

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Direktor Prof. Dr. med. Dieter Naber

Untersuchung des autonomen Status mittels  
Herzratenvariabilitäts-Analyse bei Alzheimererkrankung ohne und  
mit Behandlung durch den Acetylcholinesterasehemmer  
Galantamin

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
Der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Jessica Steigert  
aus Hamburg

Hamburg 2011

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 14.02.2012

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. K. Wiedemann

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: PD Dr. S. Arlt

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: Prof. Dr. H. Ehmke

## INHALTSVERZEICHNIS

1	Arbeitshypothese und Fragestellung.....	- 5 -
2	Einleitung.....	- 6 -
2.1	Die Historie der Herzratenvariabilitätsanalyse.....	- 6 -
2.2	Autonomes Nervensystem und HRV.....	- 7 -
2.3	Vom EKG zur HRV.....	- 9 -
2.4	Die Alzheimer-Erkrankung und HRV.....	- 14 -
2.5	Der Acetylcholinesterasehemmer Galantamin.....	- 22 -
3	Material und Methoden.....	- 24 -
3.1	Das HRV-Demenz-Projekt.....	- 24 -
3.2	Die Probanden.....	- 25 -
3.3	Studiendesign.....	- 27 -
3.4	Die HRV-Analyse.....	- 28 -
3.5	Statistik.....	- 30 -
4	Ergebnisse.....	- 31 -
5	Diskussion.....	- 37 -
6	Ausblick und klinische Anwendungsmöglichkeiten....	- 42 -
7	Zusammenfassung.....	- 45 -
8	Literaturverzeichnis.....	- 47 -
9	Abbildungsverzeichnis.....	- 51 -
10	Anhang.....	- 52 -
10.1	Danksagung.....	- 52 -
10.2	Lebenslauf.....	- 53 -
10.3	Erklärung.....	- 54 -

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACh	Acetylcholin
ANS	Autonomes Nervensystem
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
HF	High Frequency - Bereich (0,15 - 0,40 Hz)
HF [nu]	High Frequency in normalized units
HR	Herzrate
HRV	Herzratenvariabilität
Hz	Hertz, Einheit der Frequenz
ICD-10	International Classification of Diseases
LF	Low Frequency – Bereich (0,04 – 0,15 Hz)
LF [nu]	Low Frequency in normalized units
LF/HF-Ratio	LF im Verhältnis zu HF
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMST	Mini Mental Status Test
MRT	Magnetresonanztomographie
NN	Normal-to-Normal-Beats, normale R-R-Intervalle im EKG
pNN50	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall. Korrelation mit dem HF-Band
RMSSD	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen, Korrelation mit dem HF-Band
SD	Standardabweichung
SDNN	Standardabweichung aller NN-Intervalle, schätzt die Gesamtvariabilität
TP	Total Power, Gesamtenergie der autonomen Aktivität
ULF	Ultra Low Frequency – Bereich (0,003 Hz)
VLF	Very Low Frequency – Bereich (0,003 – 0,04 Hz)
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **1 Arbeitshypothese und Fragestellung**

In früheren Studien wurde eine Reduktion der Herzratenvariabilität (HRV) unter der Therapie mit dem Acetylcholinesterasehemmer Donepezil nachgewiesen (McLaren et al. 2003, Masuda and Kawamura 2003). Es gibt jedoch bisher keine Erkenntnisse über die Auswirkungen des Acetylcholinesterasehemmers Galantamin auf die HRV. Daher stellt sich die Frage, wie sich die HRV-Verhältnisse bei Alzheimer-Erkrankten vor und während der Behandlung mit Galantamin darstellen.

Ob sich bei diesen Patienten eine Veränderung in der Herzratenvariabilität und somit in der Aktivität der beiden Anteile des autonomen Nervensystems, Sympathikus und Parasympathikus, nachweisen lässt, ist Gegenstand dieser Arbeit. Des Weiteren, ob diese Veränderungen, falls vorhanden, abhängig von der Galantamin-Dosis sind.

Diese Studie soll zeigen, welchen Einfluss eine Therapie mit dem Acetylcholinesterasehemmer Galantamin auf das Herz und das autonome Nervensystem von Demenz-Patienten hat.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Die Historie der Herzratenvariabilitäts-Analyse**

In den vergangenen zwei bis drei Jahrzehnten setzte sich auf Grund von Studien die Auffassung durch, dass die kardiovaskuläre Sterblichkeit, insbesondere der plötzliche Herztod, und die Funktion des autonomen Nervensystems eng miteinander korrelieren (Lown 1976, Corr 1986, Schwartz 1990). Die Parameter der Herzratenvariabilität (HRV) weisen demnach auf das Funktionsniveau und die Anpassungsfähigkeit des autonomen Nervensystems (ANS), sowohl des sympathischen als auch des parasympathischen Anteils, hin. Die Analyse der HRV-Parameter dient der Erfassung des autonomen Status eines Individuums. Jedoch ist die Interpretation der heutzutage größtenteils computergestützt automatisiert gelieferten Werte schwierig und kann leicht zu Fehlinterpretationen führen, da viele Faktoren das ANS beeinflussen und somit auch Auswirkungen auf die Ergebnisse der HRV-Analyse haben. Auf Grund dessen entwickelten die „Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology“ Richtlinien zur Durchführung von HRV-Analysen und deren Interpretation (Malik et al. 1996).

Im Jahre 1965 erkannten Hon und Lee (Hon, Lee 1965) erstmals die klinische Relevanz der HRV im Rahmen des fetalen Distress-Syndroms. Es folgten diverse neue Erkenntnisse wie zum Beispiel die Existenz physiologischer Rhythmen, eingebettet im „Schlag-zu-Schlag“- Herzratensignal, dem so genannten R-R-Intervall (Luczak 1973, Hirsch 1981), sowie die Erkenntnis, dass eine erhöhte Mortalität bei Patienten nach einem Herzinfarkt eng mit einer erniedrigten HRV in Verbindung steht (Wolf 1978). Endgültig anerkannt wurde die klinische Bedeutung der HRV in den 1980er Jahren: Damals wurde die Größe der HRV als unabhängiger und aussagekräftiger Marker für die Mortalität nach akutem Myokardinfarkt erkannt (Kleiger 1987, Bigger 1992).

## 2.2 Autonomes Nervensystem und HRV

Das autonome Nervensystem (ANS) ist, im Gegensatz zum somatischen Nervensystem, weitestgehend unwillkürlich. Es innerviert die inneren Organe und passt ihre Funktion den aktuellen Bedürfnissen des Körpers an. Das autonome Nervensystem besteht aus zwei, meistens gegensätzlich agierenden, Komponenten, dem Sympathikus und dem Parasympathikus.

Während die Aktivität des Sympathikus zu einer Stimulation von z.B. Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz führt und der Erhöhung der Leistungsbereitschaft dient, wirkt der Parasympathikus trophotrop, das heißt er dient der Erholung sowie der Erneuerung körpereigener Reserven. Für die Aufgaben der beiden Schenkel des ANS haben sich die Schlagworte „fight and flight“ für den Sympathikus, sowie „rest and digest“ für den Parasympathikus etabliert. Am Herzen bewirkt der Sympathikus über seine Nervi cardiaci eine Tachykardie, der Parasympathikus hingegen, vermittelt durch den Nervus vagus, eine Bradykardie. Im peripheren vegetativen Nervensystem wirkt der Sympathikus präganglionär über nikotinische Ach-Rezeptoren durch den Neurotransmitter Acetylcholin, postganglionär jedoch adrenerg über den Neurotransmitter Noradrenalin. Der Parasympathikus wirkt hingegen sowohl prä- als auch postganglionär über den Neurotransmitter Acetylcholin.

Das ANS wird zentral vor allem durch den Hypothalamus beeinflusst, welcher unter anderem für die Regulierung von Körpertemperatur, Wasserhaushalt und Schlaf-/Wachrhythmus zuständig ist. Das Herz wird jedoch nicht allein durch das Gehirn in seiner Funktion gesteuert, sondern auch durch ein herzeigenes autonomes System. Dieses wird, in Anlehnung an die Regulation durch das zentrale Nervensystem, auch als „Herzgehirn“ (Armour 1991) bezeichnet, denn das Herz hat ein komplexes Netzwerk verschiedener Typen von Neuronen, Neurotransmittern, Proteinen und Zellen, wie sie auch im Gehirn selbst vorkommen. Dieses herzeigene, intrinsische Nervensystem ermöglicht es dem gesunden Herz, auf äußere und innere Einflüsse selbstständig adäquat zu reagieren. So ist der Ruherhythmus eines gesunden

Herzens physiologischerweise unregelmäßig; und es sind genau diese Schlag-zu-Schlag-Variationen der Herzrate, die man mit der HRV-Analyse messen und analysieren kann. Diese Variationen der Herzschlagfolge erlauben es dem Organismus, auf äußere und innere Veränderungen zu reagieren.

Der Einfluss des ANS auf das Herz wird deutlich, wenn man die Wirkung der beiden Schenkel des ANS auf die Ruhfrequenz des Herzens betrachtet: Wird der Parasympathikus blockiert, so steigt die Ruhfrequenz des Herzens an, blockiert man hingegen den Sympathikus, so sinkt die Ruhfrequenz ab. Obwohl das Herz über eine eigene Schrittmacher-Aktivität verfügt, steht es dennoch zum großen Teil unter der Kontrolle des ANS. Die Wirkung von parasympathischen Impulsen am Sinusknoten ist kurz, da das freigesetzte Acetylcholin durch die hier reichlich vorhandene Acetylcholinesterase schnell hydrolysiert wird. Die Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus spiegelt sich auch in den verschiedenen Parametern der HRV wider und wird somit messbar.



## 2.3 Vom EKG zur HRV

Die HRV-Analyse ist eine der besten Möglichkeiten, die Aktivität des ANS zu messen. Da die HRV aus einem Elektrokardiogramm (EKG) generiert werden kann, stellt sie eine kostengünstige und leicht durchzuführende Untersuchungsmethode dar. Je nach Fragestellung wird entweder ein Kurz- oder Langzeit-EKG abgeleitet. Mittels einer Software zur Auswertung der HRV werden die EKG-Daten aufgearbeitet, das heißt von Artefakten und anderen Störsignalen bereinigt und, je nach Fragestellung, bearbeitet. Später werden hieraus die Kenngrößen der HRV ermittelt. Diese können dann zu weiteren Berechnungen in andere Programme exportiert werden.

