

**Aufmerksamkeitsleistungen, zerebrale Durchblutung  
und kortikale Aktivierungsprozesse  
bei essentieller Hypotonie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrads der Philosophie  
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Stefan Duschek

Berichterstatter:  
Referent: Prof. Dr. R. Schandry  
Koreferent: Prof. Dr. R. Engel

Tag der mündlichen Prüfung: 09.05.2005

## Inhaltsverzeichnis

	S.
<b>Vorbemerkung</b> .....	6
<b>Danksagung</b> .....	7
<b>1. Stand der Forschung zur essentiellen Hypotonie</b> .....	8
1.1. Einführung .....	8
1.2. Grundlegende Aspekte der essentiellen Hypotonie .....	9
1.2.1. Formen hypotoner Störungen .....	9
1.2.2. Epidemiologie und gesundheitsökonomische Aspekte .....	10
1.2.3. Krankheitswert und Risikopotential der essentiellen Hypotonie .....	12
1.2.4. Behandlungsindikationen und Behandlungsmöglichkeiten .....	15
1.3. Literaturübersicht zu subjektiven Beschwerden und kognitiven Minderleistungen bei essentieller Hypotonie .....	17
1.3.1. Subjektive Beschwerden .....	17
1.3.2. Kognitive Minderleistungen .....	23
1.4. Ätiologische und psychophysiologische Aspekte der essentiellen Hypotonie .....	28
1.5. Zusammenfassung des Forschungsstands .....	31
<b>2. Studie I. Aufmerksamkeitsdefizite bei essentieller Hypotonie</b> .....	32
2.1. Theoretischer Hintergrund zu Studie I .....	32
2.1.1. Definitionen und grundlegende Konzepte zur Aufmerksamkeit .....	32
2.1.2. Aufmerksamkeit als mehrdimensionaler kognitiver Funktionsbereich .....	36
2.1.3. Spezifische Aufmerksamkeitsleistungen .....	38
2.1.3.1. Aufmerksamkeitsaktivierung (alertness) .....	38
2.1.3.2. Selektive Aufmerksamkeit (selective attention) .....	40
2.1.3.3. Geteilte Aufmerksamkeit (divided attention) .....	42
2.1.3.4. Daueraufmerksamkeit (sustained attention) .....	43
2.1.3.5. Arbeitsgedächtnis (working memory) .....	45
2.1.4. Kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit .....	47
2.1.5. Neuronale Korrelate von Aufmerksamkeitsleistungen .....	48
2.1.5.1. Neuronale Grundlagen der Intensität der Aufmerksamkeit .....	49
2.1.5.2. Neuronale Grundlagen der Selektivität der Aufmerksamkeit .....	52
2.1.6. Einordnung der Aufmerksamkeitsdefizite bei essentieller Hypotonie in ein mehrdi- mensionales Aufmerksamkeitskonzept .....	55
2.2. Studienziele .....	58

2.3.	Methoden .....	60
2.3.1.	Stichprobe .....	60
2.3.1.1.	Ein- und Ausschlusskriterien .....	60
2.3.1.2.	Gewinnung der Stichprobe und Blutdruck-Screening .....	60
2.3.1.3.	Stichprobendaten .....	61
2.3.2.	Messinstrumente .....	63
2.3.2.1.	Aufmerksamkeitsleistungen .....	63
2.3.2.2.	Feinmotorische Leistungen .....	67
2.3.2.3.	Subjektive Befindlichkeit .....	70
2.3.2.4.	Kontinuierliche Blutdruckmessung .....	70
2.3.3.	Durchführung der Experimentalsitzung .....	71
2.3.4.	Statistische Auswertung .....	72
2.4.	Ergebnisse .....	75
2.4.1.	Prüfung der Normalverteilungsannahme .....	75
2.4.2.	Subjektive Befindlichkeit .....	75
2.4.3.	Aufmerksamkeitsleistungen .....	76
2.4.4.	Feinmotorische Leistungen .....	78
2.4.5.	Blutdruckeffekte auf die Aufmerksamkeitsmaße unter Kontrolle der motorischen Parameter .....	80
2.4.6.	Aufgaben-induzierte Blutdruckveränderungen .....	82
2.4.7.	Blutdruck und Körpergewicht .....	85
2.5.	Diskussion .....	86
2.5.1.	Ergebnisse der kognitiven und psychomotorischen Prüfung .....	86
2.5.2.	Ergebnisse der psychophysiologischen Datenerhebung .....	90
2.6.	Zusammenfassung der Studie .....	93
<b>3.</b>	<b>Studie II. Zerebraler Blutfluss bei essentieller Hypotonie .....</b>	<b>96</b>
3.1.	Theoretischer Hintergrund zu Studie II .....	96
3.1.1.	Gefäßanatomie des zerebralen arteriellen Systems .....	96
3.1.2.	Zerebrale Autoregulation .....	99
3.1.2.1.	Grundlagen .....	99
3.1.2.2.	Physiologische Wirkmechanismen .....	102
3.1.2.3.	Kurzfristige Veränderungen der zerebralen Autoregulation .....	104
3.1.2.4.	Pathologische Veränderungen der zerebralen Autoregulation .....	105
3.1.3.	Neurovaskuläre Kopplung .....	107
3.1.3.1.	Grundlagen .....	107
3.1.3.2.	Physiologische Wirkmechanismen .....	109
3.2.	Die Technik der funktionellen transkraniellen Doppler-Sonographie (fTCD) .....	110
3.2.1.	Technische Grundlagen und Untersuchungstechnik .....	110
3.2.2.	Reliabilität und Validität der Methode .....	114
3.3.	Studienziele .....	116

3.4.	Methoden .....	118
3.4.1.	Stichprobe .....	118
3.4.1.1.	Ein- und Ausschlusskriterien .....	118
3.4.1.2.	Gewinnung der Stichprobe und Blutdruck-Screening .....	118
3.4.1.3.	Stichprobendaten .....	119
3.4.2.	Stimulationsparadigmen .....	120
3.4.2.1.	Aufmerksamkeitsaktivierung .....	121
3.4.2.2.	Wortflüssigkeit .....	123
3.4.2.3.	Serielle Subtraktion .....	127
3.4.3.	Durchführung der Experimentalsitzung .....	129
3.4.4.	Auswertung .....	131
3.4.4.1.	Analyse der doppler-sonographischen Aufzeichnungen .....	131
3.4.4.2.	Statistische Datenanalyse .....	136
3.5.	Ergebnisse .....	138
3.5.1.	Kognitive Leistungen .....	138
3.5.2.	Ruhedurchblutung der MCA .....	140
3.5.3.	Kognitiv induzierte Blutflussveränderungen .....	142
3.5.4.	Zusammenhang zwischen Ruhedurchblutung der MCA und kognitiver Leistungsfähigkeit .....	151
3.5.5.	Zusammenhang zwischen Veränderungen der MCA-Durchblutung und kognitiver Leistungsfähigkeit .....	153
3.5.6.	Aufgaben-induzierte Veränderungen des Blutdrucks .....	154
3.5.7.	Beziehungen zwischen Blutdruckreaktivität und Veränderungen der MCA-Durchblutung .....	155
3.6.	Diskussion .....	157
3.6.1.	Kognitive Leistungen .....	157
3.6.2.	Ruheperfusion .....	158
3.6.3.	Kognitiv induzierte Durchblutungsveränderungen .....	163
3.6.4.	Blutdruckreaktivität .....	171
3.7.	Zusammenfassung der Studie .....	174
<b>4.</b>	<b>Studie III. Abweichungen in der Kontingenten Negativen Variation (CNV) und im Spontan-EEG bei essentieller Hypotonie .....</b>	<b>176</b>
4.1.	Theoretischer Hintergrund zu Studie III .....	176
4.1.1.	Grundlagen zur CNV .....	176
4.1.2.	CNV und Aufmerksamkeitsprozesse .....	178
4.1.3.	Frühe und späte CNV-Komponenten .....	180
4.1.4.	Neuronale Quellen der CNV .....	183
4.1.5.	Spontan-EEG und Aufmerksamkeitsaktivierung .....	186
4.1.6.	EEG-Befunde zur essentiellen Hypotonie .....	187
4.2.	Studienziele .....	191

4.3.	Methoden .....	192
4.3.1.	Stichprobe .....	192
4.3.1.1.	Ein- und Ausschlusskriterien .....	192
4.3.1.2.	Gewinnung der Stichprobe und Blutdruck-Screening .....	192
4.3.1.3.	Stichprobendaten .....	193
4.3.2.	Stimulationsparadigma zur CNV .....	194
4.3.3.	Durchführung der Experimentalsitzung .....	195
4.3.4.	Auswertung .....	197
4.4.	Ergebnisse .....	200
4.4.1.	Reaktionszeiten .....	200
4.4.2.	CNV-Amplitude .....	201
4.4.3.	Beziehungen zwischen CNV und Reaktionsleistungen .....	205
4.4.4.	EEG-Spontanaktivität .....	206
4.5.	Diskussion .....	209
4.5.1.	Amplituden der CNV und ihrer Einzelkomponenten .....	209
4.5.2.	Hirnelektrische Spontanaktivität .....	215
4.6.	Zusammenfassung der Studie .....	219
<b>5.</b>	<b>Diskussion des Gesamtergebnisses .....</b>	<b>221</b>
5.1.	Zusammenfassende Bewertung der Hauptergebnisse .....	221
5.2.	Zentralnervöse Mediatoren in der Interaktion zwischen Blutdruck und Aufmerksamkeitsleistungen .....	225
5.3.	Perspektiven für die künftige Forschung .....	234
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung der Arbeit .....</b>	<b>236</b>
	<b>Verzeichnis der Abkürzungen .....</b>	<b>241</b>
	<b>Verzeichnis der Abbildungen .....</b>	<b>242</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>244</b>

## Vorbemerkung

Von der kontroversen Diskussion der medizinischen Fachwelt um den niedrigen Blutdruck und seinen den Krankheitswert zeugen Aufsatztitel wie *Hypotension: a forgotten illness?* (Owens & O'Brien, 1996), *Does constitutional hypotension exist?* (Pemberton, 1989) oder *Treatment of a nondisease: the case of low blood pressure* (Robbins et al., 1982). In Kontinentaleuropa - insbesondere in Deutschland - wird niedrigem Blutdruck vielfach die Bedeutung einer körperlichen Krankheit zugeschrieben, der mit verschiedenen, v.a. medikamentösen, Behandlungsmaßnahmen zu begegnen ist. In der angloamerikanischen Literatur wird dieses - bisweilen als „Morbus Germanicus“ oder „German Disease“ - titulierte Phänomen dagegen gemeinhin als medizinisch unbedenklicher, häufig sogar als wünschenswerter Zustand eingestuft (Pemberton, 1989; Arya, 1996; Pilgrim, 1994).

Im Alltag wird niedriger Blutdruck für eine Reihe von Missbefindlichkeiten verantwortlich gemacht, die von Müdigkeit und Antriebsmangel über Kopfschmerzen und kalte Extremitäten bis hin zu Unruhe und kognitiven Beeinträchtigungen, v.a. Konzentrationsstörungen, reichen. Intuitiv werden die Beschwerden meist mit einer „schlechten Hirndurchblutung“ in Zusammenhang gebracht, wobei allerdings bis dato noch keine empirische Untersuchung des zerebralen Blutflusses bei den Betroffenen erfolgt ist.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit kognitiven Minderleistungen bei chronisch niedrigem Blutdruck und deren psychophysiologischem Hintergrund. Hierzu fand zunächst eine Quantifizierung von Aufmerksamkeitsleistungen und möglicher Defizite auf der Verhaltensebene statt. Das „Kernstück“ des Projekts bildete die erstmalige Untersuchung der Gehirndurchblutung bei Menschen mit niedrigem Blutdruck und ihrer Bedeutung für die kognitiven Beeinträchtigungen. Daneben wurden Abweichungen in kortikalen Aktivierungsprozessen studiert, wovon weiterer Aufschluss über die neurophysiologische Basis der Defizite erwartet wurde.

## **Danksagung**

Dieses Promotionsvorhaben wurde von Herrn Prof. Rainer Schandry betreut, für dessen wissenschaftliche Unterstützung und berufliche Förderung ich mich herzlich bedanken möchte. Auch Herrn Prof. Rolf Engel, der die Zweitkorrektur übernahm, sei gedankt.

Bei der Arbeit an diesem Projekt konnte ich mich auf die tatkräftige Unterstützung vieler Kolleginnen, Kollegen, Freundinnen und Freunde verlassen. Die beiden Diplomandinnen Ellen Matthias und Elena Kosmidu waren eine große Hilfe bei der Datenerhebung. Julia König, Sabine Krämer, Katrin Holler, Alexandra Schmuck, Barbara Frühe und Elisabeth Buchta leisteten als studentische Hilfskräfte einen wichtigen Beitrag zur Probandenrekrutierung und Organisation des Projektablaufs. Unserem technischen Mitarbeiter Franz Fuchs gelang die Lösung zahlloser Probleme mit Untersuchungsapparaturen und EDV.

Mit ihrem fachlichen Rat standen mir außerdem Dr. Michael Deppe, Beate Herbert, Dr. Jörg Meinhard, Dr. Olga Pollatos, Gunther Prochno, Benedikt Reuter und Dr. Markus Seifert zur Seite. Ihnen allen möchte ich meinen ganz herzlichen Dank aussprechen.

An diesem Projekt waren mehr als 600 Probandinnen und Probanden beteiligt. Mein Dank gilt ihnen für ihre Mühe, Geduld und den Spaß an der gemeinsamen Arbeit. Barbara Heldmann möchte ich für das Korrekturlesen des Manuskripts, für ihre praktischen Ratschläge und vor allem für ihre liebevolle Zuneigung danken.

# **1. Stand der Forschung zur essentiellen Hypotonie**

## **1.1. Einführung**

Menschen mit chronisch niedrigem Blutdruck berichten neben Störungen des körperlichen und psychischen Wohlbefindens häufig über kognitive Beeinträchtigungen, v.a. im Bereich der Aufmerksamkeit und Konzentration. Über die Pathogenese dieser Minderleistungen ist bislang wenig bekannt. Zunächst liegt als direkte Konsequenz des niedrigen Systemblutdrucks eine verminderte Durchblutung und damit metabolische Unterversorgung des Gehirns nahe. Allerdings hat diese Annahme trotz ihrer intuitiven Plausibilität lediglich spekulativen Charakter. Dabei sollte nicht übersehen werden, dass die Blutversorgung des Gehirns im Regelfall durch autoregulatorische Prozesse gut gegen Blutdruckschwankungen abgesichert ist. Hierbei wird der zerebrale Blutfluss durch Konstriktion und Dilatation der Hirnarterien auch bei stärkeren Veränderungen des arteriellen Systemdrucks weitgehend konstant gehalten. Gemäß der vorherrschenden medizinischen Lehrmeinung sollte dieser Mechanismus auch bei chronisch niedrigem Blutdruck eine Minderdurchblutung des Gehirns und damit funktionelle Einbußen verhindern.

Wie es dennoch zu den berichteten Leistungsschwächen kommt, bildete die zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit. Eine Erklärungsmöglichkeit besteht darin, dass die kognitiven Defizite lediglich für die Betroffenen subjektiv in Erscheinung treten, auf der Verhaltensebene jedoch nicht verifizierbar sind. Sollten sich die Minderleistungen jedoch auch testpsychologisch objektivieren lassen, liegt der Schluss nahe, dass chronisch niedriger Blutdruck, entgegen der Lehrmeinung, nicht vollständig durch die zerebrale Autoregulation kompensiert wird und damit Beeinträchtigungen der Hirndurchblutung mit sich bringt.

Der Aufbau des Forschungsvorhabens orientierte sich an diesem Kenntnisstand. Dabei schien zunächst eine empirische Quantifizierung von Aufmerksamkeitsleistungen bei Menschen mit niedrigem Blutdruck angezeigt. Erst in einem zweiten Schritt war die Untersuchung von Auswirkungen des chronisch niedrigen Blutdrucks auf den zerebralen Blutfluss vorgesehen. Mit Hilfe der transkraniellen Doppler-Sonographie sollte geklärt werden, ob eine zerebrale Minderperfusion vor-



liegt und inwieweit diese möglicherweise für die kognitiven Defizite ausschlaggebend ist.

Für den Fall, dass das Gehirn bei niedrigem Blutdruck aufgrund einer ungünstigen Durchblutungssituation hinter seiner maximalen Leistungsfähigkeit zurückbleibt, wäre zu erwarten, dass sich dies auch durch eine Verminderung kortikaler Aktivierungsprozesse ausdrückt. Um auch auf dieser Ebene Evidenz zu schaffen, sollten in einem dritten Projektteil mit Hilfe des Elektroenzephalogramms (EEG) mögliche hirnelektrische Abweichungen studiert werden.

Der theoretische Teil dieser Arbeit enthält einige medizinische Grundlagen zur Problematik des chronisch niedrigen Blutdrucks. Daneben findet sich hier eine kritische Würdigung des Datenmaterials, das bislang zu subjektiven Beschwerden und kognitiven Minderleistungen in der betroffenen Personengruppe erhoben wurde. Weiterhin werden die Resultate der vorliegenden psychophysiologischen Arbeiten zum niedrigen Blutdruck zusammengefasst.

Die spezifischen Hintergründe der drei durchgeführten empirischen Untersuchungen werden gemeinsam mit diesen selbst präsentiert. Der ersten Studie ist eine Einführung in allgemeinpsychologische und neuropsychologische Grundlagen zur Aufmerksamkeit vorangestellt. Grundlegende Aspekte zur Regulation des zerebralen Blutflusses finden sich bei Studie II. Der theoretische Hintergrund zum EEG im Kontext von Aufmerksamkeitsleistungen wird gemeinsam mit Studie III dargestellt.

## **1.2. Grundlegende Aspekte der essentiellen Hypotonie**

### **1.2.1. Formen hypotoner Störungen**

Unter essentieller Hypotonie versteht man einen andauernden, unabhängig von anderen pathophysiologischen Bedingungen bestehenden Zustand niedrigen Blutdrucks. Durch die WHO (1978) wurde hierfür als Grenzwert ein systolischer Blutdruck (SBD) von maximal 100 mmHg bei Frauen und maximal 110 mmHg bei

Männern, unabhängig vom Alter und diastolischen Blutdruck (DBD), festgelegt.

Die essentielle Form der Hypotonie ist abzugrenzen von sekundären bzw. symptomatischen Hypotonien als Folge von organischen Funktionsstörungen oder exogenen Faktoren. Hier sind endokrine, kardiovaskuläre, neurogene und medikamentös bedingte Hypotonien zu unterscheiden (Shaikh et al., 2001). Die orthostatische bzw. regulative Hypotonie bezeichnet ein vorübergehendes Absinken des Blutdrucks beim Lagewechsel vom Sitzen oder Liegen hin zum Stehen (Bärschneider, 1996; Pschyrembel, 2002). Sie tritt v.a. in Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen wie multipler Systematrophie oder autonomen Neuropathien auf (Novak et al., 1998; Mathias, 1999).

Zur Feststellung orthostatischer Regulationsstörungen werden gewöhnlich Provokationsmanöver (z.B. Stehtest oder Kipptischprovokation) herangezogen, wobei als Diagnosekriterium ein Blutdruckabfall von 20 mmHg systolisch und 10 mmHg diastolisch gilt (American Academy of Neurology, 1996). Die Diagnose der essentiellen Hypotonie orientiert sich dagegen am Ruheblutdruck. Zur Optimierung der diagnostischen Reliabilität bieten sich hierbei Mehrfachmessungen an (Schwab, 1992). Auch kontinuierliche Messungen - beispielsweise 24-Stunden-Aufzeichnungen des Blutdruckverlaufs - wurden vorgeschlagen (Owens & O'Brien, 1996; Owens et al., 2000). Standardisierte und allgemein akzeptierte Durchführungsrichtlinien hierzu stehen jedoch bislang noch aus.

### **1.2.2. Epidemiologie und gesundheitsökonomische Aspekte**

Angaben zu epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Aspekten hypotoner Störungen finden sich bei Boschke (1981, 1982, 1983). Einer zusammenfassenden Bewertung bislang vorliegender Daten sowie eigener Erhebungen zufolge nimmt er eine Prävalenz der Hypotonie von 4 - 5 % in der deutschen Allgemeinbevölkerung an. Ähnliche Prävalenzraten wurden von Witzleb (1974) und Luft (1981) genannt. Diese Schätzungen schließen sowohl die essentielle als auch die

orthostatische Form der Hypotonie mit ein. Übereinstimmend wird von einer Häufung hypotoner Beschwerden bei Frauen, insbesondere in jüngerem Alter, ausgegangen (Robbins et al., 1982; Koch et al., 1986; Baenkler et al., 1999). Epidemiologische Studien, die allein die essentielle Hypotonie im Sinne der WHO-Kriterien zum Gegenstand hätten, liegen bislang nicht vor.

Im Rahmen einer 1998 seitens des Robert-Koch Instituts durchgeführten Erhebung zum Gesundheitszustand der Bevölkerung (Bundes-Gesundheitssurvey 1998, vgl. Thefeld et al., 1999) wurden Blutdruckdaten in einer großen deutschen Bevölkerungsstichprobe erfasst. Die Stichprobe bestand aus insgesamt 7124 Personen (48.4 % Männer, 51.6 % Frauen) zwischen 17 und 79 Jahren (Altersmittelwert 45.7 Jahre, SD = 15.9 Jahre), die nach soziodemographischen Kriterien repräsentativ ausgewählt wurden. Die Analyse dieser Daten ergab, dass insgesamt 2.8 % der untersuchten Personen das WHO-Kriterium eines systolischen Blutdrucks von maximal 100 bzw. 110 mmHg erfüllten. Die auf dieser Grundlage festgestellte Prävalenzrate der essentiellen Hypotonie ist damit etwas mehr als halb so groß wie die Rate, die für die Gesamtgruppe der konstitutionellen und orthostatischen Hypotonie beschrieben wurde.

Nach einer Ende der 70er Jahre durchgeführten Erhebung beliefen sich die jährlich durch Hypotonie verursachten Gesundheitskosten auf mehr als zwei Milliarden DM (alte Bundesländer), von denen über 1.5 Milliarden durch Arbeitsunfähigkeitstage zustande kamen (Boschke, 1982). Die übrige volkswirtschaftliche Belastung verteilte sich auf Erwerbs- und Berufsunfähigkeitsrenten (ca. 35 Millionen DM), Krankenhausaufenthalte (ca. 167 Millionen DM), stationäre Heilbehandlungen (ca. 27 Millionen DM), Arzneimittel (ca. 380 Millionen DM) und ambulante ärztliche Versorgung (ca. 57 Millionen DM).

### **1.2.3. Krankheitswert und Risikopotential der essentiellen Hypotonie**

Für die klinische Praxis nannten Weiß & Donat (1982) folgende typische Symptome der essentiellen Hypotonie: Anlaufschwierigkeiten am Morgen, Müdigkeit, Antriebsmangel, Leistungsmangel, Schwäche, Konzentrationsstörungen, vermehrte Schlafneigung, Schwindel, Ohrensausen, Palpitationen, Herzschmerzen, Luftmangel, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Frieren, Kribbeln in den Extremitäten, Wetterempfindlichkeit, innere Unruhe sowie kalte Hände und Füße.

Der Krankheitswert des niedrigen Blutdrucks ist allerdings aus verschiedenen Gründen umstritten (Schwab, 1992; Cadalbert, 1997). Zunächst wird das Risikopotential für Folgekrankheiten - insbesondere im Vergleich zum Bluthochdruck - meist als sehr gering bewertet. Zusätzlich wird davon ausgegangen, dass niedriger Blutdruck nicht notwendigerweise überhaupt mit physischen oder psychischen Symptomen einher geht. So schätzen auch Weiß und Donat (1982), dass eine asymptotische essentielle Hypotonie bei 1 - 2 % der Allgemeinbevölkerung vorliegt.

Schwierigkeiten bei der Bewertung der essentiellen Hypotonie als Krankheitseinheit erwachsen zudem aus dem unspezifischen Charakter der auftretenden Beschwerden. Dabei entspricht sicherlich ein großer Teil des „typischen“ hypotonen Symptommusters ganz alltäglichen Missbefindlichkeiten vieler Menschen mit normalem oder sogar erhöhtem Blutdruck (vgl. z.B. Pemberton, 1989). Ein weiteres Problem besteht in der Überschneidung des Beschwerdeclusters mit Symptomen affektiver Störungen oder der vegetativen Symptomatik bei psychosomatischen Krankheitsbildern. So werden im Sinne der WHO-Klassifikation psychischer Störungen (Dilling, 2000) Palpitationen, Brustschmerzen, Dyspnoe und außergewöhnliche Ermüdbarkeit bei fehlenden organischen Krankheitsfaktoren explizit als diagnostische Kriterien der „Somatoformen autonomen Funktionsstörung“ (F45.3) herangezogen.

Allein aus der Koinzidenz subjektiver Symptome und niedrigen Blutdruckwerten kann also nicht unwillkürlich auf einen Kausalzusammenhang geschlossen werden (Robbins et al., 1982; Pemberton, 1989; Arya, 1996). Im Sinne von Donat (1983)

ist somit ein niedriger Blutdruckwert nicht per se als pathologisch zu bewerten, sondern nur als „ein Messwert, dessen Bedeutung im Einzelfall durch Anamnese, Beschwerdebild und Befund gewichtet werden muss“ (zitiert nach Cadalbert, 1997, S. 14).

Ein weiteres Argument, das häufig gegen den Krankheitswert der essentiellen Hypotonie herangezogen wird, ist deren möglicher kardioprotektiver Effekt. Hypotonie wird gemeinhin mit einer im Vergleich zu normalem oder erhöhtem Blutdruck geringeren Rate an Erkrankungen des kardiovaskulären Systems (Engleman & Braunwald, 1974; Owens & O'Brien, 1996; Owens et al., 2000) oder sogar einer höheren Lebenserwartung (Robbins et al., 1982; Arya, 1996; Braunwald, 1987; Hatt, 1992) in Verbindung gebracht.

Einen ernst zu nehmenden medizinischen Risikofaktor stellt chronisch niedriger Blutdruck dagegen für die Schwangerschaft und Geburt dar (Goeschen & Behrens, 1988; Warland & McCutcheon, 2002). Während die Durchblutung von Organen wie Gehirn oder Niere durch autoregulatorische Prozesse in einem weiten Bereich des arteriellen Blutdrucks stabil gehalten wird (vgl. z.B. Chillon & Baumbach, 1997), ist der Uterus vor einer möglichen Minderdurchblutung vergleichsweise schlecht geschützt. Dabei kann schon ein geringer Blutdruckabfall zu einer ganz erheblichen Minderung der uteroplazentalen Perfusion führen (Künzel, 1972; Harsanyi & Kiss, 1985).

Das Risiko von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen bei niedrigem Blutdruck wurde in kontrollierten Studien überprüft. Harsanyi und Kiss (1985) verglichen die Schwangerschafts- und Geburtsverläufe von 596 Frauen mit essentieller Hypotonie mit denen einer normotonen Kontrollgruppe. Im Kollektiv der Studienteilnehmerinnen mit einem SBD unter 100 mmHg (n = 178) fanden sie etwa doppelt so viele Fehlgeburten und Frühgeburten wie in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus zeigte sich in dieser Gruppe ein mehr als dreifach erhöhter Anteil an Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g, vierfach häufigere intrauterine Retardierungen (Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile) sowie eine um den Faktor 2.7 erhöhte perinatale Mortalitätsrate. Bei Müttern mit einem SBD unter 110 mmHg

(n = 418) war der Anteil an Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g, die Rate derer mit intrauterinen Entwicklungsverzögerungen sowie die perinatale Mortalitätsrate noch etwa doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse wurden in einer neueren Untersuchung von Ng & Walters (1992) im Wesentlichen bestätigt. Sie fanden bei Müttern mit essentieller Hypotonie zudem vermehrte Komplikationen post partum. Goeschen & Behrens (1988) gehen von einem im Mittel um 200 bis 500 g reduzierten Geburtsgewicht von Kindern hypotoner Mütter aus.

Essentielle Hypotonie wird darüber hinaus als Risikofaktor für dementielle Erkrankungen diskutiert. In mehreren Querschnittstudien an großen Stichproben älterer Menschen fand sich eine Assoziation zwischen niedrigen Blutdruckwerten und der Prävalenz sowie Schwere von Alzheimer-Erkrankungen und vaskulären Demenzen (z.B. Guo et al., 1996; Hogan et al., 1997; Skoog et al., 1998; Morris et al., 2000). Eine Kausalinterpretation dieser korrelativen Befunde scheint jedoch kaum möglich. Einerseits sind strukturelle Schädigungen des Gehirngewebes infolge einer hypotonie-bedingten Minderdurchblutung denkbar. Andererseits könnten auch degenerative Veränderungen des Gehirns am Anfang stehen, die autonome Funktionsstörungen nach sich ziehen, welche ihrerseits für einen Blutdruckabfall verantwortlich wären (vgl. Morris et al., 2002).

Mögliche Zusammenhänge zwischen Hypotonie und Demenz wurden auch im Längsschnittdesign überprüft. Heijer et al. (2003) untersuchten mittels Magnetresonanztomographie 513 Personen zwischen 60 und 90 Jahren, von denen 20 Jahre früher erhobene Blutdruckdaten zur Verfügung standen. Sowohl bei erhöhten (DBD > 90 mmHg) als auch niedrigen Werten (DBD < 65 mmHg) ließ sich ein höheres Ausmaß kortikaler Atrophien nachweisen als bei Blutdruckwerten im Normbereich. Zudem zeigten sich verstärkte Atrophien bei denjenigen Personen, deren DBD im Untersuchungszeitraum um mehr als 10 mmHg gesunken war.

