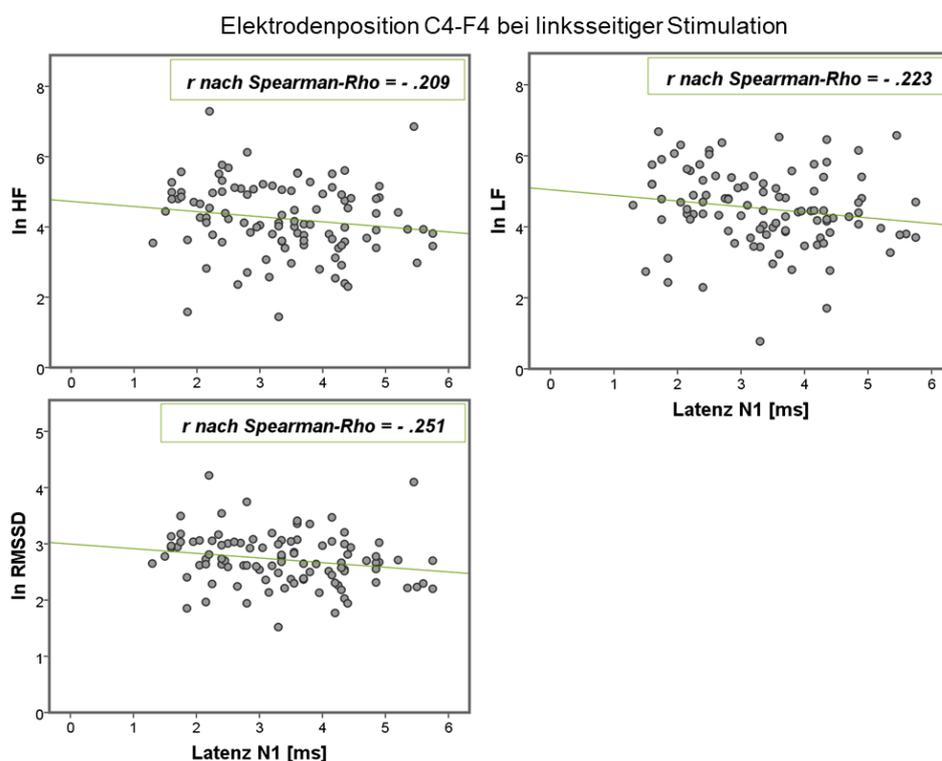
Die größte Bedeutung in Hinsicht auf relevante Ergebnisse erreichte jedoch die fronto-zentrale Elektrodenposition C4-F4 bei Stimulation des linken N. vagus. Im Vergleich zum Kanal T4-O2 ergaben sich für diese Ableitung gegenteilige, jedoch sehr signifikante Resultate für alle drei Potentialkomponenten P1, N1 und P2.

Die Latenz P1 des Kanals C4-F4 zeigte einen **negativen** Zusammenhang mit allen frequenzanalytisch basierten HRV-Variablen nach Spearman-Rho: ln HF ( $r_{s(100)} = - .320$ ;  $p = .001$ ), ln LF ( $r_{s(100)} = - .264$ ;  $p = .007$ ), ln RSAnorm ( $r_{s(100)} = - .335$ ;  $p = .001$ ). Die logarithmierte RSAnorm zeigte dabei von allen HRV-Parametern die stärkste Korrelation mit der P1-Latenz des Kanals C4-F4 bei linksseitiger Stimulation. Konkordant konnte auch für den Zeitbereich, repräsentiert durch ln RMSSD, ein negativer Zusammenhang mit derselben Latenz dargestellt werden ( $r_{s(100)} = - .297$ ;  $p = .002$ ; s. Abb. 11).



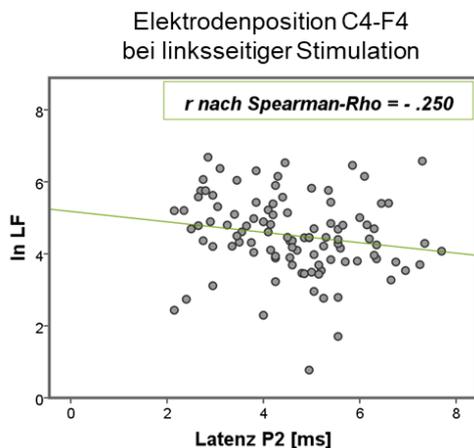
**Abbildung 11:** Negative Korrelationen zwischen der Latenz P1 der Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation des N. vagus und den logarithmierten HRV-Variablen LF, RSAnorm, HF und RMSSD nach Spearman-Rho. Signifikanz wurde für alle Korrelationen auf dem Level  $\alpha \leq .01$  erreicht ( $n = 102$ ). HRV = Herzratenvariabilität; LF = Low Frequency Power; RSAnorm = normalisierte Respiratorische Sinusarrhythmie; HF = High Frequency Power; RMSSD = Root Mean Square of the Successive Differences.

Übereinstimmend mit der P1-Latenz wiesen auch die Latenzen N1 und P2 desselben evozierten Vaguspotentials (Kanal C4-F4, Stimulation links) gleichgerichtete Rangkoeffizienten bei der Korrelation mit einigen der eben genannten HRV-Parameter auf. Für die Latenz N1 präsentierte sich dabei ein negativer Zusammenhang mit  $\ln$  HF ( $r_{s(100)} = - .209$ ,  $p = .035$ ),  $\ln$  LF ( $r_{s(100)} = - .223$ ,  $p = .025$ ) sowie  $\ln$  RMSSD ( $r_{s(100)} = - .251$ ,  $p = .011$ ) (s. Abb. 12).



**Abbildung 12:** Negative Korrelationen zwischen der Latenz N1 der Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation des N. vagus und den logarithmierten HRV-Variablen HF, LF und RMSSD nach Spearman-Rho. Signifikanz wurde für alle Korrelationen auf dem Level  $\alpha \leq .05$  erreicht ( $n = 102$ ). HRV = Herzratenvariabilität; HF = High Frequency Power; LF = Low Frequency Power; RSAnorm = normalisierte Respiratorische Sinusarrhythmie.

Die Latenz P2 konnte nur für die Korrelation mit  $\ln$  LF den festgesetzten Koeffizientenwert von  $r \geq .2$  überschreiten ( $r_{s(100)} = - .250$ ,  $p = .011$ ; s. Abb. 13). Die Korrelation zwischen der P2-Latenz und  $\ln$  RMSSD verpasste mit  $r_{s(100)} = - .197$  ( $p = .047$ ) knapp den vorgegebenen Mindestwert, zeigte jedoch konkordant zu den Korrelationsergebnissen der Latenz P1 und N1 einen gleichgerichteten Trend hinsichtlich eines negativen Zusammenhangs mit der HRV an.



**Abbildung 13:** Negative Korrelation zwischen der Latenz P2 der Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation und der logarithmierten HRV-Variablen LF nach Spearman-Rho. Signifikanz wurde auf dem Level  $\alpha \leq .05$  erreicht ( $n = 102$ ). HRV = Herzratenvariabilität; LF = Low Frequency Power.

### 3.2. Quartilgruppenvergleiche der HRV-korrelierten Latenzen

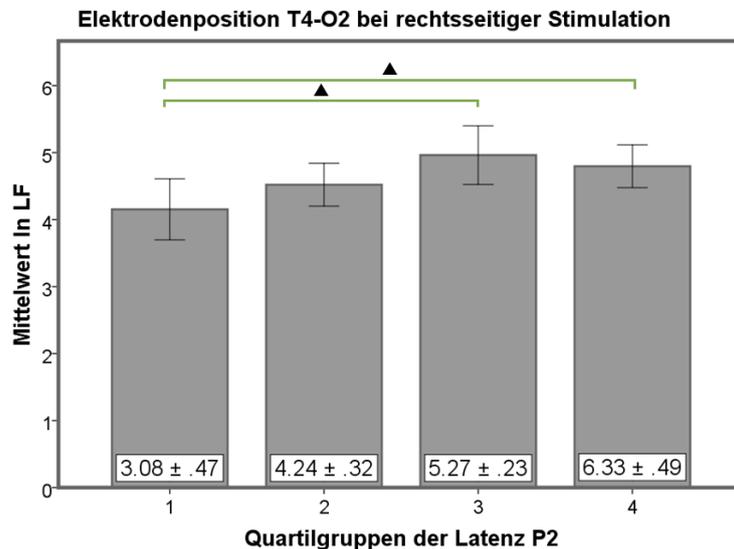
#### 3.2.1. Quartile der Latenz P2 der Ableitung T4-O2 bei rechtsseitiger Stimulation

In den vorhergehenden Berechnungen zeigten sich die Latenz P2 des Kanals T4-O2 und die drei HRV-Parameter  $\ln$  LF,  $\ln$  HF und  $\ln$  RSA<sub>norm</sub> **positiv** korreliert (s. Abb. 10). Nachdem die gesunde Kontrollgruppe ( $N=124$ ) anhand der Quartilwerte der P2-Latenz in vier Gruppen eingeteilt wurde, diente eine einfaktorielle Varianzanalyse der näheren Betrachtung des Zusammenhangs zwischen dem Faktor Quartilgruppe und der Ausprägung der drei korrelierten Variablen.

#### *ln LF*

Bezüglich der logarithmierten niederfrequenten Spektralkomponente LF konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Quartilgruppen errechnet werden ( $F_{(3,120)} = 3.172, p = .027$ ). In den post-hoc T-Tests erreichte jedoch keiner der einzelnen Gruppenvergleiche statistische Signifikanz, nachdem eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt wurde ( $\alpha^* \leq .0083$ ). Es zeigte sich jedoch ein Trend ( $\alpha \leq .05$ ) für den Unterschied zwischen der Gruppe 1 ( $M_1 = 4.15, SD_1 = 1.16$ ) und der Gruppe 3 ( $M_3 = 4.96, SD_3 = 1.24; t_{(56)} = -2.547, p = .014$ ) sowie zwischen den Gruppen 1 und 4 ( $M_4 = 4.80, SD_4 = .89; t_{(55)} = -2.369, p = .021$ ; s. Abb. 14).

Die beiden Probandengruppen mit den längsten P2-Latenzen wiesen demnach eine trendmäßig höhere ln LF als die Probandengruppe 1 mit den kürzesten Latenzen auf.



**Abbildung 14:** Dargestellt sind die Mittelwerte der logarithmierten niederfrequenten Spektralkomponente (ln LF) in den Quartilgruppen der Latenz P2 der Ableitung T4-O2 bei rechtsseitiger Stimulation. Innerhalb der Balken ist für jede Quartilgruppe die durchschnittliche Latenz P2 ( $M \pm SD$ ) in ms angegeben. (▲) markiert einen marginal signifikanten Effekt ( $\alpha \leq .05$ ) zwischen zwei Quartilgruppen. Fehlerbalken:  $\pm 2 SE$ .

### *ln HF und ln RSA<sub>norm</sub>*

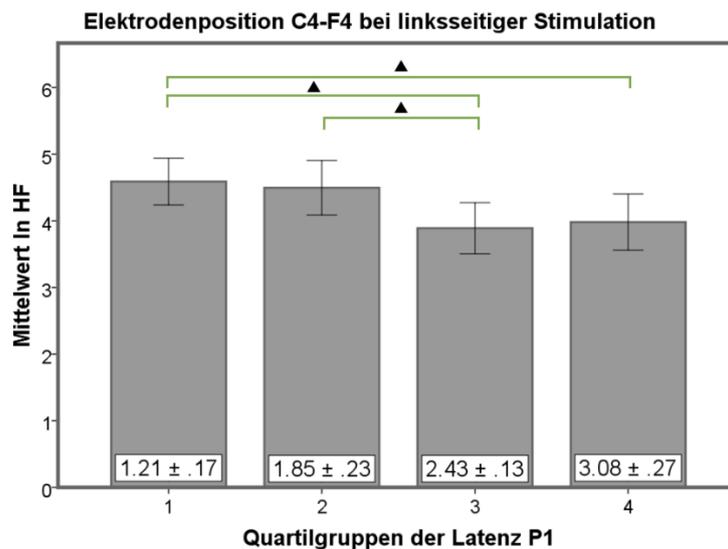
Für die schwächer korrelierten Parameter ln HF und ln RSA<sub>norm</sub> ergab sich bei Berechnung der einfaktoriellen ANOVA kein signifikanter Unterschied zwischen den vier P2-Quartilgruppen (ln HF:  $F_{(3,120)} = 1.200, p = .313$ , ln RSA<sub>norm</sub>:  $F_{(3,120)} = 1.215, p = .307$ ).

### **3.2.2. Quartile der Latenz P1 der Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation**

Vaguspotentiale, die bei linksseitiger Stimulation an der Elektrodenposition C4-F4 abgeleitet wurden, korrelierten im Gegensatz zu T4-O2 negativ mit den Parametern ln HF, ln LF, ln RSA<sub>norm</sub> und ln RMSSD, wobei auch ein allgemein stärkerer Zusammenhang für diesen Kanal nachgewiesen wurde (s. Abb. 11).

### *ln HF*

Eine genauere Untersuchung mithilfe der Varianzanalyse erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen den vier Quartilgruppen der Latenz P1 hinsichtlich der parasympathisch beeinflussten Spektralkomponente ln HF ( $F_{(3,98)} = 3.256, p = .025$ ). Dabei zeigten drei der sechs Gruppenvergleiche in den post-hoc Analysen einen starken Trend ( $\alpha \leq .05$ ) in Richtung Signifikanz. Probanden der Gruppe 1 ( $M_1 = 4.59, SD_1 = .88$ ) hatten sowohl eine trendmäßig höhere ln HF im Vergleich zu Gruppe 3 ( $M_3 = 3.89, SD_3 = .98, t_{(49)} = 2.684, p = .010$ ), als auch im Vergleich zu Gruppe 4 ( $M_4 = 3.98, SD_4 = 1.06, t_{(48)} = 2.209, p = .032$ ). Auch Gruppe 2 ( $M_2 = 4.50, SD_2 = 1.04$ ) und Gruppe 3 unterschieden sich marginal voneinander ( $t_{(50)} = 2.164, p = .035$ ). Probanden, die linksseitig am N. vagus stimuliert wurden und bei denen eine vergleichsweise längere P1-Latenz im Kanal C4-F4 registriert wurde, wiesen demzufolge eine trendmäßig geringere Herzratenvariabilität (ln HF) auf als Probanden mit kürzeren P1-Latenzen (s. Abb. 15).

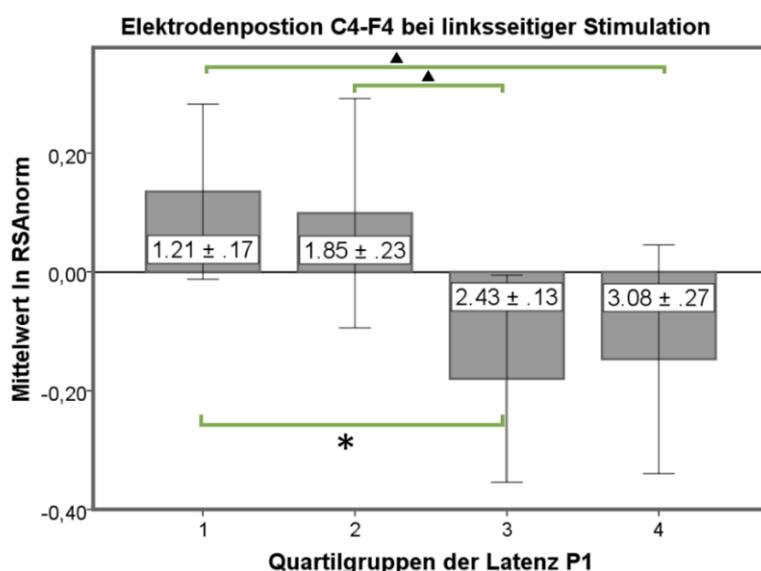


**Abbildung 15:** Dargestellt sind die Mittelwerte der logarithmierten hochfrequenten Spektralkomponente (ln HF) in den Quartilgruppen der Latenz P1 der Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation. Innerhalb der Balken ist für jede Quartilgruppe die durchschnittliche Latenz P1 ( $M \pm SD$ ) in ms angegeben. (▲) markiert einen marginal signifikanten Effekt ( $\alpha \leq .05$ ) zwischen zwei Quartilgruppen. Fehlerbalken:  $\pm 2 SE$ .

### *ln RSAnorm*

Die Resultate aus der ANOVA für die normalisierte Respiratorische Sinusarrhythmie (ln RSAnorm) stützen und verstärken die vorangegangenen Beobachtungen. Zwischen den

P1-Quartilgruppen wurden auch bezüglich dieses HRV-Indexes signifikante Unterschiede sichtbar ( $F_{(3,98)} = 3.354, p = .022$ ). Die post-hoc Gruppenvergleiche zeigten einen nach Bonferroni-Korrektur signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe 1 ( $M_1 = .14, SD_1 = .37$ ) und der Gruppe 3 ( $M_3 = -.18, SD_3 = .44; t_{(49)} = 2.748, p = .008$ ). Des Weiteren unterschieden sich sowohl die Gruppen 1 und 4 ( $M_4 = .14, SD_4 = .37; t_{(48)} = 2.326, p = .024$ ), als auch die Gruppen 2 ( $M_2 = .099, SD_4 = .49$ ) und 3 ( $t_{(50)} = 2.143, p = .037$ ) marginal voneinander. Somit wird für diese Ableitung auch nach Berücksichtigung der Alphafehlerkumulierung evident, dass im Gruppenvergleich längere Latenzen mit einem geringeren normalisierten Index der RSA einhergehen (s. Abb. 16).



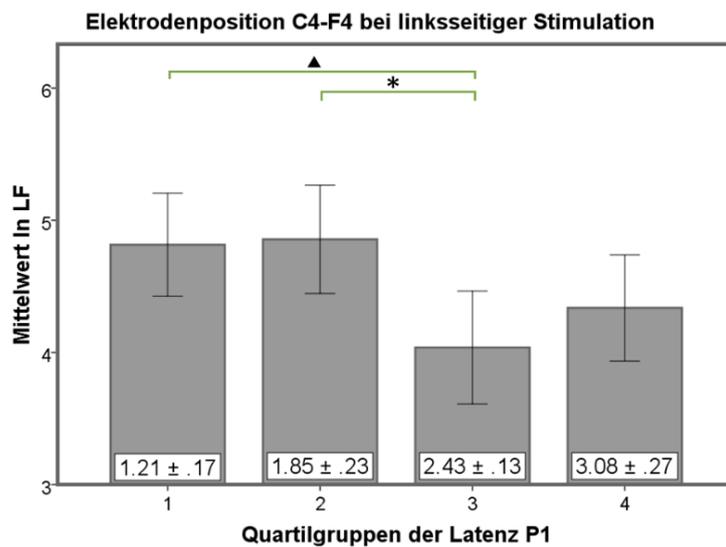
**Abbildung 16:** Dargestellt sind die Mittelwerte der logarithmierten normalisierten Respiratorischen Sinusarrhythmie (ln RSA norm) in den Quartilgruppen der Latenz P1 der Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation. Innerhalb der Balken ist für jede Quartilgruppe die durchschnittliche Latenz P1 ( $M \pm SD$ ) in ms angegeben. (\*) markiert einen nach Bonferroni-Korrektur signifikanten Effekt ( $\alpha^* \leq .0083$ ), (▲) markiert einen marginal signifikanten Effekt ( $\alpha \leq .05$ ) zwischen zwei Quartilgruppen. Fehlerbalken:  $\pm 2 SE$ .

### ln RMSSD

Für ln RMSSD als Vertreter der zeitanalytischen Methoden ergab die ANOVA lediglich einen marginal signifikanten Unterschied zwischen den Quartilgruppen der P1 Latenz ( $F_{(3,98)} = 2.428, p = .070$ ). Auch die post-hoc T-Tests erbrachten nur einen Trend für die Gruppenvergleiche: Gruppe 1 ( $M_1 = 2.86, SD_1 = .39$ ) vs. Gruppe 3 ( $M_3 = 2.60, SD_3 = .41; t_{(49)} = 2.363, p = .022$ ) sowie Gruppe 1 vs. Gruppe 4 ( $M_4 = 2.86, SD_4 = .52, t_{(48)} = 2.056, p = .045$ ; Graphik nicht dargestellt).

### *ln LF*

Die einfaktorielle ANOVA mit dem Faktor P1-Quartilgruppe erwies sich für die niederfrequenten Spektralkomponente ln LF ebenfalls als signifikant ( $F_{(3,98)} = 3.769, p = .013$ ). In den post-hoc Analysen wurde nach Bonferroni-Korrektur ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe 2 ( $M_2 = 4.86, SD_2 = 1.05$ ) und der Gruppe 3 ( $M_3 = 4.04, SD_3 = 1.09$ ;  $t_{(50)} = 2.767, p = .008$ ) evident. Auch Gruppe 1 ( $M_1 = 4.82, SD_1 = .98$ ) zeigte eine tendenziell höhere ln LF als Gruppe 3 ( $t_{(49)} = 2.684, p = .010$ ; s. Abb. 17). Probanden, bei denen im Kanal C4-F4 nach linksseitiger Vagusstimulation kürzere Latenzen registriert wurden (Gruppe 1 und 2), wiesen demnach im Vergleich zu Gruppe 3 eine höher ausgeprägte niederfrequente Spektralkomponente auf.



**Abbildung 17:** Dargestellt sind die Mittelwerte der logarithmierten niederfrequenten Spektralkomponente (ln LF) in den Quartilgruppen der Latenz P1 der Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation. Innerhalb der Balken ist für jede Quartilgruppe die durchschnittliche Latenz P1 ( $M \pm SD$ ) in ms angegeben. (\*) markiert einen nach Bonferroni-Korrektur signifikanten Effekt ( $\alpha^* \leq .0083$ ), (▲) markiert einen marginalen Effekt ( $\alpha \leq .05$ ) zwischen zwei Quartilgruppen. Fehlerbalken:  $\pm 2 SE$ .