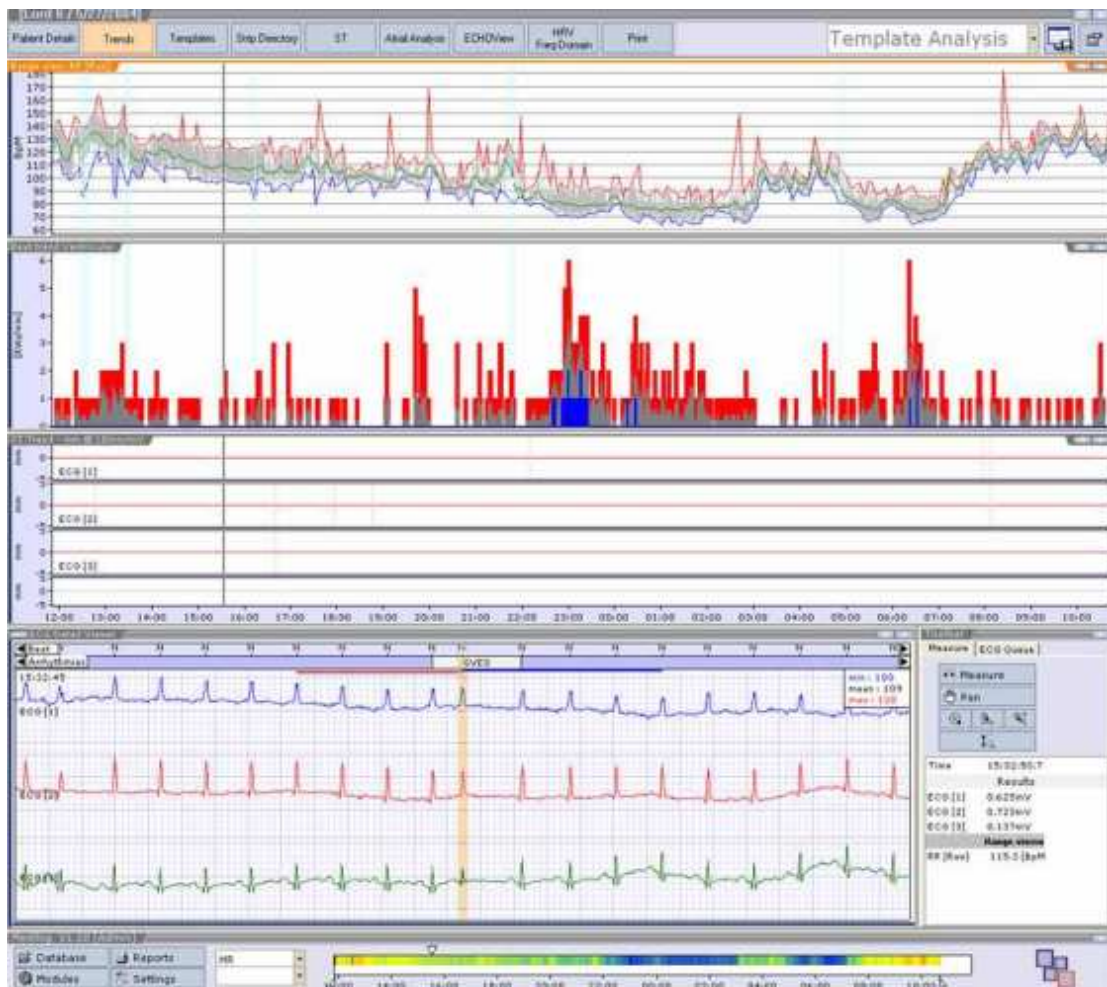


Abb.1: Benutzer-Oberfläche der Medilog Darwin Software

Die HRV-Analyse besteht aus verschiedenen Bestandteilen, dem so genannten Zeitbereich („time-domain“) und dem Frequenzbereich („frequency-domain“). Um vom Oberflächen-EKG nun zu den Parametern der HRV zu gelangen, werden aus den aufgezeichneten Zeitabständen der R-Zacken im EKG, den so genannten R-R-Normalschlägen, die Schlag-zu-Schlag-Veränderungen und somit das „Power Spectrum“ berechnet. Dies geschieht nach Ableitung des Oberflächen-EKGs über mehrere Berechnungsschritte. Mit Hilfe einer Auswertungssoftware wird vom digital aufgezeichneten EKG die Reihe der R-R-Normalschläge berechnet. Von dem nun gewonnenen „Tachogramm“ werden nach Berechnung der relativen Frequenzverteilung, dargestellt im sog. „Histogramm“, über die Spektralanalyse die Werte der „time-“ und der „frequency-domain“ ermittelt (Pagani 1986).

*Pagani et al* Heart Rate and Arterial Pressure Variabilities

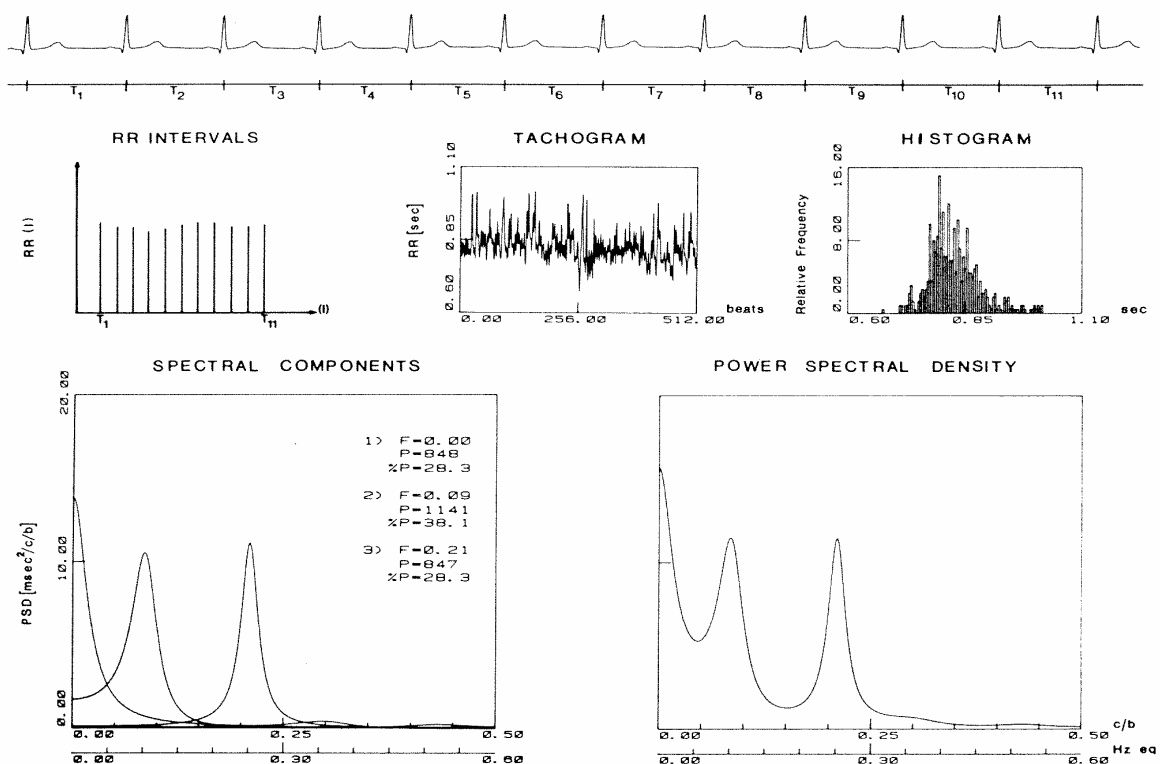


Abb.2: Vom Oberflächen-Elektrokardiogramm zum HRV-Spektrum nach Pagani (Pagani et al. 1986)

Die zu berechnenden Werte des Zeitbereichs beziehen sich größtenteils auf die Abstände und Variationen der R-Zacken im EKG, wohingegen die Werte des Frequenzbereichs mittels mathematischer Verfahren die Reihe der R-R-Normalschläge in Frequenzen von Schwingungen aufteilen (Pieper 1995).

Zur Ermittlung der „time-domain“ werden verschiedene Werte aus der Reihe der R-R-Normalschläge errechnet. Bestandteile der „time-domain“ sind: SDNN [ms] (Standardabweichung aller normalen R-R-Intervalle) welche die Variabilität der Herzrate wiedergibt, r-MSSD [ms] (Quadratwurzel des quadratischen Mittelwerts der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten normalen Intervallen), sowie p-NN50 [%] (Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall). Da die Werte von r-MSSD und p-NN50 mit dem „high-frequency“-Bereich in Verbindung stehen, weisen niedrige Werte dieser Parameter auf eine verringerte parasymphatische Aktivität hin (Malik 1996).

Die Parameter der „frequency-domain“ werden durch eine Spektralanalyse mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation computergestützt automatisiert errechnet (Malik 1996). Die „frequency-domain“ besteht aus folgenden Komponenten: Die „high frequency“-Komponente (HF: 0,15-0,4Hz) repräsentiert hauptsächlich die vagale Aktivität (Akselrod 1981, Pomeranz 1985, Malliani 1991), während die so genannte „low frequency“-Komponente (LF: 0,04-0,15Hz) überwiegend für sympathische Aktivität steht (Rimoldi 1990, Malliani 1991, Kamath 1993, Montano 1994). Die Bedeutung der „very low frequency“-Komponente (VLF: 0,003-0,04Hz) ist hingegen weitestgehend ungeklärt. Der „ultra low frequency“-Komponente (ULF: < 0,003Hz) werden zirkadiane Rhythmen zugeschrieben, wobei näheres zu diesem Frequenzband nicht bekannt ist. Eine wichtige Größe in Kurzaufnahmen ist die so genannte „Total Power“ (TP). Kurzaufnahmen sind EKG-Aufzeichnungen über fünf Minuten, aus denen dann die Parameter der HRV ermittelt werden. Die TP gibt die Gesamtheit der autonomen Aktivität wieder, hauptsächlich aber die Aktivität des Sympathikus, da dieser den größten Teil der TP ausmacht. Schließlich bleibt noch die „LF/HF-Ratio“ (LHR) zu erwähnen, die die sympatho-vagale Balance wiedergibt (Malik 1996). Ein

hoher Wert der LF/HF-Ratio weist auf eine erhöhte Sympathikus-Aktivität hin, ein erniedrigter Wert auf einen stärkeren Parasympathikotonus. Dies ergibt sich daraus, dass bei der LHR die sympathische und parasympathische Komponente zueinander ins Verhältnis gesetzt werden, also LF geteilt durch HF. Ein hoher Wert der LF-Komponente, also des Sympathikotonus, im Zähler der LHR ergibt einen hohen absoluten Wert der LF/HF-Ratio.

Kürzel	Bedeutung	Interpretation	Frequenzbereich / Einheit	Normwert +/-SD
HF	High Frequency	Parasympathikus-Aktivität	0,15 - 0,40 Hz / ms <sup>2</sup>	975+/-203
HF [nu]	High Frequency in normalized units	HF in Relation zur TP	nu	29+/-3
HF %	High Frequency in Prozent der TP	HF im Verhältnis zur TP	%	
LF	Low Frequency	Sympathikus-Aktivität	0,04 – 0,15Hz / ms <sup>2</sup>	1170+/-416
LF [nu]	Low Frequency in normalized units	LF in Relation zur TP	nu	54+/-4
LF %	Low Frequency in Prozent der TP	LF im Verhältnis zur TP	%	
LF/HF-Ratio	LF geteilt durch HF	sympathovagale Balance		1,5-2,0
TP	Total Power	Gesamtenergie der autonomen Aktivität	ms <sup>2</sup>	3466+/-1018
ULF	Ultra Low Frequency	Bedeutung ungeklärt, wohl zirkadiane Rhythmen	0,003 Hz	
VLF	Very Low Frequency	Bedeutung nicht im Detail geklärt, steht wahrscheinlich für sympathische Einflüsse	0,003 – 0,04 Hz	
pNN50	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall.	Korrelation mit dem HF-Band	%	
RMSSD	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen	Korrelation mit dem HF-Band	ms	27+/-12
SDNN	Standard-Abweichung aller NN-Intervalle	Schätzt die Gesamt-Variabilität	ms	141+/-39

Tab.1: Parameter der HRV und ihre Referenzbereiche nach Malik (Malik 1996)

## 2.4 Die Alzheimer-Erkrankung und HRV

Der Krankheitsbegriff „Demenz“ bezeichnet ein Syndrom der Störung höherer kortikaler Funktionen einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen auf Grund einer chronisch fortschreitenden Erkrankung des Gehirns (Weyerer 2005). Die häufigste Form der Demenz ist die Demenz vom Alzheimer-Typ (Weyerer 2005). Diese zeichnet sich nicht allein durch Gedächtnisstörungen aus; es kommt auf Grund der Beeinträchtigungen des Denkvermögens, der Sprache sowie der Orientierung zu Einschränkungen in der Alltagsbewältigung, ohne die die Diagnose „Alzheimer-Demenz“ nicht gestellt werden kann. Diese Symptome müssen definitionsgemäß länger als sechs Monate bestehen. Außerdem sollten depressive Störungen und Bewusstseinsstörungen ausgeschlossen sein. Die Krankheit beginnt schleichend, wobei bei einem Großteil der Patienten die Gedächtnisstörungen ausschlaggebend für die Konsultation eines Arztes sind. Von Angehörigen werden des Weiteren häufig Stimmungsschwankungen oder auch ein zunehmender Rückzug des Patienten von sozialen Aktivitäten und Kontakten beobachtet.