Ruitenberg et al. (2001) untersuchten eine Bevölkerungsstichprobe aus 6985 älteren Menschen zu zwei Messzeitpunkten im Abstand von zwei Jahren. Über das

Untersuchungsintervall hinweg fanden sie eine höhere Inzidenzrate dementieller Erkrankungen bei Personen, bei denen zum ersten Messzeitpunkt niedrige Blutdruckwerte festgestellt worden waren. Zugleich ergab sich jedoch auch ein deutlicher Blutdruckabfall über die Untersuchungsperiode bei denjenigen Personen, bei denen bereits zum ersten Messzeitpunkt Demenzen diagnostiziert worden waren. Auch aus diesen Daten lässt sich sicherlich keine eindeutige Kausalinterpretation ableiten, wobei sicherlich auch bidirektionale Zusammenhänge zu erwägen sind (vgl. Elmstahl & Rosén, 1997).

#### **1.2.4. Behandlungsindikationen und Behandlungsmöglichkeiten**

Zur Behandlung des niedrigen Blutdrucks werden v.a. regelmäßiges körperliches Training, hydrotherapeutische Maßnahmen und gymnastische Übungen empfohlen. Darüber hinaus stehen medikamentöse Verfahren zur Verfügung. Hierbei kommen insbesondere Sympathikomimetika (Amezinium), Mineralokortikoide und Stimulanzien (Amphetaminderivate) zum Einsatz (Weiß & Donat, 1982; Doenecke, 1981; Owens & O'Brien; 1996).

Für Sympathikomimetika ließ sich in mehreren plazebo-kontrollierten Studien ein positiver Behandlungseffekt belegen (Jansen, 1981; Bismarck & Rust, 1982; Schandry, 1999). Allerdings erscheint der Medikamentengebrauch aufgrund hypotoner Störungen unterwartet hoch. Nach Angaben von Pemberton (1989) nehmen in Deutschland 5.8 % der Frauen und 1.8 % der Männer zwischen 30 und 69 Jahren blutdrucksteigernde Mittel ein. In einer umfassenden kanadischen Blutdruckstudie gaben sogar 9.5 % der befragten Personen (n = 1019) an, aufgrund von niedrigem Blutdruck Medikamente zu erhalten (Robbins et al., 1982). Erstaunlicherweise zeigte sich in letzterer Untersuchung kein Zusammenhang zwischen der Medikamenteneinnahme und den tatsächlichen Blutdruckwerten der Studienteilnehmer/innen.

Allgemein akzeptierte Richtlinien dafür, wann essentielle Hypotonie als behand-

lungsbedürftig zu gelten hat, liegen bislang nicht vor. Neben den Blutdruckwerten sind zur Indikationsstellung sicherlich auch die subjektiven Symptome heranzuziehen. In Abhängigkeit vom Hintergrund des jeweiligen Arztes kann eine solche Bewertung allerdings ganz unterschiedlich ausfallen. So bemerkt Pemberton (1989), dass die Symptome eines in Deutschland mit antihypotensiven Medikamenten behandelten Patienten in der britischen medizinischen Praxis aller Wahrscheinlichkeit nach im Kontext psychischer Faktoren betrachtet und dementsprechend behandelt würden.

Eine spezielle Behandlungsindikation stellt sicherlich essentielle Hypotonie in der Schwangerschaft dar. Allerdings steht der empirische Nachweis positiver Effekte antihypotensiver Therapie auf den Schwangerschaftsverlauf bislang noch aus (Ng & Walters, 1992).



### **1.3. Literaturübersicht zu subjektiven Beschwerden und kognitiven Minderleistungen bei essentieller Hypotonie**

Im Folgenden findet sich eine zusammenfassende Bewertung des bislang vorliegenden Datenmaterials zu subjektiven Beschwerden und kognitiven Minderleistungen bei chronisch niedrigem Blutdruck. Während das vergleichsweise umfangreiche Material zu hypotonie-assoziierten subjektiven Symptomen im Verlauf der vergangenen 30 Jahre erhoben wurde, sind die Arbeiten zu kognitiven Defiziten mit einer Ausnahme (Richter-Heinrich et al., 1971) relativ neu.

#### **1.3.1. Subjektive Beschwerden**

Die einschlägigen Arbeiten zu subjektiven Beschwerden bei essentieller Hypotonie sind in Tabelle 1 zusammengefasst. In methodischer Hinsicht lassen sich hier zwei prinzipielle Vorgehensweisen unterscheiden: Im ersten Ansatz, der etwa die Hälfte der vorliegenden Studien betrifft, wurden Personen mit Hypotonie nach bestimmten definitorischen Kriterien ausgewählt und mit normotonen Kontrollproband/innen verglichen. Als Ein- und Ausschlusskriterien zur Bildung der Versuchsgruppen dienten in den meisten Fällen bestimmte Blutdruck-Grenzwerte (z.B. Cadalbert, 1997; Pollatos & Schandry, 2002). Eine Ausnahme bildet hier die Arbeit von Schwab (1992), in der die Testpersonen bereits a priori nach dem Vorliegen subjektiver hypotoner Beschwerden klassifiziert wurden. Von Kerekjarto (1973) sowie Barrett-Connor & Palinkas (1994) schlossen neben Menschen mit Hypotonie auch Probandengruppen mit Bluthochdruck in ihre Studien ein.

Im zweiten methodischen Ansatz wurden - statt der Probandenselektion im Sinne bestimmter Hypotonie-Kriterien - große, repräsentativ ausgewählte Bevölkerungsstichproben untersucht, die das gesamte Blutdruckspektrum abdeckten. Dabei behandelte man den Zusammenhang zwischen Blutdruck und Befindlichkeit meist als Teilfragestellung innerhalb größerer epidemiologischer Forschungsprojekte (z.B. Wessely et al., 1990; Pilgrim et al., 1992).

<b>Autoren</b>	<b>Untersuchungsschwerpunkt</b>	<b>Stichproben</b>	<b>Messinstrumente</b>	<b>Hauptergebnisse</b>
v. Kerekjarto (1973)	Psychosomatische Beschwerden bei Hypotonie	20 Hypotoniker/innen (SBD $\leq$ 110 mmHg, DBD $\leq$ 70 mmHg); 20 Hypertoniker/innen (SBD $\geq$ 160 mmHg, DBD $\geq$ 95 mmHg); 20 normotone Kontrollproband/innen; Alter 18-45 Jahre	Hamburg, Heidelberg, München Beschwerdenliste (v. Kerekjarto et al., 1972)	Höhere Beschwerdeblastung bei Hypotonie als bei Hypertonie und in der Kontrollgruppe (u.a. Mattigkeit, Erschöpfbarkeit, Antriebslosigkeit, Schwindelgefühle, Luftnot, Frieren, Nervosität, Reizbarkeit, Appetitlosigkeit); verstärkte Neigung zu Kopfschmerzen bei Hypertonie
Bengtsson et al. (1987)	Zusammenhang zwischen Blutdruck und subjektiven Beschwerden	Weibliche Repräsentativstichprobe über das gesamte Blutdruckspektrum (n=1.302; Alter 44-66 Jahre)	Eigens erstellte Beschwerdenliste	Höchste Beschwerdeblastung bei SBD<120 mmHg (u.a. Müdigkeit, Schwindel, Anspannung und Ruhelosigkeit)
Wessely et al. (1990)	Zusammenhang zwischen Blutdruck und subjektiven Beschwerden	Repräsentativstichprobe über das gesamte Blutdruckspektrum (n=7.383; Alter mind. 18 Jahre)	General Health Questionnaire (Stansfeld & Marmot, 1992); Interview zu somatischen Symptomen	Negativer Zusammenhang des SBD zu Müdigkeit und Schwindel bei Kontrolle von u.a. selbstbeurteilter psychischer Gesundheit, Alter, BMI, Medikamentenkonsum und sportlicher Aktivität
Pilgrim et al. (1992)	Zusammenhang zwischen Blutdruck und allgemeiner psychischer Gesundheit	Bevölkerungsstichprobe über das gesamte Blutdruckspektrum (n=10.180; Alter 35-55 Jahre)	General Health Questionnaire (Stansfeld & Marmot, 1992)	Positiver Zusammenhang des SBD zum allgemeinen psychischen Gesundheitszustand, negativer Zusammenhang zu Schwindel und Müdigkeit bei Kontrolle relevanter Drittvariablen
Schwab (1992)	Subjektive Beschwerden bei Hypotonie	174 Hypotonikerinnen und 182 Kontrollprobandinnen, definiert nach dem Vorliegen hypotoner Beschwerden und gemessenen Blutdruckwerten	Beschwerdenliste (BL, v. Zerssen, 1976a)	Empirische Ableitung eines „hypotonen Beschwerdekomples“ bestehend aus den 5 BeschwerDECLUSTERN depressive Verstimmung, Erschöpfung, vegetatives Beschwerdebild, pulmonale Enge und Frieren
Rosengren et al. (1993)	Zusammenhang zwischen Blutdruck und gesundheitsbezogener Lebensqualität	50-jährige Männer aus einer Bevölkerungsstichprobe über das gesamte Blutdruckspektrum (n=776)	Göteborg Quality of Life Instrument (Tibblin et al., 1990)	Leicht reduziertes soziales, physisches und psychisches Wohlbefinden bei Hypotonie unter Kontrolle von u.a. Nikotinkonsum, Stress, sportlicher Aktivität und emotionaler Unterstützung
Barrett-Connor & Palinkas (1994)	Depressive Symptome bei Hypotonie	255 Hypotoniker/innen (DBD<75 mmHg); 101 Hypertoniker/innen (DBD $\geq$ 85 mmHg); 238 normotone Kontrollproband/innen; Alter 60-89 Jahre	Beck Depressions-Inventar (BDI, Beck, 1978)	Höhere BDI-Scores in der Hypotonie-Gruppe als in der Hypertonie- und Kontrollgruppe
Cadalbert (1997)	Kreislaufregulation, Lebensgewohnheiten und subjektive Beschwerden bei Hypotonie	50 Hypotoniker/innen (mittlerer BD 103/77 mmHg bei Frauen, 111/71 mmHg bei Männern); 50 normotone Kontrollproband/innen; Alter 20-28 Jahre	Freiburger Beschwerdenliste (FBL, Fahrenberg, 1975)	Beschwerdeblastung bei Hypotonie erhöht (u.a. rasche Ermüdbarkeit, Schwindelgefühle, Konzentrationsprobleme, Nervosität); geschlechtsspezifische Unterschiede im Beschwerdebild; Abweichungen der Kreislaufregulation (u.a. geringere Aktivierung des Herz-Kreislaufsystems unter Belastungsbedingungen)
Pollatos & Schandry (2002)	Validierung einer Selbstbeurteilungs-Skala zu hypotonie-typischen Beschwerden	60 Hypotoniker/innen (SBD<100 mmHg bei Frauen, SBD<110 mmHg bei Männern); 232 normotone Kontrollproband/innen; mittleres Alter 37 Jahre	Hypotonie-Beschwerdenliste (HBL, Pollatos & Schandry, 2002)	Höhere Symptombelastung in der Hypotonie-Stichprobe; negative Korrelation zwischen SBD und Beschwerde-Score

**Tabelle 1.** Subjektive körperliche und psychische Beschwerden bei essentieller Hypotonie

Von Kerekjarto (1973)<sup>1</sup> verglich Personen mit Blutdruckwerten unter 110 / 70 mmHg mit Hypertonikern sowie mit einer normotonen Kontrollgruppe anhand eines Fragebogens zu subjektiven, als „psychosomatisch“ definierten Beschwerden (HHM-Beschwerden-Liste, v. Kerekjarto et al., 1972). In der Hypotonie-Stichprobe fand sich gegenüber der Kontrollgruppe eine deutlich erhöhte Symptombelastung. Dabei beschreibt die Autorin zusammenfassend ein Beschwerdebild, das v.a. durch Mattigkeit, rasche Erschöpfbarkeit, Schwindel, Antriebslosigkeit, Atemstörung, Nervosität und Reizbarkeit gekennzeichnet ist. Demgegenüber zeigte sich bei den Personen mit erhöhten Blutdruckwerten lediglich eine verstärkte Belastung mit Kopfschmerzen, die als Kardinalsymptom der Hypertonie gelten.

Schwab (1992) präsentierte eine sieben Teilstudien umfassende Arbeit, deren zentrales Anliegen in der Definition eines „hypotonischen Beschwerdenkomplexes“ bestand. Die empirische Basis hierzu lieferten Daten einer Beschwerdenliste (v. Zerssen, 1976a), die von Frauen mit niedrigen und normalen Blutdruckwerten bearbeitet wurde. Als Hauptergebnis präsentierte der Autor fünf BeschwerDECLUSTER, auf die sich die Probandinnen verteilten. Die Cluster wurden mit depressive Verstimmung, Erschöpfung, vegetatives Beschwerdebild, pulmonale Enge und Frieren bezeichnet. Kritische Anmerkungen zu Schwabs Studien beziehen sich v.a. auf die Zuordnung der Probandinnen zu den Versuchsgruppen (vgl. Cadalbert, 1997), die vorwiegend auf Basis der von diesen geäußerten hypotonen Beschwerden erfolgte. Objektiv gemessene Blutdruckwerte spielten hierbei nur eine untergeordnete Rolle, wobei bei der Darstellung einiger Resultate Angaben zum Blutdruck völlig fehlen.

Cadalbert (1997) legte 50 Frauen und Männern mit niedrigem Blutdruck (mittlerer BD 103 / 77 mmHg bzw. 111 / 71 mmHg) sowie 50 normotonen Kontrollpersonen die Freiburger Beschwerdenliste (Fahrenberg, 1975) vor. Hier zeigte sich eine insgesamt erhöhte Beschwerdebilastung in der Hypotoniegruppe und zudem geschlechtsspezifische Unterschiede im Symptombild. Die untersuchten hypotonen Frauen gaben insbesondere rasche Erschöpfbarkeit und Ermüdbarkeit, Schwindelgefühle, verminderte Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit sowie Nervosität an, womit ein ähnliches Beschwerdebild wie in der Arbeit von v. Kerekjarto (1973) dokumentiert wurde. Die

---

<sup>1</sup> Zu Stichprobengrößen und Alter der Proband/innen für die in diesem Kapitel beschriebenen Studien vgl. Tabelle 1.

männliche Hypotoniegruppe berichtete demgegenüber vorwiegend Schwindelgefühle und „trübe Gedanken“.

Im Rahmen der Validierung einer Selbstbeurteilungs-Skala zu hypotonen Beschwerden (Hypotonie-Beschwerde-Liste) verglichen Pollatos und Schandry (2002) nach der WHO-Definition selektierte Personen mit essentieller Hypotonie mit normotonen Kontrollproband/innen. Das Messinstrument erfasst ähnliche Beschwerden wie sie in den Arbeiten von v. Kerekjarto (1973), Schwab (1992) und Cadalbert (1997) zutage traten (u.a. Schwindelgefühle, Müdigkeit, Reizbarkeit und Konzentrationsstörungen). Erwartungsgemäß fanden sich deutlich erhöhte Skalenwerte in der Hypotonie-Gruppe.

Barret-Connor und Palinkas (1994) untersuchten ältere Menschen mit essentieller Hypotonie sowie solche mit Bluthochdruck unter dem Aspekt möglicher depressiver Störungen. Die Einschlusskriterien für die beiden Extremgruppen bildeten diastolische Blutdruckwerte unter 75 mmHg bzw. über 85 mmHg. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe aus dem diastolischen Blutdruckspektrum zwischen 75 und 85 mmHg herangezogen. Im Beck Depressions-Inventar (BDI, Beck, 1978) fand sich in der Hypotonie-Gruppe ein mit 6.35 signifikant höherer mittlerer Schwere-Score als unter den Kontrollprobanden (4.96). Auch der mittlere BDI-Wert der Hypertoniker lag mit 5.85 signifikant über dem der Kontrollgruppe. Darüber hinaus wurden kategorial diagnostizierte depressive Episoden - definiert durch einen BDI-Score über 13 - bei Hypotonie mit 7.6 % häufiger vorgefunden als bei erhöhtem Blutdruck (4.8 %) sowie in der Kontrollgruppe (1.8 %), was die Neigung der beiden Extremgruppen, insbesondere der Personen mit niedrigem Blutdruck, zu depressions-typischen Beschwerden bestätigt.

Bengtsson et al. (1987) erhoben in einer epidemiologischen Studie Fragebogendaten zu subjektiven körperlichen und psychischen Symptomen in einer großen weiblichen Repräsentativstichprobe und setzten diese in Relation zum Blutdruck. Die höchste Beschwerdeblastung berichteten Probandinnen mit systolischen Werten unter 120 mmHg. Als stärkste Beeinträchtigungen erwiesen sich dabei u.a. Schwindel, Müdigkeit, Anspannung und Ruhelosigkeit. Einschränkend ist anzumerken, dass Frauen mit einem SBD unter 100 mmHg in dieser Studie stark unterrepräsentiert waren (n = 17 von insgesamt 1302 Probandinnen), sodass sich hieraus über Personen aus dem im

Sinne der WHO als hypoton definierten Bereich keine tragfähige Aussagen ableiten lassen.

Eine umfangreiche und ausgezeichnet kontrollierte Studie lieferten Wessely et al. (1990). Die Arbeit beruht auf den Daten einer großen Repräsentativstichprobe, die im Rahmen eines britischen epidemiologischen Projekts (Health and Lifestyle Survey, vgl. Cox et al., 1987) untersucht wurde. Die Proband/innen wurden im Interview zu ihrem Gesundheitszustand und Gesundheitsverhalten befragt und bearbeiteten zudem den General Health Questionnaire (Stansfeld & Marmot, 1992) als Maß der allgemeinen psychischen Gesundheit. Nach Auspartialisieren der Skalenwerte im General Health Questionnaire sowie einiger anderer potentieller Drittvariablen wie Alter, Body Mass Index (BMI), Medikamentenkonsum und sportlicher Aktivität ergab sich ein signifikanter negativer Zusammenhang des SBD mit den Einzelsymptomen Müdigkeit sowie Schwindel- und Schwächegefühlen.

Ebenfalls aus einer britischen Repräsentativerhebung (Whitehall Study II, vgl. Marmot et al., 1991) stammen die von Pilgrim et al. (1992) publizierten Daten zum Zusammenhang zwischen Blutdruck und subjektiver psychischer Gesundheit. Im Gegensatz zur Arbeit von Wessely et al. (1990) kam der General Health Questionnaire hier als unabhängige Variable zum Einsatz. Auch in dieser Studie wurden eine Reihe von Drittvariablen wie Alter, BMI, Medikamenteneinnahme, körperliche Erkrankungen und sportliche Aktivität kontrolliert. Als Hauptergebnis berichteten Pilgrim et al. (1992) eine signifikante negative Relation zwischen SBD und allgemeinem psychischen Gesundheitszustand. Zudem fand sich im männlichen Teil der Stichprobe ein spezifischer Zusammenhang des SBD mit dem Einzelsymptom Schwindel, sowie bei Männern und Frauen mit unerklärter Müdigkeit. Das Ergebnis wird seitens der Autoren im Sinne einer engen Beziehung zwischen niedrigem Blutdruck und einer leichten unspezifischen psychiatrischen Beeinträchtigung interpretiert.

Im Rahmen eines schwedischen epidemiologischen Projekts untersuchten Rosengren et al. (1993) den Zusammenhang zwischen Hypotonie und gesundheitsbezogener Lebensqualität. In einer Kohorte 50-jähriger Männer erfassten sie das soziale, physische und psychische Wohlbefinden mit Hilfe des Göteborg Quality of Life Instrument (Tibblin et al., 1990). Als Kontrollvariablen wurden Nikotinkonsum, Stress,

soziale und sportliche Aktivität sowie emotionale Unterstützung einbezogen. Eine schwache, jedoch signifikante Assoziation ergab sich zwischen niedrigen systolischen Blutdruckwerten und einer Negativbewertung des sozialen Wohlbefindens (familiäre, finanzielle, Arbeits- und Wohnsituation). Im Bereich körperlicher Gesundheit fand sich ein Zusammenhang mit Urteilen zum allgemeinen Gesundheitszustand, zum Gedächtnis und zum Appetit. Im Hinblick auf das psychische Wohlbefinden berichteten Personen mit niedrigem Blutdruck ein reduziertes Maß an Energie und Selbstbewusstsein.

Zusammenfassend lieferten die beiden methodischen Ansätze empirische Belege für subjektive körperliche Symptome, eine erhöhte Neigung zu Depressivität sowie Beeinträchtigungen der allgemeinen psychischen Gesundheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Auf der Ebene spezifischer hypotonie-assoziiierter Beschwerden stellten sich die Symptome Müdigkeit, Erschöpfbarkeit, Schwindelgefühle, Ruhelosigkeit, Reizbarkeit und verwandte Beschwerden als besonders konsistent heraus.

Ein Vergleich der Einzelresultate hinsichtlich des Ausmaßes vorgefundener Beeinträchtigungen ist aufgrund der unterschiedlichen Stichprobenzusammensetzungen kaum möglich. Dies betrifft im Besonderen die Heterogenität der zur Stichprobengewinnung herangezogenen Blutdruck-Kriterien. So wurde etwa in der Studie zu depressiven Störungen (Barrett-Connor und Palinkas, 1994) mit einem DBD unter 75 mmHg ein relativ hoch gelegener Trennwert gewählt, wohingegen sich z.B. Pollatos & Schandry (2002) mit ihrer Datenerhebung zur Hypotonie-Beschwerde-Liste an den vergleichsweise strengen Kriterien der WHO orientierten. Für die zukünftige Forschung wäre eine einheitlichere Definition der essentiellen Hypotonie wünschenswert, wofür sich die Vorgaben der WHO als Standard anböten.

Subjektive Beeinträchtigungen treten offenbar bei Abweichungen des Blutdrucks vom Normbereich in die eine oder andere Richtung auf. Auch bei Bluthochdruck-Patienten wurde in einer Reihe von Studien ein erhöhtes Ausmaß körperlicher Beschwerden sowie Einschränkungen im psychischen Wohlbefinden und der Lebensqualität nachgewiesen (v. Kerekjarto, 1973; Pacy & Dodson, 1984; Barrett-Connor & Palinkas, 1994; Bardage & Isacson, 2001). Somit deutet sich ein umgekehrt U-förmiger Zusammenhang zwischen dem Blutdruck und den genannten Beeinträchtigungen an.

Der normotone Zustand stellt also offenbar eine Art „Optimalbereich“ für das subjektive Wohlbefinden dar.

### 1.3.2. Kognitive Minderleistungen

Einen ersten Überblick über das Datenmaterial zu kognitiven Leistungen bei essentieller Hypotonie gibt Tabelle 2. Mit Ausnahme der Untersuchung von Morris et al. (2002) wurden in diesen Arbeiten Probanden mit essentieller Hypotonie gezielt nach unterschiedlichen Blutdruckkriterien ausgewählt und in Leistungstests mit normotonen Kontrollpersonen verglichen. Richter-Heinrich et al. (1971) schlossen zudem eine Probandengruppe mit erhöhten Blutdruckwerten ein. Morris et al. (2002) untersuchten eine große Bevölkerungsstichprobe im Altersbereich über 64 Jahre, die - ohne spezifische Selektion - das gesamte Blutdruckspektrum umfasste.

Stegagno et al. (1996)<sup>2</sup> gaben einer weiblichen Stichprobe mit essentieller Hypotonie (mittlerer BD = 96.1 / 55.0 mmHg) eine akustische Einfachreaktionsaufgabe, eine Arbeitsgedächtnisaufgabe (Zahlenspanne, Wechsler, 1962), einen verbalen Gedächtnistest (freie Wortreproduktion, Baddeley, 1982) und einen Rechentest (serielle Subtraktionen) vor. Bei der Selektion der Probandinnen wurde nach den Hypotonie-Kriterien der WHO vorgegangen. Während sich in der Zahlenspanne keine Leistungsunterschiede fanden, zeigte die hypotone Gruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe (mittlerer BD = 121.4 / 68.9 mmHg) längere Reaktionszeiten sowie schlechtere Leistungen bei der Wortreproduktion und in der seriellen Subtraktionsaufgabe.

Auch Costa et al. (1998) untersuchten Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen bei Frauen mit essentieller Hypotonie (mittlerer BD = 98.3 / 59.9 mmHg). Die Hypotonie-Gruppe schnitt sowohl im Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Test d2, Brickenkamp, 1994) als auch im Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT, Oswald & Roth, 1987) gegenüber einer normotonen Kontrollgruppe (mittlerer BD = 117.6 / 72.3 mmHg)

---

<sup>2</sup> Zu Stichprobengrößen und Alter der Proband/innen für die in diesem Kapitel beschriebenen Studien vgl. Tabelle 2.

<b>Autoren</b>	<b>Untersuchungsschwerpunkt</b>	<b>Stichproben</b>	<b>Testaufgaben</b>	<b>Hauptergebnisse</b>
Richter-Heinrich et al. (1971)	Konzentrationsleistungen bei Hyper- und Hypotonie	30 Hypotoniker/innen (SBD<106 mmHg); 40 Hypertoniker/innen (SBD≥140 mmHg); 31 normotone Kontrollproband/innen; Alter 16-40 Jahre	Konzentrations-Verlaufs-Test (KVT, Abels, 1954)	Reduzierte Konzentrationsleistungen bei Hyper- und Hypotonie
Stegagno et al. (1996)	Aufmerksamkeits-, Kurzzeitgedächtnis- und Rechenleistungen bei Hypotonie	17 Hypotonikerinnen (SBD<100 mmHg); 19 normotone Kontrollprobandinnen; mittleres Alter 23 Jahre	Akustische Einfachreaktionen; Zahlenspanne (Wechsler, 1962); freie Wortreproduktion (Baddeley, 1982); serielle Subtraktionen	Längere akustische Reaktionszeiten, schlechtere verbale Reproduktionsleistungen und Rechenleistungen in der Hypotonie-Gruppe
Costa et al. (1998)	Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen sowie Abweichungen in der kontingenten negativen Variation (CNV) bei Hypotonie	26 Hypotonikerinnen (SBD < 105, DBD < 65 mmHg), 22 normotone Kontrollprobandinnen; mittleres Alter 29 Jahre	Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Test d2, Brickenkamp, 1994); Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT, Oswald & Roth, 1987); freie Wortreproduktion (Baddeley, 1982)	Schlechtere Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen bei Hypotonie in allen drei Tests, reduzierte CNV-Amplitude als Indikator verminderter Aufmerksamkeitsleistungen
Morris et al. (2002)	Beziehung zwischen Blutdruck und kognitiver Leistungsfähigkeit bei älteren Menschen unter Kontrolle relevanter Drittvariablen	Bevölkerungsstichprobe über das gesamte Blutdruckspektrum (n=5.816; Alter mind. 65 Jahre)	East Boston Memory Test (EBMT, Albert, 1993); Symbol Digit Modalities Test (SDMT, Smith, 1984); Mini-Mental State Examination (MMSE, Folstein et al., 1975)	Schwacher umgekehrt U-förmiger Zusammenhang zwischen Blutdruck und kognitiver Leistungsfähigkeit unter Kontrolle von BMI, selbstberichtetem Gesundheitszustand, Depressivität, Alkohol- und Nikotinkonsum
Weisz et al. (2002)	Aufmerksamkeitsleistungen und Abweichungen in der kontingenten negativen Variation (CNV) bei Hypotonie	25 Hypotonikerinnen (mittlerer SBD=102 mmHg); 25 normotone Kontrollprobandinnen; Alter 19-44 Jahre	Attentional and Cognitive Efficiency Battery (Mialet et al., 1995)	Schlechtere Aufmerksamkeitsleistungen (kognitive Flexibilität) in der Hypotonie-Gruppe; reduzierte Amplitude der frühen CNV-Komponente
Duschek et al. (2003)	Aufmerksamkeitsleistungen bei moderater Hypotonie	26 Grenzwert-Hypotoniker/innen (mittlerer SBD=112 mmHg); 29 normotone Kontrollproband/innen; mittleres Alter 26 Jahre	Akustische Einfachreaktionen; Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Test d2, Brickenkamp, 1994); Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT, Oswald & Roth, 1987)	Schlechtere Leistungen im Test d2 und längere akustische Reaktionszeiten bei moderater Hypotonie

**Tabelle 2.** Kognitive Minderleistungen bei essentieller Hypotonie



schlechter ab. Wie schon bei Stegagno et al. (1996) fanden sich zudem schwächere Leistungen in einer Testaufgabe zur freien Wortreproduktion (Baddeley, 1982).

Weisz et al. (2002) gaben einer weiblichen Probandengruppe drei Subtests aus einer computergestützten Aufmerksamkeitstest-Batterie vor (Attentional and Cognitive Efficiency Battery, Mialet et al., 1995). Bei diesen Subtests handelte es sich um eine Aufgabe zur Quantifizierung der kognitiven Flexibilität (AZE-Test), einen Test zur visuellen Daueraufmerksamkeit (Letter-Grid-Test) sowie eine Aufgabe zum räumlichen Gedächtnis (Checker-Board-Test). Die gesamte Probandengruppe wurde am Median der systolischen Blutdruckwerte geteilt. Dabei ergab sich in der Gruppe mit den niedrigeren Werten ein mittlerer SBD von 101.8 mmHg gegenüber 119.8 mmHg in der Vergleichsgruppe. Die Versuchsgruppe mit niedrigem Blutdruck schnitt lediglich im AZE-Test schlechter ab, der den Probanden das rasche Umschalten zwischen automatisierten und kontrollierten Handlungssequenzen abverlangt.

Die Arbeit von Duschek et al. (2003) stellt den Versuch dar, die Befunde zum Test d2 und ZVT in einer gemischtgeschlechtlichen Stichprobe mit nur leicht ausgeprägter Hypotonie (SBD < 115 mmHg) zu replizieren. Während diese Gruppe (mittlerer BD = 108.8 / 69.5 mmHg) im Test d2 signifikant schlechter abschnitt als die Kontrollgruppe (mittlerer BD = 123.5 / 80.0 mmHg), trat im ZVT nur eine tendenzielle Leistungsminderung zutage. Wie bei Stegagno et al. (1996) fanden sich jedoch auch hier erheblich längere akustische Einfachreaktionszeiten in Verbindung mit Hypotonie. Leistungsminderungen im Bereich der Aufmerksamkeitsfunktionen deuteten sich also bereits bei nur moderater Hypotonie an.