### **3.2.3. Quartile der Latenz N1 der Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation**

Übereinstimmend mit der Latenz P1 korrelierte auch die Latenz N1 desselben Potentials negativ, jedoch vergleichsweise schwächer mit den Parametern ln HF, ln LF und ln RMSSD (s. Abb. 12).

#### *ln HF, ln LF, ln RMSSD*

Im Rahmen der Nachtestungen erwies sich die einfaktorielle ANOVA mit dem Faktor N1-Quartilgruppe jedoch für keine der drei HRV-Variablen als signifikant (ln HF:  $F_{(3,98)} = .817, p = .487$ ; ln LF:  $F_{(3,98)} = 1.112, p = .348$ ; ln RMSSD:  $F_{(3,98)} = 1.126, p = .342$ ), weshalb auf weitere post-hoc Analysen verzichtet wurde. Somit kann zwar ein gewisser Zusammenhang zwischen der N1-Latenz und den HRV-Variablen durch eine monotone Funktion beschrieben werden (Korrelation nach Spearman-Rho), eine quantitative Aussage lässt sich hier jedoch nicht machen.

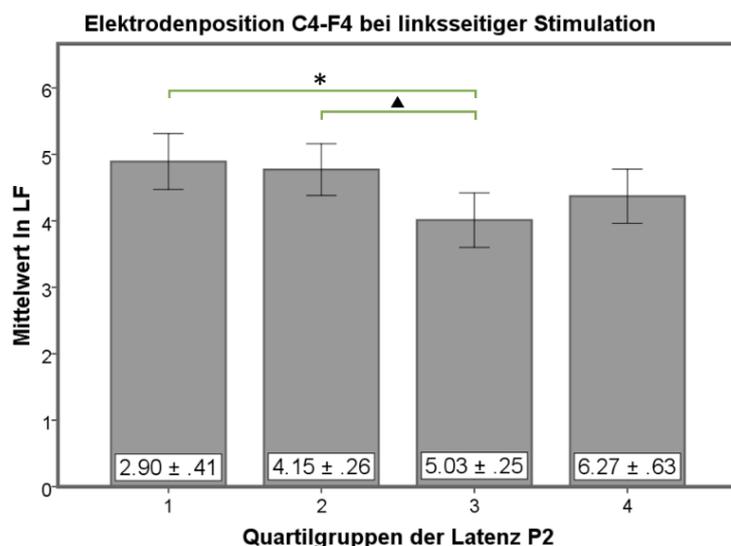
#### **3.2.4. Quartile der Latenz P2 der Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation**

Die logarithmierte niederfrequente Spektralkomponente ln LF korrelierte nicht nur mit P1 und N1, sondern auch mit der Latenz P2 der Elektrodenposition C4-F4 bei linksseitiger Stimulation negativ (s. Abb. 13).

#### *ln LF*

Die einfaktorielle ANOVA ergab bezüglich der logarithmierten niederfrequenten Spektralkomponente ln LF ein signifikantes Resultat für die Quartilgruppen der Latenz P2 ( $F_{(3,98)} = 3.815, p = .012$ ). In den post-hoc T-Tests konnte nach Bonferroni-Korrektur errechnet werden, dass Gruppe 1 ( $M_1 = 4.89, SD_1 = 1.05$ ) eine signifikant höhere ln LF aufwies als Gruppe 3 ( $M_3 = 4.01, SD_3 = 1.03; t_{(48)} = 2.997, p = .004$ ). Gruppe 2 ( $M_2 = 4.77, SD_2 = .98$ ) und Gruppe 3 ( $t_{(48)} = 2.684, p = .010$ ) zeigten einen marginal signifikanten Unterschied mit derselben Tendenz (s. Abb. 18). Dieses Ergebnis geht Hand in Hand mit dem Resultat der Latenz P1.

Die Korrelationskoeffizienten und zugehörigen  $p$ -Werte der signifikanten Korrelationspaare mit  $r_s \geq .2$  sowie alle Ergebnisse der Varianzanalysen wurden übersichtlich in Tabelle 4 zusammengetragen. Im Anhang findet sich eine Übersicht über die mittleren Werte der Latenzen und der korrelierten HRV-Parameter in den einzelnen Quartilgruppen (s. Anhang D. 1-4.).



**Abbildung 18:** Dargestellt sind die Mittelwerte der logarithmierten niederfrequenten Spektralkomponente (ln LF) in den Quartilgruppen der Latenz P2 der Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation. Innerhalb der Balken ist für jede Quartilgruppe die durchschnittliche Latenz P2 ( $M \pm SD$ ) in ms angegeben. (\*) markiert einen nach Bonferroni-Korrektur signifikanten Effekt ( $\alpha^* \leq .0083$ ), (▲) markiert einen marginalen Effekt ( $\alpha \leq .05$ ) zwischen zwei Quartilgruppen. Fehlerbalken:  $\pm 2 SE$ .

Korrelationspaar		Korrelation (Spearman-Rho) $r$	Korrelation $p$ -Wert	ANOVA $F$ -Wert	ANOVA $p$ -Wert	
Latenz	HRV					
<b>T4-O2, Stimulation rechts</b>						
<b>n = 124</b>	<b>P2</b>	ln HF	.204	.023*	$F_{(3,120)}=1.200$	.313
		ln LF	.225	.012*	$F_{(3,120)}=3.172$	.027*
		ln RSAnorm	.214	.017*	$F_{(3,120)}=1.215$	.307
<b>C4-F4, Stimulation links</b>						
<b>n = 102</b>	<b>P1</b>	ln HF	-.320	.001**	$F_{(3,98)}=3.256$	.025*
		ln LF	-.264	.007**	$F_{(3,98)}=3.769$	.013*
		ln RSAnorm	-.335	.001**	$F_{(3,98)}=3.354$	.022*
		ln RMSSD	-.297	.002**	$F_{(3,98)}=2.428$	.070
	<b>N1</b>	ln HF	-.209	.035*	$F_{(3,98)}=0.817$	.487
		ln LF	-.223	.025*	$F_{(3,98)}=1.112$	.348
		ln RMSSD	-.251	.011*	$F_{(3,98)}=1.126$	.342
	<b>P2</b>	ln LF	-.250	.011*	$F_{(3,98)}=3.815$	.012*

**Tabelle 4:** Signifikante Korrelationen zwischen den Latenzen und den HRV-Parametern nach Spearman-Rho sowie die Ergebnisse der Varianzanalysen des Faktors Latenz-Quartilgruppe und der jeweilig korrelierten HRV-Variablen in der Kontrollgruppe. Festgesetzter Cut-Off-Wert  $r_s \geq 0.2$ . (\*) Die Korrelation ist auf dem 0.05 Niveau signifikant (zweiseitig). (\*\*) Die Korrelation ist auf dem 0.01 Niveau signifikant (zweiseitig). HRV = Herzratenvariabilität; ANOVA = analysis of variance; HF = High Frequency Power; LF = Low Frequency Power; RSAnorm = normalisierte Respiratorische Sinusarrhythmie; RMSSD = Root Mean Square of the Successive Differences.

### 3.3. Vergleiche zwischen der MCI- und der Kontroll-Gruppe

#### 3.3.1. Herzratenvariabilität

Nachdem bei insgesamt 27 Probanden ein MCI identifiziert wurde, schien die Fragestellung interessant, ob sich dieses Probandenkollektiv signifikant von der gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich der HRV unterscheidet und sich so vegetative Funktionseinbußen bereits in dem prädementiellen Stadium der AD erkennen lassen. Dazu wurden in die Berechnungen alle HRV-Daten einbezogen, bei denen eine ausreichende IBI-Datenqualität vorlag (N=218, Gruppe Kontrollen: n=191).

Nach Berechnung der T-Tests für unabhängige Stichproben konnte die Alternativhypothese jedoch nicht bestätigt werden. Es ergab sich für keinen der ausgewählten HRV-Parameter eine signifikante Diskrepanz zwischen den zwei Gruppen (s. Tab. 5). Dabei waren alle ausgewählten HRV-Parameter in der MCI-Gruppe nicht-signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

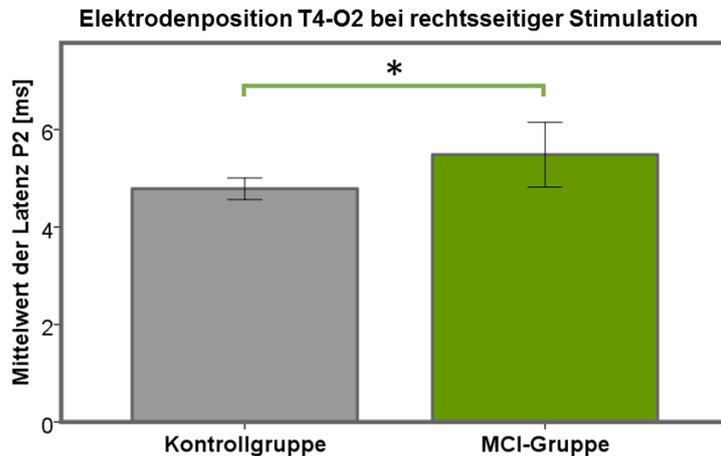
	Gruppe	N	$M \pm SD$	$t_{(216)}$	$p$
<b>ln RMSSD</b>	Kontrollen	191	2.80 ± .47	-1.596	.112
	MCI	27	2.96 ± .59		
<b>ln HF</b>	Kontrollen	191	4.38 ± 1.01	-1.250	.212
	MCI	27	4.65 ± 1.16		
<b>ln LF</b>	Kontrollen	191	4.67 ± 1.11	-.155	.877
	MCI	27	4.70 ± 1.10		
<b>ln RSAnorm</b>	Kontrollen	191	.03 ± .46	-1.046	.297
	MCI	27	.13 ± .46		

**Tabelle 5:** T-Tests für unabhängige Stichproben zwischen der Kontrollgruppe und der MCI-Gruppe zum Vergleich ausgewählter Variablen der Herzratenvariabilität. Das Signifikanzniveau  $\alpha \leq .05$  wurde für keinen Parameter unterschritten. MCI = mild cognitive impairment; RMSSD = Root Mean Square of the Successive Differences; HF = High Frequency Power; LF = Low Frequency Power; RSAnorm = normalisierte Respiratorische Sinusarrhythmie.

#### 3.3.2. Somatosensibel-evozierte Potentiale des N. vagus

Unter den zahlreichen T-Tests zum Vergleich der VSEP-Latenzen einer jeden Ableitung zwischen der Kontroll- und MCI-Gruppe fanden sich signifikante Resultate einzig für die Latenz P2 der Elektrodenposition T4-O2 bei Stimulation des rechten N. vagus. Demnach

konnten im Kanal T4-O2 bei Probanden mit einer milden kognitiven Beeinträchtigung signifikant längere P2-Latenzen ( $M = 5.48$  ms,  $SD = 1.23$  ms) als bei gesunden Kontrollpersonen ( $M = 4.79$  ms,  $SD = 1.33$  ms;  $t_{(138)} = -2.124$ ,  $p = .035$ ) registriert werden (s. Abb. 19).



**Abbildung 19:** Vergleich der mittleren Latenz P2 der Ableitung T4-O2 bei rechtsseitiger Stimulation zwischen der Kontrollgruppe ( $n=124$ ) und der MCI-Gruppe ( $n=16$ ). (\*) markiert einen signifikanten Unterschied auf dem Niveau  $\alpha \leq .05$ . Fehlerbalken:  $\pm 2 SE$ . MCI = mild cognitive impairment.

Für alle anderen Elektrodenpositionen ergaben sich keine signifikanten Latenzunterschiede zwischen gesunden Versuchspersonen und Probanden mit MCI (s. Anhang E.). Es handelte sich hier um eine Subgruppe der Stichprobe, bei der als einzige valide Potentiale am Kanal T4-O2 mit ausreichender Datenqualität abgeleitet werden konnten. Um zu überprüfen, ob die MCI-Patienten dieses selektiven Kollektivs nicht nur längere Latenzen, sondern eventuell auch eine geringere HRV aufwiesen, folgten deshalb auch für diese kleinere Stichprobe HRV-Mittelwertsvergleiche.

Ähnlich zur Gesamtstichprobe konnten jedoch auch hier keine signifikanten Resultate für die ausgesuchten HRV-Parameter verzeichnet werden (Daten nicht dargestellt).

## 4. Diskussion

### 4.1. Überblick über die Ergebnisse

In einer Gruppe kognitiv gesunder, älterer Probanden aus der Region Würzburg wurde der Zusammenhang zweier Methoden überprüft, die beide als indirekte Marker der medullär generierten Aktivität des Parasympathikus gehandelt werden. Dies ist die erste Studie, welche die basale Ruhe-HRV mit den Latenzen der somatosensibel-evozierten Potentiale des N. vagus vergleicht, um mittels der wohl etablierten Methode der HRV zu der weiteren Validierung der neueren Methode der VSEP beizutragen. Die wesentlichen Erkenntnisse der Korrelationsberechnungen und der Varianzanalysen dieser Studie können dabei folgendermaßen zusammengefasst werden:

- (1) Von den zehn untersuchten bipolaren Elektrodenpositionen (bei rechts- und linksseitiger Stimulation) wurden lediglich für die zwei Ableitungen T4-O2 bei rechtsseitiger Stimulation und C4-F4 bei linksseitiger Stimulation des N. vagus signifikante, jedoch gegensinnig gerichtete Korrelationen mit der HRV evident.
- (2) Im Gegensatz dazu zeigte die Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation in all ihren Potentialkomponenten P1, N1, P2 einen negativen, vergleichsweise stärker korrelierten Zusammenhang mit den ausgewählten Variablen der HRV. Die negative Korrelation zwischen der Latenz P1 und den HRV-Variablen ln HF, ln RSAnorm, ln LF sowie zwischen der Latenz P2 und ln LF konnte durch eine signifikante Varianzanalyse gestützt und quantifiziert werden. Bei näherer Betrachtung der signifikanten Varianzanalysen in Einbezug der Variablen ln HF und ln RSAnorm weisen Probanden mit längeren P1-Latenzen einen vergleichsweise ge-
- (3) Die HRV-Variablen ln LF, ln HF und ln RSAnorm korrelierten entgegen der ersten Hypothese positiv mit der Latenz P2 des Kanals T4-O2 bei rechtsseitiger Vagusstimulation. In den post-hoc Tests nach signifikanter ANOVA zeigte sich in den beiden Probandengruppen mit den längsten P2-Latenzen jedoch nur ein Trend in Richtung höherer ln LF im Vergleich zur Probandengruppe mit den kürzesten Latenzen. Die positive Korrelation der vagal modulierten Parameter ln HF und ln RSAnorm mit der P2-Latenz, welche der ersten Hypothese widerspricht, wurde durch die Varianzanalyse nicht gestützt.

ringeren parasympathischen Tonus auf als Versuchspersonen mit kürzeren Latenzen, was als deutliche Bestätigung der ersten Hypothese gewertet wird. Auf der anderen Seite gibt es signifikante Hinweise darauf, dass längere P1- und P2-Latenzen nicht nur mit niedrigeren vagal modulierten HRV-Parametern, sondern auch mit einer reduzierten ln LF einhergehen.

Anders als die erste Hypothese konnte die zweite und dritte Hypothese durch die Vergleiche der HRV- und der VSEP-Variablen zwischen der MCI- und Kontrollgruppe jedoch nur unzureichend untermauert werden:

- (4) Beim Vergleich der ausgewählten HRV-Parameter ließen sich konträr zur zweiten Hypothese keine funktionellen Unterschiede im ANS zwischen Versuchspersonen mit einer milden kognitiven Beeinträchtigung und kognitiv gesunden Kontrollen in der Gesamtstichprobe abstecken.
- (5) Einzig die Latenz P2 der Ableitung T4-O2 bei rechtsseitiger Stimulation zeigte sich bei Probanden mit MCI im Vergleich zu kognitiv gesunden Kontrollen signifikant verlängert und konnte als Beleg der dritten Hypothese gewertet werden. Jedoch wurde auch in dieser Subgruppe von MCI-Patienten mit verlängerten P2-Latenzen im Vergleich zu gesunden Kontrollen keine signifikante Diskrepanz im parasympathischen Tonus in den HRV-Mittelwertvergleichen evident.

Im Folgenden werden die teils gegenteiligen Ergebnisse aus den Korrelationsberechnungen (1-3) sowie die Ergebnisse aus den MCI- und Kontroll-Gruppenvergleichen (4-5) einzeln diskutiert, der Einfluss möglicher anderer Faktoren evaluiert und die Limitationen der eigenen Studie kritisch beleuchtet.

## **4.2. Zusammenhang zwischen HRV und VSEP im kognitiv gesunden Menschen**

### **4.2.1. Vergleich der erhobenen mittleren Werte mit der Literatur**

Vor einer tiefergehenden Interpretation der vorliegenden Ergebnisse ist ein grober Vergleich der erhobenen mittleren Werte mit der Literatur unabdingbar, um die eigene Methodik im Kontext anderer Studien zu validieren und grobe Abweichungen von den bisher publizierten Werten schon vorab feststellen zu können. Nur wenige HRV-Studien, die auf Kurzzeitmessungen in größeren Stichproben beruhen, haben bisher HRV-Normwerte für

ältere Probanden aufgestellt. Tsuji et al. (1996) errechnete auf der Grundlage von 2-h-EKG-Messungen in der Population der Framingham-Heart-Studie HRV-Perzentilwerte für eine Probandengruppe über 70 Jahre ( $n=465$ ) unter Einbeziehung der Herzfrequenz: Unter der Berücksichtigung einer mittleren Herzfrequenz von 70 Schlägen/min können die in der Gesamtstichprobe erhobenen mittleren Werte von RMSSD ungefähr der 25. Perzentile, von HF der 50. Perzentile und von LF der 5. bis 25. Perzentile zugeordnet werden (s. Anhang F.2). Da sich die MCI- und Kontrollgruppe in ihren HRV-Werten nicht signifikant voneinander unterschieden, gilt dies für beide untersuchten Probandengruppen. Einer anderen Populationsstudie von D. P. Liao und Mitarbeitern (1995b) zufolge, der basierend auf 2-min-Messungen Normwerte für die Altersgruppe zwischen 55-64 Jahren ( $n=770$ ) aufstellte, liegen die erhobenen Werte von ln HF zwischen der 75. und der 90. Perzentile und von ln LF zwischen der 50. und 75. Perzentile. Trotz einer deutlichen Variation der Referenzbereiche, die unter anderem auf die unterschiedliche Messdauer (2 min vs. 2 h) und die leicht abweichenden Altersgruppen der beiden Studien zurückzuführen ist, kann festgehalten werden, dass die ermittelten HRV-Mittelwerte in der MCI- wie in der Kontrollgruppe altersentsprechend innerhalb eines großen physiologischen Streubereichs liegen (innerhalb 1.5 *SD* der publizierten Mittelwerte) und keine extreme Abweichung der mittleren HRV-Werte von der Literatur ersichtlich wird.

Auch die Latenzen der abgeleiteten VSEP liegen in einem Bereich (s. Anhang F.1, E.), der mit anderen Studien vergleichbar ist. Metzger et al. (2012), der identische Filterkriterien für die einzelnen Latenzkomponenten P1, N1, P2 verwendete, berichtete von sehr ähnlichen mittleren Latenzen der Ableitungen C4-F4/Fz-F4 in einer Gruppe von gesunden Kontrollen in einem vergleichbaren Alter von  $ca. 70.4 \pm 6.2$  Jahren ( $n=20$ ). Polak et al. (2014) konnte in einer größeren gesunden Kontrollgruppe ( $n=55$ ) ebenso vergleichbare, jedoch minimal kürzere Potentiale an den Elektrodenpositionen C4-F4/Fz-F4 ableiten, was aber aufgrund der Altersabhängigkeit der VSEP-Latenzen auf das jüngere Durchschnittsalter von  $65.8 \pm 6.4$  Jahren in dieser Studie zurückzuführen sein könnte. Diese Vergleichbarkeit der erhobenen Latenzen mit anderen Studien kann als Hinweis für die interindividuelle Reproduzierbarkeit der VSEP-Latenzen in dieser Stichprobe kognitiv gesunder älterer Probanden gewertet werden.