Die Alzheimer-Demenz ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. So leiden zwar bei den 65- bis 69-Jährigen weniger als 2% an einer Alzheimer-Demenz, jedoch steigt diese Zahl auf über 30% bei Menschen von 84 Jahren und älter (Weyerer 2005). Derzeit beträgt die Anzahl der Demenzkranken in Deutschland eine Million und jährlich kommen 200.000 Neuerkrankungen hinzu (Weyerer 2005). Da die Lebenserwartung in Deutschland ansteigt, muss auf Grund dieser demographischen Entwicklung von einer starken Zunahme der Demenzerkrankungen in den nächsten Jahren und Jahrzehnten ausgegangen werden (Gesundheitsmonitor Bayern 2006). Dies erfordert eine besondere Aufmerksamkeit und medizinische Betreuung, da diese älteren Menschen oftmals multimorbide sind und somit ein besonderes Patientenkontingent darstellen. Bei einem Großteil der über 70-jährigen wurde mindestens eine behandlungsbedürftige Erkrankung festgestellt, bei rund einem Drittel dieser Patientengruppe wurden sogar fünf oder mehr behandlungsbedürftige Erkrankungen angegeben (Kruse 2002). Die

Wahrscheinlichkeit, an einer Demenz zu erkranken, ist für Männer und Frauen zwar etwa gleich, doch entfallen auf Grund der höheren Lebenserwartung 70% der Demenzerkrankungen auf Frauen (Deutsche Alzheimergesellschaft 2006). Die Demenz gehört zu den teuersten Krankheitsgruppen im höheren Alter, wobei ein starker Kostenanstieg mit zunehmender Schwere der Demenzerkrankung zu verzeichnen ist (Weyerer 2005). So betragen die durchschnittlichen Gesamtkosten pro Patient im frühen Krankheitsstadium rund 5.100 Euro jährlich. Diese steigen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf bis zu 92.000 Euro jährlich an (Hallauer 2000). Grund hierfür ist der stark steigende Pflegebedarf der Patienten. Kann im leichten Krankheitsstadium die Pflege und Betreuung größtenteils noch durch die Angehörigen geleistet werden, so ist dies im schweren Krankheitsstadium oft nicht mehr möglich, so dass die Patienten in Pflegeheimen betreut werden.

Die Diagnostik der Demenz ist ein mehrstufiger Prozess, welcher vorzugsweise in Spezialambulanzen durchgeführt werden sollte. Dieser beinhaltet die Eigen- und Fremdanamnese sowie die Medikamentenanamnese des Patienten, die neurologische, psychiatrische und allgemein-klinische Untersuchung, die neuropsychologische Testung sowie die Labordiagnostik und zerebrale Bildgebung (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie 2009). Zu den so genannten Screening-Tests gehören unter anderem der Mini-Mental-Status Test (MMST), der DemTect sowie der Uhrentest. Der MMST prüft unterschiedliche kognitive Leistungen wie z.B. die zeitliche und örtliche Orientierung, die Merkfähigkeit, die Rechenfähigkeit und Aufmerksamkeit, die Sprache sowie die visokonstruktive Funktion und wird allgemein zur Abschätzung des Schweregrades der Alzheimer-Demenz eingesetzt. So entspricht ein erreichter Punktwert von 20-26 Punkten einer leichten Demenz, ein Wert von 10-19 Punkten einer mittelschweren Demenz sowie ein Punktwert < 10 erreichten Punkten einer schweren Demenz (Mitchell 2009). Ein weiterer, in Deutschland bewährter Test ist der DemTect. Hier werden die Hirnleistungsbereiche verbales Gedächtnis, Wortflüssigkeit, intellektuelle Flexibilität und Aufmerksamkeit geprüft. Es sind keine direkten Fragen zu Ort und Zeit enthalten (Scheurich 2005). Im Uhrentest werden die

Patienten aufgefordert, eine Uhr mit Ziffernblatt aufzuzeichnen und eine bestimmte, ihnen mündlich genannte Uhrzeit durch Einzeichnen der Zeiger darzustellen. Bei Patienten mit beginnender Alzheimer-Demenz zeigen sich dabei nicht selten Defizite beim Zeichnen und Einstellen des Minutenzeigers, so genannte visokonstruktive Störungen. Bei Patienten mit fortgeschrittener Alzheimer-Demenz zeigen sich eher Schwierigkeiten beim Zeichnen des Ziffernblatts sowie beim Einstellen des Stundenzeigers (Leyhe 2009). Ein oftmals in Studien angewandter Test ist der Montreal Cognitive Assessment-Test (MoCA-Test). Hier werden verschiedene kognitive Bereiche wie Aufmerksamkeit und Konzentration, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache und visokonstruktive Fähigkeiten, konzeptuelles Denken, Rechnen sowie die Orientierung getestet (Montreal Cognitive Assessment-Test 2009).

Eine oft der manifesten Alzheimer-Erkrankung vorausgehende Erkrankung ist die leichte kognitive Störung (MCI). Nach ICD-10 wird diese als Kombination von Gedächtnisstörungen, Lernschwierigkeiten und der verminderten Fähigkeit, sich länger auf eine bestimmte Aufgabe zu konzentrieren, definiert. Objektiv erfolgreiches Lernen wird subjektiv als schwierig empfunden und ist oft mit dem Gefühl geistiger Ermüdung verbunden. Keines dieser Symptome ist so schwerwiegend, dass die Diagnose einer Demenz gestellt werden kann (Dilling 2008).

Die Symptome der Alzheimer-Erkrankung werden von einer Neurodegeneration des Gehirns verursacht. Diese führt zu einer Atrophie des Gehirns, vor allem der Hirnrinde, mit Vergrößerung der Hirnfurchenzeichnung durch Verschmälerung der Gyri und einer damit einhergehenden Erweiterung der Sulci. Im späteren Krankheitsverlauf kann es ebenfalls zu einer Erweiterung der Hirnventrikel kommen. Diese morphologischen Veränderungen können sowohl in der Computertomographie (CT) als auch in der Magnetresonanztomographie (MRT) sichtbar gemacht werden (Deutsche Alzheimergesellschaft 2006). Die MRT ist hierbei jedoch zu bevorzugen, da diese im Vergleich zur CT eine höhere Auflösung ohne die Belastung durch Röntgenstrahlung bietet.



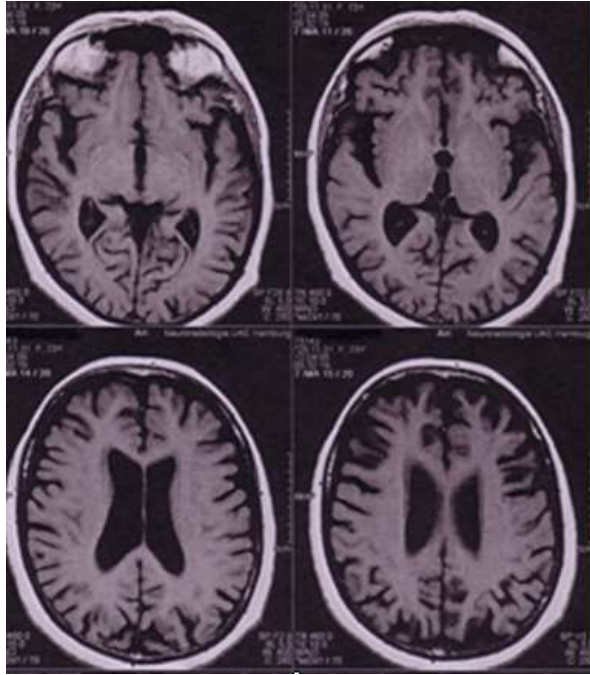


Abb.3: Generalisierte Atrophie bei M. Alzheimer

Eine Hirnstruktur, die besonders früh von Neuronenuntergängen betroffen ist, ist der Nucleus basalis Meynert. Im gesunden Zustand wird hier der Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) in ausreichendem Maß gebildet, welcher der Impulsweiterleitung im synaptischen Spalt dient. Fehlt dieser Botenstoff (siehe Abbildung 4a und 4b), kommt es unter anderem zu Gedächtnisstörungen, einem Hauptsymptom der Alzheimer-Demenz. Das so genannte „Tau-Protein“, ein natürlicher Bestandteil der Zelle, wird bei Patienten mit Alzheimer-Demenz pathologischerweise übermäßig mit Phosphatgruppen beladen, was die intraaxonalen Transportprozesse beeinträchtigt. Hierbei bilden sich die so genannten Neurofibrillenbündel, aus Tau-Protein bestehende Eiweißbruchstücke innerhalb der Nervenzellen, die zum Absterben der Zellen führen. Aber auch zwischen den einzelnen Neuronen bilden sich bei Alzheimer-Demenz Eiweiß-Plaques. Diese bestehen aus einem Amyloid-Kern, dem Spaltprodukt eines in seiner Funktion nicht näher bekannten, größeren Eiweißmoleküls. Es wird beobachtet, dass sich dieses Amyloid nicht nur zwischen den Neuronen, sondern ebenfalls an den Wänden kleiner hirnversorgender Blutgefäße abgelagert. Dieses führt zusätzlich zu einer Beeinträchtigung der Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des Gehirns, der so genannten Amyloidangiopathie,

welche auch mit Mikroblutungen einhergehen kann (Deutsche Alzheimergesellschaft 2006).

Wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz ist das Alter. Zwischenzeitlich konnten jedoch in Einzelfällen Gendefekte identifiziert werden, die das Auftreten einer Alzheimer-Demenz begünstigen können. So gibt es wenige Fälle von Alzheimer-Demenz, die autosomal dominant vererbt werden. Hier reicht die Mutation eines einzigen Gens für die Entstehung der Krankheit aus. Dies sind die Gene Präsenilin 1 auf Chromosom 14, Präsenilin 2 auf Chromosom 1 sowie das Gen für das Amyloid-Vorläufer-Molekül auf Chromosom 21 (Deutsche Alzheimergesellschaft 2006). Mutationen in einem dieser Gene führen unweigerlich zur Erkrankung; diese manifestiert sich dann meist noch vor dem sechzigsten Lebensjahr.

Zudem ist bekannt, dass Träger des Apolipoprotein E (ApoE)-Allels  $\epsilon 4$  ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung haben. Apolipoproteine sind die Teile der Lipoproteine, die diesen ihre Struktur verleihen. Des Weiteren sind sie an der Steuerung der Lipidresorption sowie der Lipolyse beteiligt. Die drei häufigsten Varianten des ApoE-Gens sind die Allele  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  sowie  $\epsilon 4$ . Während die Häufigkeit des  $\epsilon 4$ -Allels bei gesunden Menschen bei 10% liegt, tragen Patienten mit Alzheimer-Demenz das  $\epsilon 4$ -Allel mit einer Häufigkeit von 30-42% (Deutsche Alzheimergesellschaft 2006). Zwar erhöht das Vorliegen des  $\epsilon 4$ -Allels die Wahrscheinlichkeit, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, jedoch führt das Vorhandensein dieses Allels keineswegs immer zu einer Alzheimer-Demenz.

Die Alzheimer-Erkrankung ist eine bis heute nicht heilbare Krankheit. Dennoch gibt es verschiedene Medikamente, die die klinischen Symptome der Erkrankung vorübergehend bessern können. Zu diesen gehört die Gruppe der Acetylcholinesterasehemmer, die die Konzentration des Acetylcholins im Gehirn dadurch erhöhen, indem sie seinen Abbau verzögern. Die Acetylcholinesterase wird gehemmt und somit steht den Nervenzellen wieder mehr von diesem Neurotransmitter zur Verfügung. Die geistige Leistungsfähigkeit der Patienten kann sich stabilisieren oder

vorübergehend sogar leicht verbessern. Die Gruppe der Acetylcholinesterasehemmer ist zugelassen und in Gebrauch bei leicht- bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie 2009). Zu den in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen dieser Gruppe gehören Donepezil, Galantamin und Rivastigmin.