Richter-Heinrich et al. (1971) prüften die Leistungen im Konzentrations-Verlaufs-Test (Abels, 1954) bei Proband/innen mit essentieller Hypotonie (mittlerer BD = 101.0 / 57.6 mmHg) und bei solchen mit erhöhten Bluthochdruckwerten (mittlerer BD = 142.7 / 73.1 mmHg). Obwohl beide Extremgruppen schlechtere Aufmerksamkeitsleistungen aufwiesen als eine normotone Kontrollgruppe (mittlerer BD = 119.90 / 65.74 mmHg), erwies sich der Leistungsabfall nur für die Hypotonie-Gruppe als statistisch signifikant.

Der von Richter-Heinrich et al. (1971) vorgefundene umgekehrt U-förmige Zusammenhang zwischen Blutdruck und kognitiver Leistungsfähigkeit deutete sich auch in einer Untersuchung mit älteren Personen an (Morris et al., 2002). Auf Basis des East Boston Memory Test (Albert, 1993), des Symbol Digit Modalities Test (Smith, 1984) und der Mini-Mental State Examination (Folstein et al., 1975) zeigte sich bei über 64-jährigen Personen ein Abfallen der Leistungen an beiden Enden des Blutdruckspektrums.

Die umgekehrt U-förmige Beziehung zwischen Blutdruck und mentalen Leistungen wird durch eine Reihe weiterer Studien unterstrichen, in denen sich eine Assoziation zwischen Bluthochdruck und kognitiven Defiziten zeigte (s. z.B. Shapiro et al., 1982; Waldstein et al., 1991; Blumental et al., 1993). Ähnlich wie bei der subjektiven Befindlichkeit deutet sich damit auch für die kognitive Leistungsfähigkeit der normotone Bereich als optimaler Zustand an.

Das Ausmaß der hypotonie-assoziierten Leistungsminderungen ist sicherlich zu gering um diese mit klinisch relevanten kognitiven Störungen zu vergleichen, wie sie etwa bei neurologischen Erkrankungen oder traumatischen Hirnverletzungen auftreten. Dennoch sind sie durchaus ernst zu nehmen. Hierfür sprechen neben der Replizierbarkeit der Befunde auch die vorgefundene substantziellen Effektgrößen. So ergaben sich beispielsweise in den von Stegagno et al. (1996) eingesetzten Leistungsmaßen Effektstärken bis zu 0.71<sup>3</sup> (serielle Subtraktionen). Bei Costa et al. (1998) unterschieden sich die Versuchsgruppen in den Parametern der Aufmerksamkeitstests d2 und ZVT um eine ganze Standardabweichung.

Ein inhaltlicher Schwerpunkt der bisherigen Studien zu kognitiven Leistungen bei Hypotonie betrifft die Aufmerksamkeit bzw. Konzentrationsfähigkeit. Dies ist insofern zu begrüßen, als dass diesem Funktionsbereich eine fundamentale Rolle bei den meisten alltäglichen Anforderungen zukommt (vgl. z.B. Kerns & Mateer, 1996; Parasuraman, 1998). Zudem stellen Aufmerksamkeitsprozesse eine wichtige Basis für höhere kognitive Funktionen wie Gedächtnis- oder Problemlöseprozesse dar. Erheblicher Forschungsbedarf besteht sicherlich noch im Hinblick auf die exakte Spezifizierung der betroffenen kognitiven Leistungskomponenten. Dabei lässt das

---

<sup>3</sup> Die Effektstärke ist hier definiert durch die Mittelwertsdifferenz zwischen Experimental- und Kontrollgruppe bezogen auf die Standardabweichung der Gesamtstichprobe (vgl. Bortz, 1999).

bislang vorliegende Datenmaterial noch keinen Schluss darüber zu, ob die Minderleistungen auf bestimmte kognitive Funktionen oder Funktionsbereiche begrenzt sind oder ob ein eher globales Leistungsdefizit vorliegt.

Eine ebenso ungeklärte Frage betrifft die mögliche Interaktion zwischen den kognitiven Leistungsminderungen bei Hypotonie und den vielfach dokumentierten subjektiven Beschwerden. Die Störungen der emotionalen Befindlichkeit sind hierbei v.a. hinsichtlich einer möglichen Mediatorfunktion in der Relation zwischen niedrigem Blutdruck und kognitiven Leistungsdefiziten zu diskutieren.

An dieser Stelle ist also zu erwägen, ob die reduzierten Aufmerksamkeitsleistungen eine direkte Folge des niedrigen Blutdrucks darstellen, oder ob sie als sekundäre Konsequenz zu betrachten sind, die sich erst aus den Befindensstörungen ergibt. Empirische Daten zum letzteren - durchaus plausiblen - Wirkmechanismus stehen bislang noch nicht zur Verfügung.

Eine weitere Forschungslücke betrifft die Rolle psychomotorischer Prozesse bei essentieller Hypotonie. Die Notwendigkeit, auch diesen Funktionsbereich zu betrachten, ergibt sich v.a. aus der Konfundierung kognitiver und feinmotorischer Prozesse in den meisten der bei Hypotonie bislang eingesetzten kognitiven Prüfverfahren, insbesondere in den Papier- und Bleistift-Test.

Motorische Minderleistungen bei Hypotonie könnten neben Abweichungen in zentral- und peripher-nervösen Prozessen z.B. als Folge einer verminderten Durchblutung des Muskelgewebes auftreten (vgl. Mathias et al., 1999). Eine Überprüfung motorischer Leistungen bei essentieller Hypotonie steht bislang noch vollkommen aus. Damit kann eine Überlagerung der kognitiven Defizite durch feinmotorische Störungen beim derzeitigen Forschungsstand nicht ausgeschlossen werden.

#### **1.4. Ätiologische und psychophysiologische Aspekte der essentiellen Hypotonie**

Essentielle Hypotonie steht definitionsgemäß nicht in Zusammenhang mit organischen Krankheitsfaktoren. Auch ein möglicher genetischer Einfluss, wie er für Bluthochdruck gesichert ist, konnte weder für die essentielle Hypotonie noch für orthostatische Störungen nachgewiesen werden (vgl. Cadalbert, 1997). Stattdessen wird die Hypotonie mit niedrigem Körpergewicht, zu geringer Flüssigkeitsaufnahme und Trainingseffekten bei Ausdauersport in Verbindung gebracht (z.B. Weiß und Donat, 1982).

Weiterhin kommt möglicherweise einer Fehlfunktion arterieller Barorezeptoren ätiologische Bedeutung zu. Die v.a. im Karotissinus lokalisierten Barorezeptoren sind Bestandteil eines zentralen Reflexbogens (Karotissinus-Reflex), mit dem der systemische Blutdruck kontinuierlich an wechselnde Belastungsbedingungen angepasst wird. Hierbei führt eine phasische Blutdruckerhöhung zur Zunahme der Barorezeptoren-Aktivität, die mit einer reduzierten Arbeitsleistung des Herzens sowie Vasodilatation beantwortet wird, woraus wiederum eine Blutdrucksenkung resultiert. Die umgekehrte Reflexantwort stellt sich bei phasischer Blutdruckabnahme ein. Durch diesen Mechanismus wird stärkeren Fluktuationen des systemischen Blutdrucks entgegengewirkt (Busse, 1995; Birbaumer & Schmidt, 2003).

Bei essentieller Hypotonie wurde nun eine reduzierte Erregungsschwelle und damit erhöhte Entladungsrate der Barorezeptoren postuliert (z.B. Costa et al. 1998; Weisz et al., 2002). Demnach führt bei den Betroffenen bereits ein vergleichsweise kleiner Anstieg des arteriellen Drucks im Karotissinus zu einer ausgeprägten Gegenregulation, was eine Stabilisierung des Blutdrucks auf erniedrigtem Niveau zur Folge hat. Die zur Barorezeptoren-Hyperaktivität vorliegende Datenbasis ist bislang allerdings noch relativ schmal und beruht v.a. auf Tierexperimenten (z.B. Iglar et al., 1981).

Darüber hinaus liegen zur essentiellen Hypotonie eine Reihe psychophysiologischer Arbeiten vor, deren wichtigste Resultate im Folgenden skizziert werden sollen. In der bereits erwähnten Studie von Richter-Heinrich et al. (1971) wurde in ei-

ner hypotonen Probandengruppe die elektrodermale Aktivität als Indikator der sympathischen Aktiviertheit untersucht. Sowohl unter Ruhebedingungen als auch unter konzentrativer Belastung fand sich bei niedrigem Blutdruck ein vermindertes Durchschnittsniveau der Hautleitfähigkeit. Die Werte der Hypotonie-Gruppe lagen sowohl unter denen von normotonen Kontrollproband/innen als auch unter denen von Personen mit Bluthochdruck. Der Befund legt einen bei Hypotonie gegebenen verminderten Tonus des sympathischen Nervensystems nahe.

Auch Fredrikson et al. (1990) erhoben elektrodermale Parameter bei essentieller Hypotonie (mittlerer BD = 104 / 63 mmHg), bei moderatem Bluthochdruck (mittlerer BD = 138 / 79 mmHg) sowie in einer normotonen Kontrollgruppe (mittlerer BD = 112 / 65 mmHg). Bei Hypotonie fand sich im Vergleich mit den beiden anderen Versuchsgruppen eine schnellere Habituation in der elektrodermalen Reaktion auf akustische Reize. Darüber hinaus zeigte die Hypotonie-Gruppe eine verringerte Rate unspezifischer Fluktuationen der Hautleitfähigkeit sowohl in Ruhe als auch bei der Präsentation der Töne. Auch dieser Befund kann als Hinweis auf eine reduzierte tonische sympathische Aktivität gewertet werden. Mit der verstärkten Habituationsneigung deutet sich zudem eine mit niedrigem Blutdruck verbundene Abweichung in der Reaktivität des sympathischen Nervensystems auf Umweltreize an. Während bei Personen mit chronisch erhöhtem Blutdruck eine gesteigerte sympathische Reagibilität vermutet wird (Fredrikson et al., 1990; Fredrikson & Matthews, 1990) legen die Daten von Richter-Heinrich et al. (1971) und Fredrikson et al. (1990) eine allgemeine Hyporeagibilität des sympathischen Nervensystems bei essentieller Hypotonie nahe.

Eine mit Hypotonie assoziierte verminderte Reaktionsbereitschaft auf kognitive Anforderungen wurde zunächst innerhalb des Blutdrucksystems selbst gezeigt. So fand Schwab (1992) eine verstärkte Habituationsneigung im systolischen Blutdruck während der Durchführung einer kognitiven Aufgabe. Cadalbert (1997) zeigte in ihrer bereits genannten Arbeit einen im Kontrollgruppenvergleich verminderten Blutdruckanstieg bei Rechenaufgaben. Während der Aufgabendurchführung ergab sich zudem eine schwächere Verminderung der atmungsbedingten Herzfrequenz-Variabilität (respiratorische Sinus-Arrhythmie, RSA). Dieser Befund wird als Indika-

tor für einen geringeren vagalen Rückzug bei kognitiver Belastung interpretiert (zur RSA vgl. z.B. Grossmann et al., 1990).

Hinweise auf einen geringeren sympathischen bzw. verstärkten parasympathischen Einfluss auf die Kreislaufregulation fand Cadalbert (1997) auch bei körperlicher Belastung. Während eines Fahrradergometer-Tests fiel der Blutdruckanstieg bei Proband/innen mit essentieller Hypotonie gegenüber Kontrollpersonen deutlich geringer aus. Zudem ergab sich im weiblichen Teil der Hypotonie-Stichprobe bei physischer Anstrengung eine im Kontrollgruppenvergleich höhere RSA, was wiederum als Hinweis auf eine verstärkte vagale Aktivität angesehen werden kann.

Auch pharmakopsychologische Befunde zum Effekt sympathikomimetischer Substanzen sprechen für die Bedeutung des sympathischen Nervensystems (Jansen, 1981; Bismarck & Rust, 1982; Schandry, 1999) für die essentielle Hypotonie. In diesen klinisch orientierten Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Applikation alpha- und beta-adrenerger Pharmaka zusätzlich zum Blutdruckanstieg auch zu einer Besserung subjektiver hypotoner Beschwerden führt.

Neben den erwähnten Arbeiten zu Parametern des autonomen Nervensystems liegen bereits erste EEG-Befunde zur essentiellen Hypotonie vor. Costa et al. (1998) ebenso wie Weisz et al. (2002) zogen die Kontingente Negative Variation (CNV) als hirnelektrischen Indikator für Aufmerksamkeitsleistungen heran. Jelcic et al. (2002) erhoben das Spontan-EEG als Indikator der allgemeinen kortikalen Aktiviertheit. Die Untersuchungen und ihre Resultate werden im theoretischen Teil zu Studie III besprochen.

## 1.5. Zusammenfassung des Forschungsstands

Das bisher verfügbare Datenmaterial belegt Beeinträchtigungen des Wohlbefindens bei essentieller Hypotonie. Dies konnte mit etablierten Messinstrumenten u.a. zu körperlichen Beschwerden, zum allgemeinen psychischen Gesundheitszustand sowie zu Depressivität und Lebensqualität demonstriert werden. Die höchste Belastung auf der Ebene von Einzelsymptomen fand sich für Müdigkeit, Schwindel, Unruhe, Reizbarkeit und verwandte Beschwerden.

Im Hinblick auf die mentale Leistungsfähigkeit erwiesen sich bei niedrigem Blutdruck v.a. die Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen als beeinträchtigt. Eine genauere Spezifizierung der betroffenen Leistungskomponenten steht bislang allerdings noch aus. Ein weiteres Forschungsdefizit betrifft eine mögliche Konfundierung der kognitiven Leistungsminderungen mit den Beeinträchtigungen der emotionalen Befindlichkeit. So wurde bislang noch nicht geklärt, ob die Leistungsschwächen eine direkte Folge des niedrigen Blutdrucks oder eine sekundäre Konsequenz der Befindensstörungen darstellen. Auch psychomotorische Defizite können beim Zustand kommen der reduzierten Testleistungen nicht ausgeschlossen werden.

Als ätiologische Faktoren des chronisch niedrigen Blutdrucks legt der Forschungsstand v.a. einen verminderten Sympathikotonus, eine Hyperaktivität arterieller Barorezeptoren sowie niedriges Körpergewicht und zu geringe Flüssigkeitsaufnahme nahe. Forschungsarbeiten zum zerebralen Blutfluss bei essentieller Hypotonie stehen bislang noch aus. Insbesondere liegen keine Informationen darüber vor, inwieweit Prozesse der zerebralen Autoregulation ausreichen, um die optimale Gehirndurchblutung bei der chronischen Niedrigdruck-Situation aufrecht zu halten. Folglich kann auch nicht bewertet werden, ob den hypotonie-assoziierten kognitiven Defiziten eine zerebrale Minderperfusion zugrunde liegt.

## **2. Studie I. Aufmerksamkeitsdefizite bei essentieller Hypotonie**

### **2.1. Theoretischer Hintergrund zu Studie I**

Die erste Untersuchung des vorliegenden Projekts hat, aufbauend auf dem bisherigen Forschungsstand, die eingehende Analyse von Aufmerksamkeitsleistungen und möglichen Defiziten bei essentieller Hypotonie zum Thema. Der Beschreibung der empirischen Arbeiten sind wesentliche allgemeinspsychologische und neuropsychologische Grundlagen zum Funktionsbereich der Aufmerksamkeit vorangestellt. Daneben sollen die in früheren Studien gefundenen hypotonie-assoziierten kognitiven Leistungsminderungen noch einmal aufgegriffen und vor aufmerksamkeitstheoretischem Hintergrund diskutiert werden.

#### **2.1.1. Definitionen und grundlegende Konzepte zur Aufmerksamkeit**

Die wissenschaftliche Beschreibung von Aufmerksamkeitsleistungen reicht zurück bis zu den Anfängen der experimentellen Psychologie (vgl. z.B. Posner & Petersen, 1990). William James erklärte in seinen "Principles of Psychology" schon zum Ende des 19. Jahrhunderts: "Everyone knows what attention is. It is the taking possession of the mind, in clear and vivid form, of one out of several possible objects or trains of thought. Focalisation, concentration of consciousness are of its essence. It implies withdrawal from some things in order to deal better with others" (James, 1890, zitiert nach Müller, 2003, S. 245). In dieser frühen Definition spiegelt sich die Auffassung von Aufmerksamkeit als einer Instanz der willentlichen Selektion von Information wieder, die es ermöglicht, bestimmte Inhalte aus einer größeren Informationsmenge gezielt zu fokussieren und andere auszublenden.

Dem Aspekt der Informationsselektion kommt auch in der gegenwärtigen Aufmerksamkeitsforschung noch zentrale Bedeutung zu. Der Aufmerksamkeitsbegriff wird heute jedoch in der Regel umfassender verstanden. So besteht aktuell die Tendenz, alle kognitiven Prozesse in das Konzept der Aufmerksamkeit zu integrieren, die im weitesten Sinne an der Steuerung des Informationsflusses im kognitiven System beteiligt sind. Damit werden im heutigen Verständnis unter Aufmerksam-



keitsleistungen all jene Kontroll- und Integrationsfunktionen summiert, die eine Strukturierung des Erlebens in einer gegebenen Situation ermöglichen.

Eine Definition, die diesen Aufmerksamkeitsbegriff widerspiegelt, lieferten Zimmermann und Fimm (2002): „Unter dem Begriff Aufmerksamkeit werden jene Funktionen zusammengefasst, durch die der Strom des Erlebens und der Gedanken eine geordnete inhaltlich und zeitliche Struktur erhält. Sie gehören zu jenen Funktionen, durch welche sich das wache, voll orientierte Individuum in jedem Augenblick ein Bild der vorliegenden Lebenssituation schafft, indem es die relevanten Informationen aus den verschiedenen Wahrnehmungsbereichen und unterschiedlichen zeitlichen Sequenzen selektiert und integriert, mit übergeordneten konzeptuellen Kategorien verknüpft und in sein Wissen über raum-zeitliche Gegebenheiten einbettet“ (Zimmermann & Fimm, 2002, S. 3).

Einen der ersten bedeutenden Beiträge zur modernen Aufmerksamkeitsforschung lieferte Broadbent (1958) mit seiner so genannten Filtertheorie. Auch hier stand der Selektionsaspekt der Aufmerksamkeit im Vordergrund. Den Ausgangspunkt bildete die Feststellung, dass die kognitive Verarbeitungskapazität prinzipiell limitiert ist. So wirken in der Regel zu einem bestimmten Zeitpunkt eine enorme Menge visueller, auditiver und taktiler Reize auf den Wahrnehmungsapparat. Da das kognitive System nur eine begrenzte Menge der verfügbaren Information erfassen und verarbeiten kann, müssen - um eine effiziente Interaktion mit der Umwelt zu erreichen - aus der verfügbaren Informationsmenge fortwährend relevante Teilmengen ausgewählt werden (vgl. hierzu auch Hoffmann, 1993; Parasuraman, 1998; Müller, 2003).

Broadbent (1958) ging nun davon aus, dass zu jedem Zeitpunkt nur ein einzelner Eingangreiz in das kognitive System aufgenommen werden kann. Bei mehreren gleichzeitig eintreffenden Signalen wird nach einem „Alles-oder-nichts-Prinzip“ ein Reiz ausgewählt und alle übrigen abgeblockt. Nur Informationen, die den Filtermechanismus passieren, sind einer höheren und bewussten Weiterverarbeitung zugänglich. Die Reizselektion sollte auf einer frühen (niedrigen) Verarbeitungsstufe und ausschließlich auf Basis physikalischer Reizmerkmale geschehen. Semantische Reizeigenschaften und damit der Bedeutungsgehalt der Informationen spie-

len bei der Filterung keine Rolle. Die simultane Verarbeitung mehrerer Signale schließt dieses Modell prinzipiell aus. Eine „Teilung“ der Aufmerksamkeit ist hier nach nur durch das rasche Umschalten des Aufmerksamkeitsfokus zwischen unterschiedlichen Signalquellen möglich (vgl. auch v. Zomeren et al., 1984; Müller, 2003).

Wie die in der Folgezeit durchgeführte experimentelle Forschung (z.B. Treisman, 1960) zeigte, ließen sich die Annahmen von Broadbents Theorie in dieser extremen Form, nicht halten. Dies betrifft den Ausschluss einer simultanen Verarbeitung mehrerer Signale, das postulierte Alles-oder-nichts-Prinzip der Reizselektion ebenso wie die „frühe Selektion“ ausschließlich nach physikalischen Reizmerkmalen.

Eine Gegenposition zu Broadbent nahmen Deutsch und Deutsch (1963) ein. Sie vermuteten die Reizselektion auf einer wesentlich späteren Stufe des Verarbeitungsprozesses. Nach ihrer Vorstellung sollten prinzipiell alle eingehenden Reize gleichermaßen - auch auf höheren Verarbeitungsebenen - analysiert werden („... all sensory messages which impinge upon the organisms are perceptually analysed at the highest level“, Deutsch & Deutsch, 1963, zitiert nach Hoffmann, 1993, S. 78). Eine Selektion der Information findet hiernach erst am Ende des Verarbeitungsprozesses, auf der Ebene der Reaktionsauswahl statt. Sie erfolgt auf Basis von physikalischen ebenso wie semantischen Kriterien. Dabei werden unter den konkurrierenden Informationen jene selektiert, die für die aktuellen Anforderungen am relevantesten sind (vgl. auch Müller, 2003).

Die Kontroverse um eine frühe oder späte Selektion prägte die Aufmerksamkeitsforschung bis in die jüngste Zeit. Aktuelle, durch experimentelle Daten gestützte, Vorstellungen gehen jedoch davon aus, dass der Ort der Reizselektion im Verarbeitungssystem nicht starr festgelegt, sondern weitgehend flexibel ist. Die Verarbeitungsstufe, auf der die Informationsauswahl stattfindet, hängt hiernach v.a. von den Anforderungscharakteristika einer gegebenen Situation ab (Müller, 2003). Die Flexibilität betrifft ebenso die Menge simultan verarbeiteter Informationen. So werden z.B. bei einer Aufgabe mit geringen kognitiven Anforderungen (aufgabenirrelevante) Details in höherem Maße mit verarbeitet als bei einer Aufgabe, die volle kognitive Ressourcen erfordert (Lavie, 1995).

Eine ganz ähnliche Idee kam bereits in der „Zwei-Prozess-Theorie“ (Shiffrin & Schneider, 1977; Schneider & Shiffrin, 1977) zum Ausdruck. Im Zentrum steht hier die Unterscheidung zwischen automatischen und kontrollierten Prozessen der Informationsverarbeitung. Nach diesem Modell können prinzipiell alle Informationen bis zur höchsten Ebene des kognitiven Systems automatisch, d.h. ohne bewusste Kontrolle, verarbeitet werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die Elemente der entsprechenden Verarbeitungssequenzen zuvor ausreichend gelernt wurden und im Langzeitgedächtnis verfügbar sind.

Ein wesentliches Postulat der Zwei-Prozess-Theorie besteht darin, dass nur solche Prozesse überhaupt kognitive Ressourcen beanspruchen, die kontrolliert - d.h. bewusst - ablaufen. Auch eine sehr komplexe, aber hoch geübte (überlernte), Verarbeitungssequenz kann also weitgehend automatisiert von statten gehen und damit nur minimale Aufmerksamkeitskapazität beanspruchen. Damit ist es auch möglich, die Aufmerksamkeit zu „teilen“ und - bei entsprechender Lernerfahrung - mehrere kognitive Anforderungen zeitgleich zu bewältigen (vgl. auch v. Zomeran et al., 1984).

Einen aktuellen Schwerpunkt in der allgemeinspsychologischen Aufmerksamkeitsforschung betrifft die Analyse von Aufmerksamkeitsprozessen im Kontext exekutiver Funktionen (Müller, 2003). Unter dem Begriff Exekutivfunktionen werden kognitive Prozesse wie das mentale Planen, das Lösen von Problemen sowie das Initiieren und die Inhibition von Handlungen verstanden (Karnath & Sturm, 2002). In ihrer Eigenschaft als Kontroll- und Integrationsleistungen sind Aufmerksamkeitsprozesse eng mit dem exekutiven Funktionsbereich verbunden. In diesem Kontext kommt Prozessen der Aufmerksamkeit v.a. die Bedeutung zu, Informationen gezielt zu selektieren, zu strukturieren und mit Gedächtnisinhalten zu verbinden, um eine effiziente Handlungsplanung und Verhaltenssteuerung zu ermöglichen (Müller, 2003).

Die exakte Abgrenzung zwischen Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen ist infolge der engen Kopplung beider Systeme schwierig. Ähnliches gilt auch für den Funktionsbereich des Arbeitsgedächtnisses. Das Arbeitsgedächtnis wird nach ak-

tuellen Modellvorstellungen nicht als passiver Informationsspeicher betrachtet, sondern als eine Kontrollinstanz, der wesentliche Bedeutung bei der Steuerung des Informationsflusses zukommt (vgl. z.B. Baddeley, 1992). Vor diesem Hintergrund wird es heute häufig dem Funktionsbereich der Aufmerksamkeit zugerechnet (Sohlberg & Mateer, 1987; Kerns & Mateer, 1996; Zimmermann & Fimm, 2003).

Wichtige Beiträge der aktuellen neuropsychologischen Forschung betreffen u.a. die differenzierte Beschreibung spezifischer Aufmerksamkeitsleistungen, die im Rahmen von mehrdimensionalen Modellen dargestellt wurden. Diesen Konzepten kommt nicht zuletzt bei der Diagnostik von Aufmerksamkeitsleistungen erhebliche Bedeutung zu, woraus sich besondere Relevanz für die Frage nach möglichen Aufmerksamkeitsstörungen bei essentieller Hypotonie ergibt. Einen Überblick über diese Modellvorstellungen und deren Implikationen für die Leistungsdiagnostik geben die folgenden Kapitel.

### **2.1.2. Aufmerksamkeit als mehrdimensionaler kognitiver Funktionsbereich**

In modernen neuropsychologischen Konzepten wird Aufmerksamkeit nicht als einheitliche psychische Funktion aufgefasst. Den Gesamtbereich der Aufmerksamkeit bilden hiernach eine Reihe von differenzierbaren kognitiven Teilkomponenten, die miteinander und mit anderen psychischen Funktionen interagieren. Parasuraman (1998) formuliert diesen Aufmerksamkeitsbegriff wie folgt: "Attention is not a single entity but the name given to a finite set of brain processes that can interact, mutually and with other brain processes, in the performance of different perceptual, cognitive, and motor tasks" (Parasuraman, 1998, S. 3).

Prägenden Einfluss auf die Entwicklung multidimensionaler Aufmerksamkeitskonzepte hatten insbesondere die Arbeiten von M.I. Posner und seinen Mitarbeitern (z.B. Posner & Boies, 1971; Posner & Rafal, 1987; Posner & Petersen, 1990). Auf Basis zahlreicher experimenteller Untersuchungen grenzten Posner und Rafal (1987) drei spezifische Aufmerksamkeitsfunktionen voneinander ab. Sie differen-

zierten die Prozesse der Informationsselektion (selective attention) vom Aspekt der Aufmerksamkeitsaktivierung (alertness), worunter die allgemeine Wachheit bzw. Reaktionsbereitschaft des Organismus zu verstehen ist. Als dritte Komponente enthält die Taxonomie die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum hinweg aufrecht zu erhalten (sustained attention). Die meisten der anderen Vorschläge zur Klassifikation von Aufmerksamkeitsfunktionen (z.B. v. Zomeren et al., 1984; Sohlberg und Mateer, 1987) sind an die Arbeiten von Posner und Boies (1971) bzw. Posner und Rafal (1987) angelehnt. Sie stimmen, bei teilweise unterschiedlicher Begrifflichkeit, im Wesentlichen mit deren Vorstellungen überein.

Eine aktuelle, weithin etablierte Taxonomie der Aufmerksamkeitsfunktionen präsentierte van Zomeren und Brouwer (1994). Dieses Vier-Komponentenmodell findet heute sowohl in der neuropsychologischen Forschung als auch in der klinisch diagnostischen Praxis breite Akzeptanz (vgl. v. Cramon et al., 1993; Sturm, 2002). Das Konzept ist als Erweiterung des Ansatzes von Posner und Rafal (1987) zu verstehen. Als spezifischen Aspekt der selektiven Aufmerksamkeit fügten v. Zomeren und Brouwer (1994) den drei ursprünglichen Komponenten die Fähigkeit der gleichzeitigen Aufmerksamkeitszuwendung zu mehreren Signalquellen (geteilte Aufmerksamkeit, divided attention) hinzu. Obwohl das Modell von den Autoren selbst nicht als vollständige, empirisch abgesicherte Taxonomie bewertet wird, ist es als geeigneter theoretischer Rahmen verwendbar, in dem zentrale Aspekte der Aufmerksamkeit systematisiert sind.

Van Zomeren und Brouwer (1994) unterscheiden zunächst als Grundaspekte der Aufmerksamkeit die Dimensionen Selektivität und Intensität. Diesen Dimensionen werden wiederum die spezifischen Aufmerksamkeitskomponenten zugeordnet. Dabei repräsentiert der Intensitätsaspekt die beiden Komponenten Aufmerksamkeitsaktivierung (alertness) und Daueraufmerksamkeit (sustained attention) und damit basale Prozesse zur kurz- und langfristigen Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit. In Hinblick auf den Selektivitätsaspekt werden die Teilkomponenten selektive bzw. fokussierte Aufmerksamkeit (focused attention) und geteilte Aufmerksamkeit (divided attention) differenziert. Der Begriff der selektiven Aufmerksamkeit zielt auf die Aufmerksamkeitszuwendung zu einer einzelnen Anforderung ab, wäh-

rend die „Teilung“ der Aufmerksamkeit bei der simultanen Durchführung mehrerer Aufgaben zum Tragen kommt.