#### ***4.2.2. Die Diskrepanz der Ergebnisse der Elektrodenpositionen T4-O2 und C4-F4***

Signifikante Korrelationen mit den Parametern der HRV konnten nur für die Elektrodenpositionen T4-O2 bei rechtseitiger Stimulation und C4-F4 bei linksseitiger Stimulation bestätigt werden, wobei nur die Ableitung C4-F4 signifikante Ergebnisse in Einklang mit der ersten Hypothese lieferte. Ein Einfluss der Stimulationsseite auf die divergenten Ergebnisse kann aufgrund der nachgewiesenen Gleichheit der VSEP bei Stimulation des rechten und linken N. vagus vorab ausgeschlossen werden (Fallgatter et al., 2003; Polak et al., 2009a). Eine Erklärung für die gegensinnigen Ergebnisse der beiden Elektrodenpositionen könnte jedoch die Tatsache liefern, dass einige Ableitungen eher zur Darstellung der VSEP geeignet zu sein scheinen als andere, wie es die Erfahrung aus früheren VSEP-Studien zeigte. So basieren fast alle signifikanten Erkenntnisse über die VSEP-Latenzen ausschließlich auf den Elektrodenpositionen C4-F4 und Fz-F4 (Fallgatter et al., 2005; Fallgatter et al., 2003; Fallgatter et al., 2006; Hagen et al., 2014; Polak et al., 2007). Obwohl die Kanäle C3-F3 und Fz-F3 beinahe immer mitbestimmt wurden, ließen sich hier oft keine klaren Potentiale ableiten (Fallgatter et al., 2003; Polak et al., 2007). So erscheint es nicht verwunderlich, dass auch in der vorliegenden Studie diese Ableitungen keine zielführenden Ergebnisse zeigten. Die Elektrodenposition T4-O2 wurde in den meisten Studien nicht in die Messungen mit einbezogen. Polak und Kollegen (2009a) untersuchten als Erste auch den Kanal T4-O2 und konnten, anders als auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse zu vermuten wäre, beim Vergleich diverser Registrierungsorte in Einbezug der Elektrodenposition C4-F4 und T4-O2 jedoch keine signifikanten Unterschiede der VSEP-Latenzen ausmachen. Basierend auf theoretischen Überlegungen von Jewett and Williston (1971) werteten sie dies als weiteren Hinweis, dass die VSEP tatsächlich neurogene Fernfeldpotentiale sind, die von tieferen Hirnstrukturen ausgehen und somit die unterschiedliche Entfernung der Messelektroden vom Generationsort keinen Einfluss auf die registrierten Latenzen haben sollte. Erwähnenswert ist jedoch, dass die temporal registrierten Latenzen in seiner Studie zwar nicht signifikant, aber trendmäßig kürzer waren als die fronto-zentral registrierten Latenzen (Polak et al., 2009a) und es somit eventuell doch einen marginalen Unterschied zwischen T4-O2 und den validierten fronto-zentralen Ableitungen (C4-F4, Fz-F4) gibt. Seine Erkenntnisse stützten sich dabei auf einen intraindividuellen Vergleich der Elektrodenpositionen. In der vorliegenden Studie erfolgte die statistische Analyse der Latenzen einer jeden Elektrodenposition jedoch in

nicht-identischen Subgruppen mit unterschiedlicher Stichprobengröße, die sich nur teilweise hinsichtlich der Probanden überlappten (s. Kap. 2.4.2. und Tab. 3). Da somit eine Inhomogenität zwischen diesen einzelnen Subgruppen nicht auszuschließen ist, könnte insbesondere eine unterschiedliche Beeinflussung der HRV in den Subgruppen, die nicht durch Ausschlusskriterien oder standardisierte Messbedingungen berücksichtigt werden konnte (unterschiedliche körperliche Fitness, Atemvariationen, chronischer Nikotin-/Alkohol-/Koffeinkonsum etc.) zu den gegenteiligen Ergebnissen der beiden Elektrodenpositionen beigetragen haben. Es kann somit schwerlich ein intraindividueller Vergleich der Elektrodenpositionen gemacht werden, welcher die diskrepanten Ergebnisse erklären könnte. Im Gegensatz zu T4-O2 scheinen die Latenzen der Elektrodenposition C4-F4 in früheren Studien jedoch besser validiert worden zu sein und zeigten auch einen in allen drei Komponenten (P1, N1, P2) stärker korrelierten Zusammenhang mit allen ausgewählten HRV-Variablen, der zum Großteil durch die Varianzanalysen quantifiziert wurde. Diese Tatsachen sprechen dafür, dass die Ergebnisse der Ableitung C4-F4, welche die erste Hypothese untermauern, im Allgemeinen als reliabler gewertet werden können. Die Diskussion stützt sich daher im Folgenden unter der ständigen Reflektion einer nicht vollkommenen Konkordanz der Resultate auf die Ergebnisse der Ableitung C4-F4.

#### ***4.2.3. LF – ihre Interpretation und ihr Zusammenhang zu den VSEP***

Schon lange gibt es Uneinigkeiten in Hinsicht auf die niederfrequente Spektralanalyse, die längere Zeit von einigen Forschern allein dem sympathischen Tonus (Pagani et al., 1986), von anderen der Aktivität beider Gegenspieler des ANS zugeordnet wurde (Berntson et al., 1997; Pomeranz et al., 1985). Während selbst die Task Force (1996) keine konkrete Empfehlung zur Interpretation der niederfrequenten Spektralkomponente aussprach, verdichten sich in jüngster Zeit die Hinweise, dass die LF-Spektralkomponente nicht sympathisch, sondern durch die Aktivität von Baroreflexen moduliert wird (Goldstein et al., 2011): Die LF-Komponente scheint weder mit anderen validierten biochemischen (Noradrenalin-Konzentration im Sinus coronarius) oder bildgebungsbasierten Markern (myokardiale 6-[(18)F] Fluorodopamin-Radioaktivität) der kardialen sympathischen Aktivität korreliert zu sein (Moak et al., 2007) noch in Tiermodellen in jeglichem Zusammenhang mit einer direkt gemessenen kardialen SNS-Aktivität zu stehen (Watson et al., 2007). Im Gegensatz dazu konnte aber sehr wohl in mehreren Studien bereits ein

positiver Zusammenhang der LF-Komponente mit der Aktivität der Barorezeptoren beobachtet werden (Moak et al., 2007; Rahman et al., 2011). Barorezeptoren sind dabei dehnungssensitive Mechanorezeptoren im Herzen und in den herznahen Gefäßen, die bei Erhöhung des Blutdrucks die vermehrte Dehnung der Gefäße registrieren und diese Information über vagale Afferenzen an den NTS in der Medulla oblongata weiterleiten, welcher zur Blutdrucksenkung eine Inhibition des SNS und eine Aktivierung des PNS veranlasst. Durch umgekehrte Mechanismen wird der Blutdruck bei hypoton registrierten Werten erhöht (Shaffer et al., 2014). Nicht zuletzt da Baroreflexe überwiegend vagal vermittelt sind (Keyl et al., 2001), wird auch die LF-Komponente zunehmend mit der parasympathischen Kontrolle auf das Herz assoziiert (Reyes del Paso et al., 2013). Auf der Basis dieser Erkenntnisse könnte daher eine Beeinträchtigung der beteiligten zentralen parasympathischen Organisationsstrukturen zu Störungen dieser Reflexschleife führen, was sich in einer Reduktion der LF-Spektralkomponente bemerkbar machen würde. Konkordant zu diesen theoretischen Überlegungen erbrachte eine Einzelfall-HRV-Untersuchung einer Patientin mit ausgedehntem Hirnstamminfarkt, der die Region des NTS mit einbezog und zu einer Dysfunktion der Baroreflexe führte, nicht nur eine verringerte HF, sondern auch eine deutlich reduzierte LF-Komponente der HRV (Phillips et al., 2000). Meglic et al. (2001) konnte darüber hinaus feststellen, dass nur Patienten mit medullärem Hirnstamminfarkt, jedoch nicht jene, die einen Hirnstamminfarkt außerhalb der Medulla oblongata erlitten in der hyperakuten und akuten Phase des Apoplex eine signifikant reduzierte HF- sowie LF-Komponente aufwiesen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass konkordant zu den vorhergehenden Studien auch AD-Patienten, bei denen ebenso eine Hirnstambeteiligung besteht (Parvizi et al., 2001; Rub et al., 2001), im Vergleich zu gesunden Kontrollen sowohl eine geringere HF- als auch geringere LF-Komponente der HRV besitzen (Zulli et al., 2005). Unter der Annahme, dass nicht nur die LF-Komponente, sondern auch die VSEP-Latenzen den Zustand der vagalen Hirnstammgebiete widerspiegeln (Polak et al., 2013), scheint eine negative Korrelation der VSEP-Latenzen P1, N1 und P2 des Kanals C4-F4 bei linksseitiger Stimulation mit der logarithmierten Spektralkomponente in LF daher sehr schlüssig, da sie einen gleichgerichteten Zusammenhang mit der zentralen Aktivität des PNS anzeigt. Die Varianzanalysen bestätigten dies in signifikanter Weise für die Latenzen P1 und P2. Diese Ergebnisse liefern somit Hinweise darauf, dass Funktionseinbußen in den zentralen vagalen Strukturen z.B. im

Rahmen der AD möglicherweise nicht nur zu einer Beeinträchtigung der Baroreflexe mit einer konsekutiv verringerten niederfrequenten Spektralkomponente, sondern auch zu verlängerten VSEP-Latenzen führen können und umgekehrt, dass eine intakte parasymphatische Aktivität mit kürzeren VSEP-Latenzen sowie einer höheren LF-Komponente vergesellschaftet ist. Dies kann als weiterer Beleg für einen vagalen Ursprung der VSEP gewertet werden.

#### ***4.2.4. HF, RSA<sub>norm</sub> und VSEP als Marker der medullären Kerne des N. vagus***

Die Literatur ist sich größtenteils darin einig, dass die atemabhängige hochfrequente Spektralkomponente HF ein verlässlicher Indikator der kardialen parasymphatischen Aktivität ist (Berntson et al., 1997). Ein Einbezug der Herzfrequenz in die Interpretation der HF-Komponente ist jedoch unerlässlich, da neben dem Alter die Herzfrequenz per se einer der wichtigsten Determinanten der hochfrequenten Spektralkomponente ist (Tsuji et al., 1996). Bereits eine geringfügige sympathische Aktivierung mit einhergehendem Frequenzanstieg kann so zu einer drastischen Verringerung der HF-Komponente führen (Grossman & Taylor, 2007). Durch eine einfache Normalisierung (= RSA<sub>norm</sub> oder auch „coefficient of component variance“, CCV [s. Kap. 2.4.1.]; Hayano et al., 1990a) scheint die HF-Komponente jedoch resistenter gegen den Einfluss der Herzfrequenz zu sein, lässt sich sensitiver durch eine vagale Blockade (Scheinin et al., 1999) und in einem deutlich geringeren Umfang durch eine Blockade der sympathischen  $\beta$ -Rezeptoren unterdrücken, was sie zu einem robusteren Marker der vagalen Aktivität macht und die basale sympathische Beeinflussung der HRV auf ein Mindestmaß reduziert (Grossman & Taylor, 2007). So erscheint es nur logisch, dass die in hohem Maße parasymphatisch modulierte RSA<sub>norm</sub> die stärkste negative Korrelation mit der im Kanal C4-F4 registrierten P1-Latenz bei Stimulation des linken N. vagus zeigte, gefolgt von der HF-Komponente. Probanden mit längeren P1-Latenzen zeigten eine signifikant geringere ln RSA<sub>norm</sub> (sowie eine trendmäßig geringere HF), was im Kontext betrachtet, auf einen signifikant geringeren vagalen Tonus zurückzuführen ist.

Eine Beeinflussung der vorliegenden Ergebnisse durch relevante Medikamente, eine anamnestisch angegebene Hypertonie oder Schilddrüsenfunktionsstörungen ist dabei eher unwahrscheinlich, da sich sowohl ln HF und ln RSA<sub>norm</sub> als auch ln LF in der Kontrollgruppe zwischen den untersuchten Gruppen mit und ohne potentiellen Einflussfaktor

gleich darstellten (s. Anhang A.1.-3.). Auch das Alter, ein potentieller Einflussfaktor der HRV und VSEP, war in der Kontrollgruppe sehr homogen verteilt ( $74.2 \pm 1.4$ ) und ist daher in der Interpretation zu vernachlässigen. Des Weiteren zeigten in einer Nachberechnung auch die Probanden der vier P1- Quartilgruppen (C4-F4, Stimulation links) eine sehr gleichmäßige Verteilung hinsichtlich potentieller Einflussfaktoren der HRV wie Geschlecht, Adipositas, Nikotin-/Koffein-/Alkoholkonsum, Hypo-/Hyperthyreose, Hypertonie und relevanter Medikamenteneinnahme (s. Anhang G).

Somit scheinen die VSEP-Latenzen bei Stimulation des linken R. auricularis n. vagi - durch andere Faktoren weitgehend unbeeinflusst - in direktem Zusammenhang mit der vom Hirnstamm ausgehenden Aktivität des Parasympathikus und dessen Regulation der Herztätigkeit zu stehen.

Auch in der Literatur finden sich Studien, welche die hier beobachtete Verknüpfung zwischen dem R. auricularis n. vagi und dem Herzen direkt und indirekt bestätigen. So gelang es beispielsweise Clancy et al. (2014) mithilfe der transkutanen VNS des R. auricularis n. vagi die parallel aufgezeichnete HRV in Richtung eines höheren parasympathischen Tonus zu verändern. Auch Weise et al. (2015) untersuchte einzelne Parameter der HRV bei gleichzeitiger elektrischer Stimulation des kutanen Vagusastes in der Tragusregion und konnte in seiner gesunden Kontrollgruppe eine durch tVNS induzierte Reduktion des Parameters ln LF/HF feststellen. Dies legte er, wenn auch sehr kritisch zu betrachten, als eine Verschiebung der sympatho-vagalen Balance in Richtung parasympathischer Prädominanz aus. Elektrische Stimuli in der Tragusregion vermögen in Hunden sogar ein Vorhofflimmern zu unterdrücken, da die transkutane Vagusnervstimulation erwiesenermaßen ab einer bestimmten Reizschwelle die Frequenz im Sinusknoten und die atrio-ventrikuläre Übertragung verlangsamen kann. Die dafür benötigte Stromstärke ist jedoch deutlich höher und das Interstimulusintervall sehr viel kürzer als in der vorliegenden Studie (Yu et al., 2013). Dass diese kutan-kardiale Verknüpfung über die vagalen Hirnstammkerne, v.a. den NTS erfolgen muss, beweist nicht nur eine Tracingstudie der Afferenzen des R. auricularis n. vagi mittels Meerrettich-Peroxidase in der Katze (Nomura & Mizuno, 1984), sondern auch eine fMRT-Studie nach transkutaner VNS im Menschen der Arbeitsgruppe von Frangos (2015). Der anatomische Ursprung bzw. Destinationsort der kardio-vagalen Efferenzen und Afferenzen in den parasympathischen Kernen der Medulla oblongata ist dabei wohl bekannt (Benninghoff & Drenckhahn, 2008).

All diese Studien, die auf eine medullär vermittelte Verbindung zwischen dem R. auricularis n. vagi und den vagalen Efferenzen zum Herzen hindeuten, unterstützen die in der vorliegenden Studie aufgestellte und untermauerte Hypothese.

So konnte nicht nur die hochfrequente Spektralkomponente und die aus ihr abgeleitete RSA<sub>norm</sub>, sondern auch die niederfrequente Spektralkomponente zur weiteren Validierung der VSEP-Latenzen und deren potentiellen Einsatz in der Diagnostik der vagalen Hirnstammfunktion beitragen: Somatosensibel-evozierte Potentiale des N. vagus stellen daher höchstwahrscheinlich keine Muskelartefakte dar, wie es Leutzow et al. (2013) postulierte, sondern scheinen tatsächlich parasympathischen Ursprungs zu sein. Insbesondere in einem Kollektiv älterer Probanden suggerieren verlängerte VSEP-Latenzen in Kombination mit verringerten vagal modulierten HRV-Parametern, dass bereits degenerative Prozesse in den parasympathischen Strukturen im Hirnstamm vorliegen könnten, wie sie auch früh im Rahmen der AD beobachtet werden (Parvizi et al., 2001; Rub et al., 2001). So besteht das in den Korrelationsberechnungen untersuchte Kollektiv zwar aus kognitiv gesunden Probanden; eine vorklinische Phase der AD bei Probanden mit verlängerten VSEP-Latenzen und geringer HRV ist aber nicht auszuschließen, da sich die Patienten in dem Risikoalter für eine AD befinden und zwischen der sechsten und achten Lebensdekade bekanntermaßen ein absoluter Prävalenzanstieg von ungefähr 32% zu erwarten ist (Alzheimer's Association, 2012).

### **4.3. Alterationen der HRV und VSEP im Rahmen des MCI**

#### ***4.3.1. Autonome Dysfunktionen – ein häufiges Ereignis bei MCI-Patienten?***

Dysfunktionen im ANS und damit einhergehende Normabweichungen in autonomen Funktionsprüfungen (Algotsson et al., 1995; Jensen-Dahm et al., 2015) sowie in Funktionstestungen der Baroreflexe (Meel-van den Abeelen et al., 2013; Szili-Torok et al., 2001) sind bei älteren Patienten mit einer manifesten AD keine Rarität. Nicht nur pathologische Untersuchungen post mortem (Braak et al., 2011; Parvizi et al., 2001; Rub et al., 2001), sondern auch neuere Bildgebungsstudien mit Visualisierung des Hirnstammvolumens (Lee et al., 2015) und einzelner Hirnstammkerne (Takahashi et al., 2015) in vivo deuten auf eine frühe Beteiligung des Hirnstamms in der Pathogenese der AD hin, die vermutlich in engem Zusammenhang mit jenen beobachteten autonomen Funktionsstö-

rungen bei AD-Patienten steht. Diverse Studien mit vergleichbaren methodischen Ansätzen untersuchten bereits die Herzratenvariabilität als Marker des ANS bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimerstyp. Während Allen und Mitarbeiter (2005, 2007) keine signifikanten HRV-Unterschiede zwischen Alzheimerpatienten und gesunden Kontrollen abstecken konnten, berichteten andere Autoren über einen signifikant verringerten parasympathischen Tonus (HF) bei AD-Patienten in Abhängigkeit von der Körperposition (de Vilhena Toledo & Junqueira, 2008) sowie über eine positive Korrelation zwischen den parasympathisch beeinflussten HRV-Variablen (RMSSD, pNN50, HF) und der abnehmenden kognitiven Leistung im Verlauf einer milden bis schweren Alzheimerdemenz (Toledo & Junqueira, 2010). Eben dieser Zusammenhang der HRV mit dem Schweregrad des kognitiven Funktionsverlustes lässt auch HRV-Messungen bei Patienten mit einem MCI sinnvoll erscheinen, um deren Stellenwert in der Diagnostik eines präklinischen bzw. prodromalen Stadiums der AD zu evaluieren.

Trotz eines vermuteten Effektes, der sich aus diesen Studien plausibel ableiten lässt, konnte in der vorliegenden Querschnittsanalyse kein signifikanter HRV-Unterschied zwischen MCI-Patienten und gesunden Kontrollen objektiviert werden. Ein Ausbleiben signifikanter Ergebnisse kann weder durch den Einfluss relevanter Medikamente, noch durch Schilddrüsenfunktionsstörungen oder eine anamnestisch eruierbare Hypertonie schlüssig erklärt werden, da sich diese Faktoren in der vorliegenden Stichprobe in keinerlei Weise auf die ausgewählten HRV-Parameter ausgewirkt haben (s. Anhang A.1.-3.). Auch andere potentielle Einflussfaktoren der HRV wie Alter, Geschlecht, Dyslipidämie, Adipositas, Nikotin- und Koffeinkonsum oder der direkt gemessene systolische/diastolische Blutdruck zeigten sich zudem in beiden Gruppen gleichmäßig verteilt, wie es eine Nachberechnung der Chi-Quadrat-Tests und T-Tests für die etwas kleineren Probandengruppen nach HRV-Datenbereinigung (n=218) noch einmal bestätigte (s. Anhang H.). Eine unausgewogene Verteilung zwischen den Gruppen fand sich einzig für den Faktor Alkohol ( $\chi^2 = 8.844$ ,  $p = .031$ ), was nach genauerer Analyse jedoch auf die unterschiedliche Anzahl nicht konkretisierter Ja-Angaben (MCI: 3.7 % vs. Kontrollen: 11.0 %) sowie auf die diskrepanten Angaben eines geringen, wöchentlichen Alkoholkonsums (MCI: 18.5 % vs. Kontrollen: 4.7 %) zurückzuführen war (s. Anhang G.). Ein regelmäßiger, mindestens einmal täglicher Alkoholkonsum (MCI: 22.2 % vs. Kontrollen: 27.7 %) wurde hingegen in vergleichbarer Häufigkeit in beiden Probandengruppen angegeben,

weshalb eine Beeinflussung der HRV durch einen chronischen Alkoholkonsum auch eher unwahrscheinlich ist, denn im Gegensatz zu einem gelegentlich Konsum, werden HRV-Veränderungen vor allem bei einem regelmäßigen, moderaten (1-2 x tägl.) wie auch übermäßigen Alkoholabusus (> 1-2 x tägl.) beobachtet (Karpyak et al., 2014). Spekulative Vermutungen über einen höheren Konsum der Personen, die einen Alkoholkonsum zwar bejaht haben, jedoch keine Menge konkretisierten, sollten an dieser Stelle zwar nicht vorgenommen werden, eine mögliche Beeinflussung der Kontrollgruppe in Richtung niedrigerer HRV (s. Tab. 5) ist aber nicht ganz auszuschließen.

Da in dem vorliegenden Kollektiv älterer, nicht-dementer Probanden, die aus der Stadt Würzburg rekrutiert wurden, die Prävalenz von Patienten mit MCI in Übereinstimmung mit publizierten MCI-Prävalenzen von ca. 16 % (Petersen et al., 2010) nur 12,4 % betrug, könnte der mangelnde Effekt bezüglich der Herzratenvariabilität am ehesten auf eine zu kleine Patientenstichprobe (n=27) und somit zu geringe Teststärke zurückzuführen sein. Zulli et al. (2005), der seine HRV-Analyse in einer minimal größeren MCI-Stichprobe durchführte (n=39), konnte zumindest einen Abfall der HRV mit zunehmendem Grad der kognitiven Beeinträchtigung im Kontinuum Kontrollen - MCI – AD und eine signifikant reduzierte parasympathische Aktivität (HF, RMSSD, LF) bei AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen und MCI-Patienten bestätigen, jedoch konkordant zur vorliegenden Studie ebenfalls keine Diskrepanz zwischen MCI-Patienten und gesunden Kontrollen beobachten.