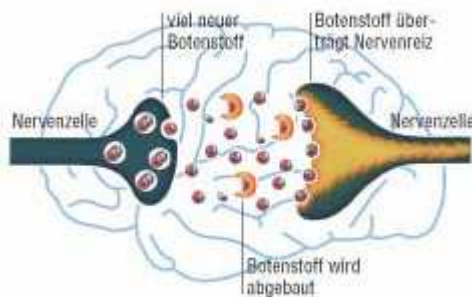


Abb.4a: gesundes Gehirn

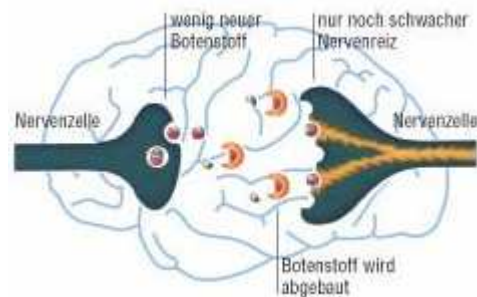


Abb.4b: Gehirn bei M. Alzheimer

Seit einigen Jahren interessiert sich die Wissenschaft für die Frage, ob sich bei Alzheimer-Demenz eine Verschiebung der autonomen Aktivität von Sympathikus einerseits und Parasympathikus andererseits nachweisen lässt. Erstmals untersucht wurde dieser Zusammenhang 1992, hier zeigte sich bei 20 untersuchten Demenz-Patienten ein merklicher Anstieg im „Low-frequency band“ der HRV-Analyse im Vergleich zu gesunden Vergleichsprobanden (Aharon-Peretz et al. 1992). Dies spreche, nach Einschätzung der Autoren, für eine zunehmende sympathische und abnehmende parasympathische Aktivität bei Alzheimer-Patienten.

Einige Studien haben den autonomen Status von Demenz-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen untersucht (siehe Tabelle 2). Hier konnte eine in jeder Spektralkomponente erniedrigte HRV nachgewiesen werden (Giubilei, Strano et al. 1998). Allerdings zeigte sich in dieser Studie kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der LF/HF-Ratio. Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass bei Alzheimer-Erkrankung sowohl der sympathische, als auch der parasympathische Anteil des ANS beeinträchtigt sei und sahen eine mögliche Erklärung hierfür in einem seit längerem diskutierten cholinergen Defizit im ANS von Alzheimer-Patienten. Dies würde insbesondere die Beeinträchtigung beider Schenkel des ANS

erklären, da Acetylcholin sowohl in den parasympathischen als auch in den präsynaptischen sympathischen Nervenendigungen eine Rolle spielt.

Im Jahre 2005 konnte eine bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontroll-Probanden sowohl in der HF- als auch in der LF-Komponente signifikant erniedrigte HRV nachgewiesen werden (Zulli et al. 2005). Auch diese Autoren interpretierten dies als Reduktion der Aktivität sowohl der sympathischen, als auch der parasympathischen Komponente des ANS und vermuteten, ähnlich wie Giubilei et al., einen Zusammenhang mit dem cholinergen Defizit bei Alzheimer-Demenz.

Es gibt jedoch auch eine Untersuchung, in der kein Unterschied in den einzelnen Komponenten (TP, VLF, LF, HF, LF/HF-Ratio) der HRV von Alzheimer-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontroll-Probanden nachgewiesen werden konnte (Allan, Kerr et al. 2005). Allerdings wurden hier die HRV-Daten der Probanden lediglich aus einem fünfminütigen EKG-Abschnitt generiert, wohingegen in anderen Untersuchungen 24-stündige EKG-Aufzeichnungen verwendet wurden (Zulli et al. 2005).

Studie	Autoren	Sympathikus LF	Parasympathikus HF	Sympathovagale Balance LF-/HF-Ratio
1	Aharon-Peretz, Harel et al. 1992	↑	↓	NA
2	Giubilei, Strano et al. 1998	↓	↓	→
3	Allan, Kerr et al. 2005	→	→	→
4	Zulli, Nicosia et al. 2005	↓	↓	NA

Tab.2: Autonomer Status von Demenzpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. ↑ steht für eine Zunahme der entsprechenden Frequenz-Komponente, ↓ für eine Abnahme, → für einen konstanten Wert. NA steht für eine in dieser Studie nicht angegebene Größe.

Den Einfluss von Acetylcholinesterasehemmern auf die HRV haben bisher lediglich zwei Studien untersucht; beide befassten sich mit dem Acetylcholinesterasehemmer Donepezil (siehe Tabelle 3). Im Jahre 2003 wurde nachgewiesen, dass sich die HRV nach vier Wochen Behandlungszeit mit Donepezil merklich reduzierte, wobei sich die HF-Komponente stärker verringerte als die LF-Komponente (Masuda, Kawamura 2003). Zu dem gleichen Schluss kam eine weitere Studie (McLaren, Allen 2003), die ebenfalls eine signifikante Reduktion der HRV, insbesondere der HF-Komponente, nach Behandlung mit Donepezil feststellte.

Studie	Autoren	Acetylcholinesterasehemmer	Sympathikus LF	Parasympathikus HF	Sympathovagale Balance LF-/HF-Ratio
5	Masuda and Kawamura 2003	Donepezil	↓	↓↓	↑
6	McLaren, Allen et al. 2003	Donepezil	↓	↓↓	↑

Tab.3: Autonomer Status nach Behandlung durch den Acetylcholinesterasehemmer Donepezil. ↑ steht für eine Zunahme der entsprechenden Frequenz-Komponente, ↓ für eine Abnahme.

## 2.5 Der Acetylcholinesterasehemmer Galantamin

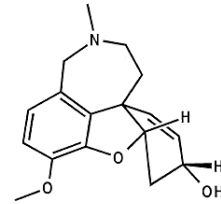


Abb.5: Chemische Strukturformel des Galantamins

Erstmals isoliert wurde Galantamin 1953 aus der Zwiebel des Kaukasischen Schneeglöckchens (*Galanthus woronowii*). Heute wird der Wirkstoff auf synthetischem Wege hergestellt. Galantamin ist ein selektiver, kompetitiver und reversibler Hemmer der Acetylcholinesterase. Die Acetylcholinesterase baut den Neurotransmitter Acetylcholin ab, indem sie ihn zu Cholin und Acetat hydrolysiert. Durch Hemmung dieser Acetylcholinesterase steigert Galantamin die Konzentration von Acetylcholin im Gehirn. Zusätzlich verstärkt Galantamin die intrinsische Aktivität von Acetylcholin an nicotinergen Rezeptoren, vermutlich durch allosterische Modulation der Rezeptorbindungsstelle. Hierdurch kann bei Patienten mit Alzheimer-Demenz eine gesteigerte Aktivität des cholinergen Systems und somit eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten erzielt werden (Janssen-Cilag 2005). Galantamin ist eine leicht lipophile Substanz und wird in der Leber über verschiedene Cytochrom-Isoenzyme metabolisiert. Diese sind vor allem Cytochrom P<sub>450</sub> 2D6 sowie Cytochrom P<sub>450</sub> 3A4. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Schwindel. Die Mortalitätsrate in einer doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (Janssen-Cilag 2005) war in der Galantamingruppe signifikant höher (14/1026; 1,4%) als in der Placebogruppe (3/1022; 0,3%). Obwohl die Relevanz dieser Beobachtungen für die Behandlung von Patienten mit Alzheimer-Erkrankung nicht bekannt ist, sind auf Grund der Tatsache, dass die Hälfte der Todesfälle kardio-vaskulärer Genese waren, die kardialen Nebenwirkungen des Galantamins von besonderem Interesse. Diese sind unter anderem Vorhoffarrhythmie, Myokardinfarkt, Myokardischämie und Palpitation, sowie Bradykardie und AV-Block. Da Galantamin zur Gruppe der Cholinomimetika gehört, ist besonders bei

Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen besondere Vorsicht geboten. Dazu zählen Patienten mit AV-Block ab Grad II, instabiler Angina Pectoris oder dekompensierter Herzinsuffizienz genauso wie Patienten mit supraventrikulären Reizleitungsstörungen (Janssen-Cilag 2005). Des Weiteren muss die herzfrequenz-verlangsamende Wirkung des Galantamins bei Einnahme von ebenfalls negativ-chronotropen Medikamenten wie Digoxin oder Betarezeptorblockern beachtet werden, da diese Kombination die Wahrscheinlichkeit einer Bradykardie stark erhöht.

Bei Überdosierung können alle Anzeichen einer cholinergen Krise, das heißt, Symptome einer stark übersteigerten Aktivität des parasympathischen Systems, auftreten. Diese können unter anderem starke Übelkeit mit Erbrechen und starkem Speichelfluss, ungewollte Blasen- und Darmentleerung, Schwitzen, sowie Bradykardie, Hypotonie, Kollaps und Krampfanfälle sein (Janssen-Cilag 2005).

In dieser Studie sollte nun ermittelt werden, ob die Einnahme von Galantamin Auswirkungen auf den Tonus der beiden Schenkel des ANS, Sympathikus und Parasympathikus, hat.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Das HRV-Demenz-Projekt**

Um die Auswirkungen des Acetylcholinesterasehemmers Galantamin auf den Status des autonomen Nervensystems (ANS) von Patienten mit Alzheimer-Erkrankung zu untersuchen, wurden bei 30 Alzheimer-Patienten jeweils ein 24-Stunden-EKG zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten abgeleitet. Die erste Ableitung erfolgte ohne antidementive Medikation, die Zweite nach vierwöchiger Einnahme von 8mg Galantamin täglich und die letzte Ableitung nach vierwöchiger Einnahme von täglich 16mg Galantamin. Aus den Langzeit-EKG-Daten wurden die Parameter der Herzratenvariabilität (HRV) errechnet und diese analysiert. Da bestimmte Parameter der HRV die Aktivität des Sympathikus einerseits und des Parasympathikus andererseits repräsentieren, lässt sich aus den gewonnenen Daten auf den autonomen Status der Probanden rückschließen. So repräsentiert die HF-Komponente die Aktivität des Parasympathikus, wohingegen die LF-Komponente der sympathischen Aktivität entspricht. In der „time-domain“ korrelieren die Werte der pNN50 und RMSSD mit dem HF-Band und sind somit ebenfalls Indikatoren für parasympathische Aktivität (Malik 1996).



### 3.2 Die Probanden

Für diese Studie wurden ausschließlich Probanden herangezogen, die sich aus medizinischer Indikation einer Diagnostik in der Spezialambulanz für Gedächtnisstörungen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) unterzogen haben. Bei allen Patienten wurde im Rahmen der Diagnostik neben einer neurologischen und allgemein-klinischen Untersuchung ein psychopathologischer Befund erstellt und eine neuropsychologische Testung durchgeführt.

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine Alzheimer-Erkrankung nach den NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann 1984) diagnostiziert wurde, die unter keiner antidementiven Therapie standen und die in diesem Zusammenhang auf das Antidementivum Reminyl® (Wirkstoff Galantamin) eingestellt werden sollten. Weitere Einschlusskriterien waren die Sicherstellung der regelmäßigen Einnahme des Reminyls, sowie ein Alter zwischen 18 und 99 Jahren. Ausschlusskriterien waren Vorerkrankungen, die entweder das ANS beeinträchtigen wie zum Beispiel Erkrankungen des sympathischen oder parasympathischen Nervensystems oder synkopale Erkrankungen, die Herzfunktion betreffende Erkrankungen wie zum Beispiel die Arrhythmia absoluta, Sinustachykardien oder das Long-QT-Syndrom. Es sollte weder ein Diabetes mellitus noch eine Suchterkrankung bestehen. Des Weiteren mussten die Probanden frei von Medikationen sein, welche sich entweder auf das ANS auswirken (wie zum Beispiel Sympatho- oder Parasympathomimetika), oder die die Herzfrequenz und -funktion beeinflussen können (wie zum Beispiel  $\beta$ -Rezeptor-Blocker oder Antiarrhythmika).