### **2.1.3. Spezifische Aufmerksamkeitsleistungen**

Die Modellvorstellungen von Posner und Rafal (1987) sowie von v. Zomeren und Brouwer (1994) bilden den theoretischen Rahmen für die präsentierte empirische Arbeit zu Aufmerksamkeitsleistungen bei essentieller Hypotonie. Die dort postulierten Aufmerksamkeitskomponenten sollen daher im Folgenden eingehender besprochen werden. Weiterhin folgen einige Anmerkungen zum Arbeitsgedächtnis, das, wie oben erwähnt, heute ebenso meist den Aufmerksamkeitsfunktionen zugeordnet wird.

#### **2.1.3.1. Aufmerksamkeitsaktivierung (alertness)**

Der Begriff der Aufmerksamkeitsaktivierung zielt auf einen allgemeinen physischen und mentalen Zustand der Wachheit und Reaktionsbereitschaft ab (Posner & Rafal, 1987). Im englischen Sprachgebrauch werden hierfür die Begriffe „alertness“ und „arousal“ verwendet. Zur Bedeutung dieser Aufmerksamkeitskomponente gaben Posner und Petersen (1990) an: „An important attentional function is the ability to prepare and sustain alertness to process high priority signals“ (Posner & Petersen, 1990, S. 35).

Bei der Alertness-Komponente ist zwischen einer tonischen (tonic arousal) und phasischen Aktivierung (phasic arousal) zu unterscheiden. Die tonische Alertness kennzeichnet das generelle Niveau der Wachheit zu einem bestimmten Zeitpunkt. Unter phasischer Alertness wird demgegenüber die Fähigkeit verstanden, das Aufmerksamkeitsniveau unter Reizantizipationsbedingungen zu steigern und damit den situativen Gegebenheiten anzupassen. Eine solche Veränderung der Aktivierung tritt gewöhnlich unmittelbar nach einem Warnsignal ein, von dem das Indivi-

duum annimmt, dass es einen zu beantwortenden Reiz ankündigt (Posner & Rafal, 1987).

Die tonische Alertness variiert zwischen einem sehr geringen Niveau im Schlaf und unterschiedlichen Graden der Reaktionsbereitschaft im Wachzustand. Neben Fluktuationen gemeinsam mit dem zirkadianen Rhythmus kovariiert ihr jeweiliges Niveau u.a. mit physiologischen Parametern wie der Körpertemperatur oder dem Cortisol-Spiegel (v. Zomeren et al., 1984; Posner & Rafal, 1987).

In der neuropsychologischen Leistungsdiagnostik wird die tonische Komponente der Alertness durch Einfachreaktionszeiten quantifiziert (Sturm, 2002; Zimmermann & Fimm, 2002). In diesem simplen Paradigma beantwortet der Proband in der Regel ein ohne Vorwarnung dargebotenes akustisches oder visuelles Signal mit Tastendruck. Im Spontan-EEG korrespondieren Veränderungen der tonischen Alertness im Wachzustand mit veränderten Anteilen der Alpha- und Beta-Wellen-Aktivität (vgl. z.B. Schandry, 2003). Ein Anstieg der tonischen Aktivierung spiegelt sich in einer Steigerung des kortikalen Arousal und damit in einem Rückgang der Alpha-Anteile zugunsten einer verstärkten Beta-Aktivität (vgl. Kapitel 4.1.5.).

Im Gegensatz zu den langsamen Schwankungen der tonischen Alertness laufen phasische Veränderungen der Aufmerksamkeitsaktivierung, in Abhängigkeit von Motivationslage und Bedeutung eines Warnsignals, relativ rasch, d.h. im Bereich von einigen hundert Millisekunden bis zu wenigen Sekunden, ab (v. Zomeren et al., 1984; Posner & Rafal, 1987). Die Untersuchungsanordnung zur Induktion der phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung umfasst eine zweifache Reizdarbietung. Hier wird zunächst ein Ankündigungssignal („Warnreiz“) präsentiert. Auf dieses folgt, meist im Abstand von wenigen Sekunden, ein imperativer Stimulus, der von der Versuchsperson zu beantworten ist. Die Quantifizierung von Leistungen in dieser Komponente ist allerdings problematisch. Hierzu wurde die Bildung von Reaktionszeit-Differenzen bei Stimulus-Darbietungen mit und ohne Warnsignal vorgeschlagen (z.B. Sturm, 2002). Die Reliabilitäten der so berechneten Kennwerte sind jedoch nur wenig befriedigend (z.B. Zimmermann & Fimm, 2002).

Unter der Anordnung zur phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung zeigt sich im EEG die Kontingente Negative Variation (CNV). Ihre Bedeutung im Kontext der Aufmerksamkeitsfunktionen wird in Kapitel 4.1.2. eingehend besprochen.

### **2.1.3.2. Selektive Aufmerksamkeit (selective attention)**

Die selektive Aufmerksamkeit beinhaltet die Fähigkeit zur Fokussierung umschriebener Reize oder Vorstellungsinhalte mit dem Ziel, bestimmte Informationen der Steuerung von Denken und Handeln zugänglich zu machen. Hiermit ist also die „Konzentrationsfähigkeit“ im Sinne einer aktiven Aufmerksamkeitszuwendung gemeint, wobei relevante Merkmale einer Situation selektiv erfasst und irrelevante unterdrückt werden (Posner & Rafal, 1987; Zimmermann & Fimm, 2002; Müller, 2003). Die Notwendigkeit der Informationsselektion ergibt sich unmittelbar aus der Begrenztheit der Ressourcen zur Informationsverarbeitung, wie sie in Abschnitt 2.1.1. besprochen wurde.

Die Komponente der selektiven Aufmerksamkeit liegt dem alltagssprachlichen Aufmerksamkeitsbegriff ebenso wie den oben erwähnten Vorstellungen von William James (1890) wohl am nächsten. Ein direkter Bezug besteht darüber hinaus zu den unter 2.1.1. beschriebenen frühen Vorstellungen zur Informationsverarbeitung (Broadbent, 1958; Deutsch & Deutsch, 1963).

Im Gegensatz zur allgemeinen Vorbereitungsreaktion des Organismus, wie sie bei der phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung gegeben ist, sind die Prozesse der selektiven Aufmerksamkeit durch ihre Gerichtetheit auf bestimmte Signale hin gekennzeichnet. Posner und Rafal (1987) illustrierten diesen Unterschied am Beispiel der Vorbereitung darauf, einen Ball zu fangen. Die verbale Vorwarnung „Look out!“ hätte hier lediglich ein Anheben des allgemeinen Aufmerksamkeitsniveaus (phasische Alertness-Reaktion) zur Folge. Eine spezifischere Vorbereitung im Sinne der Induktion eines selektiven Aufmerksamkeitsprozesses würde dagegen erst durch den Hinweis „Catch the tennis ball!“ erreicht.



Selektive Aufmerksamkeitsprozesse können sich prinzipiell auf Informationen aus allen Sinneskanälen beziehen, in der Regel allerdings vorrangig auf visuelle, auditive und taktile Signale (Kerns & Mateer, 1996). Die Informationsselektion erfolgt nach einer Vielzahl von Kriterien wie physischen Merkmalen eines Gegenstands, dessen Lokalisation im Raum oder auch nach semantischen Merkmalen einer Information.

Ein selektiver Aufmerksamkeitsprozess kann jedoch nicht nur durch äußere Signale, sondern auch endogen, durch ein „zentrales Kommando“ (z.B. die Entscheidung vor dem Überqueren der Straße nach links und rechts zu sehen) ausgelöst werden (Posner & Rafal, 1987). Da eine solche endogen initiierte Aufmerksamkeitsfokussierung durch ein hohes Maß an bewusster Kontrolle gekennzeichnet ist, ist deren Bedarf an kognitiven Ressourcen - im Sinne des Modells von Shiffrin und Schneider (1977) - höher als der einer durch externe Reize gesteuerten Fokussierung (vgl. auch Müller, 2003).

Die selektive Aufmerksamkeit wird häufig in Verbindung mit dem Konzept der „Orientierungsreaktion“ (Sokolov, 1963) betrachtet. Hiernach ist eine Aufmerksamkeitszuwendung neben dem Anstieg der allgemeinen Aktivierung des Organismus mit einer Ausrichtung des sensorischen Systems auf die Reizquelle, z.B. durch Bewegungen von Kopf und Augen, verbunden.

Posner & Rafal (1987) grenzten von offenen Orientierungsreaktionen so genannte verdeckte Aufmerksamkeitsverschiebungen ab, die sie als spezifische Variante der selektiven Aufmerksamkeit einführten. In einer Reihe von Experimenten konnten Posner und seine Mitarbeiter nachweisen, dass eine Verlagerung des visuellen Aufmerksamkeitsfokus von einem Ort oder Objekt zu einem anderen unabhängig von den Bewegungen der Augen erfolgt. Die Verschiebung der Aufmerksamkeit geht den Augenbewegungen zeitlich voraus (vgl. z.B. Posner & Petersen, 1990). Wie gezeigt werden konnte, sind zu einer verdeckten Aufmerksamkeitsverschiebung drei verschiedene Teilprozesse notwendig: (1) die Lösung des Aufmerksamkeitsfokus vom aktuell fixierten Ort („disengage“), (2) das Verlagern der Aufmerksamkeit zu einem anderen Ort („shift“) und (3) das Fixieren des neuen Ortes („engage“). Bemerkenswert ist hierbei, dass sich spezifische neuronale Prozesse iden-

tifizieren ließen, die sich den drei kognitiven Einzelprozessen zuordnen lassen (vgl. Posner & Petersen, 1990; Posner et al., 1984; Posner & Raichle, 1996; Sturm, 2002).

Leistungsdiagnostisch wird die Komponente der selektiven Aufmerksamkeit häufig mit Hilfe von Wahl-Reaktions-Aufgaben untersucht, die man heute in der Regel computergestützt vorgibt (Sturm, 2002). Bei diesem Aufgabentyp ist die Versuchsperson entweder angehalten, eine einzelne Reizkategorie durch eine festgelegte Reaktion, z.B. einen Tastendruck, zu beantworten (Reizselektion) oder aber es sind spezifische Reaktionsweisen auf mehrere Reizkategorien gefordert (Reaktionsselektion).

Zudem liegen etliche Papier- und Bleistift-Tests zur Quantifizierung der selektiven Aufmerksamkeit vor (z.B. Test d2, Brickenkamp, 1994; Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar, Moosbrugger & Oehlschlägel, 1996). In diesen Aufgaben hat die Versuchsperson unter zeitkritischen Bedingungen bestimmte Buchstaben oder Zeichen zu markieren, die in irrelevante Störreize (Distraktoren) eingebettet sind.

### **2.1.3.3. Geteilte Aufmerksamkeit (divided attention)**

Diese Aufmerksamkeitskomponente betrifft die Fähigkeit zur „Verteilung“ der Aufmerksamkeit, wobei dem Individuum entweder die zeitgleiche Zuwendung des Aufmerksamkeitsfokus zu mehreren Signalquellen oder die simultane Ausführung unterschiedlicher Aufgaben abverlangt wird (vgl. v. Zomeren & Brouwer; 1994 Kerns & Mateer, 1996).

Die erfolgreiche Bewältigung solcher Situationen hängt wesentlich von der verfügbaren Aufmerksamkeitskapazität sowie vom Ausmaß der von den Einzelaufgaben geforderten Ressourcen ab. Im Sinne der Zwei-Prozess-Theorie (Shiffrin & Schneider, 1977; Schneider & Shiffrin, 1977) sollte die simultane Ausführung zweier Aufgaben v.a. dann erfolgreich sein, wenn mindestens eine Komponente als automatisiertes Muster aus dem Langzeitgedächtnis abgerufen werden kann, d.h.

in gewissem Grad „überlernt“ ist. So wird es beispielsweise kaum Schwierigkeiten bereiten, während des Gehens Kaugummi zu kauen, wohingegen Interferenzen beim Steuern eines Fahrzeuges und gleichzeitigem Studieren einer Landkarte wesentlich wahrscheinlich sind (Kerns & Mateer, 1996).

Die Fähigkeit zur Aufmerksamkeitssteilung steht darüber hinaus in Zusammenhang mit der Qualität der vorgegebenen Aufgabenkomponenten. Nach Wickens (1984) entstehen umso mehr Interferenzen - und damit Fehler bei der Aufgabendurchführung - je ähnlicher sich die Einzelaufgaben sind. Diese Ähnlichkeit kann den Modus der Aufgabendarbietung betreffen (z.B. visuelle oder akustische Präsentation), kann aber auch auf der Reaktionsebene (z.B. verbal oder motorisch) gelegen sein (vgl. auch Sturm, 2002). Verstärkte Schwierigkeiten würden demnach z.B. zwei simultan durchzuführende Aufgaben bereiten, die beide visuell dargeboten werden oder die beiderseits Antworten auf der motorischen Ebene erfordern.

Die Komponente der geteilten Aufmerksamkeit wird in der Regel mit Hilfe so genannter „Dual-Task-Aufgaben“ quantifiziert, bei denen die Versuchsperson zwei Informationskanäle simultan zu überwachen hat. Dabei sind relevante Ereignisse, die in einem der Kanäle oder in beiden Kanälen gleichzeitig auftreten, so schnell wie möglich zu entdecken und, z.B. durch Tastendruck, zu beantworten. Die Teilaufgaben betreffen entweder ein und dieselbe Modalität (z.B. in der akustisch vorgegebenen „paced auditory serial addition task“, PASAT, Gronwall, 1977) oder sie werden in unterschiedlichen Sinneskanälen (meist visuell und akustisch) präsentiert. Bei der Darbietung in verschiedenen Modalitäten sind im Sinne von Wickens (1984) strukturelle Interferenzen in geringerem Umfang zu erwarten (vgl. z.B. die entsprechende Aufgabe der „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung“, TAP, Zimmermann & Fimm, 2002).

#### **2.1.3.4. Daueraufmerksamkeit (sustained attention)**

Diese Komponente umfasst die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum hinweg. Das Konzept der Daueraufmerksamkeit

ist eng mit dem Begriff der Vigilanz (vigilance) verbunden. Vigilanzaufgaben beanspruchen die Aufmerksamkeit oftmals über Stunden, wobei kleinere Veränderungen einer Informationsquelle, die häufig nur in geringer Frequenz und in unregelmäßigen Intervallen vorkommen, entdeckt und beantwortet werden müssen (Posner & Rafal, 1987).

Eine klassische Vigilanzleistung vollbringt eine Person an einem Radargerät, die über lange Zeit den Bildschirm beobachtet und dabei ein Signal zu entdecken hat, das sich gegen irrelevante Hintergrundreize („Hintergrundrauschen“) abhebt (Posner & Rafal, 1987). Andere Beispiele für solche Leistungen sind Qualitätskontrollen am Fließband oder Nachtfahrten auf wenig frequentierten Autobahnen (vgl. Sturm, 2002).

Neben den bereits illustrierten Grenzen bei der simultanen Reizverarbeitung ist die Kapazität des Aufmerksamkeitssystems auch in der Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit über die Zeit limitiert. Schwankungen in den Ressourcen der Daueraufmerksamkeit sind zudem ein gutes Beispiel dafür, wie Leistungen in den einzelnen Aufmerksamkeitskomponenten miteinander interferieren können. So wird beispielsweise ein übernachteter Radarbeobachter, der sich durch einen niedrigen Grad tonischer Alertness auszeichnet, höchstwahrscheinlich auch in seiner Vigilanzleistung erheblich beeinträchtigt sein (Posner & Rafal, 1987).

Leistungen der Daueraufmerksamkeit werden heute in der Regel mit computergestützten Testaufgaben überprüft (z.B. Wiener Testsystem, Schuhfried, 1995; Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, TAP, Zimmermann & Fimm, 2002). Bei diesen meist extrem monotonen Tests werden bestimmte Reizabfolgen über einen längeren Zeitraum (in der Regel mindestens 30 min) dargeboten. Von den Probanden sind dabei definierte Stimuluskonfigurationen oder Unregelmäßigkeiten in der Abfolge der Reize zu entdecken.

### 2.1.3.5. Arbeitsgedächtnis (working memory)

Das Arbeitsgedächtnis wird als kapazitätslimitierte Einheit zur vorübergehenden Speicherung von Informationen betrachtet. Kognitionspsychologische Konzepte nehmen hier kein passives Speichersystem an, sondern schreiben dieser Instanz auch erhebliche Bedeutung bei der Strukturierung und Steuerung des Informationsflusses zu (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 1981).

Im Arbeitsgedächtnis werden solche Informationen kurzzeitig gespeichert, die außerhalb des unmittelbaren Aufmerksamkeitsfokus gelegen sind, die aber für aktuell ablaufende kognitive Verarbeitungsprozesse verfügbar sein müssen. Ein eingängiges Beispiel hierfür ist das Merken von Zwischenergebnissen bei der Lösung von Kopfrechen-Aufgaben (Hartje & Sturm, 2002).

Das am besten etablierte Modell des Arbeitsgedächtnisses stammt von A. Baddeley (Baddeley, 1981, 1986, 1992). Hiernach liegen im Arbeitsgedächtnis zwei getrennte Speichersysteme vor: eine Einheit zur Speicherung phonologischer Informationen ("articulatory loop") sowie eine Einheit für visuell räumliches Material ("visuo-spatial sketch pad"). Ein drittes Subsystem ist durch eine zentrale Kontrolleinheit ("central executive") gegeben.

Im phonologischen Arbeitsgedächtnis werden akustische und artikulatorische Informationen verarbeitet. Auch schriftliche Information kann hier abgespeichert werden, allerdings nachdem sie beim Lesen in einen sprachbasierten Code übersetzt worden ist. Die zeitliche Kapazitätsgrenze der phonologischen Einheit soll bei einer bis zwei Sekunden liegen, wobei die Speicherdauer durch inneres Wiederholen („subvocal rehearsal“) verlängert werden kann. Die Kapazitätsgrenze wurde u.a. durch Experimente ermittelt, in denen Probanden am inneren Wiederholen des Reizmaterials gehindert wurden, wobei sich ein Zerfall der Gedächtnisspuren im genannten Zeitraum beobachten ließ (zum Überblick vgl. Hartje & Sturm, 2002; Buchner, 2003).

Im zweiten Subsystem des Arbeitsgedächtnisses geschieht die Verarbeitung visueller Wahrnehmungen und Vorstellungen. Baddeley (1981) erwägt hierbei eine

weitere Differenzierung in eine Speichereinheit für räumliche Merkmale sowie eine Komponente zur Verarbeitung nicht-räumlicher Information, z.B. Reizmerkmale wie Farbe oder Struktur.

Die Existenz zweier unabhängiger Kurzzeit-Speichersysteme für phonologische und visuelle Informationen ließ sich durch eine Reihe von Experimenten stützen (vgl. Baddeley, 1981; Buchner, 2003). Dabei konnte insbesondere gezeigt werden, dass verbale Gedächtnisleistungen stärker durch phonologische als durch visuelle Zusatzaufgaben stöbar sind. Das umgekehrte gilt für Leistungen des visuellen Arbeitsgedächtnisses (Meiser & Klauer, 1999). Auch neuropsychologische Arbeiten sprechen für die Trennbarkeit der beiden Subsysteme. So ließen sich mit Hilfe bildgebender Verfahren unterschiedliche kortikale Aktivierungsbezirke für sprachbasierte und visuelle Arbeitsgedächtnisaufgaben nachweisen (Smith & Jonides, 1997; vgl. auch Abschnitt 2.1.5.2.).

Eine übergeordnete Kontrolle über die beiden Speichersysteme wird nach Baddeleys Konzept durch die zentrale Exekutive ausgeübt (Baddeley, 1981). Diese Einheit steht mit einer Art „Monitoring-Funktion“ dem Konzept der Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen am nächsten. Sie dient der Strukturierung und Koordination der Speicher- und Abrufprozesse, indem z.B. „Verarbeitungsprioritäten“ vergeben oder Routineprozesse initiiert und unterbrochen werden (vgl. auch Buchner, 2003).

Die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses wird in der Regel durch die Überprüfung der Gedächtnisspanne quantifiziert (Hartje & Sturm, 2002). Eine klassische Anordnung zur Erfassung der Gedächtnisspanne im phonologischen Arbeitsspeicher ist das Zahlen-Nachsprechen (Tewes, 1991). Die visuell-räumliche Gedächtnisspanne kann z.B. mit Hilfe des Corsi-Block-Tests (vgl. Smirni et al., 1983) gemessen werden, bei dem sich die Testperson eine Abfolge sukzessiver Berührungen kleiner Holzblöcke zu merken und wiederzugeben hat. Eine Annäherung an die Quantifizierung von Leistungen der zentralen Exekutive bietet das „Zahlen-Nachsprechen rückwärts“ (vgl. Tewes, 1991). Beim Umkehren einer Zahlenfolge ist neben dem Memorieren des Stimulusmaterials auch dessen aktive mentale Manipulation gefordert.

#### 2.1.4. Kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit

Der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit kommt in keiner der etablierten Taxonomien der Aufmerksamkeitsfunktionen die Rolle einer spezifischen Komponente zu. Sie ist stattdessen als limitierender Faktor bei den meisten Leistungen des Aufmerksamkeitssystems - wie auch bei vielen anderen kognitiven Teilleistungen - anzusehen.

Für die selektive Aufmerksamkeit bringen diesen Sachverhalt v. Zomeran et al. (1984) folgendermaßen zum Ausdruck: “[...], the speed with which we can process information will partly determine what we will notice, and how much will go unnoticed” (v. Zomeran et al., 1984, S. 85). Ähnliches gilt jedoch auch für die anderen Aufmerksamkeitsfunktionen. So wird die Aufmerksamkeitsaktivierung in der Regel über einfache Reaktionsaufgaben operationalisiert, bei denen praktisch ausschließlich der Geschwindigkeitsaspekt zum Tragen kommt. Auch Leistungen, die eine (simultane oder sequenzielle) Verarbeitung größerer Informationsmengen erfordern, hängen in erheblichem Umfang von der Geschwindigkeit der Reizverarbeitung ab (v. Zomeran et al., 1984).

Auch dieser Aspekt lässt sich gut im Rahmen der Zwei-Prozess-Theorie (Shiffrin & Schneider, 1977; Schneider & Shiffrin, 1977) fassen. So wird ein hochgradig automatisierter bzw. überlearnter Verarbeitungsprozess in der Regel vergleichsweise schnell ablaufen und damit auch unter zeitlicher Perspektive geringere Ressourcen im Aufmerksamkeitssystem beanspruchen. Eine weniger automatisierte Sequenz läuft dagegen langsamer ab und bindet ein höheres Maß an Verarbeitungskapazität (vgl. v. Zomeran et al., 1984).

Praktisch alle Testaufgaben zur Quantifizierung von Aufmerksamkeitsleistungen werden unter zeitkritischen Bedingungen durchgeführt. Dabei steht zur Aufgabebearbeitung entweder nur begrenzte Zeit zur Verfügung (z.B. im Test d2, Brickenkamp, 1994) oder die zur Bewältigung einer Aufmerksamkeitsaufgabe benötigte Zeit wird gemessen (z.B. im Zahlen Verbindungs-Test, Oswald & Roth, 1987). Die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit stellt also nicht nur bei der Aufmerksam-

keitsaktivierung, sondern auch bei den anderen Komponenten eine wichtige Determinante zur psychometrischen Beurteilung von Aufmerksamkeitsleistungen dar.

### **2.1.5. Neuronale Korrelate von Aufmerksamkeitsleistungen**

Auf zentralnervöser Ebene wird das Aufmerksamkeitssystem durch ein komplexes Netz aus kortikalen und subkortikalen Strukturen repräsentiert. Analog zu den kognitiven Funktionskomponenten besteht auch hier eine enge Interaktion sowohl aufmerksamsrelevanter Areale untereinander als auch zwischen diesen Regionen und Strukturen, die primär anderen Gehirnleistungen zuzuordnen sind.

Posner und Petersen (1990) erklären hierzu: "It [the attentional system] interacts with other parts of the brain, but maintains its own identity. [...], attention is carried out by a network of anatomical areas. It is neither the property of a single center, nor a general function of the brain operating as a whole. [...], the areas involved in attention carry out different functions, and these specific computations can be specified in cognitive terms" (Posner & Petersen, 1990, S. 26).

Die neuropsychologische und neurophysiologische Forschung der jüngeren Zeit konnte zeigen, dass sich spezifischen Aufmerksamkeitsprozessen, zumindest bis zu einem gewissen Grad, auch spezifische neuronale Strukturen oder Netzwerke zuordnen lassen (vgl. z.B. Kerns & Mateer, 1996). Einigen Hirnarealen kommt dabei für mehr als eine Aufmerksamkeitskomponente wesentliche Bedeutung zu. Zudem wird umgekehrt auch von einer multiplen neuronalen Repräsentation der kognitiven Einzelfunktionen ausgegangen (z.B. Zimmermann & Fimm, 2002).

Im Folgenden sollen einige neuropsychologische Kenntnisse zu zentralnervösen Korrelaten spezifischer Aufmerksamkeitsleistungen umrissen werden. Einen ersten Überblick hierzu gibt Tabelle 3. Die Darstellung erfolgt in der Tabelle ebenso wie in den beiden folgenden Kapiteln - im Sinne von v. Zomeren und Brouwer (1994) - getrennt nach dem Intensitäts- und Selektivitätsaspekt der Aufmerksamkeit.



<b>Dimension</b>	<b>Aufmerksamkeitskomponente</b>	<b>Funktionales Netzwerk</b>
<b>Intensität</b>	Aufmerksamkeitsaktivierung und Daueraufmerksamkeit	Hirnstammanteil der Formatio reticularis Dorsolateraler frontaler und inferiorer parietaler Kortex der rechten Hemisphäre Anteriorer Gyrus cinguli Retikulärer Thalamuskern
	Selektive Aufmerksamkeit	Präfrontaler Kortex der linken Hemisphäre Anteriorer Gyrus cinguli Retikulärer Thalamuskern
<b>Selektivität</b>	Geteilte Aufmerksamkeit	Präfrontaler Kortex, bilateral Anteriorer Gyrus cinguli
	Arbeitsgedächtnis	Präfrontaler Kortex, bilateral (zentrale Exekutive) Linkshemisphärische parietale und temporale Regionen (phonologischer Speicher) Rechtshemisphärische parietale und okzipitale Regionen (visuell-räumlicher Speicher)

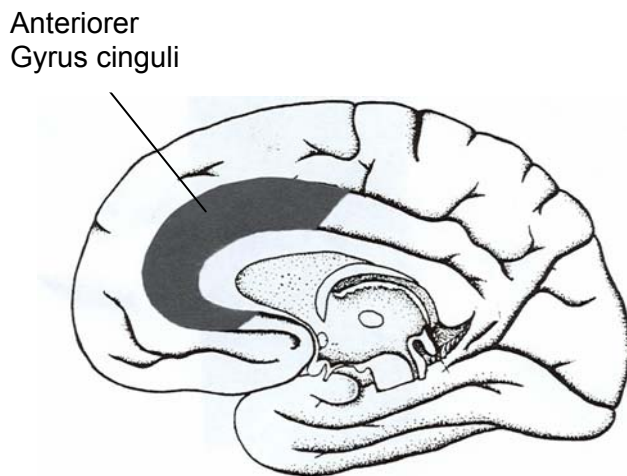
**Tabelle 3.** Aufmerksamkeitsfunktionen und funktionale Netzwerke (modifiziert nach Sturm, 2002).

### 2.1.5.1. Neuronale Grundlagen der Intensität der Aufmerksamkeit

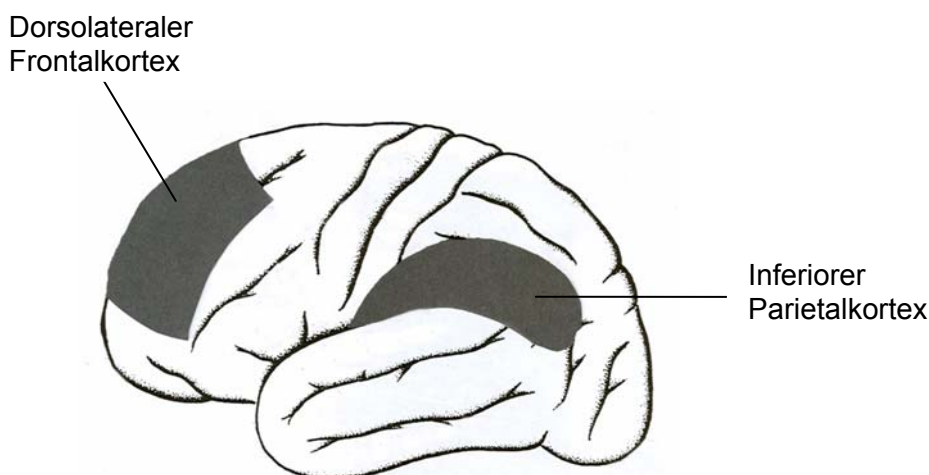
Im Hinblick auf den Intensitätsaspekt der Aufmerksamkeit sind zunächst subkortikale Strukturen von entscheidender Bedeutung (vgl. Posner & Rafal, 1987; Kerns & Mateer, 1996; Sturm, 2002). So wurde gezeigt, dass nach Läsionen im Hirnstammanteil der Formatio reticularis regelhaft Störungen der tonischen und phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung ebenso wie der Daueraufmerksamkeit auftreten (vgl. z.B. Mesulam, 1985). Auch Anteilen des Thalamus und kortikalen Arealen kommt jedoch sowohl bei der Alertness als auch der Daueraufmerksamkeit eine wesentliche Rolle zu (Posner & Petersen, 1990; Sturm et al., 1989; Sturm, 2002).

Sturm et al. (1999) setzten in einer PET-Studie visuelle Einfachreaktionsaufgaben als Paradigma zur tonischen Aufmerksamkeitsaktivierung ein. Hier zeigte sich neben einer verstärkten Aktivität in Regionen des Hirnstamms und dem retikulären Thalamuskern eine rechtsseitige Aktivierung im anterioren Gyrus cinguli (vgl. Ab-

bildung 1), im dorsolateralen frontalen Kortex sowie im inferioren parietalen Kortex (vgl. Abbildung 2)<sup>4</sup>.