Diesen Ergebnissen steht ein Studie von Collins et al. (2012) gegenüber, der HRV-Analysen in Kombination mit anderen autonomen Tests in einer drei- bis vierfach größeren Stichprobe von MCI-Patienten (n=97) durchführte. Diese Studie konnte dabei sehr wohl aufzeigen, dass MCI-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen neben abnormen kardiovaskulären Reflextestungen insbesondere eine signifikant reduzierte hochfrequente Spektralkomponente (HF) aufweisen. Auch provokative Manöver des ANS (Stehen, kontrollierte Atmung) vermögen eine im liegenden Ruhezustand gemessene HRV-Gleichheit zwischen MCI-Patienten (n=40) und gesunden Kontrollen zu demaskieren und so signifikante Unterschiede zumindest in den relativen HRV-Parametern (HFnorm, LFnorm und LF/HF) aufzudecken (Nicolini et al., 2014). Möglicherweise konnten in der vorliegenden Studie die bereits publizierten Ergebnisse nicht untermauert werden, da zusätzlich zur

geringen Stichprobengröße provokative Manöver, insbesondere eine getaktete, tiefe Respiration fehlten, die in der Regel den parasympathischen Tonus betont darstellen können (Malliani et al., 1991) und so auch in der Lage sind, subklinische Funktionseinbußen im ANS aufzudecken.

Trotz mangelnder Bestätigung seitens der vorliegenden Studie gibt es in der Zusammenchau der Literatur zunehmend Hinweise darauf, dass auch bei Patienten mit einer milden kognitiven Beeinträchtigung funktionelle Störungen im ANS, insbesondere im parasympathischen Ast nicht ungewöhnlich sind und diese der AD eventuell vorausgehen. Collins et al. (2012) konnte in seiner Studie errechnen, dass ein MCI-Patient ein 5-fach höheres Risiko für eine autonome Dysfunktion als ein kognitiv gesunder Proband besitzt und verwies auf den möglichen zukünftigen Einsatz autonomer Funktionsprüfungen in der frühen Diagnostik der AD. Interessant dabei ist, dass eben jene autonomen Dysfunktionen in der Entwicklung einer orthostatischen Hypotonie involviert sein können (Collins et al., 2012; Lu et al., 2014), die im Kontinuum Kontrollen – MCI – AD mit zunehmender Prävalenz beobachtet wird (Mehrabian et al., 2010) und die bei Persistenz vermutlich aufgrund einer zerebralen Hypoperfusion der frontalen Hirnareale zu einem Fortschreiten des kognitiven Verfalls führen kann (Siennicki-Lantz et al., 1999). So ist nicht nur eine persistierende Hypotonie mit einem allgemein erhöhten Risiko für eine Demenz vom Alzheimerstyp (Verghese et al., 2003) verbunden, sondern auch eine reduzierte vagal modulierte Ausgangs-HRV (HF) mit einem erhöhten Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung assoziiert (D. H. Kim et al., 2006). Es bleibt daher ungeklärt, ob autonome Funktionsstörungen, die unter anderem durch die HRV in MCI-Patienten objektiviert werden können (Collins et al., 2012), eine frühe Folge neuropathologischer Veränderungen im Rahmen der AD sind oder eventuell sogar eine kausale Rolle spielen. Dies verdeutlicht, dass eine vertiefende HRV-Forschung auf diesem Gebiet in prospektiven Längsschnittstudien, mit standardisierten Methoden, ausreichenden Stichprobengrößen sowie in Einbezug anderer Biomarker von Nöten ist, um das Potential der HRV zur ergänzenden Diagnostik der AD, insbesondere ihrer prodromalen Phase zu überprüfen.

Dennoch sind einige Kritikpunkte dieser Methode bereits bei der Erhebung und Auswertung der vorliegenden Daten aufgefallen, die über die mangelnde Signifikanz der Effekte hinausgehen. Denn eine von anderen Faktoren unbeeinflusste HRV ist in einem Kollektiv

älterer Probanden nur unter Abstrichen ihrer Teststärke bzw. Aussagekraft zu erheben, da kardiovaskuläre Komorbiditäten und Polypharmazie, die mit der HRV interferieren (s. Kap. 1.4.3. und 2.2.3.), in dieser Altersgruppe eher die Norm als eine Ausnahme darstellen. Unter rein praktikablen und analytischen Gesichtspunkten ist die HRV daher eher weniger zum diagnostischen Einsatz einer frühen Phase der AD bei betagten, multimorbiden Patienten geeignet. Zahlreiche Einflussfaktoren der HRV lassen ihre diagnostische Spezifität im Rahmen der AD sehr gering erscheinen (s. Kap. 1.4.3.). Insbesondere eine wichtige differentialdiagnostische Abtrennung von einer Parkinsondemenz (PD) und der DLB mittels der HRV ist fraglich, da DLB- und PD-Patienten ebenfalls geringere HRV-Werte aufweisen als gesunde Kontrollen (Allan et al., 2007).

Zudem fehlen klar definierte alters- und geschlechtsadaptierte Referenzbereiche (s. Kap. 4.2.1.), die für eine sensitive Abgrenzung zwischen Krankheit und Norm unverzichtbar sind. Die Definierung von Referenzbereichen für die Kennwerte der HRV ist im Allgemeinen sehr schwierig, da die Studienprotokolle (spontane Atmung, getaktete Atmung, Lagerung, orthostatische Manöver) und Analyseverfahren (z.B. Spektralanalyse auf Basis der FFT oder autoregressiven Methoden) je nach Studie stark variieren, Kurzzeitmessungen nicht immer über fünf Minuten erfolgen und gesunde Probanden im Allgemeinen ein unterschiedliches Level an körperlicher Fitness aufweisen (Nunan et al., 2010). Trotz einer ungeheuer großen wissenschaftlichen Datenlage hat sich die HRV deshalb kaum im klinischen Alltag zur Diagnose ausgewählter Erkrankungen etabliert. Die HRV scheint somit eher als universeller Marker des allgemeinen Krankheitsrisikos und der Gesamtmortalität geeignet zu sein (Shaffer et al., 2014).

Dennoch wäre ein additiver Einsatz der HRV zur Diagnostik früher autonomer Funktionsstörungen bei MCI- bzw. AD-Patienten durchaus sinnvoll, um auch therapeutische Möglichkeiten und ihre Grenzen besser abstecken zu können. Dies betrifft in erster Linie den Einsatz von Acetylcholinesterase-Inhibitoren wie Donepezil, welche zwar zur Behandlung einer AD zugelassen sind, jedoch autonome Dysfunktionen bei MCI-/AD-Patienten aggravieren können (Birkhofer et al., 2005; McLaren et al., 2003). Eine HRV-gestützte Selektierung von Patienten mit starken Funktionsstörungen im ANS könnte so zur Therapieoptimierung in dieser Patientengruppe beitragen. Insbesondere in der Kombination mit anderen diagnostischen Verfahren, wie zum Beispiel bereits etablierten Biomarkern oder eventuell auch somatosensibel-evozierten Potentialen des N. vagus könnte die

Herzratenvariabilität als nicht-invasives, schnell zugängliches und kostengünstiges Werkzeug eingesetzt werden, welches jene anderen Facetten dieser Erkrankung zu beleuchten vermag.

#### **4.3.2. VSEP und ihr Stellenwert in der Frühdiagnostik der AD**

Der mögliche diagnostische (Metzger et al., 2012; Polak et al., 2007) wie auch differentialdiagnostische Einsatz (Polak et al., 2014; Polak et al., 2009b) der VSEP im Rahmen der AD wurde bereits in einigen Studien untersucht und zunehmend validiert. Insbesondere eine Verlängerung der Latenzen der VSEP, nicht jedoch ihrer Amplituden scheint mit pathologischen Prozessen im Hirnstamm assoziiert zu sein (Polak et al., 2007; Polak et al., 2011; Polak et al., 2013). Metzger et al. (2012) untersuchte als Erster somatosensibel-evozierte Potentiale nach Stimulation des N. vagus bei Patienten mit einer milden kognitiven Beeinträchtigung sowie einer manifesten AD und konnte eine lineare Verlängerung der VSEP-Latenzen, insbesondere für N1 und P2 der Ableitungen C4-F4/Fz-F4 bei rechtsseitiger Stimulation, mit zunehmender kognitiver Beeinträchtigung (Kontrollen < MCI < AD) feststellen, die sich jedoch nur für den Vergleich Kontrollen - AD sowie MCI - AD in den post-hoc Tests als signifikant erwiesen. Eine signifikante Abgrenzung zwischen Probanden mit einem MCI (n=7) und gesunden Kontrollen (n=23) war anhand der VSEP-Latenzen jedoch nicht möglich. Die Elektrodenposition T4-O2 ließ er in seiner Studie unberücksichtigt, wodurch ein Vergleich mit der vorliegenden Studie erschwert wird.

Die in der vorliegenden Studie durchgeführten VSEP-Messungen erfolgten in einem etwas größeren Probandenkollektiv und konnten als Erste einen signifikanten Effekt für den Kanal T4-O2 bei rechtsseitiger Stimulation aufdecken. Demnach zeigten MCI-Patienten (n=16) im Vergleich zu kognitiv gesunden Kontrollen signifikant längere P2-Latenzen im Kanal T4-O2 bei Stimulation des rechten N. vagus. Abweichende Ergebnisse in den anderen Ableitungen (s. Anhang F.) könnten, wie bereits erwähnt, eventuell auf die Inhomogenität in den nicht-identischen Subgruppen einer jeden untersuchten Elektrodenposition zurückzuführen sein. Unter der Annahme, dass in der intraindividuellen Gegenüberstellung aller Elektrodenpositionen eine Latenzgleichheit besteht (Polak et al., 2009a), sind Vergleiche mit anderen Studien, deren signifikante Ergebnisse auf anderen Ableitungen beruhen, jedoch durchaus vertretbar.

So untersuchte Hagen et al. (2015) VSEP-Latenzen in einer Gruppe älterer besorgter Probanden, die unter subjektiven Gedächtnisstörungen („subjective memory impairment“, SMI) litten, und in einer Patientengruppe, die sich über ihre subjektiven Merkfähigkeitsstörungen keine Sorgen machte bzw. keine SMI angab. Dabei zeigte die besorgte SMI-Gruppe im Vergleich zur nicht-besorgten SMI-Gruppe eine signifikante P2-Latenzverlängerung im Kanal Fz-F4 bei rechtsseitiger Stimulation. Subjektive Gedächtnisstörungen werden oft durch eine einzige Screeningfrage erhoben: „Haben Sie das Gefühl, dass Ihr Gedächtnis schlechter geworden ist?“ und können mit den Antworten: (1) „Nein“, (2) „Ja, aber es beunruhigt mich nicht“ und (3) „Ja, es macht mir Sorgen“ abgegrenzt werden (Hagen et al., 2015). Dabei gelten SMI als sehr früher, teilweise zwei Dekaden vorausgehender Risikofaktor für eine kognitive Beeinträchtigung (Kaup et al., 2015), erhöhen im Speziellen bei Angabe einer Besorgtheit (Antwort 3) das Risiko einer späteren Konversion in eine AD (Jessen et al., 2010) und werden daher zunehmend als eine Vorstufe des MCI im Sinne einer präklinischen Phase der AD angesehen (Reisberg et al., 2008). Signifikante Volumenreduktionen im Hippocampus, in der Amygdala und im enthorinalen Kortex bei SMI-Patienten unterstreichen das Potential der SMI-Diagnose als frühen Biomarker der AD (Striepens et al., 2010). Dieser ätiologische Zusammenhang zwischen SMI und MCI bekräftigt die Konkordanz der Ergebnisse der vorliegenden Studie und der Untersuchungen von Hagen et al. (2015), die sich zwar in den Elektrodenpositionen unterscheiden, aber übereinstimmend mit den Resultaten von Metzger et al. (2012) insbesondere auf Veränderungen in der P2-Latenz beruhen. Auch Polak und Kollegen (2007) konnten die deutlichsten Unterschiede zwischen der AD- und Kontrollgruppe in der P2-Latenz (C4-F4/Fz-F4, Stimulation rechts) verzeichnen. Die P2-Latenz (C4-F4) besitzt darüber hinaus einer Studie von Fallgatter et al. (2005) zufolge unter allen drei Potentialkomponenten die höchste Retest-Reliabilität über drei Wochen, was die eben aufgeführten Erkenntnisse zusätzlich validiert. So vermag eventuell die P2-Komponente eines Vaguspotentials Patienten mit einer Demenz vom Alzheimerstyp (Polak et al., 2014; Polak et al., 2007) sowie MCI- und SMI-Patienten (Hagen et al., 2015) am sensitivsten von kognitiv gesunden Menschen abzugrenzen. Der in der vorliegenden Studie nachgewiesene Zusammenhang der VSEP-Latenzen mit der Herzratenvariabilität untermauert ihre parasympathische Ätiologie. Insbesondere der Locus coeruleus, der eine direkte Verbin-

dung zum parasympathischen NTS und den darin befindlichen kardiorespiratorischen Oszillationszentren besitzt (Benninghoff & Drenckhahn, 2008; Henry, 2002; Van Bockstaele et al., 1999) und in den neuronalen Aktivierungsweg nach transkutaner Stimulation des R. auricularis n. vagi involviert ist (Frangos et al., 2015), ist nach histopathologischen Erkenntnissen nicht nur ein außergewöhnlich frühes Ziel AD-typischer Degenerationsprozesse (Braak et al., 2011), sondern zeigte sich auch in neueren, hochauflösenden in-vivo-MRT-Untersuchungen bei AD- wie auch MCI-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen pathologisch verändert (Takahashi et al., 2015). Obwohl weitere bildgebungsgestützte VSEP-Studien von Nöten sind, scheint der Entstehungsort der Vaguspotentiale im Locus coeruleus (Polak et al., 2014) oder auch dem NTS nicht ausgeschlossen und würde sich im Rahmen früher degenerativer Prozesse an dieser Stelle (Parvizi et al., 2001) in einer Latenzverzögerung der VSEP äußern.

Die vorliegenden Ergebnisse werden jedoch durch die Tatsache abgeschwächt, dass trotz zahlreich untersuchter Elektrodenpositionen nur für eine Potentialkomponente ein signifikantes Resultat ersichtlich wurde, wie es auch Hagen et al. (2015) bereits in ihrer SMI-Studie beobachten konnte. Dies könnte zum einen an der Patientenstichprobe liegen, die aufgrund zahlreicher Ausschlusskriterien im Zuge des vorliegenden Studiendesigns und eines übermäßig hohen Datenausschusses trotz sehr großer Ausgangsstichprobe (n=600) unerwartet gering ausfiel. Zum anderen scheint schlichtweg der Sachverhalt schlüssig, dass bei MCI-Patienten allgemein geringere VSEP-Alterationen als bei AD-Patienten zu erwarten sind (Metzger et al., 2012), da degenerative Prozesse und in-vivo-Biomarker im Verlauf der klinischen AD-Phasen einer kumulativen Dynamik folgen (Jack et al., 2013). Am plausibelsten könnte ein schwacher Effekt jedoch auf eine allgemeine Heterogenität der MCI-Gruppe zurückzuführen sein. Denn die Erkrankung „MCI“ stellt bei Weitem keine diagnostische Entität dar (Gauthier & Touchon, 2005), sondern ist mit diversen zugrundeliegenden Demenzätiologien assoziiert (u.a. AD, VaD, FTD, DLB), die zwar durch eine Unterteilung in verschiedene MCI-Subtypen besser differenziert werden können, jedoch nur mit einem bestimmten Risiko und keiner hundertprozentigen Gewissheit in die vermutete Demenzform konvertieren (Jicha et al., 2006; Petersen et al., 2009). Auch die Konversionsraten per se können aufgrund von progressiven, stagnierenden und teils auch reversiblen Verläufen sehr heterogen sein (Portet et al., 2006). Eine stärkere

Heterogenität von MCI-Patienten wird insbesondere in populationsbasierten Studien wie der vorliegenden beobachtet und ist im Vergleich zu Studien mit klinischem Setting, in denen der Patient aufgrund von kognitiven Beschwerden fachmännisch betreut wird, auch mit geringeren Progressionsraten in eine Demenz assoziiert (10-15% vs. 6-10%; Petersen et al., 2009). Vor allem durch eine zusätzliche Bildgebung wie dem MRT (Duara et al., 2008) oder durch andere Biomarker (Petersen et al., 2009) kann eine spezifischere Diagnose eines amnestischen MCI gelingen, das im Gegensatz zum na-MCI als präklinische Phase der AD-Demenz angesehen wird (DeCarli, 2003) und in neuropathologischen Studien am häufigsten mit AD-typischen Läsionen einhergeht (Jicha et al., 2006). Im Rahmen der Vogel-Studie wurden zur Identifizierung eines Patienten mit MCI die Kriterien nach Portet et al. (2006) angewendet, die zwar eine Verbesserung zu den ursprünglichen MCI-Kriterien nach Petersen et al. (1997) darstellen, ohne den zusätzlichen Einsatz einer Bildgebung oder Liquoranalyse dennoch recht unspezifisch bleiben. Ob ein als MCI-Patient definierter Proband tatsächlich später eine Demenz vom Alzheimer-Typ entwickeln wird, bleibt daher ungewiss, was nicht nur für den schwachen VSEP-Effekt, sondern auch für die mangelnden Ergebnisse beim HRV-Vergleich zwischen der MCI- und Kontrollgruppe verantwortlich sein könnte. Dennoch ist das amnestische MCI mit mehr als zwei Dritteln der MCI-Fälle im Allgemeinen der häufigste Subtyp (Petersen et al., 2010) und sollte auch in der vorliegenden Studienpopulation in höherer Frequenz als das na-MCI zu finden sein, was zu den signifikanten Ergebnissen der P2-Latenz im Kanal T4-O2 beigetragen haben könnte.

Zwar besitzen die somatosensibel-evozierten Potentiale des N. vagus durchaus das Potenzial als Marker der parasympathischen Hirnstammaktivität, wie es oben aufgeführte Studien und auch die eigene Arbeit belegen, dennoch sollten zukünftige VSEP-Längsschnittstudien bereits etablierte AD-Biomarker miteinbeziehen und klare Normwerte samt Spezifität und Sensitivität ihrer pathologischen Grenzen definieren, um nicht nur in Gruppenvergleichen, sondern auch für jedes einzelne Individuum eine diagnostische Abgrenzung normaler und pathologischer Zustände des Hirnstamms zu ermöglichen.

#### **4.4. Methodische Limitationen der vorliegenden Arbeit**

Trotz vieler Stärken der vorliegenden Studie, zu denen eine relativ große Stichprobe in den Korrelationsberechnungen, standardisierte Messungen zu gleichen Tageszeiten, eine konsequente Artefaktbereinigung der Daten, die Auswahl sinnvoller, aussagekräftiger HRV- und VSEP-Variablen sowie eine sorgfältige Berücksichtigung der mannigfaltigen Einflussfaktoren der HRV gehörten, dürfen methodische Limitationen der vorliegenden Arbeit nicht unerwähnt bleiben.

Dies betrifft in erster Linie die Finometer-Methode (s. Kap. 2.3.1.), die hier zur HRV-Messung verwendet wurde. Diese erlaubt nämlich auf Basis der Puls-zu-Puls-Intervalle einer Druckpulskurve nur eine Abschätzung der RR-Intervalle, welche standardmäßig mit einem EKG bestimmt werden (Task Force, 1996). Die klinischen Vorteile dieser Methode liegen auf der Hand, denn ein Finometer ist nicht-invasiv, schneller angebracht als ein EKG und kann auch parallel in MRT-Studien eingesetzt werden, während EKG-Elektroden mit dem magnetischen Feld interferieren (Schafer & Vagedes, 2013). Auch in der Vogel-Studie schien der Einsatz des Finometers insbesondere in Hinblick auf den Zeitaufwand und die Verfügbarkeit praktikabler. Wenn auch nicht unter Ruhebedingungen, neigt die Finometer-Methode insbesondere bei physischem Stress und Lageveränderungen (Stehen) jedoch zu einer Überschätzung der hochfrequenten Spektralkomponente (Schafer & Vagedes, 2013), was im Vergleich zu den RRI auf einen stärkeren Einfluss der Atmung auf den Abstand der Druckpulskurven zurückzuführen ist (Carrasco et al., 1998; Constant et al., 1999). Auch McKinley et al. (2003) konnte beim Vergleich von EKG- und Finapres-Methode eine geringere Reliabilität für die atmungsabhängigen Variablen HF und RMSSD verzeichnen. Daher kann eine erhöhte Respirations-bezogene Unschärfe der vorliegenden Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, zumal eine getaktete Atemkontrolle im Studienprotokoll fehlte. Dies könnte auch die Tatsache erklären, dass die erhobenen Werte der HF beim Vergleich mit EKG-basierten Normwerttabellen teilweise über dem Altersdurchschnitt lagen und eher höheren Perzentilenwerten zugeordnet werden konnten als die LF (s. Kap. 4.2.1.).

Darüber hinaus kann die Genauigkeit der Finometer-Methode durch ein allgemein höheres Signalrauschen sowie nicht zu vernachlässigende Einflussfaktoren der Pulswellenge-

schwindigkeit geschmälert werden (Suhrbier et al., 2006), denn die Pulswellengeschwindigkeit zeigt im Allgemeinen eine inverse Beziehung zur PTT, hängt mit dem Schweregrad der arteriellen Versteifung zusammen und ist vor allem in zusätzlicher Gegenwart einer Hypertonie oder Hypercholesterinämie stark mit dem Alter korreliert (Allen, 2007). Zwar war die untersuchte Gruppe hinsichtlich ihres Alters sehr homogen, eine Hypertonie oder Hypercholesterinämie wurde jedoch nicht ausgeschlossen, was zu einer nicht objektivierbaren Beeinflussung der Puls-zu-Puls-Intervalle und folglich der HRV geführt haben könnte. Auch antihypertensive Therapeutika, die in der vorliegenden Studie zugelassen wurden, können die arterielle Versteifung und die Pulswellengeschwindigkeit reduzieren (Liu et al., 2013b). Um eine weiteren Schmälerung der Repräsentativität der Stichprobe zu vermeiden, konnten Patienten mit einer Hypertonie, Dyslipidämie und auch der Einnahme von relevanten Medikamenten zwar schwerlich ausgeschlossen werden (s. Kap. 2.2.1. und 2.2.3.), es wurde aber explizit auf eine gleichmäßige Verteilung dieser Faktoren in den einzelnen Gruppen geachtet und auch der direkte Einfluss der Hypertonie und relevanter Medikamente auf die Parameter der HRV kontrolliert. Somit sollten jene unerwünschten methodenabhängigen Effekte als gering eingeschätzt werden, zumal manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen wie auch ein Diabetes mellitus, die ebenso zu Veränderungen der PTT führen können (Allen, 2007), zu den Ausschlusskriterien gehörten. Trotz einiger limitierender Faktoren dieser alternativen Art der HRV-Messung sollte betont werden, dass die Finometer-Methode bei gesunden Probanden auch in einer sitzenden Position, wie es im vorliegenden Studienprotokoll der Fall war eine hohe Gesamtreliabilität zur Abschätzung der Ruhe-HRV zeigt (McKinley et al., 2003; Schafer & Vagedes, 2013; s. Kap. 2.3.1.).