Durch die strengen Ausschlusskriterien sollen Auswertungsfehler, zum Beispiel Einflüsse durch kardiale Vorerkrankungen oder Wirkung anderer Medikamente vermieden, und so die Interpretierbarkeit der Messergebnisse verbessert werden.

Die Probanden waren zum Ableitungszeitpunkt zwischen 57 und 87 Jahre alt (Altersdurchschnitt 72,6 +/- 0,23 Jahre) und erreichten im Test einen durchschnittlichen MMST-Wert von 22 +/- 1,1 Punkten. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug zum Zeitpunkt der Studie 72,9 +/- 2,29 kg.

### 3.3 Studiendesign

Im Rahmen der Voruntersuchungen wurden alle Probanden sowie ihre Pflegeperson mündlich über Inhalt, Ablauf, Aufwand und Risiken der Studie aufgeklärt. Die Einverständniserklärung erfolgte schriftlich („Informed consent“). Auch die Angehörigen der Probanden haben ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt.

Bei jedem Probanden wurde nach vorheriger Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und Einholung des Einverständnisses das erste 24-Stunden-EKG angelegt. Die Anlage der Langzeit-EKGs erfolgte meist in den Räumen der Spezialambulanz für Gedächtnisstörungen des UKE. Nach Ablauf der 24 Stunden wurde das EKG-Gerät wieder entfernt. Dies geschah ambulant bei den Probanden zu Hause, um ihnen eine erneute Anfahrt ins UKE zu ersparen. Zum Zeitpunkt der ersten EKG-Ableitungen („Baseline-Ableitung“) bestand noch keine antidementive Medikation. Nach der ersten EKG-Ableitung konnte mit der Einnahme des Acetylcholinesterasehemmers Reminyl® (Wirkstoff Galantamin, retardiert) mit einer Anfangsdosierung von 8mg einmal täglich begonnen werden. Nach vier Wochen der Einnahme in oben genannter Dosierung wurden dann erneut EKGs über einen Ableitungszeitraum von 24 Stunden durchgeführt, um die Auswirkung der 8mg-Dosierung des Reminyls® auf das ANS ermitteln zu können. Diese EKGs wurden ambulant bei den Patienten zu Hause abgeleitet. Nach vier Wochen der Einnahme des Reminyls® in der Anfangsdosierung stellten sich die Patienten erneut in der Spezialambulanz für Gedächtnisstörungen des UKE vor, wobei überprüft wurde, inwieweit das Medikament vertragen wurde und ob eine Steigerung der Dosis auf die Erhaltungsdosis von einmal täglich 16mg Reminyl® sinnvoll war. Die dritten und letzten EKG-Ableitungen erfolgten dann nach weiteren vier Wochen der Einnahme von einmal täglich 16mg Reminyl®.

### 3.4 Die HRV-Analyse

Die Elektrokardiogramme (EKG) wurden jeweils ununterbrochen über 24 Stunden aufgezeichnet. Dazu wurden Klebeelektroden auf den Thorax des Probanden geklebt und diese mit den zum EKG-Gerät führenden Kabeln verbunden. Das Gerät wurde, in einer kleinen Tragetasche verpackt, am Körper getragen. Die Aufzeichnung der EKGs geschah mittels eines mit einer CompactFlash-Speicherkarte ausgestatteten digitalen Langzeit-EKG-Rekorders (Oxford Instruments Medilog AR4 oder Medilog AR12).



Abb.6: Langzeit-EKG-Rekorder Medilog AR 12

Die gespeicherten Daten wurden dann auf einem Windows-System mit einer Auswertungssoftware (Oxford Darwin) analysiert. Dabei wurde jeder QRS-Komplex gekennzeichnet, die so genannten Normal-zu-Normal-Intervalle (NN) und die Herzrate (HR) festgestellt, sowie alle ektopischen Schläge und Artefakte automatisch ausgeschlossen. Danach wurden die Maße der Zeit- sowie der Frequenzdomäne mittels der Software berechnet. Folgende Parameter wurden in der Zeitdomäne errechnet: HR (Herzrate), SDNN [ms] (Standardabweichung aller normalen R-R-Intervalle), r-MSSD [ms] (Quadratwurzel des quadratischen Mittelwerts der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten normalen Intervallen), sowie p-NN50 [%] (Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall). In der Frequenzdomäne wurden folgende Größen berechnet: „Total Power“ (TP: 0,01-0,45Hz), „ultra low frequency power“

(ULF:  $< 0,003\text{Hz}$ ), „very low frequency power“ (VLF:  $0,003\text{-}0,04\text{Hz}$ ), “low frequency power” (LF:  $0,04\text{-}0,15\text{Hz}$ ), die “high frequency power” (HF:  $0,15\text{-}0,4\text{Hz}$ ), sowie die LF/HF-Ratio.

Um Artefakte auszuschließen, wurden die EKG-Daten nach der Ableitung in das Computersystem eingelesen und aus den gesamten EKG-Daten, sowohl manuell als auch computergestützt, Sequenzen mit übermäßig vielen Störsignalen entfernt. Es wurde die artefaktbereinigte HRV über die gesamten 24 Stunden analysiert, des Weiteren jeweils ein dreistündiges Zeitfenster am Tag sowie in der Nacht gesondert ausgewertet.

### 3.5 Statistik

Analysiert wurden die artefaktbereinigten HRV-Aufzeichnungen über die gesamte Ableitungsdauer von 24 Stunden, sowie jeweils ein dreistündiger Beobachtungszeitraum am Tage und in der Nacht. Gemessen wurde zu drei festgelegten Zeitpunkten: Messung 1 (m1) ohne antidementive Medikation als Baseline-Ableitung, Messung 2 (m2) nach 4-wöchiger Einnahme des Galantamins in einer Dosierung von 8mg pro Tag, sowie Messung 3 (m3) nach 4-wöchiger Einnahme des Galantamins in einer Dosierung von 16mg täglich. Die Daten waren zu allen Messzeitpunkten bei allen Probanden vollständig (Complete Cases-Analyse); alle Fälle mit fehlenden Werten wurden ausgeschlossen.

Um die Unterschiede zwischen den verschiedenen Messungen auf ihre Signifikanz prüfen zu können, erfolgte eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) mit Messwiederholungen (Repeated Measures) und einem Faktor (Treatment). Ausgegangen wurde von einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ . Gemessen wurde die Wirkung der Galantamin-Medikation (des Faktors Treatment) auf die Parameter der HRV. Um herauszufinden, welcher der gemessenen Parameter den größten Effekt auf die Ergebnisse der MANOVA hat, wurde des Weiteren ein univariater F-Test durchgeführt. Außerdem wurden Unterschiede eines Parameters zwischen den einzelnen Messzeitpunkten durch Tests auf Innersubjektkontraste (Kontrasttests) berechnet.

## 4 Ergebnisse

Von den 30 Studienteilnehmern wurden 11 von der HRV-Analyse ausgeschlossen, da die Datengewinnung über die drei Ableitungszeitpunkte nicht vollständig erfolgen konnte. Gründe hierfür waren fehlerhafte 24-Stunden-EKG-Aufzeichnungen zu einem (n=1) oder zu zwei (n=9) Ableitungszeitpunkten, was jeweils dadurch bedingt war, dass die Probanden das Mitführen des Langzeit-EKG-Gerätes über 24 Stunden nicht tolerierten. Außerdem traten bei einem Patienten Medikamenten-Nebenwirkungen auf, die den Abbruch der Studienteilnahme erforderten. Bei den übrigen 19 Probanden (11 Frauen und 8 Männer), deren Daten in die Auswertung eingingen, erfolgte die Einnahme des Studienmedikaments laut Befragung der betreuenden Angehörigen wie vorgeschrieben.

In der Auswertung der 24-Stunden-Aufzeichnungen ergab sich in dieser Studie im multivariaten F-Test keine signifikante Auswirkung der Galantamin-Medikation auf die Parameter der HRV, TP, HF, LF sowie LHR im Vergleich zu den Baseline-Ableitungen ohne antidementive Medikation ( $p = 0,118$ ). Allerdings wies der univariate F-Test einen marginal-signifikanten Effekt der Behandlung auf die Variabilität der Herzrate auf (SDNN, Sphärizität angenommen; Test auf Univariate:  $p = 0,034$ ). Hier konnte ein leichter Anstieg von  $44 \pm 14$  ms auf  $49 \pm 15$  ms nachgewiesen werden.

Die Kontrasttests (Tests auf Innersubjektkontraste) lassen einen marginal-signifikanten Unterschied der Herzrate zwischen der ersten und zweiten Ableitung ( $p = 0,024$ ) erkennen. Hier zeigte sich ein leichter Abfall von  $76 \pm 9$  Schlägen pro Minute auf  $74 \pm 9$  Schläge pro Minute. Die Variabilität der Herzrate zwischen der ersten und dritten Ableitung ( $p = 0,035$ ) verzeichnete einen leichten Anstieg.

Der univariate F-Test auf die normierte LF wies einen marginal-signifikanten Behandlungseffekt auf diesen Frequenzparameter nach (LF, Sphärizität angenommen, Test auf Univariate:  $p = 0,015$ ). Die Kontrasttests (Tests auf Innersubjektkontraste) ließen einen marginal-signifikanten Anstieg der

normierten LF zwischen der Basisableitung und der EKG-Ableitung unter 8mg Galantamin erkennen ( $p = 0,002$ ).

Da der Mauchly-Test für die Total Power (TP) signifikant war, erfolgte hier eine Korrektur nach Greenhouse-Geisser, worunter sich keine Signifikanz zeigte. Die univariaten F-Tests wiesen jedoch bei diesem Parameter keinen signifikanten Effekt auf. Auf die prozentualen Frequenzen LF und HF sowie auf die LF/HF-Ratio (Bonferroni-adjustierte Signifikanz) zeigten sich weder in den multivariaten, noch in den univariaten F-Tests signifikante Unterschiede. Gleiches gilt für die Tests auf Innersubjektkontraste.

Parameter (Mittelwerte, gerundet) ± Standard- Abweichung (gerundet) N = 19	vor	nach 4	nach 4	Signifikanz von		
	Therapie- beginn mit Galantamin <b>(Zeitpunkt 1)</b> Beobachtungs- zeitraum: 24 Stunden	Wochen unter 8 mg Galantamin <b>(Zeitpunkt 2)</b> Beobachtungs- zeitraum: 24 Stunden	Wochen unter 16 mg Galantamin <b>(Zeitpunkt 3)</b> Beobachtungs- zeitraum: 24 Stunden	... Zeitpunkt 1 gegen Zeitpunkt 2	... Zeitpunkt 2 gegen Zeitpunkt 3	... Zeitpunkt 1 gegen Zeitpunkt 3
<b>HR</b>	76 ± 9	74 ± 9	74 ± 10	0,024	ns	ns
<b>SDNN</b>	44 ± 14	48 ± 15	49 ± 15	0,073	ns	0,035
<b>LF [nu]</b>	65 ± 11	69 ± 10	67 ± 9	0,002	ns	ns
<b>LF %</b>	0,33 ± 0,07	0,35 ± 0,07	0,35 ± 0,07	ns	ns	ns
<b>HF [nu]</b>	31 ± 12	29 ± 10	30 ± 10	ns	ns	ns
<b>HF %</b>	0,18 ± 0,09	0,18 ± 0,08	0,18 ± 0,07	ns	ns	ns
<b>LHR</b>	2,89 ± 2,42	3,31 ± 3,32	2,95 ± 2,98	ns	ns	ns
<b>TP</b>	1315 ± 1049	1644 ± 2202	1400 ± 1276	ns	ns	ns

Tab.4: HRV über 24 Stunden zu den drei Ableitungszeitpunkten

Auch in der separaten Auswertung eines 3-Stunden-Zeitfensters am Tag sowie in der Nacht ließen sich weder im multi- und univariatem F-Test, noch im Test auf Innersubjektkontraste signifikante Änderungen der Herzrate (HR)



und ihrer Variabilität (SDNN) unter der Medikation mit Galantamin nachweisen. Ebenso wiesen die normalisierten Frequenzen HF und LF sowie die LF/HF-Ratio unter der Behandlung mit 8 und 16 mg Galantamin im Vergleich zur Basisableitung keine signifikanten Veränderungen auf.