**Abbildung 1.** Lage des anterioren Gyrus cinguli (Medialansicht, nach Trepel, 1999).



**Abbildung 2.** Lage des dorsolateralen Frontalkortex und des inferioren Parietalkortex (Lateralansicht, in Anlehnung an Kolb & Wishaw, 1995).

Aufbauend auf älteren Modellvorstellungen (vgl. Stuss & Benson, 1986; Posner & Peterson, 1990) schlugen Sturm et al. (1999) ein Netzwerk der Aufmerksamkeitsaktivierung vor, in dem die vom Hirnstamm „bereitgestellte“ Aktivierung vom anteri-

---

<sup>4</sup> Anmerkungen zur Anatomie: Der Gyrus cinguli (Cingulum) stellt einen integralen Bestandteil des limbischen Systems dar. Obwohl seine Zuordnung zu einem der vier Lappen der Großhirnrinde fraglich ist, soll er der gängigen Konvention folgend (vgl. Trepel, 1999) im Weiteren als kortikale Struktur aufgefasst werden. Der retikuläre Thalamuskern umschließt den (posterioren) Thalamus wie ein Schild. Er besitzt umfangreiche Faserverbindungen u.a. zum frontalen Kortex, den Basalganglien, der Formatio reticularis sowie zu fast allen anderen Thalamuskernen (vgl. Birbaumer & Schmidt, 2003).

oren Cingulum und dorsolateralen Frontalkortex der rechten Hemisphäre aus über den retikulären Thalamuskern kontrolliert und den situativen Erfordernissen entsprechend angepasst wird. Es findet demnach eine „Top-down-“ und damit kognitiv kontrollierte Regulation der retikulären Aktivierung statt.

Ein sehr ähnliches Netzwerk scheint auch für die Regulation der Daueraufmerksamkeit maßgeblich zu sein. Pardo et al. (1991) zeigten mit Hilfe der PET-Technik eine rechtshemisphärische Aktivierung des dorsolateralen frontalen sowie des parietalen Kortex während der Durchführung von Vigilanzaufgaben in der visuellen und taktilen Modalität. Einen ähnlichen Befund präsentierten Paus et al. (1997). Mittels PET fanden sie bei einer 60-minütigen auditiven Vigilanzaufgabe rechtshemisphärische Aktivität im ventrolateralen und dorsolateralen Frontalkortex, im anterioren Cingulum, in Gebieten des parietalen und temporalen Kortex sowie in thalamischen Strukturen.

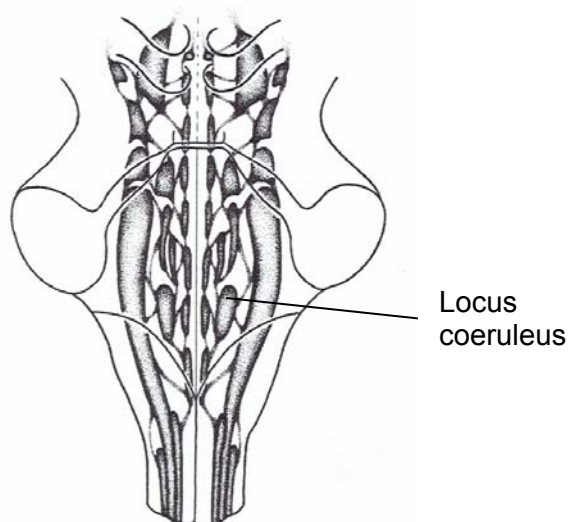
Die rechtshemisphärische Funktionsdominanz für die Aufmerksamkeitsaktivierung unterstreicht eine Läsionsstudie von Posner et al. (1987). Bei Patienten mit Verletzungen im rechten Parietallappen fanden sie erhebliche Defizite bei der Durchführung einer Aufgabe zur phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung, die durch ein Warnsignal getriggerte motorische Reaktionen auf visuelle Reize umfasste. Patienten mit analogen Läsionen in der linken Hemisphären schnitten hierbei deutlich besser ab.

Coslett et al. (1987) zeigten eine verstärkte Leistungsminderung in Vigilanzaufgaben bei Patienten mit rechtshemisphärischen ischämischen Hirnschäden gegenüber solchen mit linksseitigen Läsionen. Auch eine Studie zur Vigilanz, die Dimond (1979) mit Split-Brain-Patienten durchführte, unterstützt die These einer rechtshemisphärischen Dominanz für Leistungen der Daueraufmerksamkeit (vgl. auch Dimond & Beaumont, 1973).

Zusammenfassend finden die Komponenten der Aufmerksamkeitsaktivierung und Daueraufmerksamkeit also ihre subkortikale Repräsentation im Hirnstammanteil der *Formatio reticularis* sowie im Thalamus. Auf kortikaler Ebene deutet sich ein

rechtshemisphärischer Funktionsschwerpunkt in dorsolateralen Anteilen des Frontalhirns, im anterioren Gyrus cinguli sowie in inferioren Parietalkortex an.

Posner und Petersen (1990) gehen von einer zentralen Bedeutung des Transmitters Noradrenalin im Netzwerk der Aufmerksamkeitsaktivierung und Daueraufmerksamkeit aus. Die hier angesprochenen noradrenergen Bahnen nehmen ihren Ausgang im Locus coeruleus (vgl. Abbildung 3), der im Hirnstammanteil der Reticulärformation gelegen ist, und projizieren mit rechtshemisphärischer Dominanz zunächst in Regionen des frontalen Kortex und später, nach ihrer Teilung, in posteriore Areale (vgl. auch Sturm, 2002).

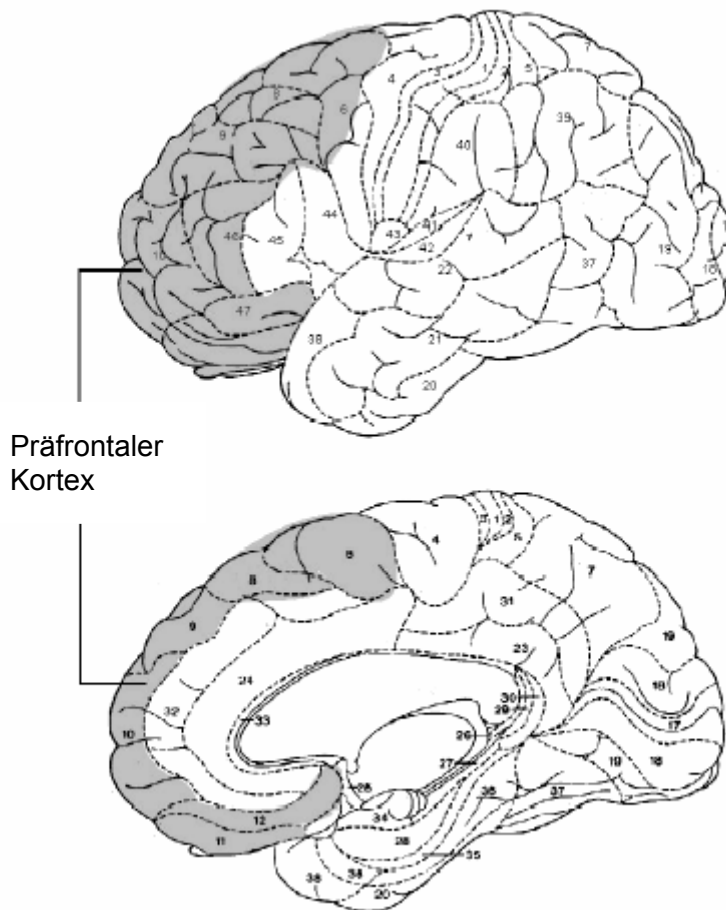


**Abbildung 3.** Lage des Locus coeruleus in der Formatio retikularis (nach Trepel, 1999).

### 2.1.5.2. Neuronale Grundlagen der Selektivität der Aufmerksamkeit

Für die Fokussierung und Selektion spezifischer Informationen wird ein „fronto-thalamisches Gating-System“ angenommen (Kerns & Mateer, 1996; Sturm, 2002). Im Gegensatz zur Steuerung des unspezifischen kortikalen Arousal bei der Aufmerksamkeitsaktivierung soll der retikuläre Kern des Thalamus hierbei selektiv bestimmte „thalamische Tore“ öffnen. Hierdurch werden spezifische Informationen der (bewussten) Verarbeitung zugänglich gemacht und irrelevante Informationen ausgeschlossen.

Ähnlich wie bei der Aufmerksamkeitsaktivierung soll die Steuerung des retikulären Thalamuskerns v.a. durch den präfrontalen Kortex (vgl. Abbildung 4) und den Gyrus cinguli erfolgen (vgl. auch Birbaumer & Schmidt, 2003). Im Gegensatz zur Alertness liegt für Prozesse der Informationsselektion jedoch wahrscheinlich eine Dominanz der linken Hemisphäre vor.



**Abbildung 4.** Lage des präfrontalen Kortex (Lateral- und Medialansicht).

Bei Läsionen innerhalb des fronto-thalamischen Gating-Systems kommt es zu Schwierigkeiten bei der Selektion externer Reize und zu erhöhter Ablenkbarkeit (vgl. Sturm, 2002). So zeigen Patienten mit (v.a. linksseitigen) frontalen Läsionen Leistungsminderungen in Wahlreaktionsaufgaben, die das schnelle Entscheiden zwischen relevanten und irrelevanten Informationen erfordern (Dee & v. Allen, 1973; Sturm & Büssing, 1986). Die linksseitige Dominanz bei Wahlreaktionsaufgaben fand sich auch bei gesunden Probanden (Jansen et al., 1992).

Auch im Hinblick auf die geteilte Aufmerksamkeit kommt offenbar dem präfrontalen Kortex beider Hemisphären sowie dem anterioren Gyrus Cinguli eine essentielle Rolle zu. Dies konnte sowohl durch Beobachtungen an Personen mit fokalen Hirnverletzungen als auch mittels bildgebender Verfahren bei gesunden Probanden dokumentiert werden (vgl. Corbetta et al., 1991; Casey et al., 1997; Madden et al., 1997; Sturm, 2002).

Der präfrontale Kortex ist auch für Prozesse des Arbeitsgedächtnisses von entscheidender Bedeutung. Dies betrifft insbesondere die in Abschnitt 2.1.3.5. beschriebene zentrale Exekutive (Buchner, 2003; Markowitsch, 2003). Im Zusammenhang mit den modalitätsspezifischen Speichersystemen werden auch andere Strukturen genannt. Dabei weist die bereits zitierte Arbeit von Smith und Jonides (1997) neben präfrontaler Aktivität auf eine Beteiligung temporaler und parietaler Strukturen bei Prozessen des phonologischen Arbeitsgedächtnisses hin. Visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisleistungen gehen hiernach zusätzlich zu präfrontaler mit rechtshemisphärischer Aktivität im parietalen und okzipitalen Kortex einher.

Den drei Teilprozessen, die zur Verschiebung des visuellen Aufmerksamkeitsfokus notwendig sind (vgl. Abschnitt 2.1.3.2.), lassen sich nach Sturm (2002) spezifische Hirnstrukturen zuordnen. Bei der Lösung des Aufmerksamkeitsfokus vom aktuell fixierten Ort ("disengage") ist offenbar v.a. der inferiore Parietalkortex bedeutsam. Für die Verschiebung des Fokus ("shift") sollen die Colliculi superiores und für das Fixieren des neuen Ortes ("engage") der posterior-laterale Thalamus eine gewisse Spezifität aufweisen (vgl. auch Posner et al., 1984; Posner & Petersen, 1990).

Zusammenfassend kommt im Hinblick auf den Selektionsaspekt der Aufmerksamkeit insbesondere präfrontalen Strukturen sowie dem anterioren Cingulum zentrale Bedeutung zu. Im Kontext eines fronto-thalamischen Gating-Systems spielt zudem der retikuläre Thalamuskern eine essentielle Rolle. Die Speichereinheiten des Arbeitsgedächtnisses werden auf neuroanatomischer Ebene offenbar neben präfrontalen Regionen durch spezifische parietale, temporale und okzipitale Anteile der Hirnrinde repräsentiert.

### **2.1.6. Einordnung der Aufmerksamkeitsdefizite bei essentieller Hypotonie in ein mehrdimensionales Aufmerksamkeitskonzept**

Die in bisherigen Forschungsarbeiten vorgefundenen Aufmerksamkeitsdefizite bei essentieller Hypotonie wurden bereits in Kapitel 1.2.2. zusammengestellt. Im Folgenden soll nun der Frage nachgegangen werden, wie diese Befunde in die dargestellte multidimensionale Konzeption der Aufmerksamkeit einzuordnen sind.

Die erhöhten akustischen Einfachreaktionszeiten, die sich in den Arbeiten von Stegagno et al. (1996) und Duschek et al. (2003) zeigten, lassen sich der Komponente der tonischen Aufmerksamkeitsaktivierung zuordnen. Sie können als Hinweis auf eine allgemein reduzierte Wachheit und Reaktionsbereitschaft bei essentieller Hypotonie gewertet werden.

Ähnlich eindeutig ist die Zuordnung der Befunde in den Papier- und Bleistift-Tests, die von Costa et al. (1998) und Duschek et al. (2003) präsentiert wurden. Sie sprechen für hypotonie-assoziierte Minderleistungen im Bereich der selektiven Aufmerksamkeit. Im Test d2 (Brickenkamp, 1994) ist in einer begrenzten Zeitspanne ein festgelegter Zielreiz unter verschiedenen Distraktoren so häufig wie möglich zu markieren. Den Zielreiz bildet der Buchstabe d unter der Voraussetzung, dass er von zwei Apostrophen umgeben ist. Die Buchstaben p und q (unabhängig von der Zahl der Apostrophe) sowie d mit mehr oder weniger als zwei Apostrophen dienen als Distraktor-Stimuli. Im Zahlen-Verbindungs-Test (Oswald & Roth, 1987) sind die Zahlen 1 bis 90, die in pseudorandomisierter Form auf einer Papiervorlage dargeboten werden, so rasch wie möglich zu verbinden. Da beide Verfahren unter Zeitdruck durchgeführt werden, sprechen sie die Komponente der (visuellen) selektiven Aufmerksamkeit mit einem erheblichen Anspruch an die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit an.

Auch der Konzentrations-Verlaufs-Test (Abels, 1954), in dem Richter-Heinrich et al. (1971) mit essentieller Hypotonie verbundene Leistungsminderungen zeigten, zielt primär auf die selektive Aufmerksamkeit ab. Bei diesem Karten-Sortierverfahren sind von einer Versuchsperson bestimmte, in Distraktor-Items eingebettete, Zahlen bzw. Zahlenkombinationen zu entdecken.

Der AZE-Test aus der Attentional and Cognitive Efficiency Battery (Mialet et al., 1995), den Weisz et al. (2002) bei Hypotonie einsetzten, wurde zur Quantifizierung der „Aufmerksamkeitsflexibilität“ konzipiert. Hiermit ist nach Sturm (2002) die Fähigkeit gemeint, den Fokus der Aufmerksamkeit zwischen verschiedenen Aufgaben oder Informationsquellen zu wechseln. Der AZE-Test beinhaltet eine Wahl-Reaktions-Aufgabe, bei der jedem der Buchstaben A, Z und E, die sukzessive am Bildschirm dargebotenen werden, eine bestimmte Reaktionstaste zugeordnet ist. Durch die alternierende Präsentation von A und Z wird eine Reaktionsroutine implementiert, die nur in seltenen Fällen durch den Buchstaben E unterbrochen wird. Die Flexibilität der Aufmerksamkeit wird nun über die Fähigkeit der Testperson definiert, an den entsprechenden Stellen möglichst rasch die Reaktionsroutine (A, Z) zu unterbrechen und zur Ausnahmereaktion (E) überzuwechseln. Auch die hier vorliegenden Anforderungen lassen sich sicherlich am besten der selektiven Aufmerksamkeit zuordnen.

Schwieriger ist die Interpretation der reduzierten Leistungen hypotoner Versuchspersonen in der von Stegagno et al. (1996) vorgegebenen seriellen Subtraktionsaufgabe. Eine solche Kopfrechenaufgabe (sukzessive Subtraktion der Zahl 17) stellt erhebliche Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis. Bei mathematischen Operationen kommen jedoch auch exekutive Funktionen zum Tragen, die weit über Arbeitsgedächtnisleistungen hinausreichen.

Die verbale Gedächtnisaufgabe, die Stegagno et al. (1996) und Costa et al. (1998) ihren Hypotonie-Stichproben vorgaben, umfasste die freie Reproduktion von 16 auditiv präsentierten Wörtern (vgl. Baddeley, 1982). Zwischen dem Vorlesen der Wortliste und der Wiedergabe hatten die Probanden einfache Rechenaufgaben zu lösen. Sowohl mit der Anzahl der vorgegebenen Wörter als auch der Länge des Behaltensintervalls übersteigen die Anforderungen dieses Tests die einer Arbeitsgedächtnisaufgabe. Die induzierten kognitiven Prozesse betreffen damit weniger Aufmerksamkeitsfunktionen als Leistungen des Langzeitgedächtnisses.

Morris et al. (2002) setzten in ihrer Studie zur Blutdruckabhängigkeit kognitiver Leistungen bei älteren Menschen Testaufgaben ein, die in der Regel v.a. zur De-



menzdiagnostik herangezogen werden (East Boston Memory Test, Albert, 1993; Symbol Digit Modalities Test, Smith, 1984; Mini-Mental State Examination, Folstein et al., 1975). Sie lieferten keine wesentlichen Informationen zu spezifischen Aufmerksamkeitsleistungen.

Zusammenfassend dokumentieren die bisherigen Befunde v.a. mit Hypotonie assoziierte Minderleistungen in den Komponenten der Aufmerksamkeitsaktivierung und selektiven Aufmerksamkeit. Auch im Hinblick auf das Arbeitsgedächtnis deuten sich Defizite an, wobei die hierzu vorliegende Datenbasis allerdings noch äußerst schmal ist.

Die Frage nach möglichen Störungen der geteilten Aufmerksamkeit und Dauer- aufmerksamkeit ist dagegen noch völlig offen. Insbesondere im letzteren Bereich werden von den Betroffenen jedoch erhebliche subjektive Beeinträchtigungen beschrieben, was auf dringenden Forschungsbedarf hinweist.

Die bislang verfügbaren Daten lassen noch keinen Schluss darüber zu, inwieweit bei essentieller Hypotonie ein globales Aufmerksamkeitsdefizit vorliegt, oder ob die Leistungsminderungen auf spezifische Leistungskomponenten beschränkt sind. Mit der beeinträchtigten Aufmerksamkeitsaktivierung und den verminderten selektiven Aufmerksamkeitsleistungen deutet sich jedoch an, dass - im Sinne von v. Zomeren & Brouwer (1994) - sowohl der Intensitäts- als auch der Selektivitätsaspekt der Aufmerksamkeit betroffen sind.

## 2.2. Studienziele

Das primäre Ziel dieser Studie bestand in einer umfassenden Quantifizierung von Aufmerksamkeitsleistungen und möglichen Defiziten bei essentieller Hypotonie. Hierzu wurden Personen mit erniedrigtem Blutdruck mit einer streng parallelisierten normotonen Kontrollgruppe verglichen.

Wie die vorangegangenen theoretischen Erwägungen zeigten, ist Aufmerksamkeit als heterogener kognitiver Funktionsbereich im Sinne einer Reihe spezifischer, voneinander differenzierbarer, Leistungskomponenten zu verstehen. Für die psychometrische Quantifizierung bietet sich vor diesem Hintergrund ein multivariater diagnostischer Ansatz an. In Anlehnung an die aktuellen Konzepte zur Klassifikation der Aufmerksamkeitsfunktionen (Posner & Rafal, 1987; v. Zomeran & Brouwer, 1994; Kerns & Mateer, 1996) sollte die Analyse folgende kognitive Komponenten umfassen:

1. Aufmerksamkeitsaktivierung
2. Selektive Aufmerksamkeit
3. Geteilte Aufmerksamkeit
4. Daueraufmerksamkeit
5. Arbeitsgedächtnis

Die multidimensionale Untersuchung der Aufmerksamkeit ermöglicht eine Annäherung an die Frage, ob bei niedrigem Blutdruck ein globales Aufmerksamkeitsdefizit vorliegt oder ob nur spezifische Leistungskomponenten betroffen sind. Eine gezielte Erhebung von Leistungen in der geteilten und Daueraufmerksamkeit sowie im Arbeitsgedächtnis steht zudem bei essentieller Hypotonie noch völlig aus.

Ein weiteres Ziel der Studie bestand in der bislang noch nicht erfolgten Überprüfung einer möglichen Konfundierung hypotonie-assoziiierter Aufmerksamkeitsdefizite mit Störungen der Befindlichkeit und eventuellen psychomotorischen Defiziten. Zur Kontrolle emotionaler Faktoren, die als Mediatoren in der Relation zwischen niedrigem Blutdruck und Aufmerksamkeitsstörungen in Betracht kommen, sollte

die subjektive Befindlichkeit der Probanden zum Testzeitpunkt mit Hilfe eines Selbstbeurteilungsverfahrens erfasst werden.

Um abzuschätzen, inwieweit möglicherweise verminderte Leistungen in Aufmerksamkeitsaufgaben auf motorische Defizite rückführbar sind, sollte erstmalig eine umfassende Überprüfung feinmotorischer Leistungen bei essentieller Hypotonie stattfinden. Um motorische Leistungsanteile bei der Aufmerksamkeitstestung möglichst gering zu halten, war zudem ein computergestütztes Prüfverfahren vorgesehen, das nur minimale motorische Anforderungen stellt.

Eine untergeordnete Fragestellung betraf mögliche mit essentieller Hypotonie assoziierte Abweichungen in der Reaktionsbereitschaft des Blutdruck-Regulationssystems. An dieser Stelle sollte überprüft werden, inwieweit sich bei Personen mit niedrigem Blutdruck eine geringere Blutdruck-Reaktivität bei kognitiver Belastung findet, wie sie sich in früheren Studien andeutete (vgl. Kapitel 1.3.1.). Hierzu war eine kontinuierliche Aufzeichnung des Blutdrucks während der Durchführung der kognitiven und motorischen Leistungstests vorgesehen.

## **2.3. Methoden**

### **2.3.1. Stichprobe**

#### **2.3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Selektion der Hypotonie-Stichprobe geschah im Sinne der WHO-Kriterien (WHO, 1978). Die Grenzwerte bildeten damit der systolische Blutdruck (SBD) von maximal 100 mmHg bei Frauen und maximal 110 mmHg bei Männern, unabhängig vom diastolischen Blutdruck (DBD).

In die Kontrollgruppe wurden Proband/innen mit systolischen Blutdruckwerten von mindestens 115 mmHg (bei beiden Geschlechtern) aufgenommen. Personen mit einem SBD über 140 mmHg wurden als Hypertoniker klassifiziert und aus der Studie ausgeschlossen.

Weitere Ausschlusskriterien für beide Versuchsgruppen bildeten selbst berichtete psychiatrische und schwere körperliche Erkrankungen sowie die Einnahme von Psychopharmaka oder Medikamenten mit Effekten auf das kardiovaskuläre System. In die Studie wurden ausschließlich Rechtshänder/innen aufgenommen. Die Feststellung der Händigkeit geschah anhand des international gebräuchlichen Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971).

#### **2.3.1.2. Gewinnung der Stichprobe und Blutdruck-Screening**

Die Rekrutierung der Stichprobe erfolgte über Aushänge und Handzettel an Instituten der LMU München, vorwiegend an der Fakultät für Psychologie und Pädagogik. Daneben wurden persönliche Kontakte genutzt.

Interessenten an der Studie nahmen zunächst an einer Screening-Sitzung teil, die mindestens eine Woche vor der eigentlichen Experimentalsitzung durchgeführt wurde. Neben der Abklärung des Vorliegens möglicher Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme und der Bearbeitung des Edinburgh Handedness Inventory fand in dieser Sitzung eine erste Erhebung des Ruheblutdrucks statt.

Hierzu wurden nach einer Ruhephase von zehn Minuten drei Blutdruck-Messungen im Abstand von je fünf Minuten vorgenommen. Die Messungen erfolgten in sitzender Position am rechten Oberarm nach der Riva-Rocci-Methode, wofür ein automatisches Messgerät (Omron MIT, TYP M CR15; Omron, USA) zum Einsatz kam. Der Mittelwert des SBD aus den drei Messungen bildete das Entscheidungskriterium zur Aufnahme in eine der beiden Versuchsgruppen.

Sowohl beim Screening als auch dem eigentlichen Experiment wurden die Proband/innen angehalten, in den drei Stunden vor der Sitzung keine alkohol- oder koffeinhaltigen Getränke zu sich zu nehmen.

### **2.3.1.3. Stichprobendaten**

In die Studie wurden 40 Personen mit essentieller Hypotonie und 40 Kontrollpersonen mit normalen Blutdruckwerten einbezogen. Die Parallelisierung der beiden Probandengruppen erfolgte nach den Variablen Geschlecht, Alter und Schulabschluss. Beide Gruppen enthielten 35 Frauen und fünf Männer. Die Angaben zum Blutdruck, Alter und Body-Mass-Index (BMI)<sup>5</sup> der Proband/innen sind in Tabelle 4 dargestellt. Die wichtigsten soziodemographischen Daten finden sich in den Tabellen 5 bis 7.

Die mittlere Differenz im SBD zwischen den beiden Versuchsgruppen betrug 26.5 mmHg. Im DBD unterschieden sie sich durchschnittlich um 21.8 mmHg. Der BMI der Hypotonie-Stichprobe lag deutlich unter dem der Kontrollgruppe. Infolge der Rekrutierung an der Universität bestanden die Stichproben zu einem überwiegenden Teil aus Student/innen und berufstätigen Akademiker/innen. Nur 5 % der Versuchspersonen beider Stichproben gaben einen Realschulabschluss an, die

---

<sup>5</sup> Die zur Berechnung des BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) notwendige Daten (Körpergewicht und Körpergröße) wurden im Fragebogenmodus erfasst.

	Hypotonie				Kontrollgruppe			
	m	SD	min	max	m	SD	min	max
<b>SBD in mmHg</b>	97.6	4.9	91.0	109.3	124.1	5.8	115.0	134.7
<b>DBD in mmHg</b>	59.5	6.8	48.3	75.7	81.3	5.5	72.0	93.3
<b>Alter in Jahren</b>	26.6	6.3	19	45	26.6	6.2	19	42
<b>BMI in kg/m<sup>2</sup></b>	19.8	1.6	17.1	25.8	22.1	2.9	17.5	31.8

**Tabelle 4.** Blutdruckwerte, Alter und BMI: Mittelwerte (m), Standardabweichungen (SD), Minima (min) und Maxima (max).

Schulabschluss	Hypotonie		Kontrollgruppe	
	N	%	N	%
<b>Realschule</b>	2	5.0	2	5.0
<b>Abitur / Fachabitur</b>	38	95.0	38	95.0

**Tabelle 5.** Schulabschluss.

Berufsausbildung	Hypotonie		Kontrollgruppe	
	N	%	N	%
<b>Lehre</b>	1	2.5	0	0.0
<b>Berufsfachschule, Fachakademie etc.</b>	2	5.0	1	2.5
<b>Universität, Fachhochschule</b>	8	20.0	6	15.0
<b>Noch in beruflicher Ausbildung</b>	29	72.5	33	82.5

**Tabelle 6.** Berufsausbildung.

Berufstätigkeit	Hypotonie		Kontrollgruppe	
	N	%	N	%
Student/in	33	82.5	34	85.0
Angestellte/r	6	15.0	4	10.0
Selbständige/r	1	2.5	2	5.0

**Tabelle 7.** Berufstätigkeit.

übrigen das (Fach)-abitur. Das deutliche Überwiegen von Frauen ergab sich neben der typischen Geschlechtsverteilung bei essentieller Hypotonie aus der Überrepräsentation von Studentinnen an der Fakultät für Psychologie und Pädagogik, an der ein großer Teil der Stichprobe rekrutiert wurde.

## **2.3.2. Messinstrumente**

### **2.3.2.1. Aufmerksamkeitsleistungen**

Zur Diagnostik von Aufmerksamkeitsleistungen wurde die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Zimmermann & Fimm, 2002) herangezogen. Es handelt sich dabei um eine Sammlung von Testaufgaben, die - aufbauend auf einem multidimensionalen Aufmerksamkeitskonzept - eine umfassende und differenzierte Diagnostik spezifischer Leistungskomponenten ermöglicht. Die TAP ist seit etlichen Jahren sowohl in der psychologischen Forschung als auch klinisch-diagnostischen Praxis in den deutschsprachigen Ländern weit etabliert.

Alle Testaufgaben der TAP werden am Computerbildschirm dargeboten. Einfache Tastendruck-Reaktionen gewährleisteten die Minimierung motorischer Leistungsanteile. Zur Quantifizierung der angezielten Aufmerksamkeitskomponenten kamen folgende fünf Subtests zum Einsatz:

### **1) Alertness:**

Dieser Test zur Aufmerksamkeitsaktivierung beinhaltet die Bestimmung von Reaktionszeiten auf einen einfachen visuellen Reiz. Hierzu wird ein Kreuz in der Bildschirmmitte dargeboten, bei dessen Erscheinen so schnell wie möglich die Reaktions-taste zu drücken ist. In der Hälfte der Versuchsdurchgänge werden Einfachre-aktionszeiten gemessen, in der anderen Hälfte geht dem Kreuz ein akustischer Warnreiz voran. Die Untersuchung erfolgt in vier Blöcken mit je 20 Durchgängen. Dabei werden die Reize im ersten und vierten Block ohne Warnton dargeboten. Die beiden mittleren Blöcke enthalten die „getriggerten“ Reaktionen.

Zur Bestimmung der Testleistungen stehen 40 Reaktionszeiten aus den Durchgängen mit und 40 Reaktionszeiten aus den Durchgängen ohne Warnton zur Ver-fügung. In die statistische Auswertung gingen die Mediane der Reaktionszeiten aus beiden Versuchsbedingungen getrennt ein.