Der zweite limitierende Punkt betrifft einen nicht auszuschließenden Selectionbias, der aufgrund des strikten Ausschlusses kardiovaskulär und anderweitig erkrankter Probanden (s. Kap. 2.2.1.) dazu geführt haben könnte, dass nur relativ gesunde, körperlich und mental fitte Probanden am Ende in der Stichprobe verblieben. Da jene kardiovaskulären Erkrankungen, aber auch ein Diabetes direkt mit einem höheren Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung und der Entwicklung einer AD assoziiert sind (de Bruijn & Ikram, 2014), könnte die Gruppe der Probanden mit MCI unverhältnismäßig klein ausgefallen

sein. Bei den eingeschlossenen MCI-Patienten (n=38) lag im Vergleich zur Kontrollgruppe zudem ein ungewöhnlich hoher Datenausschuss aufgrund einer schlechten HRV-Qualität vor (29 % vs. 17%), was zu einer weiteren Reduktion der Teststärke geführt haben könnte. Zudem zeigte sich eine sehr hohe Ausschussrate im Zuge der VSEP-Datenbearbeitung, die zwar zu einer hohen Datenqualität der endgültigen Stichprobe beitrug, jedoch dazu führte, dass sich für jede Elektrodenposition eine andere Stichprobengröße ergab, die einen intraindividuellen Vergleich der Ableitungen unmöglich machte. Somit kann eine Verzerrung der ursprünglichen Repräsentativität und eine Beeinflussung der MCI- und Kontrollgruppenvergleiche nicht ausgeschlossen werden, die zu Beginn der Studie in der Form nicht abzusehen war.

Dennoch konnte insbesondere in den Korrelationsberechnungen eine ausreichend große Stichprobe dazu beitragen, dass deutliche Zusammenhänge zwischen den vagal modulierten HRV-Parametern und den VSEP aufgedeckt wurden, die als potentieller Biomarker der vagalen Hirnstammfunktion insbesondere in ihrer P2-Komponente MCI-Patienten von kognitiv gesunden Kontrollen zu unterscheiden vermögen.

#### **4.5. Ausblick**

Breit aufgestellte Längsschnittstudien in großen Risikokohorten wie der Vogel-Studie (n=604) und auch der Tübinger TREND-Studie (n=1102) sind bereits angelaufen und werden künftig genauere Erkenntnisse über die prädiktive Aussagekraft der somatosensibel-evozierten Potentiale des N. vagus zur Vorhersage der AD oder auch anderer neurodegenerativer Erkrankungen liefern. Nicht nur die Aufstellung von Normwerttabellen, sondern auch eine genaue Angabe über die Spezifität und Sensitivität der VSEP sind im Rahmen dieser Studien nötig, um eine diagnostische Basis für ihren klinischen Einsatz zu schaffen. Der direkte Vergleich mit anderen validierten biochemischen wie auch bildgebungsbasierten Indikatoren der AD könnte zur Einordnung ihres Stellenwertes im dynamischen Zeitverlauf der Biomarker beitragen. Insbesondere eine differentialdiagnostische Abgrenzung zur Parkinson-Demenz, die auch mit Alterationen im Hirnstamm einhergehen kann, aber auch zu anderen wichtigen dementiven Differentialdiagnosen der AD muss in einem direkten Vergleich überprüft werden. Nur so kann eine Etablierung dieser Methode gelingen, die alle Anforderungen an ein breit einsetzbares, nicht-invasives Screeninginstrument erfüllt.

## 5. Zusammenfassung

Theoretischer Hintergrund: Im Zuge der aktuellen demographischen Entwicklung konnte in den letzten Dekaden eine extreme Prävalenzzunahme der Demenz vom Alzheimertyp (AD) verzeichnet werden, die insbesondere künftige Generationen vor enorme gesundheitspolitische Herausforderungen stellen wird und zur Entwicklung früherer diagnostischer wie auch effektiver therapeutischer Verfahren drängt. Derzeit verfügbare Biomarker der AD sind entweder zu unspezifisch, invasiv oder zu teuer, um sie als breite Screeningwerkzeuge einsetzen zu können. Insbesondere die Erkenntnis, dass die pathologischen Prozesse der AD lange vor ihrer klinischen Manifestation im unteren Hirnstamm beginnen, führte zu der Entwicklung der neuen Methode der somato-sensibel evozierten Potentiale des N. vagus (VSEP), die zunehmend als Marker der vagalen Hirnstammfunktion angesehen wird. Dennoch wurde in letzter Zeit die Aussagekraft der Vaguspotentiale angezweifelt, nachdem eine neuere Studie ihren muskulären Ursprung postulierte. Zur Validierung der parasympathischen Ätiologie der VSEP schien die Herzratenvariabilität (HRV) als breit anerkannter Marker der parasympathischen Aktivität besonders geeignet. Beide Methoden wurden auf ihren Zusammenhang sowie auf eine potentielle Veränderung im Rahmen eines „mild cognitive impairment“ (MCI) untersucht, um ihr diagnostisches Potenzial bezüglich eines prädementiellen Stadiums der AD zu überprüfen.

Methoden: Die vorliegende Studie erfolgte als Querschnittsanalyse des ersten Untersuchungszeitpunktes der Vogel-Studie. Nach Ausschluss von Probanden mit HRV- wie VSEP-relevanten Erkrankungen (nicht Hypertonie, Medikamente) und sorgfältiger Datenbearbeitung enthielt die Gesamtstichprobe 218 ältere Probanden im Alter von  $74 \pm 1.4$  Jahren (MCI: n=27; kognitiv gesunde Kontrollen: n=191). Die Erhebung der VSEP erfolgte nach den gängigen Methoden von Fallgatter et al. (2003) an den Elektrodenpositionen Fz-F3, Fz-F4, C3-F3, C4-F4 und T4-O1/T3-O1 bei sukzessiver Stimulation beider Innenseiten des Tragus, die Messung der HRV über 15 min mit einem Finometer® Midi. Nur VSEP-Latenzen (P1, N1, P2) und die vagal modulierten HRV-Variablen RMSSD, LF, HF, RSA<sub>norm</sub> (natürlicher Logarithmus) wurden in die weitere Analyse eingeschlossen. Zur Gegenüberstellung von VSEP und HRV in der Kontrollgruppe wurden Korrela-

tionen sowie univariate Varianzanalysen der Quartilgruppen HRV-korrelierter VSEP-Latenzen, zum Vergleich von VSEP und HRV in MCI- und Kontrollgruppe T-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Ergebnisse: (1) Für die gesunde Kontrollgruppe konnten in den Korrelationsberechnungen unter Kontrolle potentieller Einflussfaktoren signifikante Ergebnisse in den Elektrodenpositionen T4-O2 (Stimulation rechts) sowie C4-F4 (Stimulation links) verzeichnet werden. Alle Latenzkomponenten des Kanals C4-F4 zeigten sehr signifikante, negative Korrelationen mit den vagal modulierten HRV-Parametern (P1 mit ln RMSSD, ln LF, ln HF, RSA<sub>norm</sub>; N1 mit ln RMSSD, ln LF, ln HF; P2 mit ln LF). Die jeweiligen Latenz-Quartilgruppenvergleiche bestätigten, dass längere P1-Latenzen mit einem signifikant geringeren parasympathischen Tonus (RSA<sub>norm</sub>, Trend bei HF) und einer signifikant geringeren Funktion der Baroreflexe (LF) einhergeht, wobei letzteres auch für P2 gilt. Die Ergebnisse der VSEP im Kanal T4-O2 fielen zwar konträr aus (positive Korrelation von P2 mit ln LF, ln HF, ln RSA<sub>norm</sub>), konnten jedoch auch in Anbetracht eines allgemein schwächeren Zusammenhanges zwischen VSEP und HRV nur unzureichend durch die Varianzanalysen untermauert werden. (2) Die Mittelwertsvergleiche zwischen MCI- und Kontrollgruppe ergaben einerseits vergleichbare HRV-Werte in beiden Gruppen, andererseits eine signifikante P2-Latenzverlängerung im Kanal T4-O2 (Stimulation rechts) in der MCI-Gruppe im Vergleich zu kognitiv gesunden Kontrollen.

Schlussfolgerung: Trotz nicht hundertprozentig kongruenter Ergebnisse konnte unter anderem anhand der P1-Latenz im Kanal C4-F4 und der in hohem Maße parasympathisch modulierten RSA<sub>norm</sub> ein sehr signifikanter Zusammenhang zwischen HRV und VSEP-Latenzen deutlich gemacht werden. Dies legt den Ursprung der VSEP in den autonomen Strukturen des Hirnstamms nahe. So könnte sich eventuell eine Verzögerung der VSEP-Latenz P2, wie es in der vorliegenden Studie bei MCI-Patienten beobachtet wurde, als additiver, nicht-invasiver Biomarker zur Frühdiagnose von prädementiellen Phasen der AD etablieren. Bereits angelaufene Längsschnittstudien wie die Vogelstudie werden künftig genauere Aussagen über die prädiktive Aussagekraft der VSEP zur Vorhersage einer AD liefern.

## 6. Literaturverzeichnis

- Affoo, R. H., Foley, N., Rosenbek, J., Shoemaker, J. K., & Martin, R. E. (2013). Swallowing dysfunction and autonomic nervous system dysfunction in Alzheimer's disease: a scoping review of the evidence. *J Am Geriatr Soc*, *61*(12), 2203-2213.
- Agelink, M. W., Majewski, T. B., Andrich, J., & Mueck-Weymann, M. (2002). Short-term effects of intravenous benzodiazepines on autonomic neurocardiac regulation in humans: a comparison between midazolam, diazepam, and lorazepam. *Crit Care Med*, *30*(5), 997-1006.
- Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Berger, A. C., & Cohen, R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, *213*(4504), 220-222.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *7*(3), 270-279.
- Algotsson, A., Viitanen, M., Winblad, B., & Solders, G. (1995). Autonomic dysfunction in Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, *91*(1), 14-18.
- Allan, L. M., Ballard, C. G., Allen, J., Murray, A., Davidson, A. W., McKeith, I. G., & Kenny, R. A. (2007). Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *78*(7), 671-677.
- Allan, L. M., Kerr, S. R., Ballard, C. G., Allen, J., Murray, A., McLaren, A. T., & Kenny, R. A. (2005). Autonomic function assessed by heart rate variability is normal in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *19*(2-3), 140-144.
- Allen, J. (2007). Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas*, *28*(3), R1-39.
- Allen, J. J., Chambers, A. S., & Towers, D. N. (2007). The many metrics of cardiac chronotropy: a pragmatic primer and a brief comparison of metrics. *Biol Psychol*, *74*(2), 243-262.
- Alzheimer's Association. (2012). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, *8*(2), 131-168.
- Alzheimer's Disease International. (2015). *World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. London: Alzheimer's Disease International (ADI).
- Alzheimer's Disease International. (2009). *World Alzheimer's Report 2009*. London: Alzheimer's Disease International.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Antelmi, I., de Paula, R. S., Shinzato, A. R., Peres, C. A., Mansur, A. J., & Grupi, C. J. (2004). Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol*, *93*(3), 381-385.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O., & Lange, K. W. (2000). *Der Regensburger Wortflüssigkeitstest*. Göttingen: Hogrefe Verlag.

- Association, A. P. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Ballard, C., Shaw, F., McKeith, I., & Kenny, R. (1998). High prevalence of neurovascular instability in neurodegenerative dementias. *Neurology*, *51*(6), 1760-1762.
- Barefoot, J. C., & Schroll, M. (1996). Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation*, *93*(11), 1976-1980.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Behrends, J. C., Bischofberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H., Frings, S., Grissmer, S., . . . Wischmeyer, E. (2010). *Physiologie*. Stuttgart: Thieme.
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Wilson, R. S., Bienias, J. L., & Arnold, S. E. (2004). Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Arch Neurol*, *61*(3), 378-384.
- Benninghoff, A., & Drenckhahn, D. (2008). *Taschenbuch Anatomie* (1. Aufl. ed.). M©\*nchen u.a.: Elsevier.
- Berntson, G. G., Bigger, J. T., Jr., Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M., . . . van der Molen, M. W. (1997). Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, *34*(6), 623-648.
- Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., & Quigley, K. S. (1993). Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology*, *30*(2), 183-196.
- Berntson, G. G., Quigley, K. S., Jang, J. F., & Boysen, S. T. (1990). An approach to artifact identification: application to heart period data. *Psychophysiology*, *27*(5), 586-598.
- Berntson, G. G., & Stowell, J. R. (1998). ECG artifacts and heart period variability: don't miss a beat! *Psychophysiology*, *35*(1), 127-132.
- Bigger, J. T., Jr., Fleiss, J. L., Steinman, R. C., Rolnitzky, L. M., Kleiger, R. E., & Rottman, J. N. (1992). Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*, *85*(1), 164-171.
- Billman, G. E. (2013). The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol*, *4*, 26.
- Birkhofer, 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*(4), 192-205.
- Biswas, P. K., Basu, S., Mitra, K. K., Chowdhury, S. P., Chatterjee, B. P., Das Biswas, A., . . . Maity, A. K. (2000). Heart rate variability in dilated cardiomyopathy. *Indian Heart J*, *52*(2), 187-191.
- Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H., & Del Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol*, *112*(4), 389-404.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, *82*(4), 239-259.
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2015). The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease. *Brain*, *138*(Pt 10), 2814-2833.

- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging, 24*(2), 197-211.
- Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., & Del Tredici, K. (2011). Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol, 70*(11), 960-969.
- Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., & Arrighi, H. M. (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement, 3*(3), 186-191.
- Carney, R. M., Blumenthal, J. A., Stein, P. K., Watkins, L., Catellier, D., Berkman, L. F., . . . Freedland, K. E. (2001). Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation, 104*(17), 2024-2028.
- Carrasco, S., Gonzalez, R., Jimenez, J., Roman, R., Medina, V., & Azpiroz, J. (1998). Comparison of the heart rate variability parameters obtained from the electrocardiogram and the blood pressure wave. *Journal of Medical Engineering & Technology, 22*(5), 195-205.
- Casolo, G., Balli, E., Taddei, T., Amuhasi, J., & Gori, C. (1989). Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol, 64*(18), 1162-1167.
- Chen, J., Yang, S. B., Liu, J., & Tang, Z. H. (2015). Diagnostic performance analysis for diabetic cardiovascular autonomic neuropathy based on short-term heart rate variability using Bayesian methods: preliminary analysis. *Diabetol Metab Syndr, 7*, 74.
- Chouinard, J., Lavigne, E., & Villeneuve, C. (1998). Weight loss, dysphagia, and outcome in advanced dementia. *Dysphagia, 13*(3), 151-155.
- Clancy, J. A., Mary, D. A., Witte, K. K., Greenwood, J. P., Deuchars, S. A., & Deuchars, J. (2014). Non-invasive vagus nerve stimulation in healthy humans reduces sympathetic nerve activity. *Brain Stimul, 7*(6), 871-877.
- Clark, K. B., Naritoku, D. K., Smith, D. C., Browning, R. A., & Jensen, R. A. (1999). Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci, 2*(1), 94-98.
- Cohen-Gadol, A. A., Britton, J. W., Wetjen, N. M., Marsh, W. R., Meyer, F. B., & Raffel, C. (2003). Neurostimulation therapy for epilepsy: current modalities and future directions. *Mayo Clin Proc, 78*(2), 238-248.
- Collins, O., Dillon, S., Finucane, C., Lawlor, B., & Kenny, R. A. (2012). Parasympathetic autonomic dysfunction is common in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging, 33*(10), 2324-2333.
- Constant, I., Laude, D., Murat, I., & Elghozi, J. L. (1999). Pulse rate variability is not a surrogate for heart rate variability. *Clin Sci (Lond), 97*(4), 391-397.
- Dahm, R. (2006). Alzheimer's discovery. *Curr Biol, 16*(21), R906-910.
- de Bruijn, R. F., & Ikram, M. A. (2014). Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Med, 12*, 130.
- de Vilhena Toledo, M. A., & Junqueira, L. F., Jr. (2008). Cardiac sympathovagal modulation evaluated by short-term heart interval variability is subtly impaired in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int, 8*(2), 109-118.
- DeCarli, C. (2003). Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurology, 2*(1), 15-21.

- Duara, R., Loewenstein, D. A., Potter, E., Appel, J., Greig, M. T., Urs, R., . . . Potter, H. (2008). Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*, *71*(24), 1986-1992.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., . . . Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurology*, *9*(11), 1118-1127.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., . . . Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, *6*(8), 734-746.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., . . . Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*, *13*(6), 614-629.
- Ehret, M. J., & Chamberlin, K. W. (2015). Current Practices in the Treatment of Alzheimer Disease: Where is the Evidence After the Phase III Trials? *Clin Ther*, *37*(8), 1604-1616.
- Evrengul, H., Tanriverdi, H., Kose, S., Amasyali, B., Kilic, A., Celik, T., & Turhan, H. (2006). The relationship between heart rate recovery and heart rate variability in coronary artery disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, *11*(2), 154-162.
- Fagan, A. M., Mintun, M. A., Mach, R. H., Lee, S. Y., Dence, C. S., Shah, A. R., . . . Holtzman, D. M. (2006). Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol*, *59*(3), 512-519.
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A. C., Ringel, T. M., & Herrmann, M. J. (2005). Age effect on far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *Int J Psychophysiol*, *56*(1), 37-43.
- Fallgatter, A. J., Neuhauser, B., Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Wagener, A., Scheuerpflug, P., . . . Riederer, P. (2003). Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm*, *110*(12), 1437-1443.
- Fallgatter, A. J., Polak, T., Metzger, F., Richter, M. M., Baehne, C. G., Plichta, M. M., . . . Ehlis, A. C. (2006). Evozierte Potenziale der Vagus-Kerngebiete im Hirnstamm. Eine neue diagnostische Methode in der Neuropsychiatrie? *Nervenheilkunde*, *25*(8), 669-673.
- Farquharson, C. A., & Struthers, A. D. (2002). Increasing plasma potassium with amiloride shortens the QT interval and reduces ventricular extrasystoles but does not change endothelial function or heart rate variability in chronic heart failure. *Heart*, *88*(5), 475-480.
- Finapres Medical Systems B.V. (2012). Retrieved 15.09.2015, from <http://www.finapres.com/Products/Finapres-NOVA-Technology>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, *12*(3), 189-198.
- Frangos, E., Ellrich, J., & Komisaruk, B. R. (2015). Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. *Brain Stimul*, *8*(3), 624-636.
- Frick, M., Ostergren, J., & Rosenqvist, M. (1999). Effect of intravenous magnesium on heart rate and heart rate variability in patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, *84*(1), 104-108, A109.

- Frisoni, G. B., Bocchetta, M., Chetelat, G., Rabinovici, G. D., de Leon, M. J., Kaye, J., . . . Area, I. S. s. N. P. I. (2013). Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how. *Neurology*, *81*(5), 487-500.
- Galetta, F., Franzoni, F., Fallahi, P., Rossi, M., Carpi, A., Rubello, D., . . . Santoro, G. (2006). Heart rate variability and QT dispersion in patients with subclinical hypothyroidism. *Biomed Pharmacother*, *60*(8), 425-430.
- Galetta, F., Franzoni, F., Fallahi, P., Tocchini, L., Braccini, L., Santoro, G., & Antonelli, A. (2008). Changes in heart rate variability and QT dispersion in patients with overt hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*, *158*(1), 85-90.
- Gauggel, S., & Birkner, B. (1999). Validität und Reliabilität einer deutschen Version der Geriatrischen Depressionsskala (GDS). *Zeitschrift für klinische Psychologie*, *28*(1), 18-27.
- Gauthier, S., & Touchon, J. (2005). Mild cognitive impairment is not a clinical entity and should not be treated. *Arch Neurol*, *62*(7), 1164-1166.
- Giannakopoulos, P., Herrmann, F. R., Bussiere, T., Bouras, C., Kovari, E., Perl, D. P., . . . Hof, P. R. (2003). Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology*, *60*(9), 1495-1500.
- Girgis, I., Chakko, S., de Marchena, E., Jara, C., Diaz, P., Castellanos, A., & Myerburg, R. J. (1998). Effect of clonidine on heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, *82*(3), 335-337.
- Goit, R. K., Jha, S. K., & Pant, B. N. (2016). Alteration of cardiac autonomic function in patients with newly diagnosed epilepsy. *Physiol Rep*, *4*(11).
- Gol, M., Baris, N., Guneri, S., & Posaci, C. (2006). The effect of raloxifene on cardiac autonomic regulation in osteoporotic women. *Am J Obstet Gynecol*, *194*(5), 1249-1254.
- Gold, G., Kovari, E., Corte, G., Herrmann, F. R., Canuto, A., Bussiere, T., . . . Giannakopoulos, P. (2001). Clinical validity of A beta-protein deposition staging in brain aging and Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, *60*(10), 946-952.
- Goldstein, D. S., Benthon, O., Park, M. Y., & Sharabi, Y. (2011). Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol*, *96*(12), 1255-1261.
- Grossman, P., & Taylor, E. W. (2007). Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol*, *74*(2), 263-285.
- Groves, D. A., & Brown, V. J. (2005). Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev*, *29*(3), 493-500.
- Guzik, P., Wykretowicz, A., Krauze, T., Piskorski, J., Adamska, K., Milewska, A., . . . Wysocki, H. (2008). Add-on therapy with a nighttime dose of doxazosin in patients with uncontrolled hypertension: effects on autonomic modulation of the cardiovascular system. *Hypertens Res*, *31*(3), 443-453.
- Habek, M. (2013). Evaluation of brainstem involvement in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, *13*(3), 299-311.
- Hagen, K., Ehlis, A. C., Haeussinger, F. B., Beeretz, S., Kromer, G. V., Heinzl, S., . . . Metzger, F. G. (2015). The relation of SMI and the VSEP in a risk sample for neurodegenerative disorders. *J Neural Transm (Vienna)*, *122*(8), 1167-1174.