Allerdings ergab sich bei der EKG-Aufzeichnung am Tage bezüglich der normalisierten Total Power im univariaten F-Test ein marginal-signifikanter Effekt ( $p = 0,031$ ). Dieser Anstieg zeigte sich auch im Kontrasttest (Tests auf Innersubjektkontraste) zwischen der ersten und dritten EKG-Ableitung ( $p = 0,030$ ). Im Übrigen ließen sich hinsichtlich der Tageszeit keine Signifikanzen bei den normalisierten Frequenzen finden, weder im Mauchly-Test, noch in den Tests auf Innersubjektkontraste. Die prozentualen Frequenzen LF und HF sowie die LF/HF-Ratio der Tageswerte zeigen im Therapieverlauf keine signifikanten Änderungen in den entsprechenden Tests.

Parameter (Mittelwerte, gerundet) ± Standard- Abweichung (gerundet) N = 19	vor	nach 4	nach 4	Signifikanz von		
	Therapie- beginn mit Galantamin <b>(Zeitpunkt 1)</b> Beobachtungs- zeitraum: 3 Std. am Tag	Wochen unter 8 mg Galantamin <b>(Zeitpunkt 2)</b> Beobachtungs- zeitraum: 3 Std. am Tag	Wochen unter 16 mg Galantamin <b>(Zeitpunkt 3)</b> Beobachtungs- zeitraum: 3 Std. am Tag	... Zeitpunkt 1 gegen Zeitpunkt 2	... Zeitpunkt 2 gegen Zeitpunkt 3	... Zeitpunkt 1 gegen Zeitpunkt 3
<b>HR</b>	80 ± 12	78 ± 11	79 ± 12	ns	ns	ns
<b>SDNN</b>	39 ± 13	42 ± 12	45 ± 18	ns	ns	ns
<b>LF [nu]</b>	60 ± 11	63 ± 9	60 ± 14	ns	ns	ns
<b>LF %</b>	0,27 ± 0,06	0,27 ± 0,06	0,27 ± 0,06	ns	ns	ns
<b>HF [nu]</b>	28 ± 14	27 ± 11	27 ± 11	ns	ns	ns
<b>HF %</b>	0,14 ± 0,09	0,13 ± 0,07	0,13 ± 0,06	ns	ns	ns
<b>LHR</b>	3,18 ± 2,62	3,21 ± 2,60	3,52 ± 4,71	ns	ns	ns
<b>TP</b>	1007 ± 801	1314 ± 935	1854 ± 1720	ns	ns	0,030

Tab.5: HRV von 3 Stunden während des Tages, zu den drei Ableitungszeitpunkten

Während der Nachtstunden zeigten sich hinsichtlich der normalisierten Frequenzen LF und HF sowie der TP und der LF/HF-Ratio keine Signifikanzen. Zur Nachtzeit zeigte der univariate F-Test einen marginal-signifikanten Effekt der Behandlung auf die prozentuale HF auf ( $p = 0,023$ ). Die Nachtstunden-Auswertung zeigte in den Tests der Innersubjektkontraste prozentualer Frequenzen ebenfalls nur einen marginal-signifikanten Abfall der HF zwischen der ersten und zweiten ( $p = 0,036$ ) und der ersten und dritten ( $p = 0,018$ ) EKG-Aufzeichnung (Bonferroni-adjustierte Signifikanz).

Parameter (Mittelwerte, gerundet) ± Standard- Abweichung (gerundet) N = 19	vor	nach 4	nach 4	Signifikanz von		
	Therapie- beginn mit Galantamin (Zeitpunkt 1) Beobachtungs- zeitraum: 3 Std. in der Nacht	Wochen unter 8 mg Galantamin (Zeitpunkt 2) Beobachtungs- zeitraum: 3 Std. in der Nacht	Wochen unter 16 mg Galantamin (Zeitpunkt 3) Beobachtungs- zeitraum: 3 Std. in der Nacht	... Zeitpunkt 1 gegen Zeitpunkt 2	... Zeitpunkt 2 gegen Zeitpunkt 3	... Zeitpunkt 1 gegen Zeitpunkt 3
HR	64 ± 7	63 ± 8	65 ± 9	ns	ns	ns
SDNN	47 ± 17	50 ± 21	45 ± 14	ns	ns	ns
LF [nu]	62 ± 15	65 ± 13	63 ± 17	ns	ns	ns
LF %	0,28 ± 0,6	0,29 ± 0,08	0,27 ± 0,76	ns	ns	ns
HF [nu]	30 ± 16	27 ± 12	26 ± 15	ns	ns	ns
HF %	0,19 ± 0,11	0,15 ± 0,08	0,16 ± 0,10	0,036	ns	0,018
LHR	3,29 ± 3,03	4,69 ± 8,33	4,51 ± 7,36	ns	ns	ns
TP	2029 ± 1376	2557 ± 3175	1782 ± 1175	ns	ns	ns

Tab.6: HRV von 3 Stunden während der Nacht, zu den drei Ableitungszeitpunkten

Betrachtet man die absoluten Werte der Einzelschlaganalyse, so zeigt sich hier keine Zunahme von Arrhythmieereignissen unter der Therapie mit Galantamin. Veränderungen nach vierwöchiger Einnahme des Galantamins

(Zeitpunkt 2) nähern sich, falls vorhanden, im Therapieverlauf (Zeitpunkt 3) wieder dem Ausgangswert vor Therapiebeginn an.

<b>Parameter</b> (Mittelwerte, gerundet) <b>+/- Standard- abweichung</b>	Vor Therapie- beginn mit Galantamin <b>(Zeitpunkt 1)</b>	Nach 4 Wochen unter 8mg Galantamin <b>(Zeitpunkt 2)</b>	Nach 4 Wochen unter 16mg Galantamin <b>(Zeitpunkt 3)</b>
<b>Schläge gesamt</b>	109146,2 +/- 13294,2	105697,8 +/- 13752,0	95671,1 +/- 32443,3
<b>Ventrikuläre Schläge gesamt</b>	4364,9 +/- 10866,0	1090,4 +/- 1541,1	4962,7 +/- 14106,3
<b>Supraventrikuläre Schläge gesamt</b>	104781,3 +/- 18591,2	104607,4 +/- 13885,3	101363,1 +/- 18475,4
<b>Min. HR</b>	46,6 +/- 12,1	48,5 +/- 6,6	46,5 +/- 6,9
<b>Max. HR</b>	190,7 +/- 43,6	190,9 +/- 44,9	184,3 +/- 40,7
<b>Mittlere HR gesamt</b>	78,6 +/- 9,2	75,9 +/- 9,8	76,8 +/- 10,2
<b>Mittlere HR Tag</b>	83,3 +/- 10,6	81,0 +/- 10,9	80,8 +/- 10,8
<b>Mittlere HR Nacht</b>	69,7 +/- 8,6	66,1 +/- 8,2	68,9 +/- 11,6
<b>Anzahl der Schläge während Tachykardie</b>	648,3 +/- 1948,1	629,2 +/- 2126,8	1860,7 +/- 7384,3
<b>Anzahl der Schläge während Bradykardie</b>	21,4 +/- 68,2	118,8 +/- 423,4	34,4 +/- 112,6
<b>Ventrikuläre Ektopen</b>	393,2 +/- 1093,2	205,1 +/- 435,0	400,8 +/- 861,2
<b>Couplets</b>	99,5 +/- 167,0	68,9 +/- 142,1	144,6 +/- 214,7

<b>Isolierte ventrikuläre Ereignisse</b>	577,7 +/- 817,2	390,3 +/- 500,2	665,9 +/- 748,3
<b>Bigemini</b>	6,3 +/- 12,4	3,7 +/- 7,8	7,3 +/- 12,6
<b>Trigemini</b>	52,7 +/- 221,2	19,7 +/- 79,4	2,7 +/- 5,2
<b>Ventrikuläre Tachykardie (VT)</b>	0,0	0,0	0,0
<b>Schwerste VT</b>	0,0	0,0	0,0
<b>Salve</b>	0,0	0,0	0,2 +/- 0,7
<b>Supraventrikuläre Pausen</b>	124,7 +/- 322,3	35,8 +/- 133,3	187,3 +/- 389,7
<b>Supraventrikuläre Tachykardien (SVT)</b>	18,2 +/- 30,7	14,4 +/- 30,2	14,5 +/- 17,3
<b>schwerste SVT-Dauer in Sekunden</b>	57,4 +/- 123,7	60,9 +/- 170,3	174,8 +/- 677,2
<b>Supraventrikuläre Bradykardien (SVB)</b>	0,4 +/- 1,3	0,7 +/- 1,7	0,7 +/- 2,2
<b>schwerste SVB-Dauer in Sekunden</b>	15,7 +/- 58,3	97,2 +/- 356,9	19,3 +/- 56,7
<b>Irregulärer Rhythmus</b>	31,3 +/- 68,2	23,7 +/- 58,5	51,5 +/- 168,7
<b>Supraventrikuläre Ektopen</b>	302,0 +/- 398,5	323,5 +/- 421,2	291,4 +/- 428,6

Tab. 7: Einzelschlaganalyse, deskriptive Statistik

## 5 Diskussion

In dieser Studie konnten keine klinisch relevanten signifikanten Effekte der Medikation mit Galantamin auf die Parameter der HRV nachgewiesen werden.

Zwar zeigte die Herzrate über 24 Stunden zwischen der Ableitung vor der Galantamin-Therapie und nach vierwöchiger Therapie mit 8 mg eine marginal signifikante Abnahme, doch glich sich diese zwischen der zweiten und dritten EKG-Ableitung aus, so dass unter der Zieldosis von 16 mg Galantamin im Vergleich zur Messung vor der Therapie keine signifikante Änderung auftrat. Im Mittel kam es somit zu keiner relevanten Veränderung der Herzrate.

Gleiches gilt für die normierte Low Frequency-Komponente, die zwar eine signifikante Zunahme zwischen erster und zweiter Ableitung zeigte, nicht aber im Vergleich zum letzten Ableitungszeitpunkt. Zu diskutieren ist, ob dies möglicherweise als eine sympathische Gegenregulation als Reaktion auf den durch Galantamin provozierten Anstieg der cholinergen Komponente zu werten ist. Es scheint, und dafür sprechen auch die absoluten Werte der normalisierten Frequenzen, dass sich Veränderungen der Parameter im weiteren Therapieverlauf unter Dosissteigerung wieder ihrem Ausgangswert annähern. Zwar lässt eine Dosissteigerung von 8mg auf 16 mg Galantamin pro Tag nach pharmakologischen Gesichtspunkten eine verstärkte Hemmung der Acetylcholinesterase und damit einen weiteren Anstieg der cholinergen Komponente sowie eine noch stärkere HRV-Änderung erwarten. Dass dies jedoch nicht der Fall ist, könnte durch Adaptionseffekte erklärbar sein.