Der von den Testautoren zusätzlich vorgeschlagene „Kennwert der phasischen Alertness“, definiert als die Differenz zwischen den Reaktionszeiten ohne und mit Warnton, wurde aufgrund seiner geringen Zuverlässigkeit nicht herangezogen. Bei der Prüfung der Retest-Reliabilität dieses Scores ergab sich keine bedeutsame Korrelation zwischen den Resultaten zu beiden Messzeitpunkten ( $r = -.07$ , n.s., mittleres Wiederholungsintervall 25 Tage). Weitere Daten zur Reliabilität dieses Kennwerts liegen nicht vor.

### **2) Go/Nogo-Test<sup>6</sup>:**

Das Go-Nogo-Paradigma der TAP dient der Leistungsprüfung in der Komponente der selektiven Aufmerksamkeit. Das präsentierte Stimulusmaterial besteht aus fünf Quadraten mit unterschiedlichen Füllmustern, von denen zwei als kritisch definiert sind (Zielreize). Die Quadrate werden den Testpersonen sequenziell in pseudo-randomisierter Form dargeboten, wobei nur die Zielreize durch Tastendruck zu be-antworten sind. Auch hier werden die Probanden angehalten, so rasch wie möglich zu reagieren.

---

<sup>6</sup> Durchführungsvariante: Bedingung 2 (5 Reize, 2 kritisch)



Die Aufgabe umfasst insgesamt 60 Durchgänge, in denen 24 Zielreize enthalten sind. Als Leistungskennwert wurde zum einen die Anzahl der korrekten Reaktionen herangezogen. Zum anderen wird durch das Testsystem für jede Reaktion die Latenz zwischen Stimuluspräsentation und Tastendruck (Verarbeitungszeit) gemessen. Der Median aus den Verarbeitungszeiten ging in die Auswertung ein. Mit der Zahl korrekter Reaktionen einerseits und den Verarbeitungszeiten andererseits standen damit ein qualitativer und ein quantitativer Leistungsparameter zu Verfügung (Leistungsgüte und Leistungsgeschwindigkeit).

### **3) Geteilte Aufmerksamkeit:**

In dieser „Dual-task-Aufgabe“ sind simultan ein visueller und ein auditiver Reizkanal zu überwachen. Bei der visuellen Aufgabenkomponente wird eine quadratische Matrix dargeboten, auf der kleine Kreuze an 16 verschiedenen Stellen für kurze Zeit erscheinen. Aufgabe der Testperson ist es, so schnell wie möglich zu reagieren, wenn vier der Kreuze ein Quadrat bilden. Die akustische Teilaufgabe beinhaltet eine Sequenz aus Tönen von zwei unterschiedlichen Frequenzen. Im Regelfall werden der hohe und der tiefe Ton alternierend dargeboten. Bei einer Abweichung von dieser Regel, also wenn derselbe Ton zweimal hintereinander zu hören ist, soll die Reaktionstaste so schnell wie möglich gedrückt werden.

Die Aufgabe umfasst 100 optische Reizkonfigurationen und 200 Töne. Insgesamt sind 33 Zielreize enthalten. Als qualitativer Leistungsparameter wurde die Gesamtsumme der korrekten Reaktionen aus beiden Teilaufgaben herangezogen. Das Maß der Leistungsgeschwindigkeit bildete der Median aller Verarbeitungszeiten.

### **4) Arbeitsgedächtnis<sup>7</sup>:**

In dieser Aufgabe, die v.a. an den verbalen Kurzzeitspeicher sowie die exekutive Instanz des Arbeitsgedächtnisses gerichtet ist, werden sukzessive einstellige Zahlen dargeboten. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, die Reaktionstaste möglichst rasch zu drücken, wenn eine gezeigte Zahl gleich der vorletzten Zahl ist.

Unter den insgesamt 100 dargebotenen Zahlen befinden sich 15 Zielreize. Als Maße der Leistungsgüte und Leistungsgeschwindigkeit wurden wieder die Anzahl

---

<sup>7</sup> Durchführungsvariante: Schwierigkeitsstufe 3

richtiger Antworten und der Median aus den Verarbeitungszeiten zur Auswertung herangezogen.

### **5) Vigilanztest<sup>8</sup>:**

Bei diesem relativ monotonen Test, der zur Quantifizierung der Daueraufmerksamkeit konzipiert ist, beobachtet die Testperson über 30 min hinweg einen vertikalen Balken, der sich mit wechselnder Amplitude am Bildschirm auf und ab bewegt. Dabei ist ein deutlich größeren Ausschlag nach oben zu entdecken und möglichst schnell durch Tastendruck zu beantworten.

Die Frequenz der Zielreize ist mit 36 vergrößerten Ausschlägen in der gesamten Durchführungszeit relativ gering. Als qualitative und quantitative Leistungsindikatoren wurden wieder die Anzahl richtiger Reaktionen sowie der Median aus den Verarbeitungszeiten verwendet.

Die Durchführungszeiten der einzelnen Subtests liegen mit Ausnahme der Vigilanzaufgabe zwischen fünf und zehn Minuten. Im Rahmen der Validierung der TAP wurden Split-half- sowie Retest-Reliabilitätskoeffizienten ermittelt (vgl. Zimmermann & Fimm, 2002). Die (odd-even) Split-half-Reliabilitäten sind insbesondere für die beiden verwendeten Alertness-Kennwerte sowie für die Verarbeitungszeiten aus allen anderen eingesetzten Subtests sehr hoch (alle Koeffizienten > .98). Die Testhalbierungs-Reliabilitäten der Indikatoren der Leistungsgüte liegen im Bereich um .7 bis .9. Etwas niedriger sind die Retest-Reliabilitäten der herangezogenen Kennwerte. Auch sie können jedoch als zufrieden stellend eingestuft werden.

Der Nachweis der Validität der TAP fußt v.a. auf Faktoren- und Clusteranalysen, die in verschiedenen Stichproben hirnerkrankter Patienten durchgeführt wurden (vgl. Zimmermann & Fimm, 2002). Die Untersuchung der Beziehung zwischen den einzelnen TAP-Kennwerten und der Lokalisation der zerebralen Schädigungen führte dagegen nur zu teilweise befriedigenden Ergebnissen.

---

<sup>8</sup> Durchführungsvariante: vertikal bewegter Balken, niedrige Zielreizfrequenz

### 2.3.2.2. Feinmotorische Leistungen

Die Überprüfung feinmotorischer Leistungen geschah mit Hilfe der Motorischen Leistungsserie (MLS, vgl. Schoppe, 1974; Sturm & Büssing, 1985; Neuwirth, 2002). Auch sie ist in der neuropsychologischen Forschung und klinischen Routinediagnostik weit etabliert.

Im Sinne des gemessenen Konstrukts umfassen die wesentlichen Aspekte der Feinmotorik - im Gegensatz zu grobmotorischen Bewegungen - einen kleinräumigen Bewegungsablauf mit vergleichsweise geringem Kraftaufwand aber hohen Anforderungen an Präzision und Schnelligkeit (Neuwirth, 2002).

Der Konstruktion der Testbatterie liegen v.a. die faktorenanalytischen Untersuchungen zu feinmotorischen Prozessen von E.A. Fleishman zugrunde (vgl. Fleishman & Ellison, 1962; Fleishman, 1967; Fleishman, 1972). Fleishman (1972) gibt als Zusammenfassung seiner Arbeiten elf Leistungskomponenten an, die systematisch den Gesamtbereich der Präzision und Geschwindigkeit von Arm-, Hand- und Fingerbewegungen abdecken. Die Faktoren sind folgendermaßen bezeichnet (Übersetzung nach Neuwirth, 2002): Handgelenk-Finger-Geschwindigkeit (wrist-finger-speed), Fingerfertigkeit (finger dexterity), Geschwindigkeit der Armbewegung (rate of arm movement), Zielgenauigkeit (aiming), Haltungskonstanz von Armen und Händen (arm-hand-steadiness), Reaktionszeit (reaction time), Koordination mehrerer Körperglieder (coordination of extremities), Handgeschicklichkeit (manual dexterity), Kontrolle der Geschwindigkeit (psychomotor speed), Bewegungsorientierung (discrimination reaction) und Präzision der Bewegungskontrolle (control precision). In Anlehnung an diese Feinmotorik-Faktoren entwickelte Schoppe (1974) die sechs Testaufgaben, die in der MLS zusammengefasst wurden.

Das Testgerät besteht aus einer metallenen Arbeitsplatte, die mit verschiedenen Bohrungen, Fräsungen und Kontaktflächen versehen ist. An beiden Seiten der Platte ist jeweils ein elektronischer Griffel angeschlossen. Die Probanden der hier präsentierten Studie führten die Aufgaben nur mit der rechten Hand aus, sodass

nur ein Griffel benötigt wurde. Das Vorgehen erfolgte im Sinne einer MLS-Kurzform (Testform S3), die folgende fünf Subtests umfasst:

### **1) Steadiness:**

Dieser Subtest wurde zur Quantifizierung der Fähigkeit entwickelt, Arm- und Handstellungen präzise einzunehmen und über längere Zeit möglichst unverändert beizubehalten (Fleishman-Faktor "arm-hand-steadiness"). Die Aufgabe der Testperson besteht darin, den Griffel über 32 s senkrecht in ein Loch mit 5.8 mm Durchmesser zu halten, ohne dabei die Seitenflächen oder die Basisplatte zu berühren. Als Leistungsparameter werden die Anzahl und Dauer der Berührungen mit dem Rand oder der Bodenplatte automatisch aufgezeichnet (Fehlerzahl und Fehlerdauer).

### **2) Linien-Nachfahren:**

Mit dieser Aufgabe wird die Präzision von kleinräumigen Arm- und Handbewegungen erfasst. Hierbei ist eine ausgefräste Linie ohne Berührung der Seitenwände oder der Bodenplatte mit dem Griffel zu durchfahren (Faktor "control precision"). Die Testleistung wird über die Anzahl und Dauer der Berührungen sowie über die Gesamtzeit zur Bewältigung der Aufgabe operationalisiert (Fehlerzahl, Fehlerdauer und Gesamtdauer).

### **3) Aiming:**

Durch diesen Test werden Präzision und Geschwindigkeit bei der Ausführung kleinräumiger Zielbewegungen geprüft (Faktor "aiming"), wofür v.a. ein koordiniertes Zusammenspiel visueller und motorischer Prozesse erforderlich ist (Augen-Hand-Koordination). Auf der Arbeitsplatte sind hierfür 20 Messingkreise mit 5 mm Durchmesser im Abstand von je 4 mm in einer Linie angeordnet. Die Testperson ist angehalten, mit dem Griffel möglichst rasch auf jeden der Kreise in der Reihe zu tippen, ohne die Arbeitsplatte zu berühren. Individuelle Leistungen werden über die Anzahl der korrekten Treffer, die Anzahl der Berührungen außerhalb der Kreise sowie die Durchführungszeit quantifiziert (Trefferzahl, Fehlerzahl und Gesamtdauer).

#### **4) Tapping:**

Dieser Subtest zielt auf den Fleishman-Faktor "wrist-finger-speed" ab. Im Gegensatz zum "aiming" beschreibt diese Leistungskomponente möglichst rasche und eher ungezielte Bewegungen, bei denen der Augen-Hand-Koordination nur eine geringe Bedeutung zukommt. Eine quadratische Platte der Seitenlänge 40 mm soll hierzu innerhalb von 32 s so häufig wie möglich mit dem Griffel berührt werden. Die Anzahl der Berührungen wird registriert (Trefferzahl).

#### **5) Umstecken:**

Hier soll die Geschicklichkeit von Hand- bzw. Fingerbewegungen überprüft werden, und damit die Fähigkeit, kleine Gegenstände schnell und genau mit den Fingern zu manipulieren (Faktoren "manual dexterity" und "finger dexterity"). 25 Stifte der Länge 40 mm sind von einem 30 cm von der Arbeitsplatte entfernten Holzblock möglichst schnell in Bohrungen am Rand der Arbeitsplatte umzustecken. Die hierzu benötigte Zeit wird aufgezeichnet (Gesamtdauer).

Die Durchführungsdauer liegt für jeden der Einzeltests unter 60 s. Im Hinblick auf die Zuverlässigkeit der MLS liegen Retest-Reliabilitäten zu den Kennwerten der Subtests Linien-Nachfahren, Aiming, und Tapping vor (Durchführung mit der rechten Hand). Bei einem Retest-Intervall von einem Tag ergaben sich fast durchwegs Koeffizienten über .70. Die einzige Ausnahme bildete der Kennwert zur Gesamtdauer in der Aufgabe „Linien-Nachfahren“ mit .52. Zum Tapping-Test fand Hamster (1980) zudem in verschiedenen Patientengruppen Split-half-Reliabilitäten über .90.

Für die Validität des Verfahrens spricht u.a. der Vergleich zwischen Schädel-Hirn-Trauma-Patienten mit und ohne zentralmotorischen Befund, der signifikante Unterschiede in den MLS-Leistungen zutage brachte (Hamster, 1980). Die Differenzierungsfähigkeit konnte zudem durch hochsignifikante Leistungsunterschiede zwischen Menschen mit zentralmotorischen Störungen und einer nach maßgeblichen Variablen parallelisierten gesunden Kontrollgruppe demonstriert werden. Die Subskalenstruktur der MLS ließ sich durch faktorenanalytische Untersuchungen bestätigen (vgl. Neuwirth, 2002).

### **2.3.2.3. Subjektive Befindlichkeit**

Zur Erfassung der subjektiven Befindlichkeit wurde die Befindlichkeits-Skala (v. Zerssen, 1976b) herangezogen. Dieses im deutschsprachigen Raum sehr häufig eingesetzte Selbstbeurteilungsverfahren dient der Quantifizierung des aktuellen subjektiven Wohlbefindens und möglicher Beeinträchtigungen in eindimensionaler Form.

Der Fragebogen umfasst 28 gegensätzliche Eigenschaftswortpaare. Diese betreffen v.a. die Stimmung (z.B. ernst vs. heiter), den Antrieb (z.B. frisch vs. matt), das Selbstwerterleben (z.B. minderwertig vs. vollwertig) sowie das Vitalgefühl (z.B. lebendig vs. leblos). Die Testperson hat im „Forced-Choice-Verfahren“ bei jedem der Paare das Adjektiv auszuwählen, das den gegenwärtigen Zustand besser beschreibt. Bei Unentschiedenheit kann auch eine neutrale Kategorie angekreuzt werden. Aus diesen Angaben wird ein globaler Kennwert der Befindlichkeit errechnet.

Die Zuverlässigkeit der Bf-S ist mit Kennwerten der inneren Konsistenz und Paralleltest-Reliabilität zwischen .86 und .97 sehr positiv zu bewerten. Die Validität des Verfahrens ließ sich durch Korrelationen mit ähnlichen Skalen sowie durch seine Differenzierungsfähigkeit bezüglich affektiven Störungen absichern. Für die Konstruktvalidität sowie die Eindimensionalität der Skala sprechen zudem faktorenanalytische Befunde (vgl. v. Zerssen, 1976b).

### **2.3.2.4. Kontinuierliche Blutdruckmessung**

Die kontinuierliche Blutdruckregistrierung erfolgte nach der Methode von Penaz (Penaz et al., 1976) mit Hilfe des Gerätes Finapres 2300 (Ohmeda, USA). Die Messung geschieht bei dieser Technik mit einer Luftdruckmanschette an einem Finger, wobei der arterielle Blutfluss über die Reflexion von Infrarotlicht gemessen wird (Photo-Plethysmographie). Der Druck in der Manschette wird über einen Servomechanismus entsprechend dem Status der Durchblutung automatisch variiert.

Bei einem photo-plethysmographisch registrierten Anstieg des Blutflusses infolge von Blutdruckerhöhung wird der Druck auf die Manschette gesteigert, bei einer Abnahme dagegen vermindert. Der von der Manschette ausgeübte Druck ist dabei mit dem arteriellen Fingerdruck identisch, womit sich der Blutdruckverlauf kontinuierlich verfolgen lässt (vgl. Molhoek et al., 1983; Pickering & Blank, 1989; Birbaumer & Schmidt, 2003).

Die Ergebnisse der Fingerblutdruck-Messung sind stark von der Lage des Fingers in Relation zum Herzen abhängig. Dabei kann eine leichte Veränderung der Höhendifferenz bereits zu erheblichen Abweichungen in den Resultaten führen, so dass absolute Blutdruckwerte wenig aussagekräftig sind. Bei einer konstanten Position der Hand können jedoch Veränderungen des Blutdrucks mit hoher Reliabilität erfasst werden (vgl. Birbaumer & Schmidt, 2003).

In der hier präsentierten Studie erfolgte die Blutdruckmessung am Zeigefinger der linken Hand. Um die Fingerposition konstant zu halten, wurde die Messmanschette am Tisch fixiert. Das in der Studie eingesetzte Gerät liefert für jeden Herzschlag einen numerischen systolischen und diastolischen Blutdruckwert.

### **2.3.3. Durchführung der Experimentalsitzung**

Die Experimentalsitzung begann mit dem Unterzeichnen einer Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie (informed consent) und der Bearbeitung der Bf-S. Die danach durchgeführte Messung des Ruheblutdrucks geschah analog zur Prozedur in der Screening-Sitzung. Zur endgültigen Entscheidung über die Zuordnung einer Versuchsperson zu einer der Stichproben wurde der mittlere systolische Wert der drei in Fünf-Minuten-Abständen durchgeführten Messungen herangezogen.

Die fünf Testaufgaben der TAP wurden in folgender (festgelegter) Reihenfolge vorgegeben: Alertness, selektive Aufmerksamkeit, geteilte Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Vigilanz. Jeder der fünf Testphasen ging eine dreiminütige

Ruheperiode voraus. Hierbei wurden die Testpersonen angehalten, sich in selbstgewählter Form zu entspannen. Mit diesen Pausen sollte eine konzentrierte Überforderung verhindert werden. Zudem wurden die Ruheperioden als Baseline herangezogen, um aufgaben-induzierte Blutdruckveränderungen evaluieren zu können.

Im Anschluss an die TAP und eine weitere Ruhephase von drei Minuten erfolgte die motorische Untersuchung anhand der sechs Subtests der MLS. Aufgrund der kurzen Dauer der Einzelaufgaben wurde auf weitere Zwischenpausen verzichtet.

Die Durchführung des Experiments geschah in beiden Gruppen zu gleichen Teilen vormittags und nachmittags. Als Aufwandsentschädigung für die Studienteilnahme erhielt jede Versuchsperson 30.- €.

#### **2.3.4. Statistische Auswertung**

Als Hauptinstrument zum inferenzstatistischen Vergleich zwischen Hypotonie- und Kontrollgruppe kam eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) zum Einsatz. Die Leistungsparameter der TAP und MLS sowie Kennwerte der Blutdruckreaktivität gingen als abhängige Variablen in das Modell ein. Um den Einfluss des subjektiven Wohlbefindens auf die Aufmerksamkeitsleistungen zu kontrollieren, wurden die Skalenwerte der Bf-S als Kovariate in die MANOVA aufgenommen.

Vor der Durchführung der MANOVA fand eine Überprüfung aller abhängigen Variablen auf mögliche Abweichungen von der Normalverteilungsannahme statt (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests). Für Variablen, bei denen die Normalverteilungsannahme verworfen werden musste, war der Gruppenvergleich auf non-parametrischer Basis, mit Hilfe von Mann-Whitney U-Tests, vorgesehen.

Als Maß für lineare Zusammenhänge zwischen dem SBD und DBD einerseits und kognitiven und motorischen Testleistungen andererseits wurden Pearson-Korrelati-



onskoeffizienten über die Gesamtstichprobe berechnet. Die Kontrolle der subjektiven Befindlichkeit fand hier durch Auspartialisieren der Bf-S-Kennwerte statt.

Die Verarbeitung der kontinuierlich aufgezeichneten Blutdruck-Daten geschah folgendermaßen: Zunächst wurden die systolischen und diastolischen Werte über jede der einzelnen Test- und Ruhephasen gemittelt. Zur Feststellung aufgaben-induzierter Blutdruckveränderungen wurde für jeden Test die Differenz zwischen dem Blutdruck während der Aufgabendurchführung und der jeweils vorangegangenen Ruhephase berechnet und mittels T-Tests für abhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft.

Die Bewertung der individuellen Blutdruck-Reagibilität auf kognitive Beanspruchung erfolgte anhand von Reaktivitätsindikatoren, die für jede der Versuchspersonen berechnet wurden. Hierzu wurden die jeweiligen aufgaben-induzierten Blutdruckveränderungen über die fünf kognitiven Testbedingungen gemittelt. Dies geschah, getrennt für den SBP und DBD, nach folgenden Formeln:

$$D_{SBD} = \left[ \sum_i^5 (SBD_{test_i} - SBD_{rest_i}) \right] / 5$$
$$D_{DBD} = \left[ \sum_i^5 (DBD_{test_i} - DBD_{rest_i}) \right] / 5$$

Hierbei bezeichnen  $D_{SBD}$  und  $D_{DBD}$  die Reaktivitäts-Kennwerte für den systolischen und diastolischen Blutdruck. Die einzelnen Testbedingungen sind mit  $test_i$ , die jeweils vorangehende Ruhephase mit  $rest_i$  benannt.

Um eine mögliche Abhängigkeit der Blutdruck-Reaktivität von der Ausgangslage zu kontrollieren, erfolgte zudem die Berechnung relativer (prozentualer) Veränderungen des Blutdrucks während der Aufgabendurchführung. Analog zu  $D_{SBP}$  und  $D_{DBP}$  wurden auch die prozentualen Veränderungen ( $\%D_{SBP}$  und  $\%D_{DBP}$ ) über die fünf Testphasen gemittelt.

Sowohl die Kennwerte der absoluten als auch der relativen Blutdruckreaktivität ( $D_{SBP}$ ,  $D_{DBP}$ ,  $\%D_{SBP}$  und  $\%D_{DBP}$ ) gingen als abhängige Variablen in die MANOVA ein. Um mögliche lineare Beziehungen zwischen Blutdruck-Reaktivität und kogniti-

ver Leistungsfähigkeit zu ermitteln, wurden zudem Pearson-Korrelationen zwischen den Reaktivitäts-Kennwerten und den TAP-Parametern berechnet.

Die Datenauswertung geschah mit Hilfe des Programmpakets SPSS.

## **2.4. Ergebnisse**

### **2.4.1. Prüfung der Normalverteilungsannahme**

Die Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests erbrachten bei den vier TAP-Parametern zur Leistungsgüte, d.h. der Anzahl richtiger Reaktionen, ein signifikantes Ergebnis (Go/Nogo-Test:  $Z = 3.68$ ,  $p < .001$ <sup>9</sup>; Geteilte Aufmerksamkeit:  $Z = 1.91$ ,  $p = .001$ ; Arbeitsgedächtnis:  $Z = 1.93$ ,  $p = .001$ ; Vigilanz-Test:  $Z = 1.82$ ,  $p = .003$ ). Bei diesen Variablen musste die Normalverteilungsannahme also verworfen werden.

Daneben traten bei folgenden Kennwerten der MLS-Aufgaben signifikante Abweichungen von der Normalverteilung zutage: Steadiness: Fehlerzahl ( $Z = 2.61$ ,  $p < .001$ ), Steadiness: Fehlerdauer ( $Z = 2.83$ ,  $p < .001$ ), Linien-Nachfahren: Fehlerdauer ( $Z = 1.54$ ,  $p = .018$ ), Aiming: Trefferzahl ( $Z = 4.13$ ,  $p < .001$ ) und Aiming: Fehlerzahl ( $Z = 2.52$ ,  $p < .001$ ).

Bei den genannten Parametern erfolgte der Gruppenvergleich mittels Mann-Whitney U-Tests. Für die übrigen abhängigen Variablen erbrachten die Anpassungstests keine signifikanten Ergebnisse, sodass diese in das MANOVA-Modell aufgenommen werden konnten.

### **2.4.2. Subjektive Befindlichkeit**

In der Hypotonie-Gruppe zeigte sich mit 18.23 (SD = 11.05) ein deutlich höherer mittlerer Bf-S-Wert als in der Kontrollgruppe ( $m = 10.03$ , SD = 5.26), der eine schlechtere Befindlichkeit unter den Proband/innen mit niedrigem Blutdruck dokumentiert. Der Gruppenunterschied erreichte im T-Test für unabhängige Stichproben statistische Signifikanz ( $T = 4.24$ ,  $p < .001$ ).

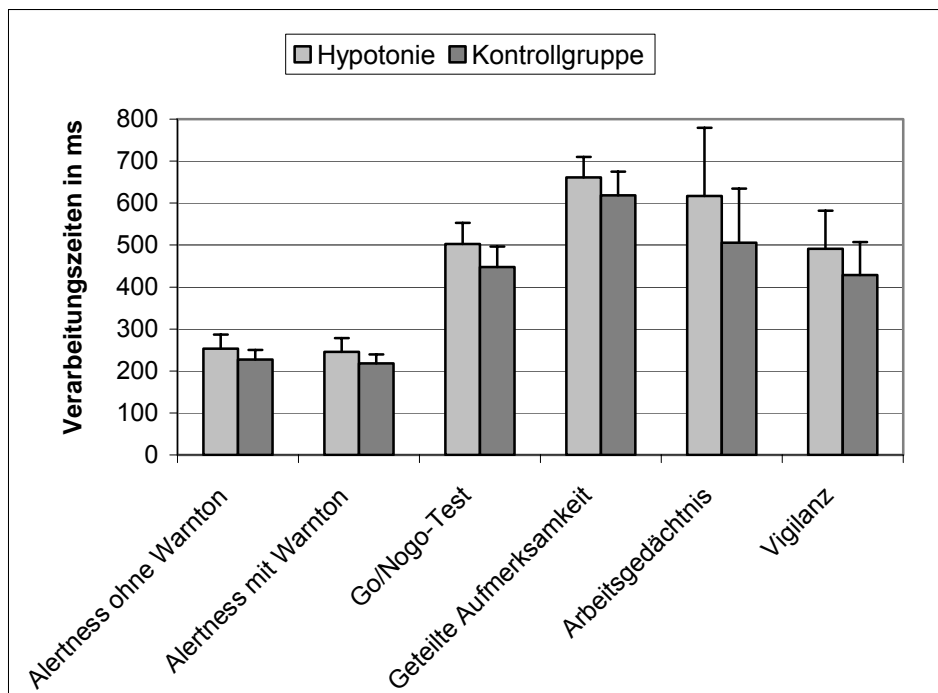
---

<sup>9</sup> Die Z- und p-Werte beziehen sich auf die zweiseitige asymptotische Signifikanzprüfung.

### 2.4.3. Aufmerksamkeitsleistungen

Tabelle 8 zeigt für beide Versuchsgruppen die Mittelwerte der Verarbeitungszeiten sowie der Anzahl korrekter Reaktionen in den Subtests der TAP (Standardabweichungen in Klammern). Zusätzlich sind für die Verarbeitungszeiten, die in die MANOVA aufgenommen wurden, die F- und p-Werte des Gruppenvergleichs ( $df = 1$ ) angegeben. Bei den Anzahlen richtiger Antworten, für die Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt wurden, finden sich an dieser Stelle die Z- und p-Werte aus der einseitigen asymptotischen Prüfung.

Aus der Tabelle gehen zunächst signifikant längere Verarbeitungszeiten in der Hypotonie-Gruppe hervor, die sich bei jedem der Aufmerksamkeitstests zeigten (s. auch Abbildung 5). Die Anzahl der korrekten Reaktionen war bei den Personen mit niedrigem Blutdruck nur in der Arbeitsgedächtnisaufgabe signifikant niedriger. Während sich eine tendenziell geringerer Leistungsgüte in der der Hypotonie-Gruppe auch im Vigilanztest ergab ( $p = .077$ ), fanden sich keine nennenswerten Gruppenunterschiede im Go-Nogo-Paradigma sowie im Test zur geteilten Aufmerksamkeit.



**Abbildung 5.** Mittelwerte der Verarbeitungszeiten in den TAP-Aufgaben (Fehlerbalken entsprechen den Standardabweichungen).

TAP-Aufgaben	Verarbeitungszeiten (in ms)				Korrekte Reaktionen			
	Hypotonie	Kontrollgruppe	F	p	Hypotonie	Kontrollgruppe	Z	p
<b>Alertness ohne Warnton</b>	253.20 (33.49)	227.64 (22.64)	16.08	< .001				
<b>Alertness mit Warnton</b>	245.69 (32.80)	217.94 (21.84)	19.44	< .001				
<b>Go/Nogo-Test</b>	502.31 (50.67)	447.35 (48.96)	21.50	< .001	23.60 (0.50)	23.68 (0.53)	- 0.84	.20
<b>Geteilte Aufmerksamkeit</b>	661.58 (48.45)	618.24 (56.91)	7.73	.007	30.63 (1.37)	30.43 (1.58)	- 0.30	.38
<b>Arbeitsgedächtnis</b>	616.83 (162.82)	505.48 (129.06)	7.06	.01	12.63 (2.13)	13.55 (1.34)	- 1.97	.025
<b>Vigilanz-Test</b>	490.84 (91.26)	428.84 (78.44)	6.92	.01	32.18 (2.97)	33.13 (2.36)	- 1.43	.077

**Tabelle 8.** Mittelwerte der TAP-Parameter (SD in Klammern), F- und p-Werte der MANOVA, Z- und p-Werte der U-Tests (einseitige asymptotische Prüfung).

Ein signifikanter Einfluss des subjektiven Wohlbefindens auf die Aufmerksamkeitsleistungen trat in der MANOVA nicht zutage (alle  $p > .05$  bei der Effekt-Prüfung zur Kovariate). Die Partialkorrelationen zwischen den Blutdruckwerten und den TAP-Variablen (Bf-S-Score konstant gehalten) sind in Tabelle 9 wiedergegeben.