- Hagen, K., Ehrlis, A. C., Schneider, S., Haeussinger, F. B., Fallgatter, A. J., & Metzger, F. G. (2014). Influence of different stimulation parameters on the somatosensory evoked potentials of the nervus vagus--how varied stimulation parameters affect VSEP. *J Clin Neurophysiol*, *31*(2), 143-148.
- Hanratty, C. G., Silke, B., & Riddell, J. G. (1999). Evaluation of the effect on heart rate variability of a beta2-adrenoceptor agonist and antagonist using non-linear scatterplot and sequence methods. *Br J Clin Pharmacol*, *47*(2), 157-166.
- Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, *297*(5580), 353-356.
- Härtling, C., Markowitsch, H.-J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., & Kessler, J. (2000). *Wechsler Memory Scale - Revised Edition, German Edition. Manual*. Bern: Huber.
- Hayano, J., Sakakibara, Y., Yamada, M., Kamiya, T., Fujinami, T., Yokoyama, K., . . . Takata, K. (1990a). Diurnal variations in vagal and sympathetic cardiac control. *Am J Physiol*, *258*(3 Pt 2), H642-646.
- Hayano, J., Yamada, M., Sakakibara, Y., Fujinami, T., Yokoyama, K., Watanabe, Y., & Takata, K. (1990b). Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol*, *65*(1), 84-88.
- Heathers, J. A. (2014). Everything Hertz: methodological issues in short-term frequency-domain HRV. *Front Physiol*, *5*, 177.
- Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: VLMT, Manual*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Henry, T. R. (2002). Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology*, *59*(6 Suppl 4), S3-14.
- Herrup, K. (2010). Reimagining Alzheimer's disease--an age-based hypothesis. *J Neurosci*, *30*(50), 16755-16762.
- Hindmarch, I., Lehfeld, H., de Jongh, P., & Erzigkeit, H. (1998). The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dement Geriatr Cogn Disord*, *9* Suppl 2, 20-26.
- Houtveen, J. H., Rietveld, S., & de Geus, E. J. (2002). Contribution of tonic vagal modulation of heart rate, central respiratory drive, respiratory depth, and respiratory frequency to respiratory sinus arrhythmia during mental stress and physical exercise. *Psychophysiology*, *39*(4), 427-436.
- Hsiao, S. M., Su, T. C., Chen, C. H., Chang, T. C., & Lin, H. H. (2014). Autonomic dysfunction and arterial stiffness in female overactive bladder patients and antimuscarinics related effects. *Maturitas*, *79*(1), 65-69.
- Hugo, J., & Ganguli, M. (2014). Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Geriatr Med*, *30*(3), 421-442.
- Humpel, C. (2011). Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends Biotechnol*, *29*(1), 26-32.
- Idiaquez, J., & Roman, G. C. (2011). Autonomic dysfunction in neurodegenerative dementias. *J Neurol Sci*, *305*(1-2), 22-27.
- Ikonomovic, M. D., Klunk, W. E., Abrahamson, E. E., Mathis, C. A., Price, J. C., Tsopelas, N. D., . . . DeKosky, S. T. (2008). Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, *131*(Pt 6), 1630-1645.
- Itzhaki, R. F. (2014). Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: increasing evidence for a major role of the virus. *Front Aging Neurosci*, *6*, 202.

- Izzi, F., Placidi, F., Romigi, A., Lauretti, B., Marfia, G. A., Mercuri, N. B., . . . Rocchi, C. (2014). Is autonomic nervous system involved in restless legs syndrome during wakefulness? *Sleep Med*, *15*(11), 1392-1397.
- Jack, C. R., Jr., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., . . . Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *7*(3), 257-262.
- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., . . . Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurology*, *12*(2), 207-216.
- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., . . . Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurology*, *9*(1), 119-128.
- Jagust, W. J., Landau, S. M., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Koeppe, R. A., Reiman, E. M., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2009). Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology*, *73*(15), 1193-1199.
- Jasper, H. H. (1958). Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography: 1957. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *10*(2), 370-375.
- Jensen-Dahm, C., Waldemar, G., Staehelin Jensen, T., Malmqvist, L., Moeller, M. M., Andersen, B. B., . . . Ballegaard, M. (2015). Autonomic Dysfunction in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, *47*(3), 681-689.
- Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kolsch, H., . . . Dementia in Primary Care Patients Study, G. (2010). Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*, *67*(4), 414-422.
- Jewett, D. L., & Williston, J. S. (1971). Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain*, *94*(4), 681-696.
- Jiang, W., Ladd, S., Martsberger, C., Feinglos, M., Spratt, S. E., Kuchibhatla, M., . . . Krishnan, R. (2011). Effects of pregabalin on heart rate variability in patients with painful diabetic neuropathy. *J Clin Psychopharmacol*, *31*(2), 207-213.
- Jicha, G. A., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Johnson, K., Cha, R., Ivnik, R. J., . . . Petersen, R. C. (2006). Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Arch Neurol*, *63*(5), 674-681.
- Jung, J., Heisel, A., Tscholl, D., Butz, B., Fries, R., Schafers, H. J., & Schieffer, H. (1997). Factors influencing heart rate variability in patients with severe aortic valve disease. *Clin Cardiol*, *20*(4), 341-344.
- Kalbe, E., Kessler, J., Calabrese, P., Smith, R., Passmore, A. P., Brand, M., & Bullock, R. (2004). DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, *19*(2), 136-143.
- Karas, M., Lacourciere, Y., LeBlanc, A. R., Nadeau, R., Dube, B., Florescu, M., . . . de Champlain, J. (2005). Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. *Journal of Hypertension*, *23*(6), 1251-1260.

- Karason, K., Molgaard, H., Wikstrand, J., & Sjoström, L. (1999). Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol*, 83(8), 1242-1247.
- Karpyak, V. M., Romanowicz, M., Schmidt, J. E., Lewis, K. A., & Bostwick, J. M. (2014). Characteristics of heart rate variability in alcohol-dependent subjects and nondependent chronic alcohol users. *Alcohol Clin Exp Res*, 38(1), 9-26.
- Kasamaki, Y., Izumi, Y., Ozawa, Y., Ohta, M., Tano, A., Watanabe, I., . . . Sezai, A. (2013). Relationship between status of plasma atrial natriuretic peptide and heart rate variability in human subjects. *Heart Vessels*, 28(2), 208-214.
- Kaufmann, T., Sutterlin, S., Schulz, S. M., & Vogele, C. (2011). ARTiiFACT: a tool for heart rate artifact processing and heart rate variability analysis. *Behav Res Methods*, 43(4), 1161-1170.
- Kaup, A. R., Nettiksimmons, J., LeBlanc, E. S., & Yaffe, K. (2015). Memory complaints and risk of cognitive impairment after nearly 2 decades among older women. *Neurology*, 85(21), 1852-1858.
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. A., Felmingham, K. L., Brown, K., & Gatt, J. M. (2010). Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 67(11), 1067-1074.
- Keyl, C., Schneider, A., Dambacher, M., & Bernardi, L. (2001). Time delay of vagally mediated cardiac baroreflex response varies with autonomic cardiovascular control. *J Appl Physiol* (1985), 91(1), 283-289.
- Kim, D. H., Lipsitz, L. A., Ferrucci, L., Varadhan, R., Guralnik, J. M., Carlson, M. C., . . . Chaves, P. H. (2006). Association between reduced heart rate variability and cognitive impairment in older disabled women in the community: Women's Health and Aging Study I. *J Am Geriatr Soc*, 54(11), 1751-1757.
- Kim, S. H., Kim, M. K., Lee, H. Y., Kang, H. J., Kim, Y. J., & Kim, H. S. (2011). Prospective randomized comparison between omega-3 fatty acid supplements plus simvastatin versus simvastatin alone in Korean patients with mixed dyslipidemia: lipoprotein profiles and heart rate variability. *Eur J Clin Nutr*, 65(1), 110-116.
- Kleiger, R. E., Stein, P. K., & Bigger, J. T., Jr. (2005). Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 10(1), 88-101.
- Klein, E., Cnaani, E., Harel, T., Braun, S., & Ben-Haim, S. A. (1995). Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biol Psychiatry*, 37(1), 18-24.
- Kraus, T., Hosl, K., Kiess, O., Schanze, A., Kornhuber, J., & Forster, C. (2007). BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm (Vienna)*, 114(11), 1485-1493.
- Kukanova, B., & Mravec, B. (2006). Complex intracardiac nervous system. *Bratisl Lek Listy*, 107(3), 45-51.
- Kuo, T. B., Lin, T., Yang, C. C., Li, C. L., Chen, C. F., & Chou, P. (1999). Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol*, 277(6 Pt 2), H2233-2239.
- Kupari, M., Virolainen, J., Koskinen, P., & Tikkanen, M. J. (1993). Short-term heart rate variability and factors modifying the risk of coronary artery disease in a population sample. *Am J Cardiol*, 72(12), 897-903.

- Landau, S. M., Mintun, M. A., Joshi, A. D., Koeppe, R. A., Petersen, R. C., Aisen, P. S., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2012). Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Ann Neurol*, *72*(4), 578-586.
- Lee, J. H., Ryan, J., Andreescu, C., Aizenstein, H., & Lim, H. K. (2015). Brainstem morphological changes in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, *26*(7), 411-415.
- Leutzow, B., Lange, J., Gibb, A., Schroeder, H., Nowak, A., Wendt, M., & Usichenko, T. I. (2013). Vagal sensory evoked potentials disappear under the neuromuscular block - an experimental study. *Brain Stimul*, *6*(5), 812-816.
- Liao, D., Cai, J., Brancati, F. L., Folsom, A., Barnes, R. W., Tyroler, H. A., & Heiss, G. (1995a). Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus--The ARIC Study. *Diabetes Res Clin Pract*, *30*(3), 211-221.
- Liao, D. P., Barnes, R. W., Chambless, L. E., Simpson, R. J., Sorlie, P., & Heiss, G. (1995b). Age, Race, and Sex-Differences in Autonomic Cardiac-Function Measured by Spectral-Analysis of Heart-Rate-Variability - the Aric Study. *American Journal of Cardiology*, *76*(12), 906-912.
- Liu, C. C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013a). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*, *9*(2), 106-118.
- Liu, M., Li, G. L., Li, Y., & Wang, J. G. (2013b). Effects of Various Antihypertensive Drugs on Arterial Stiffness and Wave Reflections. *Pulse (Basel)*, *1*(2), 97-107.
- Lombardi, F., Sandrone, G., Mortara, A., La Rovere, M. T., Colombo, E., Guzzetti, S., & Malliani, A. (1992). Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am Heart J*, *123*(6), 1521-1529.
- Lu, D. Y., Sung, S. H., Yu, W. C., Cheng, H. M., Chuang, S. Y., & Chen, C. H. (2014). Wave reflections, arterial stiffness, heart rate variability and orthostatic hypotension. *Hypertens Res*, *37*(12), 1056-1061.
- Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., & Cerutti, S. (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, *84*(2), 482-492.
- Marangell, L. B., Rush, A. J., George, M. S., Sackeim, H. A., Johnson, C. R., Husain, M. M., . . . Lisanby, S. H. (2002). Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biol Psychiatry*, *51*(4), 280-287.
- Marshall, G. A., Rentz, D. M., Frey, M. T., Locascio, J. J., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2011). Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *7*(3), 300-308.
- Mawuenyega, K. G., Sigurdson, W., Ovod, V., Munsell, L., Kasten, T., Morris, J. C., . . . Bateman, R. J. (2010). Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science*, *330*(6012), 1774.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, *34*(7), 939-944.
- McKhann, G., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *7*(3), 263-269.

- McKinley, P. S., Shapiro, P. A., Bagiella, E., Myers, M. M., De Meersman, R. E., Grant, I., & Sloan, R. P. (2003). Deriving heart period variability from blood pressure waveforms. *J Appl Physiol* (1985), 95(4), 1431-1438.
- McLaren, A. T., Allen, J., Murray, A., Ballard, C. G., & Kenny, R. A. (2003). Cardiovascular effects of donepezil in patients with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 15(4), 183-188.
- Meel-van den Abeelen, A. S., Lagro, J., Gommer, E. D., Reulen, J. P., & Claassen, J. A. (2013). Baroreflex function is reduced in Alzheimer's disease: a candidate biomarker? *Neurobiol Aging*, 34(4), 1170-1176.
- Meglic, B., Kopal, J., Osredkar, J., & Pogacnik, T. (2001). Autonomic nervous system function in patients with acute brainstem stroke. *Cerebrovasc Dis*, 11(1), 2-8.
- Mehrabian, S., Duron, E., Labouree, F., Rollot, F., Bune, A., Traykov, L., & Hanon, O. (2010). Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *J Neurol Sci*, 299(1-2), 45-48.
- Merrill, C. A., Jonsson, M. A., Minthon, L., Ejnell, H., H, C. s. S., Blennow, K., . . . Sjogren, M. J. (2006). Vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: Additional follow-up results of a pilot study through 1 year. *J Clin Psychiatry*, 67(8), 1171-1178.
- Metzger, F. G., Polak, T., Aghazadeh, Y., Ehliis, A. C., Hagen, K., & Fallgatter, A. J. (2012). Vagus somatosensory evoked potentials--a possibility for diagnostic improvement in patients with mild cognitive impairment? *Dement Geriatr Cogn Disord*, 33(5), 289-296.
- Moak, J. P., Goldstein, D. S., Eldadah, B. A., Saleem, A., Holmes, C., Pechnik, S., & Sharabi, Y. (2007). Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Heart Rhythm*, 4(12), 1523-1529.
- Nault, M. A., Milne, B., & Parlow, J. L. (2002). Effects of the selective H1 and H2 histamine receptor antagonists loratadine and ranitidine on autonomic control of the heart. *Anesthesiology*, 96(2), 336-341.
- Nicolini, P., Ciulla, M. M., Malfatto, G., Abbate, C., Mari, D., Rossi, P. D., . . . Lombardi, F. (2014). Autonomic dysfunction in mild cognitive impairment: evidence from power spectral analysis of heart rate variability in a cross-sectional case-control study. *PLoS One*, 9(5), e96656.
- Nomura, S., & Mizuno, N. (1984). Central distribution of primary afferent fibers in the Arnold's nerve (the auricular branch of the vagus nerve): a transganglionic HRP study in the cat. *Brain Res*, 292(2), 199-205.
- Nunan, D., Sandercock, G. R., & Brodie, D. A. (2010). A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol*, 33(11), 1407-1417.
- O'Donnell, C. J., & Elosua, R. (2008). [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol*, 61(3), 299-310.
- Obulesu, M., Venu, R., & Somashekhar, R. (2011). Tau Mediated Neurodegeneration: An Insight into Alzheimer's Disease Pathology. *Neurochemical Research*, 36(8), 1329-1335.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.

- Osman, F., Franklyn, J. A., Daykin, J., Chowdhary, S., Holder, R. L., Sheppard, M. C., & Gammage, M. D. (2004). Heart rate variability and turbulence in hyperthyroidism before, during, and after treatment. *Am J Cardiol*, *94*(4), 465-469.
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Arch. Psychol.*, *30*, 206-356.
- Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pizzinelli, P., . . . et al. (1986). Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*, *59*(2), 178-193.
- Parvizi, J., Van Hoesen, G. W., & Damasio, A. (2001). The selective vulnerability of brainstem nuclei to Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, *49*(1), 53-66.
- Pavithran, P., Prakash, E. S., Dutta, T. K., & Madanmohan, T. (2010). Effect of antihypertensive drug therapy on short-term heart rate variability in newly diagnosed essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, *37*(2), e107-113.
- Penáz, J. (1973). Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. *Digest of the 10th international conference on medical and biological engineering, Dresden*, p. 104.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183-194.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., . . . Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, *58*(12), 1985-1992.
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., . . . Jack, C. R. (2009). Mild Cognitive Impairment Ten Years Later. *Arch Neurol*, *66*(12), 1447-1455.
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S., . . . Rocca, W. A. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, *75*(10), 889-897.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangelos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, *9 Suppl 1*, 65-69.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangelos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, *56*(3), 303-308.
- Peuker, E. T., & Filler, T. J. (2002). The nerve supply of the human auricle. *Clin Anat*, *15*(1), 35-37.
- Phillips, A. M., Jardine, D. L., Parkin, P. J., Hughes, T., & Ikram, H. (2000). Brain stem stroke causing baroreflex failure and paroxysmal hypertension. *Stroke*, *31*(8), 1997-2001.
- Polak, T., Dresler, T., Zeller, J. B., Warrings, B., Scheuerpflug, P., Fallgatter, A. J., . . . Metzger, F. G. (2014). Vagus somatosensory evoked potentials are delayed in Alzheimer's disease, but not in major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *264*(3), 263-267.
- Polak, T., Ehrlis, A. C., Langer, J. B., Plichta, M. M., Metzger, F., Ringel, T. M., & Fallgatter, A. J. (2007). Non-invasive measurement of vagus activity in the brainstem - a methodological progress towards earlier diagnosis of dementias? *J Neural Transm*, *114*(5), 613-619.

- Polak, T., Markulin, F., Ehlis, A. C., Langer, J. B., Ringel, T. M., & Fallgatter, A. J. (2009a). Far field potentials from brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation: optimization of stimulation and recording parameters. *J Neural Transm*, *116*(10), 1237-1242.
- Polak, T., Markulin, F., Ehlis, A. C., Metzger, F., Langer, J. B., Ringel, T. M., & Fallgatter, A. J. (2009b). Auricular vagus somatosensory evoked potentials in vascular dementia. *J Neural Transm*, *116*(4), 473-477.
- Polak, T., Weise, D., Metzger, F., Ehlis, A. C., Langer, J. B., Schramm, A., . . . Classen, J. (2011). Vagus nerve somatosensory evoked potentials in Parkinson's disease. *J Neurol*, *258*(12), 2276-2277.
- Polak, T., Zeller, D., Fallgatter, A. J., & Metzger, F. G. (2013). Vagus somatosensory-evoked potentials are prolonged in patients with multiple sclerosis with brainstem involvement. *Neuroreport*, *24*(5), 251-253.
- Pomeranz, B., Macaulay, R. J., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., . . . et al. (1985). Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*, *248*(1 Pt 2), H151-153.
- Portet, F., Ousset, P. J., Visser, P. J., Frisoni, G. B., Nobili, F., Scheltens, P., . . . Disease, M. C. I. W. G. o. t. E. C. o. A. s. (2006). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *77*(6), 714-718.
- Price, J. L., & Morris, J. C. (1999). Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, *45*(3), 358-368.
- Priefer, B. A., & Robbins, J. (1997). Eating changes in mild-stage Alzheimer's disease: a pilot study. *Dysphagia*, *12*(4), 212-221.
- Radeloff, A., Cebulla, M., & Shehata-Dieler, W. (2014). [Auditory evoked potentials: basics and clinical applications]. *Laryngorhinootologie*, *93*(9), 625-637.
- Rahman, F., Pechnik, S., Gross, D., Sewell, L., & Goldstein, D. S. (2011). Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Clin Auton Res*, *21*(3), 133-141.
- Reisberg, B., Prichep, L., Mosconi, L., John, E. R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I., . . . de Leon, M. J. (2008). The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *4*(1 Suppl 1), S98-S108.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Arch. Psychol.*, *28*, 286-340.
- Reyes del Paso, G. A., Langewitz, W., Mulder, L. J., van Roon, A., & Duschek, S. (2013). The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology*, *50*(5), 477-487.
- Rimmer, K., & Harper, A. A. (2006). Developmental changes in electrophysiological properties and synaptic transmission in rat intracardiac ganglion neurons. *J Neurophysiol*, *95*(6), 3543-3552.
- Roberson, E. D., Scarce-Levie, K., Palop, J. J., Yan, F., Cheng, I. H., Wu, T., . . . Mucke, L. (2007). Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science*, *316*(5825), 750-754.