Eine Ausnahme stellt dabei die prozentuale High Frequency dar, die sowohl im Vergleich vor der Therapie und unter 8 mg Galantamin, als auch im Vergleich vor Therapie und unter 16mg Galantamin eine marginal-signifikante Abnahme während der Nacht zeigte. Diese Veränderung ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass der phasische parasymphatische Stimulus, welcher für die Variabilität in der Schlag-zu-Schlag-Abfolge des Herzens verantwortlich ist, durch die Medikation in Richtung eines tonischen

parasympathischen Reizes verschoben wird. Dies verringert die Variabilität der Schlag-zu-Schlag-Abfolge des Herzens und somit die HF-Komponente. Allerdings konnte in dieser Arbeit lediglich ein marginal-signifikanter Effekt nachgewiesen werden; dies auch nur in der Beobachtung des Zeitfensters in der Nacht, nicht jedoch über 24 Stunden.

In der Betrachtung der 24-Stunden-Auswertung fällt eine marginal-signifikante Zunahme der SDNN, also der Variabilität der Herzrate, zwischen der Baseline-Ableitung und der Ableitung unter 16mg Galantamin auf. Dies lässt vermuten, dass eine durch das Galantamin hervorgerufene Erhöhung der cholinergen Komponente zu einer, wenn auch nur marginal-signifikanten, Erhöhung der Variabilität führen kann.

Eine weitere und wahrscheinlich bedeutendere Veränderung zeigt die Total Power, die zwar sowohl in der Gesamtbetrachtung als auch während der getrennten Tag- und Nachtbeobachtung eine Zunahme unter 8 mg Galantamin zeigte, während der Tageszeit jedoch besonders stark unter 16 mg Galantamin zunahm und immerhin eine Signifikanz von  $p = 0,03$  (im Vergleich zur Baseline) erreicht. Allerdings ist bei der Total Power unter 16 mg Galantamin während der Tageszeit auch eine recht große Standardabweichung auffällig ( $1854 \pm 1720$ ). Die Total Power steht für die Gesamtheit der autonomen Aktivität in einem bestimmten Zeitfenster und somit für die Anpassungsfähigkeit des Herzens an äußere Einflüsse. Offensichtlich führt die Medikation mit Galantamin dazu, dass sich die Total Power signifikant erhöht. Hieraus lässt sich ableiten, dass Galantamin einen positiven Einfluss auf die Herzleistung und -anpassungsfähigkeit bei Demenzpatienten hat.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass eine Therapie mit Galantamin die kardiale Vulnerabilität der an Alzheimer-Demenz erkrankten Patienten nicht signifikant erhöht. Es kann also davon ausgegangen werden, dass eine Medikation mit Galantamin für den Patienten nicht mit einem erhöhten Risiko für kardiale Symptomtiken, wie zum Beispiel Bradykardien oder Asystolien, einhergeht. Dies ist auch deshalb interessant, da die

Alzheimer-Erkrankung vornehmlich im höheren Lebensalter auftritt. Diese Patienten sind gefährdeter zu stürzen und sich hierbei möglicherweise schwere Verletzungen zuzuziehen. Es besteht bei Patienten mit Alzheimer-Demenz eine doppelt so hohe Sturzgefahr wie bei nicht-dementen Altersgenossen. Die jährliche Sturzrate ist mit ca. 60% angegeben. Als Hauptursache wird hier eine orthostatische Hypotension auf Grundlage einer autonomen Funktionsstörung vermutet (Ballard 1999). Würde ein Medikament wie Galantamin die Anpassungsfähigkeit des Herzens an die jeweilige körperliche Situation herabsetzen, wäre dies sicherlich eine weitere Gefahr für den Patienten. Eine Verordnung von Galantamin soll dem Patienten durch eine Verlangsamung des Fortschreitens der Symptome der Alzheimer-Erkrankung mehr Lebensqualität ermöglichen. Wäre dies mit einem erhöhten Auftreten von kardialen Nebenwirkungen auf Grund eines möglichen Einflusses von Galantamin auf die HRV und somit den autonomen Status verbunden, wäre dem Patienten sicher nicht geholfen. Anhand der vorliegenden Ergebnisse lässt sich zeigen, dass Galantamin zu keinen derartigen Veränderungen führt und die kardiale Vulnerabilität nicht zu beeinflussen scheint.

Es gilt allerdings zu beachten, dass in dieser Studie ausschließlich herzgesunde Probanden eingeschlossen wurden. Es lassen sich also keine Aussagen darüber treffen, ob der Einfluss der Galantamin-Medikation auf die HRV bei kardial vorerkrankten Alzheimer-Patienten die bestehende Erkrankung beeinflussen würde. Dies wäre sicherlich ein interessanter Ansatzpunkt für weitere Studien. Denkbar wäre auch zu untersuchen, ob es, sollte Galantamin bestehende Herzerkrankungen beeinflussen, einen Zusammenhang mit der verordneten Medikamentendosis gibt. So könnte man beispielsweise herausfinden, ob es bei kardial vorerkrankten Patienten sinnvoll wäre, eine andere Dosis Galantamin als Erhaltungsdosis zu wählen oder die Dosierung insgesamt anders anzupassen.

In der Gruppe der Acetylcholinesterase-Hemmer ist das einzige Medikament, welches bisher mittels HRV-Analyse auf seine autonomen (Neben-) Wirkungen untersucht wurde, das Präparat Donepezil. Hier zeigten sich in

zwei verschiedenen Arbeiten (Masuda et al. 2003, McLaren et al. 2003) jeweils eine Reduktion der HRV in allen Frequenzbereichen, insbesondere im HF-Bereich. Die Wirkung des Parasympathikus am Herzen zeigt sich vor allem in der Schlag-zu-Schlag-Variation. Sein Effekt ist kurz und endet abrupt. Die HF-Komponente der HRV steht zu großen Teilen für eben diese Schlag-zu-Schlag-Variation und generiert sich vielmehr aus der phasischen Aktivität der parasympathischen Nerven des Herzens und weniger aus der tonischen Aktivität des Parasympathikus. Ein erhöhter HF-Anteil in der HRV spiegelt also einen erhöhten parasympathischen Einfluss auf die Schlag-zu-Schlag-Variation wider (Masuda et al. 2003).

In den beiden oben genannten Arbeiten zeigte sich eine Abnahme insbesondere der HF-Komponente der HRV. Eine Begründung hierfür könnte der durch den Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil hervorgerufene parasympathische Dauer-Stimulus sein, nämlich die Erhöhung der Acetylcholin-Konzentration und somit des Parasympathikotonus durch das Donepezil. Die phasische Aktivität des Parasympathikus am Herzen wird somit durch eine tonische Aktivität ersetzt, was dazu führt, dass sich die Schlag-zu-Schlag-Variation stark vermindert und sich somit die Variabilität der Herzrate erniedrigt. Es wird hier nicht davon ausgegangen, dass eine im Vergleich zur LF-Komponente stärker verringerte HF-Komponente als Zeichen einer erhöhten sympathischen Aktivität zu werten ist (Masuda et al. 2003). Das Herz ist somit nicht mehr in gleichem Maße in der Lage, sich der entsprechenden körperlichen Situation durch entsprechende Veränderungen der Schlag-zu-Schlag-Abfolge anzupassen. Dies kann sich beispielsweise in einer durch die autonome Dysfunktion verursachte Kollapsneigung oder Tendenz zu Bradykardien unter Therapie mit dem Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil widerspiegeln.

In der vorliegenden Studie wurden erstmals die Auswirkungen des Acetylcholinesterase-Hemmers Galantamin auf das autonome Nervensystem mittels HRV-Analyse untersucht. Es konnten die negativen Effekte, wie sie für das Donepezil beschrieben sind, für das Galantamin nicht nachgewiesen werden. In dieser Arbeit wurde, im Gegensatz zur Studie von McLaren et al. wo lediglich fünfminütige HRV-Ableitungen ausgewertet wurden, die HRV-



Analyse aus einer 24-Stunden-Aufzeichnung des EKGs generiert. Dies ermöglicht eine bessere Aussagekraft durch eine möglichst lange Beobachtungszeit pro Ableitung und Proband.

In der Arbeit von Masuda et al. standen die Patienten teilweise unter antihypertensiver Medikation. In dieser Arbeit hingegen wurden nur Patienten eingeschlossen, welche frei von jeglicher das Herz oder das ANS-beeinflussender Medikation waren. So konnte gewährleistet werden, dass die gemessenen Effekte mit größtmöglicher Wahrscheinlichkeit durch das Galantamin und nicht durch eine andere Medikation verursacht wurden.

## 6 Ausblick und klinische Anwendungsmöglichkeiten

Da Demenzerkrankungen in höherem Alter zunehmen, ist bei derzeitiger demographischer Entwicklung eine Steigerung der Versorgungs- und Behandlungskosten Demenzkranker zu erwarten. Die Therapie der Alzheimer-Demenz mit Acetylcholinesterasehemmern wie zum Beispiel Galantamin kann dazu beitragen, das Fortschreiten der Symptome vorübergehend zu verzögern und so den Patienten für einige Zeit ein selbstständigeres und selbstbestimmteres Leben zu ermöglichen (Deutsche Alzheimergesellschaft 2006). Dies ist zum Einen ein Gewinn an Lebensqualität für den Patienten, zum Anderen trägt es nicht unerheblich zur Kostenreduktion im Gesundheitswesen bei, da die Pflegebedürftigkeit hinausgezögert und die Zeit der Betreuung im Rahmen der Familie verlängert werden kann (Weyerer 2005).

Bisher erfolgten nur wenige Studien zum medikamentösen Einfluss auf die HRV bei älteren und alten Menschen sowie Menschen mit Demenzerkrankungen. Doch gerade bei dieser Patientengruppe erscheint der Bedarf auf Grund physiologisch eingeschränkter HRV im höheren Lebensalter, erhöhter kardialer Morbidität und nicht selten bestehender Polypharmazie besonders groß. In der Pharmakologie sind bereits viele Wechselwirkungen von Medikamenten beschrieben. Diese beziehen sich jedoch meistens auf enzymatische Interaktionen oder Unverträglichkeiten von Stoffgruppen. Zu wenig Erkenntnisse liegen zur Beeinflussung der HRV durch Polypharmazie bei Demenzkranken vor. Dabei wäre es besonders interessant, welche Ergebnisse HRV-Analysen, bezogen auf den Einfluss von bestimmten Medikamenten-Kombinationen, auf den autonomen Status der Patienten erbringen könnten. So wäre es gegebenenfalls möglich, Subpopulationen zu identifizieren, die unter bestimmter Medikation ein erhöhtes Risiko für autonome Dysregulationen oder Exazerbationen kardialer Vorerkrankungen tragen. Diese Erkenntnisse könnten Therapieentscheidungen erheblich erleichtern.

Durch weitere Erkenntnisse zu HRV-Analysen wäre zu erwarten, das persönliche Risiko für autonome Funktionsstörungen bereits vor Beginn einer Acetylcholinesterase-hemmenden Therapie bestimmen zu können. HRV-Analysen bei jedem Patienten vor Beginn einer bestimmten Medikation durchzuführen, würde allerdings einen nicht unerheblichen Aufwand bedeuten. So müssten Klinik- und Praxispersonal in der Anwendung und Auswertung der HRV-Analyse geschult werden. Dies und die Anschaffung entsprechender HRV-Analyse-Geräte bedeutet einen Kosten- und Personalaufwand. Des Weiteren ist zu überlegen, in welchem Verhältnis die Aussagekraft dieser Messungen zum erforderlichen Aufwand stehen. Wahrscheinlich würde sich ein solches Vorgehen in Zeiten einer notwendigen Kostenreduktion im Gesundheitswesen nicht durchsetzen können.