TAP-Aufgaben	Verarbeitungszeiten		Korrekte Reaktionen	
	SBP	DBP	SBP	DBP
<b>Alertness ohne Warnton</b>	-.38 **	-.37 **		
<b>Alertness mit Warnton</b>	-.43 **	-.40 **		
<b>Go/Nogo-Test</b>	-.47 **	-.41 **	.08	.06
<b>Geteilte Aufmerksamkeit</b>	-.35 **	-.32 **	-.02	-.10
<b>Arbeitsgedächtnis</b>	-.30 **	-.26*	.15	.10
<b>Vigilanz-Test</b>	-.27 **	-.31 **	.12	.16

**Tabelle 9.** Partialkorrelationen zwischen SBP, DBP und den TAP-Kennwerten mit Bf-S-Scores konstant gehalten (\* bei  $p < .05$ ; \*\* bei  $p < .01$  bei einseitiger Prüfung).

Die Verarbeitungszeiten in allen Testaufgaben weisen substantielle und signifikante negative Korrelationen zum SBD und DBD auf. Demgegenüber fielen die Blutdruck-Korrelationen der Anzahl korrekter Reaktionen durchgängig schwach aus und verfehlten die Signifikanzgrenze.

#### 2.4.4. Feinmotorische Leistungen

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der MLS-Kennwerte sind für beide Versuchsgruppen in Tabelle 10 dargestellt. Hier finden sich zudem die aus der MANOVA resultierenden F- und p-Werte ( $df = 1$ ) sowie - für die Variablen, bei denen non-parametrisch getestet wurde - die Z- und p-Werte der U-Tests (einseitige asymptotische Prüfung).

MLS-Parameter	Hypotonie	Kontrollgruppe	F / Z	p
Steadiness: Fehlerzahl	0.93 (1.83)	1.73 (2.65)	Z = - 1.57	.058
Steadiness: Fehlerdauer (in s)	0.08 (0.21)	0.12 (0.22)	Z = - 1.52	.065
Linien-Nachfahren: Fehlerzahl	12.90 (6.99)	16.45 (10.73)	F = 1.94	.17
Linien-Nachfahren: Fehlerdauer (in s)	1.26 (1.07)	1.58 (1.42)	Z = - 0.90	.19
Linien-Nachfahren: Gesamtdauer (in s)	65.59 (28.63)	57.82 (29.31)	F = 0.48	.49
Aiming: Trefferzahl	19.58 (1.17)	19.90 (0.55)	Z = - 1.63	.051
Aiming: Fehlerzahl	1.93 (3.29)	0.98 (1.23)	Z = - 0.89	.19
Aiming: Gesamtdauer (in s)	7.37 (1.82)	7.02 (0.84)	F = 3.85	.053
Tapping: Trefferzahl	192.38 (17.86)	198.43 (17.91)	F = 2.45	.12
Umstecken: Gesamtdauer (in s)	42.57 (4.82)	39.91 (3.33)	F = 3.93	.051

**Tabelle 10.** Mittelwerte der MLS-Parameter (SD in Klammern), F- und p-Werte der MANOVA, Z- und p-Werte der U-Tests (einseitige asymptotische Prüfung).

Wie aus der Tabelle hervorgeht, fielen die Gruppenunterschiede in den MLS-Parametern relativ gering und unsystematisch aus. Signifikante Effekte der Gruppenzugehörigkeit fanden sich nicht (alle  $p > .05$ ). Bei den Variablen Fehlerzahl und Fehlerdauer aus den Aufgaben Steadiness sowie Linien-Nachfahren zeigten sich tendenziell bessere Leistungen unter den Proband/innen mit essentieller Hypotonie. In den übrigen MLS-Parametern schnitt dagegen die Kontrollgruppe tendenziell besser ab.

Auch auf die MLS-Parameter erbrachte die MANOVA keinen signifikanten Effekt des subjektiven Wohlbefindens (alle  $p > .05$  bei der Effekt-Prüfung zur Kovariate). Die Partialkorrelationen zwischen den Blutdruckwerten und den MLS-Parametern (Bf-S-Scores konstant gehalten) sind in Tabelle 11 wiedergegeben.

MLS-Parameter	SBD	DBD
Steadiness: Fehlerzahl	.17	.15
Steadiness: Fehlerdauer (in s)	.09	.07
Linien-Nachfahren: Fehlerzahl	.14	.14
Linien-Nachfahren: Fehlerdauer (in s)	.05	.06
Linien-Nachfahren: Gesamtdauer (in s)	-.15	-.17
Aiming: Trefferzahl	.04	-.07
Aiming: Fehlerzahl	-.04	.06
Aiming: Gesamtdauer (in s)	-.20 *	-.20 *
Tapping: Trefferzahl	.18 *	.23 *
Umstecken: Gesamtdauer (in s)	-.24 *	-.21 *

**Tabelle 11.** Partialkorrelationen zwischen SBP, DBP und den MLS-Kennwerten mit Bf-S-Scores konstant gehalten (\* bei  $p < .05$  bei einseitiger Prüfung).

Für die Gesamtdauer der Aiming-Aufgabe, die Trefferzahl im Tapping-Test sowie die Gesamtdauer der Aufgabe Umstecken zeigten sich signifikante Beziehungen zum systolischen und diastolischen Blutdruck ( $p < .05$ ). Die Richtung der Zusammenhänge weist in jeder der Variablen auf bessere Leistungen von Personen mit höheren Blutdruckwerten hin. Die übrigen Korrelationskoeffizienten sind statistisch nicht bedeutsam.

#### 2.4.5. Blutdruckeffekte auf die Aufmerksamkeitsmaße unter Kontrolle der motorischen Parameter

Trotz der fehlenden Gruppenunterschiede in den MLS-Parametern rücken die signifikanten Korrelationen des Blutdrucks mit drei der zwölf Kennwerte einen Blutdruckeffekt auf die feinmotorische Leistungsfähigkeit in den Bereich des Mögli-



chen. Eines der Studienziele bestand darin, abzuklären, ob bzw. inwieweit die schlechteren Leistungen von Personen mit essentieller Hypotonie in kognitiven Tests auf motorische Defizite rückführbar sind. Aus diesem Grund fand post hoc eine Berechnung von Partialkorrelationen zwischen Blutdruck-Kennwerten und TAP-Parametern statt, bei der die drei fraglichen motorischen Variablen (Aiming: Gesamtdauer, Tapping: Trefferzahl, Umstecken: Gesamtdauer) auspartialisiert wurden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 zu sehen.

TAP-Aufgaben	Verarbeitungszeiten		Korrekte Reaktionen	
	SBP	DBP	SBP	DBP
<b>Alertness ohne Warnton</b>	-.31 **	-.29		
<b>Alertness mit Warnton</b>	-.38 *	-.34 *		
<b>Go/Nogo-Test</b>	-.45**	-.39 **	.05	.03
<b>Geteilte Aufmerksamkeit</b>	-.27 **	-.24 *	-.11	-.19
<b>Arbeitsgedächtnis</b>	-.25 **	-.22 *	.17	.15
<b>Vigilanz-Test</b>	-.25 *	-.30 **	.12	.18

**Tabelle 12.** Partialkorrelationen zwischen SBP, DBP und den TAP-Kennwerten mit den MLS-Variablen Aiming: Gesamtdauer, Tapping: Trefferzahl, Umstecken: Gesamtdauer konstant gehalten (\* bei  $p < .05$ ; \*\* bei  $p < .01$  bei einseitiger Prüfung).

Die Korrelationen sind gegenüber denen aus Tabelle 9, bei deren Berechnung die Bf-S-Scores konstant gehalten wurden, nur wenig verändert. Die substanziellen und durchwegs signifikanten Beziehungen der Verarbeitungszeiten mit dem SBD und DBD blieben erhalten.

Darüber hinaus wurde zur Absicherung der Gruppeneffekte auf die Verarbeitungszeiten in den Aufmerksamkeitstests post hoc eine zusätzliche MANOVA berechnet. In den Gruppenvergleich gingen nun die genannten MLS-Parameter (Aiming: Gesamtdauer, Tapping: Trefferzahl, Umstecken: Gesamtdauer) als Kovariaten ein. Die Effekte der Gruppenzugehörigkeit auf die Leistungen erwiesen sich auch hier als signifikant (Alertness ohne Warnton:  $F = 10.15$ ;  $p = .002$ ; Alertness mit Warn-

ton:  $F = 13.43$ ;  $p < .001$ ; Go/Nogo-Test:  $F = 18.36$ ,  $p < .001$ ; Geteilte Aufmerksamkeit:  $F = 7.72$ ,  $p = .007$ ; Arbeitsgedächtnis:  $F = 5.72$ ,  $p = .019$ ; Vigilanz-Test:  $F = 6.03$ ,  $p = .016$ ).

## 2.4.6. Aufgaben-induzierte Blutdruckveränderungen

Abbildung 6 veranschaulicht den Verlauf der kontinuierlich aufgezeichneten systolischen und diastolischen Blutdruckwerte über die Test- und Ruheperioden der Experimentalsitzung. In jeder der zwölf Phasen lag sowohl der SBD als auch der DBD in der Hypotonie-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (alle  $p < .001$  in T-Tests für unabhängige Stichproben).

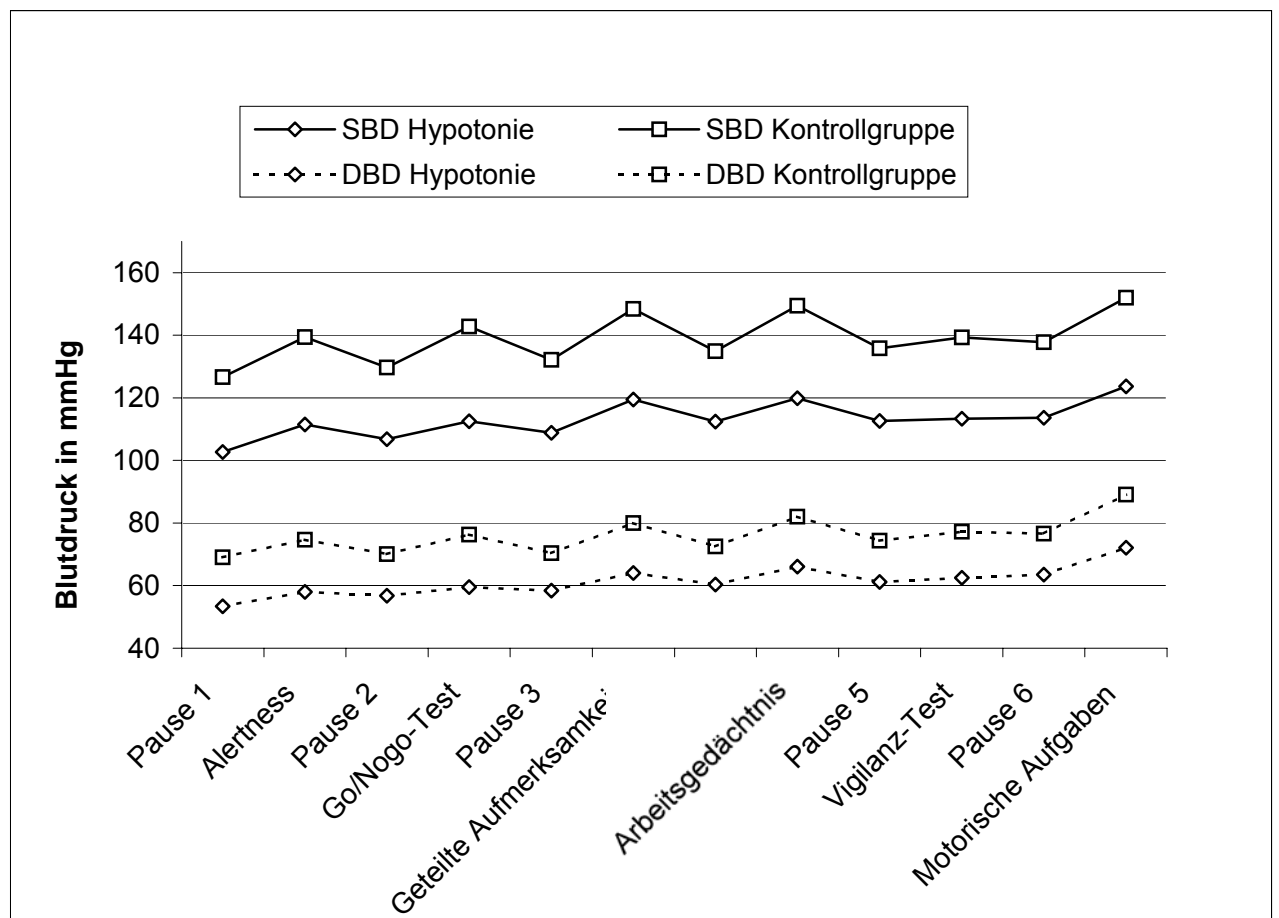


Abbildung 6. Blutdruckveränderungen im Verlauf der Testsitzung.

Wie in der Abbildung erkennbar ist, kam es während der Durchführung fast aller Aufgaben im Vergleich zu den vorangehenden Ruhephasen zu einem deutlichen Blutdruckanstieg. Bei der Alertness-Aufgabe, dem Go/Nogo-Test, dem Test zur geteilten Aufmerksamkeit ebenso wie bei den MLS-Aufgaben erwies sich die Differenz zwischen den Testphasen und jeweils vorangegangenen Baselines als statistisch signifikant. Dies traf für beide Blutdruck-Parameter sowohl in der Hypotonie- als auch der Kontrollgruppe zu (alle  $p < .001$  für SBD und DBD in T-Tests für abhängige Stichproben).

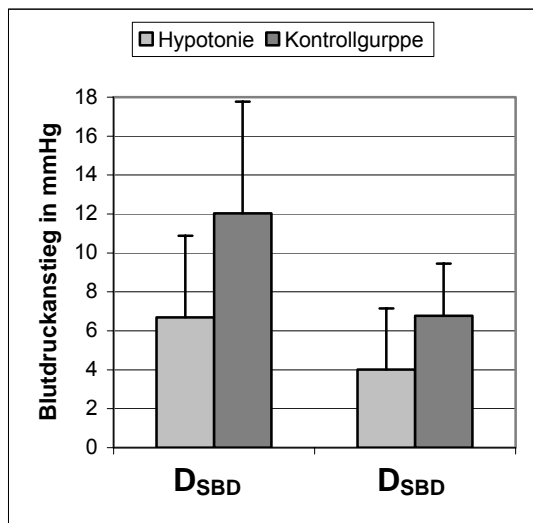
Die einzige Ausnahme bildete der Vigilanz-Test, bei dessen Bearbeitung sich nur ein vergleichsweise schwacher Blutdruckanstieg zeigte. Die Veränderung gegenüber der vorangehenden Ruhephase erwies sich lediglich in der Kontrollgruppe als statistisch bedeutsam ( $p = .037$  für SBD,  $p = .002$  für DBD). In der Hypotonie-Gruppe blieben beide Blutdruckparameter nahezu unverändert ( $p = .34$  für SBD,  $p = .14$  für DBD).

Zur Überprüfung der individuellen Blutdruck-Reaktivität bei kognitiver Belastung wurden die aufgaben-induzierten Blutdruckveränderungen über die fünf kognitiven Testbedingungen gemittelt (Formeln s. Abschnitt 2.3.4.). Die hieraus resultierenden Reaktivitäts-Kennwerte für den systolischen und diastolischen Blutdruck ( $D_{SBD}$ ,  $D_{DBD}$ ) erwiesen sich in der Hypotonie-Gruppe als hochsignifikant geringer als in der Kontrollgruppe ( $D_{SBD}$ :  $F = 17.82$ ,  $p < .001$ ;  $D_{DBD}$ ,  $F = 14.98$ ,  $p < .001$ , s. auch Abbildung 7).

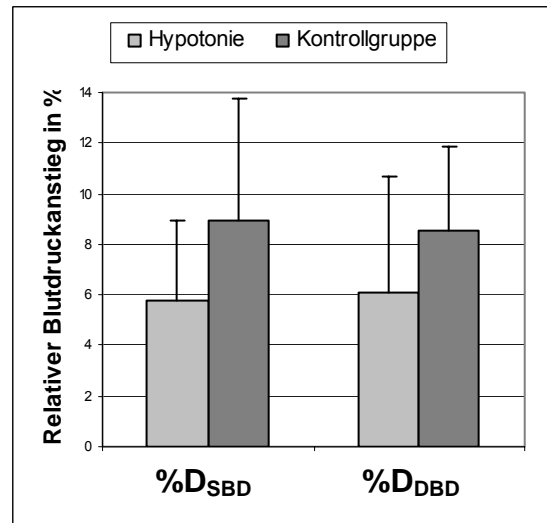
Der mittlere aufgaben-induzierte Anstieg des SBD ( $D_{SBD}$ ), betrug bei den Hypotoniker/innen 6.69 mmHg (SD = 4.20 mmHg), bei den Kontrollpersonen dagegen 12.04 mmHg (SD = 5.73 mmHg). Für  $D_{DBD}$  ergab sich durchschnittlich 4.01 mmHg in der Hypotonie-Stichprobe (SD = 3.14 mmHg) und 6.78 mmHg in der Kontrollgruppe (SD = 2.68 mmHg).

Um den Effekt einer möglichen Ausgangslagenabhängigkeit der aufgaben-induzierten Blutdruckreaktionen zu kontrollieren, wurde die Reaktivität zudem in Form von relativen (prozentualen) Abweichungen von den Baseline-Phasen berechnet.

Auch die prozentualen Veränderungen des SBD und DBD wurden über die fünf kognitiven Testbedingungen gemittelt ( $\%D_{SBD}$  und  $\%D_{DBD}$ ).



**Abbildung 7.** Mittlerer Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks ( $D_{SBD}$  und  $D_{DBSD}$ ) während der Durchführung der Aufmerksamkeitstests (Fehlerbalken entsprechen den Standardabweichungen).



**Abbildung 8.** Mittlerer relativer Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks ( $\%D_{SBD}$  und  $\%D_{DBSD}$ ) während der Durchführung der Aufmerksamkeitstests (Fehlerbalken entsprechen den Standardabweichungen).

Auch die relativen Veränderungen erwiesen sich in der Hypotonie-Gruppe als signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ( $\%D_{SBD}$ :  $F = 8.56$ ,  $p = .005$ ;  $\%D_{DBSD}$ ,  $F = 5.52$ ,  $p = .021$ ; s. Abbildung 8). So nahm der SBD in der Hypotoniegruppe durchschnittlich um 5.79 % (SD = 3.41 %), in der Kontrollgruppe dagegen um 8.97 % (SD = 4.81 %) zu. Der mittlere relative Anstieg des DBD betrug in der Hypotonie-Gruppe 6.08 % (SD = 4.59 %) und bei den normotonen Versuchspersonen 8.53 % (SD = 3.33 %).

Die Reaktivitäts-Kennwerte ( $D_{SBD}$  und  $D_{DBSD}$ ) wurden mit den TAP-Variablen korreliert. Die resultierenden Pearson-Korrelationskoeffizienten finden sich in Tabelle 11. Mit Ausnahme der Aufgabe zur geteilten Aufmerksamkeit ergaben sich für alle Tests signifikante Beziehungen zwischen den aufgaben-induzierten Blutdruckveränderungen und den Verarbeitungszeiten. Die durchwegs negativen Korrelationen lassen kürzere Verarbeitungszeiten bei denjenigen Proband/innen erkennen, bei denen ein stärkerer aufgaben-induzierter Blutdruckanstieg gemessen wurde.

TAP-Aufgaben	Verarbeitungszeit		Korrekte Reaktionen	
	D <sub>SBD</sub>	D <sub>DBD</sub>	D <sub>SBD</sub>	D <sub>DBD</sub>
Alertness ohne Warnton	-.25 **	-.34 **		
Alertness mit Warnton	-.35 **	-.33 **		
Go/ Nogo-Test	-.22 *	-.24 *	.10	.01
Geteilte Aufmerksamkeit	-.13	-.15	-.10	-.12
Arbeitsgedächtnis	-.32 **	-.33 **	.15	.17
Vigilanz-Test	-.39 **	-.33 **	.14	.28 **

**Tabelle 13.** Korrelationen zwischen den Reaktivitätsindikatoren (D<sub>SBD</sub>, D<sub>DBD</sub>) und den TAP-Kennwerten (\* bei  $p < .05$ ; \*\* bei  $p < .01$  bei einseitiger Prüfung).

Die Beziehungen zwischen den Reaktivitätsindikatoren und den korrekten Reaktionen erwiesen sich als weniger eng. Hier fand sich lediglich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem D<sub>DBD</sub> und der Anzahl richtiger Antworten im Vigilanztest.

#### 2.4.7. Blutdruck und Körpergewicht

Obwohl der Zusammenhang zwischen Blutdruckwerten und Körpergewicht nicht zu den expliziten Fragestellungen dieser Studie gehört, seien die Daten hierzu kurz angeführt. In der Gesamtstichprobe fanden sich hochsignifikante Korrelationen des systolischen und diastolischen Blutdrucks mit dem BMI (beide  $p < .001$ ). Die Korrelationskoeffizienten beliefen sich auf .52 für den SBD und .43 für den DBD. Niedriger Blutdruck ist in der Stichprobe also mit niedrigem Körpergewicht assoziiert. Bei 68 % der Hypotonie-Stichprobe lag der BMI unter 20. Dieser Wert wurde nur von 25 % der Kontrollgruppe unterschritten.

## **2.5. Diskussion**

### **2.5.1. Ergebnisse der kognitiven und psychomotorischen Prüfung**

Das primäre Ziel dieser Studie bestand in der Quantifizierung von Aufmerksamkeitsleistungen und möglichen Defiziten bei essentieller Hypotonie. Um der funktionellen Heterogenität der Aufmerksamkeit gerecht zu werden, geschah dies auf Basis eines mehrdimensionalen diagnostischen Ansatzes. Die untersuchten kognitiven Leistungskomponenten umfassten die tonische und phasische Aufmerksamkeitsaktivierung, die selektive, geteilte und Daueraufmerksamkeit sowie das Arbeitsgedächtnis.

Die in den beiden Alertness-Aufgaben vorgefundenen längeren einfachen und „getriggerten“ Reaktionszeiten verweisen auf eine mit niedrigem Blutdruck verbundene Leistungsminderung in der Komponente der Aufmerksamkeitsaktivierung. Dabei spiegeln die visuellen Einfachreaktionszeiten (Testbedingung ohne Warnton) Leistungen in der tonischen Aktivierungskomponente wieder. Das Ergebnis deutet damit auf ein geringeres Niveau der allgemeinen Wachheit und Reaktionsbereitschaft hin. Dieses Resultat steht im Einklang mit bereits in früheren Studien vorgefundenen längeren Einfachreaktionszeiten bei essentieller Hypotonie (vgl. die Abschnitte 1.2.2. und 2.1.6.1.). Die Befunde von Stegagno et al. (1996) und Duschek et al. (2003) zu erhöhten akustischen Reaktionszeiten werden durch die hier gezeigten Daten bei Reizdarbietung auf der visuellen Ebene ergänzt.

An dieser Stelle kann über eine Assoziation mit den hypotonie-assoziierten subjektiven Beschwerden spekuliert werden. Wie in 1.2.1. dargestellt, gehören zu den Beeinträchtigungen, die bei Hypotonie mit höchster Konsistenz gezeigt wurden, Müdigkeit bzw. Erschöpfung (vgl. z.B. v. Kerekjarto, 1973; Bengtsson et al., 1987; Wessely et al., 1990; Cadalbert, 1997). Die im Leistungstest gefundene reduzierte Reaktionsbereitschaft findet in diesen Beschwerden möglicherweise ihre Entsprechung auf subjektiver Ebene.

Die „getriggerten“ Reaktionszeiten in der Alertness-Bedingung mit Warnton sind im Sinne der Testkonstruktion (Zimmermann & Fimm, 2002) streng genommen nicht als Maß der phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung heranzuziehen (vgl. hierzu

die Erwägungen aus Abschnitt 2.1.3.1.). Das Ergebnis zeigt jedoch eine bei Hypotonie verringerte Reaktionsbereitschaft, die auch dann gegeben ist, wenn das Aufmerksamkeitsniveau bereits durch einen vorangegangenen Hinweisreiz angehoben wurde.

Der Go/Nogo-Test wurde zur Leistungsmessung in der Komponente der selektiven Aufmerksamkeit herangezogen. Hier fanden sich in der Hypotonie-Stichprobe erheblich längere Verarbeitungszeiten als in der Kontrollgruppe. Demgegenüber unterschieden sich die Versuchsgruppen nicht in der Leistungsgüte, operationalisiert über die Anzahl richtiger Reaktionen. Unter den 24 Zielreizen der Aufgabe wurden allerdings von beiden Versuchsgruppen durchschnittlich 23.60 bzw. 23.68. richtig erkannt, was Deckeneffekte in diesem Parameter nahe legt.

Ein schlechteres Abschneiden von Proband/innen mit essentieller Hypotonie in Aufgaben zur selektiven Aufmerksamkeit fand sich schon in den Studien von Richter-Heinrich et al. (1971), Costa et al. (1998), Weisz et al. (2002) und Duschek et al. (2003). Die von Weisz et al. (2002) eingesetzte AZE-Aufgabe (Mialet et al., 1995) sowie der von Costa et al. (1998) benutzte ZVT (Oswald & Roth, 1987) erfassen die selektive Aufmerksamkeit mit primärem Fokus auf der Leistungsgeschwindigkeit. Im Konzentrations-Verlaufs-Test (Abels, 1954), der von Richter-Heinrich et al. (1971) herangezogen wurde, ebenso wie im Test d2 (Brickenkamp, 1994), den Costa et al. (1998) und Duschek et al. (2003) einsetzten, kommt jedoch auch dem Präzisionsaspekt wesentliche Bedeutung zu. Damit liegt mittlerweile eine breite Datenbasis zu hypotonie-assoziierten Leistungsminderungen in der selektiven Aufmerksamkeit sowohl im Hinblick auf die Leistungsgeschwindigkeit als auch die Leistungsgüte vor.

Eine gezielte Überprüfung von Leistungen in den Komponenten der geteilten Aufmerksamkeit, Daueraufmerksamkeit sowie im Arbeitsgedächtnis bei essentieller Hypotonie fand in der vorliegenden Studie erstmalig statt. In jeder der drei hierzu eingesetzten Testsaufgaben fanden sich substantiell längere Verarbeitungszeiten in der Hypotonie-Stichprobe gegenüber den Kontrollpersonen. Im Arbeitsgedächtnis-Test zeigte sich mit der geringeren Zahl richtiger Reaktionen zudem eine reduzierte Leistungsgüte. Ein fast identisches Resultat ergab sich bei der Vigilanz-

Aufgabe. Für die Zahl korrekter Reaktionen wurde hier jedoch nur das zehnpromille Signifikanzniveau unterschritten.

Die Ergebnisse unterstützen die Vorstellung von einem globalen Aufmerksamkeitsdefizit bei essentieller Hypotonie, das nicht auf spezifische Leistungskomponenten beschränkt ist. An dieser Stelle dürfen jedoch auch mögliche Interaktionen zwischen Leistungen in einzelnen Teilfunktionen nicht übersehen werden. Im Besonderen ist hier die Rolle der Aufmerksamkeitsaktivierung zu diskutieren, wobei eine verminderte allgemeine Wachheit sicherlich eine Beeinträchtigung des gesamten kognitiven Systems zur Folge haben kann (vgl. Posner & Rafal, 1987).

Die Resultate der multivariaten Diagnostik sprechen allerdings gegen eine alleinige Beeinträchtigung der Aufmerksamkeitsaktivierung. Für die beiden Alertness-Bedingungen fanden sich Gruppenunterschiede in den Reaktionslatenzen von 25.56 bzw. 27.75 ms. Demgegenüber fielen die mittleren Verarbeitungszeit-Differenzen in allen anderen Testaufgaben mit 43.34 bis 111.35 ms deutlich größer aus. Die bei Hypotonie erhöhten Latenzen können damit nicht ausschließlich auf höhere Einfachreaktionszeiten zurückgeführt werden. Stattdessen ist von längeren Verarbeitungszeiten auszugehen, die den spezifischen, von der jeweiligen Aufgabe geforderten kognitiven Prozessen zuzuordnen sind.

In der vorliegenden Untersuchung kamen die hypotonie-assoziierten kognitiven Defizite im Aspekt der Leistungsgeschwindigkeit deutlicher zum Ausdruck als in der Leistungsgüte. Hierauf weisen auch die substanziellen linearen Zusammenhänge zwischen Blutdruckwerten und Antwortlatenzen hin. Wie in Kapitel 2.1.4. dargelegt, kann auch eine in Geschwindigkeitsparametern reduzierte Testleistung als Indiz für ein geringeres Leistungsniveau in der geprüften Aufmerksamkeitskomponente bewertet werden. Trotz der fehlenden Gruppenunterschiede in der Zahl richtiger Reaktionen bei den Tests zur selektiven und geteilten Aufmerksamkeit deutet das Gesamtergebnis also auf ein globales Aufmerksamkeitsdefizit hin, das in jeder der geprüften Teilfunktionen zutage trat.

Die feinmotorische Untersuchung lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen Personen mit niedrigen und normalen Blutdruckwerten. Die Gruppenunter-



schiede in den zwölf Parametern der Motorischen Leistungsserie erwiesen sich als relativ gering und zudem unsystematisch. Drei der Variablen wiesen relativ schwache aber signifikante Korrelationen mit dem Blutdruck im Sinne besserer Leistungen bei höheren Werten auf. Aus diesem Grund wurde post hoc eine zusätzliche MANOVA sowie Partialkorrelationen berechnet, in die diese drei Parameter als Kontrollvariablen eingingen. Die signifikanten Blutdruckeffekte auf die Verarbeitungszeiten in jeder der Aufgaben blieben hiervon unberührt. Auf dieser Basis können die höheren Antwortlatenzen der Proband/innen mit niedrigem Blutdruck mit großer Sicherheit als Produkt kognitiver Leistungsminderungen statt motorischer Verlangsamung interpretiert werden.

Die Gruppenunterschiede in der Bf-S dokumentieren ein erheblich vermindertes allgemeines Wohlbefinden bei essentieller Hypotonie, was in Übereinstimmung mit früheren Befunden zu subjektiven Beeinträchtigungen steht. Die bereits vorliegenden Daten zu körperlichen Beschwerden sowie zur verminderten allgemeinen psychischen Gesundheit und gesundheitspsychologischen Lebensqualität (vgl. Kapitel 1.2.1.) werden durch diese Daten ergänzt.