- Romanowicz, M., Schmidt, J. E., Bostwick, J. M., Mrazek, D. A., & Karpyak, V. M. (2011). Changes in heart rate variability associated with acute alcohol consumption: current knowledge and implications for practice and research. *Alcohol Clin Exp Res*, 35(6), 1092-1105.
- Rosa Brito-Zurita, O., Posadas-Romero, C., Hermosillo, A. G., Zamora-Gonzalez, J., Hernandez-Ono, A., Cardoso-Saldana, G., & Torres-Tamayo, M. (2003). Estrogen effect on heart rate variability in hypertensive postmenopausal women. *Maturitas*, 44(1), 39-48.
- Rosenberg, R. N. (2000). The molecular and genetic basis of AD: the end of the beginning: the 2000 Wartenberg lecture. *Neurology*, 54(11), 2045-2054.
- Rossy, L. A., & Thayer, J. F. (1998). Fitness and gender-related differences in heart period variability. *Psychosom Med*, 60(6), 773-781.
- Rub, U., Del Tredici, K., Schultz, C., Thal, D. R., Braak, E., & Braak, H. (2001). The autonomic higher order processing nuclei of the lower brain stem are among the early targets of the Alzheimer's disease-related cytoskeletal pathology. *Acta Neuropathol*, 101(6), 555-564.
- Schafer, A., & Vagedes, J. (2013). How accurate is pulse rate variability as an estimate of heart rate variability? A review on studies comparing photoplethysmographic technology with an electrocardiogram. *Int J Cardiol*, 166(1), 15-29.
- Scheinin, H., Helminen, A., Huhtala, S., Gronroos, P., Bosch, J. A., Kuusela, T., . . . Kaila, T. (1999). Spectral analysis of heart rate variability as a quantitative measure of parasympatholytic effect--integrated pharmacokinetics and pharmacodynamics of three anticholinergic drugs. *Ther Drug Monit*, 21(2), 141-151.
- Schroeder, E. B., Liao, D., Chambless, L. E., Prineas, R. J., Evans, G. W., & Heiss, G. (2003). Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension*, 42(6), 1106-1111.
- Selkoe, D. J. (2000). Toward a comprehensive theory for Alzheimer's disease. Hypothesis: Alzheimer's disease is caused by the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid beta-protein. *Ann N Y Acad Sci*, 924, 17-25.
- Shaffer, F., McCraty, R., & Zerr, C. L. (2014). A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol*, 5, 1040.
- Shehab, A. M., Butler, R., MacFadyen, R. J., & Struthers, A. D. (2001). A placebo-controlled study examining the effect of allopurinol on heart rate variability and dysrhythmia counts in chronic heart failure. *Br J Clin Pharmacol*, 51(4), 329-334.
- Sheikh, J. I., & Yesavage, J. A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol*, 5(1-2), 165-173.
- Siennicki-Lantz, A., Lilja, B., & Elmstahl, S. (1999). Orthostatic hypotension in Alzheimer's disease: result or cause of brain dysfunction? *Aging (Milano)*, 11(3), 155-160.
- Siepmann, M., Rauh, R., Spanos, E., Dill, O., Mueck, H., & Mueck-Weymann, M. (2007). The effects of acetylic salicylic acid on heart rate variability in healthy subjects. *Clin Auton Res*, 17(2), 115-117.

- Sjogren, M. J., Hellstrom, P. T., Jonsson, M. A., Runnerstam, M., Silander, H. C., & Ben-Menachem, E. (2002). Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *J Clin Psychiatry*, *63*(11), 972-980.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *7*(3), 280-292.
- Sriranjini, S. J., Ganesan, M., Datta, K., Pal, P. K., & Sathyaprabha, T. N. (2011). Effect of a single dose of standard levodopa on cardiac autonomic function in Parkinson's disease. *Neurol India*, *59*(5), 659-663.
- Stefan, H., Kreiselmeyer, G., Kerling, F., Kurzbuch, K., Rauch, C., Heers, M., . . . Hopfengartner, R. (2012). Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial. *Epilepsia*, *53*(7), e115-118.
- Striepens, N., Scheef, L., Wind, A., Popp, J., Spottke, A., Cooper-Mahkorn, D., . . . Jessen, F. (2010). Volume loss of the medial temporal lobe structures in subjective memory impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *29*(1), 75-81.
- Strozyk, D., Blennow, K., White, L. R., & Launer, L. J. (2003). CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*, *60*(4), 652-656.
- Suhrbier, A., Heringer, R., Walther, T., Malberg, H., & Wessel, N. (2006). Comparison of three methods for beat-to-beat-interval extraction from continuous blood pressure and electrocardiogram with respect to heart rate variability analysis. *Biomed Tech (Berl)*, *51*(2), 70-76.
- Szili-Torok, T., Kalman, J., Paprika, D., Dibo, G., Rozsa, Z., & Rudas, L. (2001). Depressed baroreflex sensitivity in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, *22*(3), 435-438.
- Takahashi, J., Shibata, T., Sasaki, M., Kudo, M., Yanezawa, H., Obara, S., . . . Terayama, Y. (2015). Detection of changes in the locus coeruleus in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: high-resolution fast spin-echo T1-weighted imaging. *Geriatr Gerontol Int*, *15*(3), 334-340.
- 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. *Eur Heart J*, *17*(3), 354-381.
- Thal, D. R., Rub, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, *58*(12), 1791-1800.
- Thayer, J. F., Hansen, A. L., Saus-Rose, E., & Johnsen, B. H. (2009). Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Ann Behav Med*, *37*(2), 141-153.
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2007). The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol*, *74*(2), 224-242.

- Thayer, J. F., Yamamoto, S. S., & Brosschot, J. F. (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*, *141*(2), 122-131.
- Toledo, M. A., & Junqueira, L. F., Jr. (2010). Cardiac autonomic modulation and cognitive status in Alzheimer's disease. *Clin Auton Res*, *20*(1), 11-17.
- Torzewski, M. (2014). Biomarker in der Neurologie – Standardisierung dringend erforderlich. *LaboratoriumsMedizin*, *38*(1), 25-34.
- Tran, M. H., Yamada, K., & Nabeshima, T. (2002). Amyloid beta-peptide induces cholinergic dysfunction and cognitive deficits: a minireview. *Peptides*, *23*(7), 1271-1283.
- Tsuji, H., Venditti, F. J., Jr., Manders, E. S., Evans, J. C., Larson, M. G., Feldman, C. L., & Levy, D. (1994). Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*, *90*(2), 878-883.
- Tsuji, H., Venditti, F. J., Jr., Manders, E. S., Evans, J. C., Larson, M. G., Feldman, C. L., & Levy, D. (1996). Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol*, *28*(6), 1539-1546.
- Umetani, K., Singer, D. H., McCraty, R., & Atkinson, M. (1998). Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*, *31*(3), 593-601.
- Usami, K., Kawai, K., Sonoo, M., & Saito, N. (2013). Scalp-recorded evoked potentials as a marker for afferent nerve impulse in clinical vagus nerve stimulation. *Brain Stimul*, *6*(4), 615-623.
- Vaile, J. C., Fletcher, J., Al-Ani, M., Ross, H. F., Littler, W. A., Coote, J. H., & Townend, J. N. (1999). Use of opposing reflex stimuli and heart rate variability to examine the effects of lipophilic and hydrophilic beta-blockers on human cardiac vagal control. *Clin Sci (Lond)*, *97*(5), 585-593; discussion 609-510.
- Van Bockstaele, E. J., Peoples, J., & Telegan, P. (1999). Efferent projections of the nucleus of the solitary tract to peri-locus coeruleus dendrites in rat brain: evidence for a monosynaptic pathway. *J Comp Neurol*, *412*(3), 410-428.
- Vardas, P. E., Kanoupakis, E. M., Kochiadakis, G. E., Simantirakis, E. N., Marketou, M. E., & Chlouverakis, G. I. (1998). Effects of long-term digoxin therapy on heart rate variability, baroreceptor sensitivity, and exercise capacity in patients with heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*, *12*(1), 47-55.
- Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Weiner, M. W., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2009). MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: diagnostic discrimination and cognitive correlations. *Neurology*, *73*(4), 287-293.
- Ventureyra, E. C. (2000). Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept. *Childs Nerv Syst*, *16*(2), 101-102.
- Verghese, J., Lipton, R. B., Hall, C. B., Kuslansky, G., & Katz, M. J. (2003). Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*, *61*(12), 1667-1672.
- Wang, Y., Zhao, X., O'Neil, A., Turner, A., Liu, X., & Berk, M. (2013). Altered cardiac autonomic nervous function in depression. *BMC Psychiatry*, *13*, 187.
- Wang, Y. C., Yang, C. C., Bai, Y. M., & Kuo, T. B. (2008). Heart rate variability in schizophrenic patients switched from typical antipsychotic agents to amisulpride and olanzapine. 3-month follow-up. *Neuropsychobiology*, *57*(4), 200-205.

- Watson, A. M., Hood, S. G., Ramchandra, R., McAllen, R. M., & May, C. N. (2007). Increased cardiac sympathetic nerve activity in heart failure is not due to desensitization of the arterial baroreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293(1), H798-804.
- Weise, D., Adamidis, M., Pizzolato, F., Rumpf, J. J., Fricke, C., & Classen, J. (2015). Assessment of brainstem function with auricular branch of vagus nerve stimulation in Parkinson's disease. *PLoS One*, 10(4), e0120786.
- Wesseling, K. H. (2002). *Finometer™ Users Guide*. Arnhem, The Netherlands: Finapres Medical Systems B.V.
- World Health Organization. (1992). International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10). Chapter V, categories F00-F99. Mental, behavioural, and development disorders, clinical description and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2012). *Dementia: a public health priority*. Geneva: World Health Organization.
- Xiong, L., Leung, H. H., Chen, X. Y., Han, J. H., Leung, T. W., Soo, Y. O., . . . Wong, L. K. (2013). Comprehensive assessment for autonomic dysfunction in different phases after ischemic stroke. *Int J Stroke*, 8(8), 645-651.
- Yamasaki, Y., Kodama, M., Matsuhisa, M., Kishimoto, M., Ozaki, H., Tani, A., . . . Kamada, T. (1996). Diurnal heart rate variability in healthy subjects: effects of aging and sex difference. *Am J Physiol*, 271(1 Pt 2), H303-310.
- Yee, K. M., Pringle, S. D., & Struthers, A. D. (2001). Circadian variation in the effects of aldosterone blockade on heart rate variability and QT dispersion in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 37(7), 1800-1807.
- Yi, C. H., Chen, C. L., Kuo, T. B., & Yang, C. C. (2008). The effect of acid suppression on sleep and cardiac autonomic regulation in GERD. *Hepatogastroenterology*, 55(86-87), 1649-1652.
- Yu, L., Scherlag, B. J., Li, S., Fan, Y., Dyer, J., Male, S., . . . Po, S. S. (2013). Low-level transcutaneous electrical stimulation of the auricular branch of the vagus nerve: a noninvasive approach to treat the initial phase of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 10(3), 428-435.
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2009). *TAP Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, Handanweisung (Vol. 2.2)*. Herzogenrath: Vera Fimm, Psychologische Testsysteme.
- Zulli, R., Nicosia, F., Borroni, B., Agosti, C., Prometti, P., Donati, P., . . . Padovani, A. (2005). QT dispersion and heart rate variability abnormalities in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(12), 2135-2139.

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kommunikation zwischen Herz und Gehirn.....	17
Abbildung 2: MCI-Kriterien nach Portet et al. (2006).....	28
Abbildung 3: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Einteilung in MCI- und Kontrollgruppe..	30
Abbildung 4: Zeitlicher Zusammenhang zwischen den RRI und PPI.....	37
Abbildung 5: Darstellung der Elektrodenpositionen im internationalen 10-20-System.....	40
Abbildung 6: IBI-Datenserie der Puls-zu-Puls-Intervalle.....	41
Abbildung 7: Spektralanalyse der IBI-Datenserie.....	43
Abbildung 8: Linearer Zusammenhang zwischen HF und RMSSD.....	45
Abbildung 9: Evozierte Vaguspotentiale bei rechtsseitiger Stimulation.....	46
Abbildung 10: Korrelationen zwischen P2 (T4-O2, Stimulation rechts) und der HRV.....	49
Abbildung 11: Korrelationen zwischen P1 (C4-F4, Stimulation links) und der HRV.....	50
Abbildung 12: Korrelationen zwischen N1 (C4-F4, Stimulation links) und der HRV.....	51
Abbildung 13: Korrelationen zwischen P2 (C4-F4, Stimulation links) und der HRV.....	52
Abbildung 14: Balkendiagramm von ln LF in den P2-Quartilgruppen (T4-O2).....	53
Abbildung 15: Balkendiagramm von ln HF in den P1-Quartilgruppen (C4-F4).....	54
Abbildung 16: Balkendiagramm von ln RSAnorm in den P1-Quartilgruppen (C4-F4).....	55
Abbildung 17: Balkendiagramm von ln LF in den P1-Quartilgruppen (C4-F4).....	56
Abbildung 18: Balkendiagramm von ln LF in den P2-Quartilgruppen (C4-F4).....	58
Abbildung 19: Vergleich von P2 (T4-O2, Stimulation rechts) in MCI- und Kontrollgruppe..	60

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wichtige Charakteristika der Gesamtstichprobe, MCI- und Kontrollgruppe.....	33
Tabelle 2: Relevante Medikamente in der Gesamtstichprobe.....	34
Tabelle 3: Gruppengrößen für die Korrelationsberechnungen bzw. T-Tests.....	47
Tabelle 4: Signifikante Korrelationen und die Ergebnisse der Varianzanalysen.....	58
Tabelle 5: HRV-Vergleich zwischen der MCI- und Kontrollgruppe.....	59

## 9. Abkürzungsverzeichnis

AA	Alzheimer's Association
A $\beta$	Amyloid- $\beta$
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
AD	Alzheimer's disease
ADI	Alzheimer's Disease International (Organisation)
ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
a-MCI	amnesic mild cognitive impairment
ANOVA	analysis of variance
ANS	autonomes Nervensystem
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Precursor-Protein
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
B-ADL	Bayer-Activities of Daily Living-Skala
BDI-II	Becks Depression Inventory II
BMI	Body-Mass-Index
CAN	zentrales autonomes Netzwerk
CCV	coefficient of component variance
CFT	Rey Complex Figure Test
CSF	Liquor cerebrospinalis
cvRF	kardiovaskuläre Risikofaktoren
DemTect	Demenz-Detektions-Test
DLB	Lewy-Body-Demenz
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition
EEG	Elektroenzephalographie
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EKG	Elektrokardiographie
EP	evoziertes Potential
FAEP	frühes akustisch evoziertes Potential
FDG	Fluorodeoxyglucose
FFT	Fast-Fourier-Transformation
FTD	frontotemporale Demenz
GDS-SF	Geriatric Depression Scale – Short Form
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HF	High Frequency Power
HRV	Herzratenvariabilität
IBI	inter-beat-interval
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision
Kap.	Kapitel
LDL	Low Density Lipoprotein

LF	Low Frequency Power
MCI	mild cognitive impairment
MMST	Mini Mental Status Test
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
MTA	mediale Temporallappenatrophie
N.	Nervus
na-MCI	non-amnesic mild cognitive impairment
Ncl.	Nucleus
NIA	National Institute of Aging
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
NIRS	Nahinfrarot-Spektroskopie
NFT	neurofibrillary tangles
NT	neuropil threads
NTS	Nucleus tractus solitarii
PD	Parkinson-Demenz
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNS	parasympathisches Nervensystem
PPI	Puls-zu-Puls-Intervall
PTT	Pulstransitzeit
R.	Ramus
RMSSD	Root Mean Square of the Successive Differences
RRI	RR-Intervall
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
RWT	Ravensburger Wortflüssigkeitstest
SDNN	standard deviation of NN intervals
SMI	subjective memory impairment
SNS	sympathisches Nervensystem
Tab.	Tabelle
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
Task Force	Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology
TP	Total Power
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
tVNS	transkutane Vagusnervstimulation
ULF	Ultra Low Frequency power
VaD	vaskuläre Demenz
VLF	Very Low Frequency Power
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VNS	Vagusnervstimulation
VSEP	somato-sensibel evozierte Potentiale des N. vagus
WHO	World Health Organization
WMS-R	Wechsler Memory Scale – Revised Edition
Z.n.	Zustand nach

## 10. Anhang

### A.1. Schilddrüsenfunktionsstörungen als mögliche Einflussfaktoren in der Gesamtstichprobe.

	Hypothyreose (n=5)	Euthyreose (n=203)	Hyperthyreose (n=10)	
	TSH > 4.0 µU/ml	TSH .3 – 4.0 µU/ml	TSH < .3 µU/ml	
	<i>M ± SD</i>	<i>M ± SD</i>	<i>M ± SD</i>	
<b>ln RMSSD</b>	2.92 ± .26	2.82 ± .50	2.82 ± .50	2.65 ± .41
T-Test	$t(206) = -.433, p = .665$		$t(211) = 1.099, p = .273$	
<b>ln HF</b>	4.51 ± .75	4.42 ± 1.05	4.42 ± 1.05	4.31 ± .81
T-Test	$t(206) = -.178, p = .859$		$t(211) = .326, p = .745$	
<b>ln LF</b>	4.41 ± 1.41	4.70 ± 1.11	4.70 ± 1.11	4.41 ± .97
T-Test	$t(206) = .579, p = .563$		$t(211) = 1.563, p = .120$	
<b>ln RSAnorm</b>	.10 ± .38	.05 ± .47	.05 ± .47	.04 ± .31
T-Test	$t(206) = -.296, p = .768$		$t(211) = -.006, p = .995$	

T-Tests für unabhängige Stichproben zwischen den Gruppen Euthyreose und Hyper-/Hypothyreose erreichten für keinen der ausgewählten HRV-Parameter statistische Signifikanz ( $\alpha \leq .05$ ). HRV = Herzratenvariabilität; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon; RMSSD = Root Mean Square of the Successive Differences; HF = High Frequency Power; LF = Low Frequency Power; RSAnorm = normalisierte Respiratorische Sinusarrhythmie.

### A.2. Hypertonie als möglicher Einflussfaktor in der Kontroll- sowie MCI-Gruppe.

	Kontrollgruppe		MCI-Gruppe	
	Hypertonie (n=113)	Normotonie (n=78)	Hypertonie (n=15)	Normotonie (n=12)
	<i>M ± SD</i>	<i>M ± SD</i>	<i>M ± SD</i>	<i>M ± SD</i>
<b>ln RMSSD</b>	2.81 ± .49	2.79 ± .46	2.91 ± .60	3.02 ± .61
T-Test	$t(189) = -.259, p = .796$		$t(25) = .483, p = .633$	
<b>ln HF</b>	4.39 ± 1.04	4.38 ± .98	4.62 ± 1.26	4.69 ± 1.09
T-Test	$t(189) = -.028, p = .978$		$t(25) = .156, p = .877$	
<b>ln LF</b>	4.55 ± 1.16	4.83 ± 1.02	4.80 ± .78	4.57 ± 1.43
T-Test	$t(189) = 1.702, p = .090$		$t(25) = -.532, p = .599$	

Fortsetzung nächste Seite

<b>ln RSA<sub>norm</sub></b>	.02 ± .47	.05 ± .46	.11 ± .52	.16 ± .40
T-Test	$t(189) = .506, p = .613$		$t(25) = .251, p = .804$	

T-Tests für unabhängige Stichproben zwischen den Gruppen Hypertonie und Normotonie erreichten für keinen der ausgewählten HRV-Parameter statistische Signifikanz ( $\alpha \leq .05$ ). HRV = Herzratenvariabilität; MCI = mild cognitive impairment; RMSSD = Root Mean Square of the Successive Differences; HF = High Frequency Power; LF = Low Frequency Power; RSA<sub>norm</sub> = normalisierte Respiratorische Sinusarrhythmie.

### A.3. Relevante Medikamente als mögliche Einflussfaktoren in der Kontroll- sowie MCI-Gruppe.

	Medikation in der Kontrollgruppe		Medikation in der MCI-Gruppe	
	relevant (n=117)	keine/ nicht relevant (n=74)	relevant (n=16)	keine/ nicht relevant (n=11)
	<i>M ± SD</i>	<i>M ± SD</i>	<i>M ± SD</i>	<i>M ± SD</i>
<b>ln RMSSD</b>	2.83 ± .52	2.75 ± .40	2.92 ± .62	3.02 ± .58
T-Test	$t(189) = -1.147, p = .253$		$t(25) = .431, p = .670$	
<b>ln HF</b>	4.42 ± 1.09	4.33 ± .89	4.65 ± 1.30	4.65 ± .99
T-Test	$t(189) = -.554, p = .580$		$t(25) = .008, p = .994$	
<b>ln LF</b>	4.54 ± 1.17	4.86 ± .99	4.72 ± .90	4.67 ± 1.39
T-Test	$t(189) = 1.932, p = .055$		$t(25) = -.120, p = .905$	
<b>ln RSA<sub>norm</sub></b>	.03 ± .49	.03 ± .41	.13 ± .51	.13 ± .41
T-Test	$t(189) = -.036, p = .971$		$t(25) = -.011, p = .992$	

T-Tests für unabhängige Stichproben zwischen den Gruppen relevante Medikation und keine/nicht relevante Medikation erreichten für keinen der ausgewählten HRV-Parameter statistische Signifikanz ( $\alpha \leq .05$ ). HRV = Herzratenvariabilität; MCI = mild cognitive impairment; RMSSD = Root Mean Square of the Successive Differences; HF = High Frequency Power; LF = Low Frequency Power; RSA<sub>norm</sub> = normalisierte Respiratorische Sinusarrhythmie.

B. Korrelationen der vagal modulierten Parameter der Herzratenvariabilität nach Spearman-Rho.

		RMSSD	NN50	pNN50	HF	RSA norm
RMSSD	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	1,000 .	,912** ,000	,921** ,000	<b>,881**</b> ,000	,904** ,000
NN50	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,912** ,000	1,000 .	,991** ,000	,878** ,000	,854** ,000
pNN50	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,921** ,000	,991** ,000	1,000 .	,908** ,000	,844** ,000
HF	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,881** ,000	,878** ,000	,908** ,000	1,000 .	,875** ,000
RSA norm	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,904** ,000	,854** ,000	,844** ,000	,875** ,000	1,000 .

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig). N=218. RMSSD = Root Mean Square of the Successive Differences; NN50 = Anzahl zweier benachbarter Inter-Beat-Intervalle in der gesamten Messperiode, die sich um mehr als 50 ms unterscheiden; pNN50 = NN50 dividiert durch die Gesamtzahl aller aufeinanderfolgenden Inter-Beat-Intervalle; HF = High Frequency Power; RSA norm = normalisierte Respiratorische Sinusarrhythmie.