Alternativ hierzu könnte man nur die geriatrischen Patienten vor Neueinstellung auf ein bestimmtes Medikament mittels HRV-Analyse untersuchen, die einen festzulegenden, erniedrigten Barthel-Index aufweisen. In der Geriatrie werden ältere Patienten bezüglich ihrer Fähigkeit, den Alltag zu meistern, nach dem Barthel-Index (activities of daily living) beurteilt und eingestuft (Hirsch 2008). Bisher gibt es jedoch kaum publizierte Studien, die einen Zusammenhang zwischen einem erniedrigten Barthel-Index und einer verminderten HRV untersucht haben. Theoretisch denkbar wäre es, dass sich bei Patienten mit erniedrigtem Barthel-Index auch eine verminderte HRV nachweisen ließe. In diesem Fall könnte man genau die Patienten identifizieren, bei denen bei Einstellung auf bestimmte Medikamente, zum Beispiel vegetativ oder kardial wirksame Medikamente, besondere Vorsicht geboten wäre, um eine durch die HRV-Analyse identifizierte autonome Funktionsstörung nicht zusätzlich zu verschlechtern.

Voraussetzung für die Durchführung einer HRV-Analyse ist die Compliance des jeweiligen Patienten, die EKG-Ableitung über 24 Stunden zu tolerieren. Da die derzeit verfügbaren Geräte zur HRV-Messung von demenzkranken Menschen oftmals nicht toleriert werden, erschwert dies die HRV-Aufzeichnung und somit die Durchführbarkeit von Studien. Daher sollten die Geräte den Bedürfnissen dieser Patientengruppe entsprechend modifiziert

werden. Derzeit werden die die Elektroden und das Gerät verbindenden Kabel bestmöglich mittels hautfreundlicher Klebestreifen am Patienten fixiert. Dennoch sind sie der Hauptgrund, warum sich die Patienten das EKG vor Ablauf der Aufzeichnung selbstständig abnehmen und eine suffiziente HRV-Analyse somit nicht möglich ist. Die Elektroden selbst werden meist am Körper belassen, ebenso wie die Tragetasche mit dem EKG-Gerät. Wünschenswert wäre eine kabellose Übertragung des EKG-Signals von den aufzeichnenden Elektroden zum EKG-Gerät. Mittels einer solchen kabellosen Übertragung ließen sich auch Patienten in fortgeschrittenem Demenz-Stadium einer Langzeit-EKG-Untersuchung und somit einer aussagekräftigen HRV-Analyse über 24 Stunden unterziehen. Die Alternative hierzu wäre, schwer demenzkranke Patienten entweder gar nicht oder nur unter Aufsicht mittels weniger aussagekräftiger Kurzzeit-Aufzeichnung zu untersuchen. Gerade aber die Gruppe der schwer Demenzkranken stellt ein Kollektiv dar, über welches bisher wenig Studien zur Verfügung stehen. Es wäre also wünschenswert, gerade diese Patientengruppe mittels modifizierter Geräte suffizient untersuchen zu können.

## 7 Zusammenfassung

Die HRV-Analyse ist eine Untersuchungsmethode die es ermöglicht, die Aktivität des autonomen Nervensystems eines Menschen zu erfassen. Bislang gab es lediglich HRV-basierte Untersuchungen zu dem Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, nicht jedoch zu Galantamin. Donepezil reduziert die HRV der Probanden in allen Frequenzbändern, vor allem aber im HF-Band, welches die parasympathische Aktivität wiedergibt. Unter Donepezil-Therapie verringert sich der bei Alzheimer-Patienten ohnehin schon erniedrigte Parasympathikotonus (Aharon-Peretz et al. 1992), womit ein verstärkter Sympathikotonus vorherrscht, welcher die kardiale Vulnerabilität der Patienten erhöht.

Diese Studie hat untersucht, in wie weit eine Behandlung von Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ mit dem Acetylcholinesterasehemmer Galantamin die HRV der Probanden beeinflusst. Es wurde die HRV-Analyse durch Ableitung von 24-Stunden-EKGs zu drei verschiedenen Messzeitpunkten generiert. Als so genannte Basisableitung ohne Medikation und jeweils nach vier Wochen mit je einer Dosierung von 8mg und 16mg Galantamin.

In der Auswertung der Ergebnisse der 24-Stunden-Analyse ergab sich im multivariaten F-Test kein signifikanter Effekt der Behandlung mit Galantamin auf die Herzrate, ihre Variabilität, sowie die weiteren Parameter TP, LF, HF und LHR. Gleiches gilt für die gesonderten Auswertungen der Analysen am Tage sowie in der Nacht. Lediglich marginal signifikante Effekte ließen sich im univariaten F-Test sowie in Kontrasttests nachweisen. So zeigte sich hier ein marginal-signifikanter Abfall der Herzrate unter Galantamin-Behandlung, sowie ebenfalls nur marginal-signifikante Anstiege der SDNN und der normierten LF.

Es zeigten sich zusammenfassend keine klinisch relevanten HRV-Veränderungen unter Galantamin. Somit kann davon ausgegangen werden, dass Galantamin keinen negativen Einfluss auf die kardiale Vulnerabilität bei herzgesunden Alzheimer-Patienten hat. Des Weiteren zeigte sich keine Zunahme von Arrhythmie-Ereignissen unter der Galantamintherapie. Aussagen zur Auswirkung der Galantaminmedikation auf Patienten mit kardialen oder das ANS betreffenden Vorerkrankungen und mit bestehender herzwirksamer Medikation können aus diesen Untersuchungsergebnissen nicht abgeleitet werden und sollten Ziel weiterer Untersuchungen sein.

## 8 Literaturverzeichnis

- Aharon-Peretz J, Harel T, et al. (1992). Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiac innervation in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 49(9): 919-22
- Akselrod S (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation. *Science*(213): 220-2
- Allan L M, Kerr S R, et al. (2005). Autonomic function assessed by heart rate variability is normal in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 19(2-3): 140-4
- Armour J A (1991). Anatomy and the function of the intrathoracic neurons regulating the mammalian heart. In: Gilmore J P (Ed), *Reflex Control of the Circulation*: 1-37, CRC Press
- Ballard C G, Shaw F, (1999). The Prevalence, Assessment and Associations of Falls in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*(10): 97-103
- Bigger J T, et al. (1992). Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 85: 164-171
- Corr P B, Yamada K A, et al. (1986). Mechanisms controlling cardiac autonomous function and their relation to arrhythmogenesis. In: Morgan H E (Ed), *The Heart and the Cardiovascular System*: 1343-1403, Raven Press, New York
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2009). S 3-Leitlinie "Demenzen"
- Deutsche Alzheimergesellschaft (2006). *Selbsthilfe Demenz: Das Wichtigste*, Informationsblatt. Deutsche Alzheimergesellschaft, Berlin
- Dilling H, Mombour W, et al. (2008). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen nach ICD-10*. Huber, Bern
- Gesundheitsmonitor Bayern (2006). *Gesundheitsmonitor Bayern: Demenzerkrankungen*, Bayrisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

- Giubilei F, Strano S, et al. (1998). Cardiac autonomic dysfunction in patients with Alzheimer disease: possible pathogenetic mechanisms. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 12(4): 356-61
- Hallauer J F, Schons M, Smala A et al. (2000). Untersuchung von Krankheitskosten bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement*(5): 73-79
- Hirsch, A (2008). Medizin des Alterns. In: Emminger H, Kia T (Ed): *Exaplan, Kompendium der klinischen Medizin* (5): 2519-24, Elsevier, Urban und Fischer
- Hirsch J A, Bishop B (1981). Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol.* 241: H620-29
- Hon E H, Lee S T (1965). Electronic evaluations of fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol.*(87): 814-826
- Janssen-Cilag (2005). Fachinformation Reminyl®
- Kamath M V (1993). Power spectral analysis of heart rate variability: a non invasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Revs Biomed Eng*(21): 245-311
- Kleiger R E, et al. (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 59: 256-62
- Kruse (2002). *Berliner Altersstudie*: 12-14
- Leyhe T, Milian M, et al. (2009). The minute hand phenomenon in the Clock Test of Patients with early Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 22:119-29
- Lown B, Verrier R L (1976). Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med.* 294: 1165-1170
- Luczak H, Luring W (1973). An analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 16: 85-97
- Malik M, et al. (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 17(3): 354-81



- Malliani A (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*(84): 1482-92
- Masuda Y, Kawamura A (2003). Acetylcholinesterase inhibitor (donepezil hydrochloride) reduces heart rate variability. *J Cardiovasc Pharmacol* 41 Suppl 1: S67-71
- McKhann G, Drachmann 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): 939-44
- McLaren A T, Allen J, et al. (2003). Cardiovascular effects of donepezil in patients with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 15(4): 183-8
- Mitchell A (2009). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* 43(4): 411-31
- Montano N (1994). Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*(90): 1826-31
- Montreal Cognitive Assessment-Test, Anweisung zur Durchführung und Auswertung (2009). Entnommen aus [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org)
- Peters J M, Hummel T, et al. (2003). Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation using psychophysical and electrophysiological techniques. *Am J Psychiatry* 160(11): 1995-2002
- Pieper S J, Hammill S C (1995). Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 70(10): 955-64
- Pomeranz M (1985). Assessment of autonomic function of humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*(248): H151-3
- Rimoldi O (1990). Analysis of short term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol*(258): H967-H976
- Scheurich A, Müller M J, Siessmeier T, et al. (2005). Validating the DemTect with 18-fluoro-2-desoxy-glucose positron emission tomography as a sensitive neuropsychological screening test for early Alzheimer

- disease in patients of a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20(5): 271-7
- Schwartz P J, Priori S G (1990). Sympathic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Jalife J (Ed) *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*: 330-343 Saunders W B, Philadelphia,
- Tabert M H, Liu X, Doty R L, et al. (2005). A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 58(1): 155-60
- Weyerer S (2005). Altersdemenz, Heft 28. In: Statistisches Bundesamt, Robert Koch-Institut(Ed) *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*
- Wolf M M, Varigos G A, et al. (1978). Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust.* 2: 52-53
- Zulli R, Nicosia F, et al. (2005). QT dispersion and heart rate variability abnormalities in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 53(12): 2135-9

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Benutzer-Oberfläche der Medilog Darwin Software:

Entnommen aus <http://www.medilogholter.com>, Firma Schiller Medilog

Abb.2: Vom Oberflächen-Elektrokardiogramm zum HRV-Spektrum nach Pagani:

Entnommen aus Pagani et al., 1986

Abb.3: Generalisierte Atrophie bei Morbus Alzheimer:

Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Das Bildmaterial wurde freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Abb.4a: Gesundes Gehirn:

Entnommen aus ALOIS (Alzheimer Online Informationsservice), Firma PFIZER Pharma GmbH 2011, Firma EISAI GmbH 2011

Abb.4b: Gehirn bei Morbus Alzheimer:

Entnommen aus ALOIS (Alzheimer Online Informationsservice), Firma PFIZER Pharma GmbH 2011, Firma EISAI GmbH 2011

Abb.5: Chemische Strukturformel des Galantamins:

Entnommen aus: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de>, GOVI-Verlag 2008

Abb.6: Langzeit-EKG-Rekorder Medilog AR 12:

Eigene Fotografie

## **10 Anhang**

### **10.1 Danksagung**

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Klaus Wiedemann sowie bei Herrn Prof. Dr. med. Dieter Naber für die freundliche Überlassung des Themas sowie bei Herrn Dr. med. Josef Arlt für die stets hilfreiche und engagierte Betreuung bei der Ausführung dieser Dissertation.

Ich bedanke mich auch bei Herrn Dr. A. Yassouridis vom Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München, der mir bei statistischen Fragestellungen eine große Hilfe war.

Mein Dank gilt Herrn Dr. med. Holger Jahn, der mir sowohl während der Durchführung dieser Studie, als auch während der Zeit der Ergebnisauswertung stets mit Erfahrung und Rat zur Seite stand.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Martin Eichenlaub, ohne dessen Unterstützung die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre und der mir mit seinem Engagement und Rat stets eine große Unterstützung war.

## 10.2 Leerseite

### **10.3 Erklärung**

#### **EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG:**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.