C. Test auf Normalverteilung der Peak-Latenzen nach Kolmogorov-Smirnov (Liliefors) in der gesamten Stichprobe.

Rechtseitige Stimulation			Linksseitige Stimulation		
Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov ( $p \geq 0.05$ )			Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov ( $p \geq 0.05$ )		
C3-F3	P1	ja	C3-F3	P1	<b>nein</b>
	N1	ja		N1	ja
	P2	ja		P2	ja
C4-F4	P1	ja	C4-F4	P1	<b>nein</b>
	N1	ja		N1	ja
	P2	ja		P2	ja
Fz-F3	P1	<b>nein</b>	Fz-F3	P1	<b>nein</b>
	N1	<b>nein</b>		N1	ja
	P2	ja		P2	ja
Fz-F4	P1	ja	Fz-F4	P1	<b>nein</b>
	N1	ja		N1	<b>nein</b>
	P2	ja		P2	ja
T4-O2	P1	<b>nein</b>	T3-O1	P1	<b>nein</b>
	N1	<b>nein</b>		N1	ja
	P2	ja		P2	ja

D.1. Statistische Kennwerte der signifikant korrelierten Parameter der Herzratenvariabilität in den einzelnen Gruppen aufgeteilt nach den Quartilen der Latenz P2 der Ableitung T4-O2 bei rechtsseitiger Stimulation in der Kontrollgruppe.

		Quartil- gruppe 1 (n=26)	Quartil- gruppe 2 (n=35)	Quartil- gruppe 3 (n=32)	Quartil- gruppe 4 (n=31)
<b>Latenz P2 T4-O2 rechts</b>	<i>M ± SD</i> [ms]	3.08 ± .47	4.24 ± .32	5.27 ± .23	6.33 ± .49
<b>LF</b>					
	<i>ln M ± SD</i>	4.15 ± 1.16	4.52 ± .95	4.96 ± 1.24	4.80 ± .89
	Rohwert <i>Mdn</i> [ms <sup>2</sup> ]	53.04	100.51	141.05	118.58
<b>HF</b>					
	<i>ln M ± SD</i>	4.13 ± 1.12	4.28 ± 1.04	4.53 ± 1.14	4.60 ± 1.05
	Rohwert <i>Mdn</i> [ms <sup>2</sup> ]	61.14	61.53	108.11	121.94
<b>RSAnorm</b>					
	<i>ln M ± SD</i>	-.08 ± 0.52	-.04 ± .47	.08 ± .53	.13 ± .48
	Rohwert <i>Mdn</i> [ms <sup>2</sup> ]	.89	.99	1.20	1.13

LF = Low Frequency Power; HF = High Frequency Power; RSAnorm = normalisierte Respiratorische Sinusarrhythmie.

D.2. Statistische Kennwerte der signifikant korrelierten Parameter der Herzratenvariabilität in den einzelnen Gruppen aufgeteilt nach den Quartilen der Latenz P1 der Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation in der Kontrollgruppe.

		Quartil- gruppe 1 (n=25)	Quartil- gruppe 2 (n=26)	Quartil- gruppe 3 (n=26)	Quartil- gruppe 4 (n=25)
<b>Latenz P1 C4-F4 links</b>	<i>M ± SD</i> [ms]	1.21 ± .17	1.85 ± .23	2.43 ± .13	3.08 ± .27
<b>HF</b>					
	<i>ln M ± SD</i>	4.59 ± .88	4.50 ± 1.04	3.89 ± .98	3.98 ± 1.08
	Rohwert <i>Mdn</i> [ms <sup>2</sup> ]	120.75	80.52	47.89	43.19
<b>LF</b>					
	<i>ln M ± SD</i>	4.81 ± .98	4.86 ± 1.05	4.04 ± 1.09	4.34 ± 1.01
	Rohwert <i>Mdn</i> [ms <sup>2</sup> ]	119.49	130.13	56.14	69.96
<b>RSAnorm</b>					
	<i>ln M ± SD</i>	.14 ± .37	.10 ± .49	-.18 ± .44	-.15 ± .48
	Rohwert <i>Mdn</i> [ms <sup>2</sup> ]	1.18	1.11	.83	.80

Fortsetzung nächste Seite

<b>RMSSD</b>					
	<i>ln M ± SD</i>	2.86 ± .39	2.81 ± .47	2.60 ± .41	2.60 ± .52
	Rohwert <i>Mdn</i> [ms <sup>2</sup> ]	18.75	14.40	13.85	11.52

HF = High Frequency Power; LF = Low Frequency Power; RSA<sub>norm</sub> = normalisierte Respiratorische Sinusarrhythmie; RMSSD = Root Mean Square of the Successive Differences.

D.3. Statistische Kennwerte der signifikant korrelierten Parameter der Herzratenvariabilität in den einzelnen Gruppen aufgeteilt nach den Quartilen der Latenz N1 der Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation in der Kontrollgruppe.

		<b>Quartil- gruppe 1 (n=22)</b>	<b>Quartil- gruppe 2 (n=26)</b>	<b>Quartil- gruppe 3 (n=29)</b>	<b>Quartil- gruppe 4 (n=25)</b>
<b>Latenz N1 C4-F4 links</b>	<i>M ± SD</i> [ms]	1.91 ± .29	2.83 ± .31	3.75 ± .30	4.82 ± .50
<b>HF</b>					
	<i>ln M ± SD</i>	4.52 ± 1.10	4.21 ± 1.15	4.11 ± .85	4.11 ± 1.02
	Rohwert <i>Mdn</i> [ms <sup>2</sup> ]	108.11	65.12	55.13	51.07
<b>LF</b>					
	<i>ln M ± SD</i>	4.86 ± 1.11	4.50 ± 1.21	4.34 ± .84	4.41 ± 1.12
	Rohwert <i>Mdn</i> [ms <sup>2</sup> ]	126.25	114.21	73.01	69.96
<b>RMSSD</b>					
	<i>ln M ± SD</i>	2.86 ± .50	2.72 ± .47	2.69 ± .43	2.6 ± .44
	Rohwert <i>Mdn</i> [ms <sup>2</sup> ]	18.87	14.42	14.11	14.33

HF = High Frequency Power; LF = Low Frequency Power; RMSSD = Root Mean Square of the Successive Differences.

D.4. Statistische Kennwerte der signifikant korrelierten Parameter der Herzratenvariabilität in den einzelnen Gruppen aufgeteilt nach den Quartilen der Latenz P2 der Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation in der Kontrollgruppe.

		<b>Quartil- gruppe 1 (n=25)</b>	<b>Quartil- gruppe 2 (n=25)</b>	<b>Quartil- gruppe 3 (n=25)</b>	<b>Quartil- gruppe 4 (n=27)</b>
<b>Latenz N1 C4-F4 links</b>	<i>M ± SD</i> [ms]	2.90 ± .41	4.15 ± .26	5.03 ± .25	6.27 ± .63
<b>LF</b>					
	<i>ln M ± SD</i>	4.89 ± 1.05	4.77 ± .98	4.01 ± 1.03	4.37 ± 1.06
	Rohwert <i>Mdn</i> [ms <sup>2</sup> ]	133.35	123.40	60.27	72.57

LF = Low Frequency Power.

E. Vergleich der Latenzen der somato-sensibel evozierten Potentiale des N. vagus zwischen der Kontroll- und der MCI-Gruppe.

		Gruppe Kontrollen	Gruppe MCI		
Latenz		$M \pm SD$	$M \pm SD$	$t$ (df)	$p$
<b>C3-F3 rechts</b>	P1	2.26 ± .62	2.36 ± .87	$t$ (109) = -.564	.574
	N1	3.53 ± 1.05	3.33 ± .81	$t$ (109) = .686	.494
	P2	4.83 ± 1.30	4.64 ± 1.10	$t$ (109) = .506	.614
<b>C4-F4 rechts</b>	P1	2.22 ± .72	1.95 ± .73	$t$ (142) = 1.618	.108
	N1	3.50 ± .99	3.43 ± .98	$t$ (142) = .316	.752
	P2	4.86 ± 1.25	5.23 ± 1.33	$t$ (142) = -1.264	.208
<b>Fz-F3 rechts</b>	P1	1.83 ± .62	1.74 ± .50	$t$ (136) = .572	.568
	N1	3.12 ± .80	3.04 ± .82	$t$ (136) = .436	.663
	P2	4.63 ± 1.09	4.68 ± 1.16	$t$ (136) = -.170	.865
<b>Fz-F4 rechts</b>	P1	2.22 ± .76	2.15 ± .76	$t$ (105) = .390	.698
	N1	3.53 ± 1.16	3.49 ± 1.11	$t$ (105) = .140	.889
	P2	4.75 ± 1.23	4.87 ± 1.21	$t$ (105) = -.391	.696
<b>T4-O2 rechts</b>	P1	1.66 ± .59	1.79 ± .80	$t$ (138) = -.816	.416
	N1	2.96 ± .75	3.40 ± 1.18	$t$ (138) = -1.469	.161
	P2	<b>4.79 ± 1.23</b>	<b>5.48 ± 1.33</b>	<b><math>t</math> (138) = -2.124</b>	<b>.035*</b>
<b>C3-F3 links</b>	P1	2.16 ± .79	2.33 ± .82	$t$ (135) = -.822	.413
	N1	3.38 ± .98	3.54 ± .98	$t$ (135) = -.617	.538
	P2	4.66 ± 1.27	4.78 ± 1.15	$t$ (135) = -.372	.711
<b>C4-F4 links</b>	P1	2.14 ± .72	1.83 ± .71	$t$ (117) = 1.682	.095
	N1	3.38 ± 1.11	3.23 ± 1.06	$t$ (117) = .515	.607
	P2	4.62 ± 1.31	4.50 ± 1.34	$t$ (117) = .346	.730
<b>Fz-F3 links</b>	P1	1.98 ± .80	2.23 ± .79	$t$ (128) = -1.121	.265
	N1	3.23 ± 1.21	3.42 ± 1.10	$t$ (128) = -.559	.577
	P2	4.41 ± 1.35	4.55 ± 1.38	$t$ (128) = -.371	.711
<b>Fz-F4 links</b>	P1	1.87 ± .68	1.99 ± .75	$t$ (157) = -.826	.410
	N1	3.08 ± .84	3.31 ± .92	$t$ (157) = -1.244	.215
	P2	4.45 ± 1.17	4.84 ± 1.14	$t$ (157) = -1.517	.131
<b>T3-O1 links</b>	P1	1.56 ± .59	1.48 ± .52	$t$ (140) = .517	.606
	N1	2.89 ± .73	2.98 ± .59	$t$ (140) = -.519	.605
	P2	4.59 ± 1.25	4.59 ± 1.22	$t$ (140) = -.004	.997

(\*) Statistische Signifikanz wurde auf dem Level  $\alpha \leq .05$  erreicht. MCI = mild cognitive impairment.

F.1. Deskriptive Statistik der Latenzen P1, N1 und P2 für die jeweiligen Elektrodenpositionen in der gesamten Stichprobe (Angaben in ms).

Rechtsseitige Stimulation					Linksseitige Stimulation				
	N	$M \pm SD$	Min	Max		N	$M \pm SD$	Min	Max
<b>C3-F3</b>					<b>C3-F3</b>				
P1	111	$2.27 \pm 0.65$	0.80	3.90	P1	137	$2.18 \pm 0.79$	0.80	4.00
N1		$3.51 \pm 1.02$	1.20	5.55	N1		$3.40 \pm 0.98$	1.10	5.55
P2		$4.81 \pm 1.28$	2.05	7.75	P2		$4.68 \pm 1.25$	2.25	8.00
<b>C4-F4</b>					<b>C4-F4</b>				
P1	144	$2.18 \pm 0.72$	0.85	4.00	P1	119	$2.10 \pm 0.72$	0.80	3.65
N1		$3.49 \pm 0.99$	1.50	5.75	N1		$3.36 \pm 1.10$	1.30	5.75
P2		$4.92 \pm 1.27$	2.25	7.90	P2		$4.61 \pm 1.31$	2.15	7.70
<b>Fz-F3</b>					<b>Fz-F3</b>				
P1	138	$1.82 \pm 0.60$	0.80	3.60	P1	130	$2.00 \pm 0.80$	0.80	3.95
N1		$3.11 \pm 0.80$	1.40	5.60	N1		$3.25 \pm 1.19$	1.00	5.95
P2		$4.64 \pm 1.10$	2.00	7.40	P2		$4.42 \pm 1.35$	1.85	7.90
<b>Fz-F4</b>					<b>Fz-F4</b>				
P1	107	$2.21 \pm 0.76$	0.80	3.80	P1	159	$1.89 \pm 0.69$	0.80	3.75
N1		$3.52 \pm 1.14$	1.50	5.90	N1		$3.12 \pm 0.85$	1.20	5.55
P2		$4.77 \pm 1.22$	2.30	7.50	P2		$4.51 \pm 1.17$	1.70	7.80
<b>T4-O2</b>					<b>T3-O1</b>				
P1	140	$1.67 \pm 0.62$	0.80	3.70	P1	142	$1.55 \pm 0.58$	0.80	3.50
N1		$3.01 \pm 0.82$	1.10	5.80	N1		$2.90 \pm 0.71$	1.25	5.10
P2		$4.87 \pm 1.25$	1.95	8.00	P2		$4.59 \pm 1.24$	2.25	7.35

F.2. Deskriptive Statistik sämtlicher Rohwerte der artefaktbereinigten Daten der Herzratenvariabilität und deren natürlicher Logarithmus bei Log-Normalverteilung in der gesamten Stichprobe (N=218).

Rohwerte						ln
	Einheit	Mdn	$M \pm SD$	Min	Max	$M \pm SD$
Herzfrequenz	Schläge/ Min	69	$70 \pm 10$	45	105	-
Mean IBI	ms	867.06	$881.13 \pm 125.65$	573.52	1340.11	-
<b>Zeitanalytische Methoden</b>						
RMSSD	ms	16.53	$19.14 \pm 12.04$	4.57	92.56	$2.81 \pm 0.49$
SDNN	ms	23.33	$26.46 \pm 13.00$	5.75	88.53	n.b.
NN50		1.00	$8.82 \pm 25.11$	0	199	n.b.
pNN50	%	0.27	$2.79 \pm 7.93$	0	59.23	n.b.

Fortsetzung nächste Seite

Frequenzanalytische Methoden						
TP	ms <sup>2</sup>	451.03	788.30 ± 990.56	21.72	8759.48	n.b.
VLF	ms <sup>2</sup>	232.92	435.68 ± 645.39	15.32	6868.62	n.b.
LF	ms <sup>2</sup>	100.38	201.04 ± 312.28	2.16	2327.73	4.67 ± 1.11
HF	ms <sup>2</sup>	85.00	151.47 ± 288.31	4.23	3136.91	4.42 ± 1.03
LF/HF		1.29	2.01 ± 2.08	0.07	17.13	0.25 ± 0.99
LFnorm	n.u.	56.42	55.47 ± 20.68	6.85	94.49	-
HFnorm	n.u.	43.58	44.53 ± 20.68	5.51	93.15	-
RSAnorm	%	1.04	1.17 ± 0.66	0.30	4.86	0.04 ± 0.46

IBI = inter-beat-interval; RMSSD = Root Mean Square of the Successive Differences; SDNN = Standard Deviation of NN Intervals; NN50 = Anzahl zweier benachbarter IBIs in der gesamten Messperiode, die sich um mehr als 50 ms unterscheiden; pNN50 = NN50 dividiert durch die Gesamtzahl aller aufeinanderfolgenden IBIs; TP = Total Power; VLF = Very Low Frequency Power; LF = Low Frequency Power; HF = High Frequency Power; LF/HF = Quotient LF/HF; LFnorm = LF in normalisierten Einheiten; HFnorm = HF in normalisierten Einheiten; RSAnorm = normalisierte Respiratorische Sinusarrhythmie.

G. Vergleiche der P1-Quartile der Ableitung C4-F4 bei linksseitiger Stimulation hinsichtlich potentieller Einflussfaktoren der Herzratenvariabilität mittels Chi-Quadrat-Tests nach Pearson.

Latenz P1 im Kanal C4-F4 links		Q 1 (n=25)	Q 2 (n=26)	Q 3 (n=26)	Q 4 (n=25)	$\chi^2$	df	p
Geschlecht								
	Männlich	10	12	14	15	2.308	3	.511
	Weiblich	15	14	12	10			
Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )		8	6	2	3	6.065	3	.109
Hypertonie		14	15	15	13	.222	3	.974
Hyper-/Hypothyreose								
	TSH < 0,3 µU/ml	1	3	1	1	8.451	6	.207
	TSH > 4,0 µU/ml	3	1	0	0			
Raucher		2	0	2	2	2.101	3	.552
Alkoholkonsum								
	kein	17	14	18	14	8.521	9	.483
	< 1 Glas täglich (wöchentlich)	0	1	1	0			
	≥ 1 Glas täglich	4	7	5	10			
	ja, ohne Angabe	4	4	2	1			

Fortsetzung nächste Seite

Konsum koffeinhaltiger Getränke								
	kein	3	1	2	0	12.934	9	.166
	< 1 Tasse täglich (wöchentlich)	0	3	0	0			
	≥ 1 Tasse täglich	18	17	20	21			
	ja, ohne Angabe	4	5	4	4			
Medikamenteneinnahme								
	keine/ nicht relevant	11	10	10	9	.361	3	.948
	relevant	14	16	16	16			

Statistische Signifikanz ( $p \leq .05$ ) wurde für keinen Faktor erreicht. BMI = Body-Mass-Index; TSH = Thyre-  
oidea-stimulierendes Hormon.

H. Charakteristika der gesamten Stichprobe, der Kontroll- wie MCI-Gruppe nach HRV-Datenbearbeitung (n=218) samt  $p$ -Werte der Chi-Quadrat-Tests nach Pearson für kategoriale Variablen sowie T-Tests für unabhängige Stichproben für metrische Variablen.

	Gruppe Kontrollen (n=191)	Gruppe MCI (n=27)	Gesamte Stichprobe (N=218)	$\chi^2$ - bzw. $t$ -Wert	df	$p$	
Alter in Jahren ( $M, SD$ )	74.2 ± 1.4	74.6 ± 1.5	74.3 ± 1.4	1.342	216	.181	
Geschlecht							
	Männlich	96 (50.3%)	13 (48.1%)	109 (50.0%)	.042	1	.837
	Weiblich	95 (49.7%)	14 (51.9%)	109 (50.0%)			
Schulische Bildung							
	Volksschule	82 (42.9%)	15 (55.6%)	97 (44.5%)	5.620	2	.060
	Realschule	45 (23.6%)	9 (33.3%)	54 (24.8%)			
	Gymnasium/ Fachabitur	23 (12.1%)	-	23 (10.4%)			
	Universität	41 (21.5%)	3 (11.1%)	44 (20.2%)			
BMI in kg/m <sup>2</sup> ( $M, SD$ )	26.6 ± 3.7	26.6 ± 4.6	26.1 ± 3.8	.712	216	.477	
Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	29 (15.2%)	6 (22.2%)	35 (16.1%)	.870	1	.351	
Dyslipidämie	61 (31.9 %)	6 (22.2 %)	67 (30.7%)	1.049	1	.306	
Blutdruck in mmHg ( $M, SD$ )							
	systolisch	149 ± 22	150 ± 17	149 ± 21	.359	216	.720
	diastolisch	84 ± 11	83 ± 13	84 ± 11	-.076	216	.940
Hypertonie	113 (59.2%)	15 (55.6%)	128 (58.7%)	.127	1	.722	
Hyper-/Hypothyreose							
	TSH < 0,3 µU/ml	8 (4.2%)	2 (7.4%)	10 (4.6%)	1.242	2	.537
	TSH > 4,0 µU/ml	5 (2.6%)	-	5 (2.3%)			
Raucher	12 (6.3%)	3 (11.1%)	15 (6.9%)	.829	1	.363	

Fortsetzung nächste Seite

Alkoholkonsum							
	kein	108 (56.5%)	14 (51.9%)	122 (56.0%)	8.844	3	<b>.031</b>
	< 1 Glas täglich (wöchentlich)	9 (4.7%)	5 (18.5%)	14 (6.4%)			
	≥ 1 Glas täglich	53 (27.7%)	6 (22.2%)	59 (27.1%)			
	ja, ohne Angabe	21 (11.0%)	1 (3.7%)	22 (10.1%)			
Konsum koffeinhaltiger Getränke							
	kein	11 (5.8%)	2 (7.4%)	13 (6.0%)	.235	3	.972
	< 1 Tasse täglich (wöchentlich)	5 (2.6%)	1 (3.7%)	6 (2.8%)			
	≥ 1 Tasse täglich	147 (77.0%)	20 (74.1%)	167 (76.6%)			
	ja, ohne Angabe	28 (14.7%)	4 (14.8%)	32 (14.7%)			
Medikamenteneinnahme							
	keine/ nicht relevant	74 (38.7%)	11 (40.7%)	85 (39.0%)	.040	1	.842
	relevant	117 (61.3%)	16 (59.3%)	133 (61.0%)			

MCI = mild cognitive impairment; HRV = Herzratenvariabilität; BMI = Body-Mass-Index; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon.

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Martin Herrmann bedanken, der mir die Anfertigung dieser Arbeit erst ermöglichte und der mir bei der Korrektur eine sehr große Hilfe war. Ein sehr großer Dank gebührt zudem meinen Betreuern Dr. Thomas Polak und Dr. Julia Zeller, die mich während der Erstellung dieser Arbeit durchgehend begleiteten und mich stets mit Ihrem Wissen tatkräftig unterstützten. Auch meiner ehemaligen Betreuerin Laura Pomper und unserer Studienassistentin Stefanie Karl, die mir beide eine große Stütze bei der Datenerhebung und –analyse waren, möchte ich meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Ein überaus großer Dank gilt aber vor allem meinen lieben Eltern, Angela und Georg Lunewski, die mich nicht nur während des Studiums in allen Belangen unterstützt haben, sondern auch während der Anfertigung dieser Arbeit immer ermutigt haben, das Beste zu geben. Zudem möchte ich meiner älteren Schwester Maria dafür danken, dass sie stets ein offenes Ohr für mich hatte und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Nicht zuletzt gilt mein größter Dank meinem Ehemann Michael, der mich jeden Tag aufs Neue motivierte, immer die richtigen Ratschläge parat hatte und mir die Zeit während der Fertigstellung der Dissertation verkürzte.