Um einen möglichen Effekt der Befindlichkeitsstörungen auf die kognitiven Leistungen zu kontrollieren, wurden auch die Skalenwerte in der Bf-S als Kontrollvariable in die MANOVA sowie die Korrelationsrechnung einbezogen. Der signifikante Effekt des niedrigen Blutdrucks auf die Testleistungen blieb davon unberührt. Dieser Befund spricht gegen eine wesentliche Bedeutung des aktuellen Wohlbefindens in der Relation zwischen Hypotonie und Aufmerksamkeitsdefiziten. Diese Folgerung ist umso überzeugender, als dass die vorgefundenen Gruppenunterschiede in der Bf-S die Sensitivität des Messinstruments für hypotonie-assoziierte Befindlichkeitsstörungen belegen.

Zusammenfassend ließ sich mit der multivariaten Diagnostik ein globales Aufmerksamkeitsdefizit bei Menschen mit niedrigem Blutdruck dokumentieren, das insbesondere im Geschwindigkeitsaspekt der Verarbeitungsprozesse zutage trat. Die vorliegenden Befunde sprechen klar dagegen, die bei essentieller Hypotonie reduzierten Testleistungen als Folge von Befindensstörungen oder feinmotorischen Defiziten anzusehen.

## 2.5.2. Ergebnisse der psychophysiologischen Datenerhebung

Mit Hilfe der kontinuierlichen Blutdruckmessung ließ sich zeigen, dass sich die beiden Versuchsgruppen über die gesamte Experimentalsitzung hinweg in ihren systolischen und diastolischen Blutdruckwerten signifikant unterschieden. Mit Ausnahme des Vigilanztests wurde während der Durchführung jeder der Aufgaben ein signifikanter Blutdruckanstieg registriert. Die in der Kontrollgruppe geringe und bei den Personen mit Hypotonie fast völlig ausgebliebene Blutdruckreaktion in der Vigilanzaufgabe ist zum einen durch deren extrem monotonen Charakter erklärbar. Zum anderen lässt die mit 30 min relativ lange Durchführungsdauer Habituationsprozesse in der Blutdruckregulation vermuten.

Das wichtigste Resultat der Verlaufsmessung betrifft jedoch die im Kontrollgruppenvergleich verminderte Blutdruck-Reaktivität unter kognitiven Anforderungen bei Hypotonie. Dies traf sowohl für absolute Veränderungswerte als auch für den relativ zur Ausgangslage berechneten Blutdruckanstieg zu.

Die Hyporeaktivität in der Blutdruckregulation steht im Einklang mit älteren Befunden zur essentiellen Hypotonie (vgl. Abschnitt 1.3.1.). Bereits Schwab (1992) und Cadalbert (1997) zeigten in dieser Personengruppe einen verminderten Blutdruckanstieg bzw. eine verstärkte Habituationsneigung bei kognitiver Aktivität. Der geringere Blutdruckanstieg bei Hypotonie ist mit der Vorstellung von einer verminderten Reagibilität des sympathischen Nervensystems bzw. einem reduzierten vagalen Rückzug unter Aktivierungsbedingungen vereinbar. Wie unter 1.3.1. dargelegt, wurde diese Annahme sowohl durch Befunde zur elektrodermalen Aktivität (Richter-Heinrich et al., 1971; Fredrikson et al., 1990) als auch zur respiratorischen Herzfrequenz-Variabilität (Cadalbert, 1997) bestätigt. Ergänzend dazu liegen überzeugende Hinweise auf eine verminderte tonische Aktivität des Sympathikus bzw. einen erhöhten vagalen Tonus bei Hypotonie vor (Richter-Heinrich et al., 1971; Fredrikson et al., 1990; Jansen, 1981; Bismarck & Rust, 1982; Schandry, 1999).

Die hypotonie-assoziierten Aufmerksamkeitsdefizite legen in Verbindung mit den Abweichungen in der tonischen und phasischen autonomen Aktivität die generelle Frage nach Interaktionen zwischen vegetativer Aktivierung und kognitiver Leis-

tungsfähigkeit nahe. Auf solche Interaktionen weisen nicht zuletzt auch die signifikanten Korrelationen zwischen aufgaben-induziertem Blutdruck-Anstieg und Verarbeitungsgeschwindigkeiten hin, die bei fast jedem der kognitiven Tests vorgefunden wurden.

Interessante Informationen hierzu entstammen Studien, in denen eine sympathische Aktivierung durch sportliche Aktivität induziert wurde ("exercise-induced activation"). Ein konsistenter Befund dieser Arbeiten besteht in der Abnahme visueller und auditorischer Reaktionszeiten bei moderater physischer Aktivität (vgl. z.B. Yagi et al., 1999). Zudem ließ sich zeigen, dass es beim Überschreiten eines bestimmten Aktivitätsniveaus wiederum zu einem Anstieg der Reaktionslatenzen bis hin zu höheren Werten als unter Ruhebedingungen kommt (Chmura et al., 1994).

Peyrin et al. (1987) berichteten eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der durch physische Aktivität induzierten Aktivierung des Katecholamin-Systems und Reaktionsleistungen. Chmura et al. (1994) konnten zeigen, dass der aktivitäts-induzierten Reaktionszeit-Verkürzung ein Anstieg der Plasma-Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentration unmittelbar vorausgeht. In ihrer Studie fand sich eine U-förmige Beziehung zwischen Reaktionszeiten und Katecholamin-Konzentration.

Nach den Befunden zur "exercise-induced activation" sind also sowohl sympathische Unter- als auch Überaktivität mit einem kognitiven Leistungsabfall verbunden. Würde man die extremen Werte des Blutdruckspektrums im Kontext einer allgemeinen sympathischen Hypo- bzw. Hyperaktivität betrachten, erscheinen sowohl kognitive Minderleistungen bei essentieller Hypotonie als auch bei Bluthochdruck plausibel. Der Leistungsabfall an den beiden Extrempolen vegetativer Erregung könnte dann als Spezialfall des „Yerkes-Dodson-Gesetzes“ (vgl. Yerkes & Dodson, 1908; McClelland, 1995) angesehen werden, das eine umgekehrt U-förmige Beziehung zwischen Aktivierungsniveau und Leistungsfähigkeit postuliert. Für weitere Erwägungen hierzu sei auf den Abschlussteil dieser Arbeit (Abschnitt 5.2.) verwiesen.

Als Nebenergebnis der Studie fand sich eine Assoziation des Blutdrucks mit dem Körpergewicht. Der Befund untermauert die weithin angenommene ätiologische Bedeutung des niedrigen Körpergewichts für essentielle Hypotonie.

Zusammenfassend besteht das im psychophysiologischen Sinne bedeutsamste Resultat der Studie in einer mit Hypotonie verbundenen reduzierten Blutdruck-Reaktivität bei kognitiven Anforderungen, die im Kontext einer verminderten sympathischen Reaktionsbereitschaft betrachtet werden kann. Zudem legen die Ergebnisse Spekulationen über mögliche Verbindungen zwischen hypotonie-assoziierten kognitiven Defiziten und Abweichungen in der autonomen Regulation nahe.

## 2.6. Zusammenfassung der Studie

Das primäre Ziel der Untersuchung bestand in einer Quantifizierung von Aufmerksamkeitsleistungen und eventuellen Defiziten bei essentieller Hypotonie. Hierzu wurden 40 Personen mit niedrigem Blutdruck (mittlerer systolischer Wert = 97.6 mmHg) mit einer parallelisierten Kontrollgruppe (N = 40, mittlerer systolischer Wert = 124.1 mmHg) verglichen.

Die kognitive Prüfung erfolgte auf Basis eines multivariaten, komponentenspezifischen diagnostischen Ansatzes. Mit Hilfe der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Zimmermann & Fimm, 2002) wurden Leistungen in folgenden fünf Komponenten erfasst: Aufmerksamkeitsaktivierung, selektive Aufmerksamkeit, geteilte Aufmerksamkeit, Daueraufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis.

Um abzuschätzen, inwieweit eventuelle Leistungsminderungen in den Aufmerksamkeitstests auf feinmotorische Defizite rückführbar sind, kam die Motorische Leistungsserie (Schoppe, 1974) zum Einsatz. Zur Kontrolle von Effekten des aktuellen subjektiven Wohlbefindens auf die Leistungsparameter wurde den Proband/Innen zudem die Befindlichkeits-Skala (v. Zerßen, 1976b) vorgelegt.

Die kontinuierliche Aufzeichnung des Blutdrucks mit der Finapres-Technik ermöglichte die Registrierung von Blutdruckveränderungen während der Durchführung der einzelnen Testaufgaben. Auf diese Weise sollten insbesondere mögliche Abweichungen in der Blutdruckreaktivität bei essentieller Hypotonie dokumentiert werden.

Als Hauptinstrument zur statistischen Analyse der Aufmerksamkeits- und motorischen Leistungen wurde eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) herangezogen, in die die Kennwerte der Befindlichkeits-Skala als Kovariate eingingen. In jeder der Aufmerksamkeitsaufgaben fanden sich signifikant längere Verarbeitungszeiten bei essentieller Hypotonie, die auf Defizite im Geschwindigkeitsaspekt der erfassten kognitiven Prozesse hinweisen. Eine reduzierte Leistungsgüte, operationalisiert über die Anzahl richtiger Reaktionen, zeigte sich zudem in der Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis sowie tendenziell auch bei der Daueraufmerksamkeit. Die

varianzanalytischen Befunde ließen sich durch Partialkorrelationen zwischen Blutdruck und Verarbeitungszeiten untermauern, bei deren Berechnung die Werte in der Befindlichkeits-Skala konstant gehalten wurden.

Bei den feinmotorischen Testleistungen traten keine signifikanten Gruppenunterschiede zutage. Drei der zwölf Parameter der Motorischen Leistungsserie wiesen allerdings signifikante Korrelationen mit dem Blutdruck auf. Diese Variablen wurden in eine post hoc durchgeführte MANOVA sowie in eine zusätzliche Korrelationsanalyse als Kontrollvariablen aufgenommen. Die substantiellen Blutdruckeffekte auf die Aufmerksamkeitsmaße blieben hiervon unberührt. Dies bestätigt die Interpretation der längeren Verarbeitungszeiten in den Aufmerksamkeitsaufgaben als Produkt von kognitiven Defiziten statt motorischer Verlangsamung.

Mit Hilfe der Befindlichkeits-Skala ließ sich ein erheblich schlechteres Wohlbefinden in der Hypotonie-Gruppe dokumentieren. In der MANOVA zeigte sich jedoch kein signifikanter Effekt der Kovariate auf die Aufmerksamkeitsleistungen. Dieser Befund lässt eine Mediator-Funktion des subjektiven Wohlbefindens in der Relation zwischen niedrigem Blutdruck und Aufmerksamkeitsdefiziten unwahrscheinlich erscheinen.

In der Versuchsgruppe mit essentieller Hypotonie fand sich ein geringerer Blutdruckanstieg während der Durchführung der kognitiven Aufgaben. Im Einklang mit älteren Befunden ist dies als Hinweis auf eine verminderte Reaktivität des Blutdruck-Regulationssystems bzw. eine reduzierte allgemeine sympathische Reaktionsbereitschaft zu bewerten. Die Stärke der Blutdruckreaktivität war zudem positiv mit den Verarbeitungsgeschwindigkeiten in den Aufmerksamkeitstests korreliert

Als Nebenergebnis zeigte sich in der Gesamtstichprobe eine substantielle Korrelation zwischen Blutdruck und Body-Mass-Index (BMI). Dies bestätigt die Annahme einer Assoziation zwischen Hypotonie und niedrigem Körpergewicht.

Zusammenfassend erbrachte die multivariate Diagnostik deutliche Hinweise auf ein globales Aufmerksamkeitsdefizit bei essentieller Hypotonie, wobei die Minderleistungen insbesondere im Geschwindigkeitsaspekt der Verarbeitungsprozesse

zutage traten. Der Nachweis kognitiver Defizite bei Menschen mit niedrigem Blutdruck erfolgte in dieser Studie erstmalig unter Kontrolle des subjektiven Wohlbefindens und der feinmotorischen Leistungsfähigkeit.

### **3. Studie II. Zerebraler Blutfluss bei essentieller Hypotonie**

#### **3.1. Theoretischer Hintergrund zu Studie II**

Die zweite der hier vorgestellten Untersuchungen beschäftigt sich mit möglichen Abweichungen im zerebralen Blutfluss bei essentieller Hypotonie. Der Beschreibung der eigenen Arbeiten sind wieder einige theoretische Erwägungen vorangestellt. Zunächst wird ein kurzer Überblick über die Anatomie des zentralen arteriellen Systems gegeben. Darauf folgen einige physiologische Grundlagen zu Prozessen der zerebralen Hämodynamik. Dies betrifft zum einen die zentrale Autoregulation, die die Stabilität der Hirndurchblutung im Regelfall gewährleistet. Zudem erfolgt eine Erläuterung des Mechanismus der neurovaskulären Kopplung, durch die eine kontinuierliche Anpassung des Blutflusses an das neuronale Geschehen ermöglicht wird. Der Theorieteil wird durch eine Einführung in die bislang relativ wenig verbreitete Technik der funktionellen transkraniellen Doppler-Sonographie (fTCD) ergänzt, die in Studie II zum Einsatz kam.

##### **3.1.1. Gefäßanatomie des zerebralen arteriellen Systems**

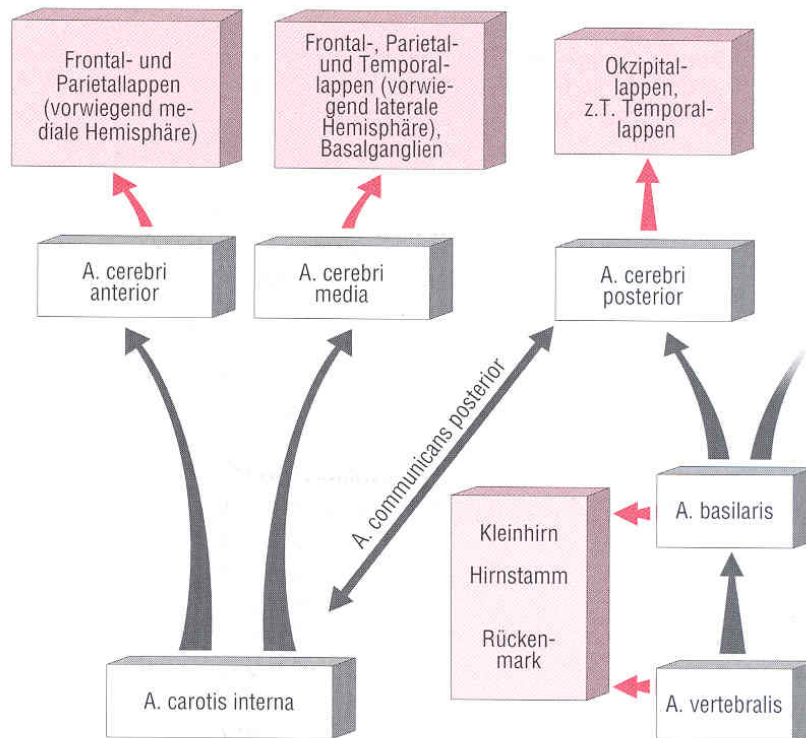
Die folgenden anatomischen Angaben sind den Arbeiten von Angevine und Cotman (1981), Trepel (1999) sowie Widder (1999) entnommen. Einen schematischen Überblick über das zentrale arterielle System gibt Abbildung 9.

Das Gehirn wird über vier große extrakranielle Arterien mit Blut versorgt. Dies sind die rechte und linke Arteria carotis interna sowie die rechte und linke Arteria vertebralis. Die vier Gefäße ziehen nicht isoliert voneinander in das Gehirn hinein sondern sind durch den an der Schädelbasis gelegenen Circulus arteriosus cerebri (Circulus Willisii) miteinander verbunden.

Die A. vertebralis läuft entlang der Medulla oblongata in die Schädelhöhle. Am Unterrand der Pons vereinigen sich die rechte und linke A. vertebralis zur A. basilaris. Diese zieht an der Pons entlang und zweigt sich an deren oberen Rand in die beiden Aa. cerebri posteriores auf. Die A. carotis interna teilt sich nach mehreren Ab-



zweigungen in der Nähe der Hypophyse in die A. cerebri anterior und die A. cerebri media.

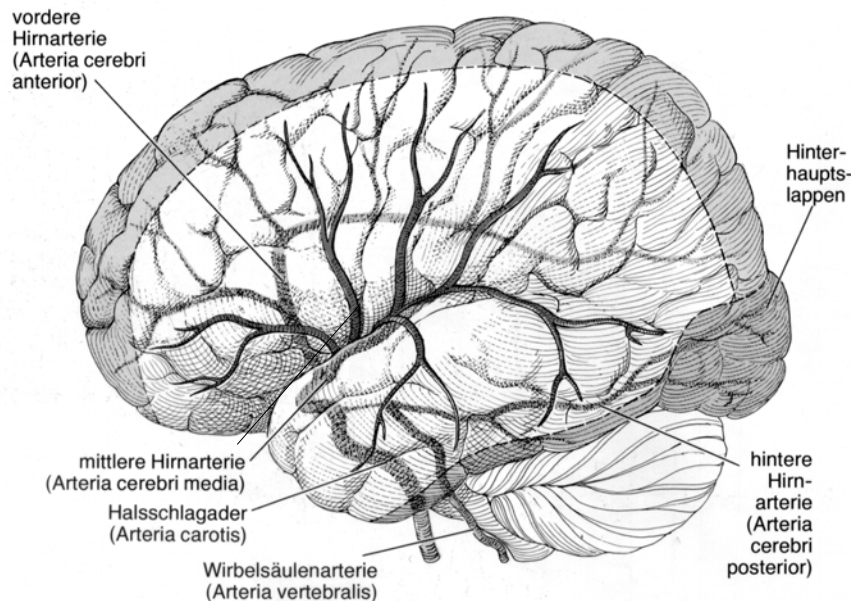


**Abbildung 9.** Schematische Darstellung des arteriellen Gefäßsystems im Gehirn (aus Trepel, 1999).

Vor ihrer Teilung in die Aa. cerebri posteriores geben die A. vertebralis und A. basilaris einige Äste zur Versorgung des Hirnstamms und des Kleinhirns ab. Aus der A. vertebralis entspringt die A. inferior posterior cerebelli und aus der A. basilaris die A. inferior anterior cerebelli sowie die A. superior cerebelli. Der Hirnstamm wird darüber hinaus über mehrere kleinere Äste der A. vertebralis (Medulla oblongata) und A. basilaris (Pons) und der A. cerebri posterior (Mesencephalon) versorgt.

Die Durchblutung des Groß- und Zwischenhirns geschieht über die A. cerebri anterior, die A. cerebri media sowie die A. cerebri posterior, deren Lokalisation in Abbildung 10 angedeutet ist. Ihren englischen Bezeichnungen folgend werden diese Gefäße mit ACA, MCA und PCA abgekürzt. Diese drei großen Hirnarterien sind im Circulus Willisii über Anastomosenarterien miteinander verbunden. Dabei verbindet die A. communicans posterior die beiden PCA mit der A. carotis interna vor deren

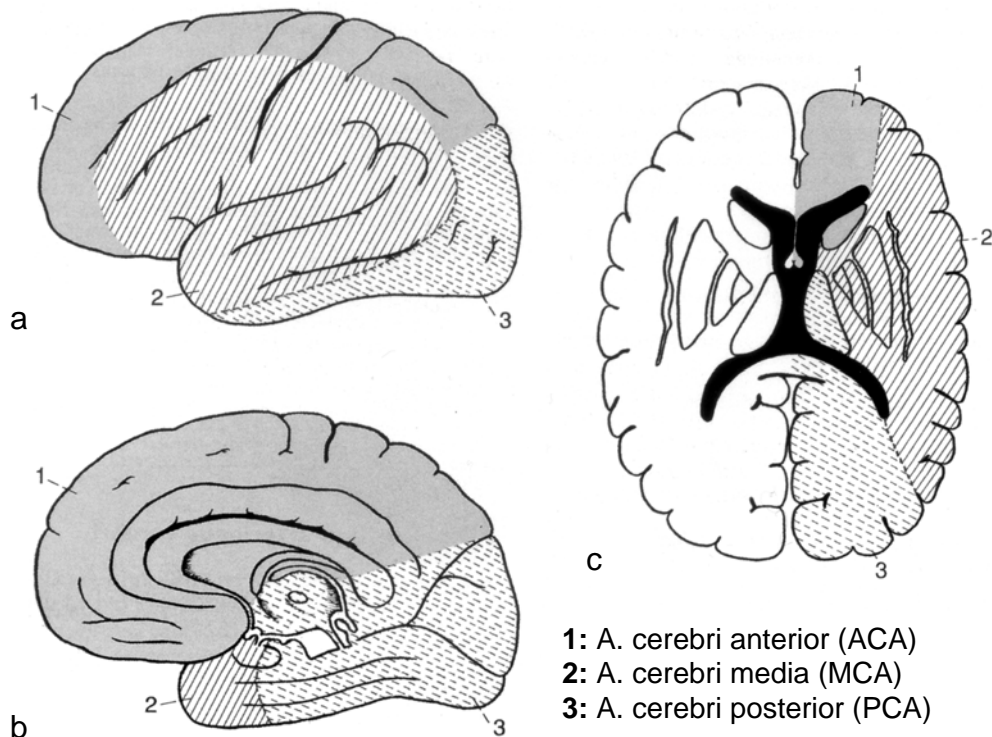
Aufspaltung in die ACA und MCA. Die beiden ACA sind über die A. communicans anterior miteinander verbunden.



**Abbildung 10.** Lage der großen Hirnarterien, Lateralansicht (aus Spektrum der Wissenschaft, 1988).

Jeder der drei großen Hirnarterien kann ein relativ gut abgrenzbarer Versorgungsbereich zugeordnet werden (s. Abbildung 11). Für die ACA ist dies der mediale Teil des Frontal- und Parietallappens, das Septum sowie die basalen Vorderhirnstrukturen.

Die MCA ist die stärkste der drei großen Hirnarterien. Sie stellt die Durchblutung großer, v.a. lateral gelegener, Teile des Frontal-, Parietal und Temporallappens sicher. In ihrem Versorgungsgebiet liegen weiterhin das Striatum, ein Teil des Pallidums und der Capsula interna sowie die Inselrinde. Funktionelle Zentren im Versorgungsbereich der MCA sind u.a. weite Teile des motorischen und prämotorischen Kortex, der somatosensorische Kortex sowie die sprachrelevanten Regionen im Temporallappen.



**Abbildung 11.** Versorgungsgebiete der drei großen Hirnarterien, a: Lateralansicht, b: Medialansicht, c: Horizontalschnitt (aus Trepel, 1999).

Die PCA durchblutet den gesamten Okzipitallappen mit primärer und sekundärer Sehrinde sowie den kaudalen und basalen Bereich des Temporallappens. Daneben gehören zu ihrem Versorgungsbereich u.a. der Hippocampus, der Thalamus sowie ein Teil des Mittelhirns.

### 3.1.2. Zerebrale Autoregulation

#### 3.1.2.1. Grundlagen

Das Konzept der Autoregulation beschreibt physiologische Regulationsvorgänge, mittels derer die Durchblutung eines bestimmten Körperorgans bei Veränderungen des System-Blutdrucks relativ konstant gehalten wird (Busse, 1995). Autoregulatorische Prozesse finden sich u.a. bei der Blutflussregulation in den Nieren, im Herz, im Darm sowie in der Retina (Paulson et al., 1990). Eine besonders gut ausgeprägte Autoregulation herrscht bei der Steuerung der zerebralen Durchblutung,

womit das Gehirn auch bei stärkeren Fluktuationen des systemischen Blutdrucks<sup>10</sup> vor Ischämie und Ödembildung geschützt wird. Die Wichtigkeit der zentralen Autoregulation wird neben der herausragenden Bedeutung des Gehirns für das Überleben des Organismus durch einen hohen Anspruch des zerebralen Gewebes an eine konstante Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen begründet (vgl. Birbaumer & Schmidt, 2003; Paulson, 2002).

Die autoregulatorische Konstanthaltung der Gehirndurchblutung bei Veränderungen der Blutdrucksituation wird durch Konstriktion und Dilatation der zerebralen Arterien geleistet. Bereits in den 30er Jahren konnte im Tierexperiment nachgewiesen werden, dass eine Zunahme des Drucks in einer Gehirnarterie regelhaft von einer Reduktion ihres Durchmessers, eine Abnahme dagegen von einer Gefäßerweiterung begleitet wird (Fog, 1937, 1939). Dabei führen schon kleine Veränderungen des Gefäßdurchmessers zu ganz erheblichen Modulationen des Gefäßwiderstands und damit des Blutflusses (Birbaumer & Schmidt, 2003). Das durch die Arterie strömende Blutvolumen pro Zeiteinheit wird auf diese Weise weitgehend stabil gehalten.

Die autoregulatorischen Prozesse finden primär in den kleineren Gefäßen des Widerstandssystems, das heißt in den zerebralen Arteriolen, statt. Die größeren Hirnarterien dagegen bleiben von autoregulatorischen Veränderungen des Gefäßquerschnitts weitgehend unberührt (vgl. Kontos et al., 1978a; Baumbach & Heistad, 1983; Paulson et al., 1990).

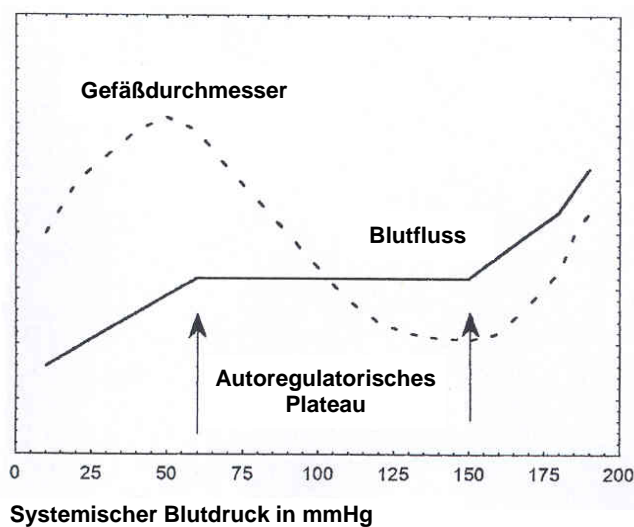
Der Blutdruckbereich, in dem die Konstanz der zerebralen Durchblutung gewährleistet ist, wird als „autoregulatorisches Plateau“ bezeichnet (vgl. Chillon & Baumbach, 1997). Im Sinne der aktuellen Literatur umfasst dieses Plateau bei gesunden Menschen den arteriellen Mitteldruck (MBD) zwischen 60 und 150 mmHg (Paulson et al., 1990; Chillon & Baumbach, 1997; Paulson, 2002). Dabei ist der MBD nach der Formel  $[MBD = DBD + 1/3 (SBD - DBD)]$  definiert (vgl. z.B. Schandry, 2003).

---

<sup>10</sup> Einige Autoren (z.B. Paulson et al., 1990) beziehen sich in ihren Ausführungen zur zerebralen Autoregulation an Stelle des Blutdrucks explizit auf den so genannten „Perfusionsdruck“, der als Differenz zwischen dem arteriellen Mitteldruck und dem intrakraniellen Druck definiert ist. Da diese Unterscheidung im Kontext der vorliegenden Arbeit nicht relevant ist, wird hierauf im Folgenden verzichtet.

Bei Blutdruckwerten jenseits der angegebenen Grenzen ist eine Kompensation von Blutdruck-Veränderungen durch vasomotorische Prozesse nicht mehr möglich und es kommt zu einer passiven Ab- oder Zunahme des zerebralen Blutflusses.

Abbildung 12 illustriert das Funktionsprinzip der zentralen Autoregulation. Dargestellt sind der zerebrale Blutfluss sowie der Durchmesser von Widerstandsgefäßen des Gehirns in Abhängigkeit vom systemischen Blutdruck.



**Abbildung 12.** Funktionsprinzip der zerebralen Autoregulation: Die durchgezogene Linie gibt den Blutfluss in Abhängigkeit vom systemischen Blutdruck wieder, die gestrichelte Linie zeigt den Durchmesser zerebraler Arteriolen. Innerhalb des autoregulatorischen Plateaus bleibt der Blutfluss infolge der arteriellen Konstriktion und Dilatation weitgehend konstant. Jenseits der Grenzen des Plateaus kommt es zu passiven Veränderungen des Gefäßdurchmessers und damit zur Zu- bzw. Abnahme des Blutflusses (modifiziert nach Chillon & Baumbach, 1997).

Mit einem leichten Absinken des systemischen Blutdrucks unter die Grenze der Autoregulation ist zunächst eine kompensatorische Steigerung der Sauerstoffextraktion aus dem Blut verbunden. Bei weiterem Blutdruckabfall ist dieser Mechanismus erschöpft und es kommt zu Symptomen wie Blässe, Schwindel oder Bewusstlosigkeit und im Extremfall zur irreversiblen Schädigung des Gehirns. Wie in Abbildung 12 ersichtlich, ist das autoregulatorische Plateau nach unten nicht durch die Kapazitäten zur arteriellen Gefäßerweiterung begrenzt. Stattdessen tritt eine Verminderung des zerebralen Blutflusses bei abnehmendem System-Blutdruck bereits vor der maximalen Dilatation ein (vgl. Chillon & Baumbach, 1997; Paulson et al., 1990). Bei Blutdruckwerten, die weit unter der Grenze der Autoregulation

gelegen sind, kommt es dann schließlich zu einer passiven Abnahme des Gefäßdurchmessers infolge des reduzierten intravasalen Drucks.

Mit einer Zunahme des systemischen Blutdrucks über die Obergrenze des autoregulatorischen Plateaus hinaus erschöpft sich die Kapazität der Arterien zur Konstriktion und es tritt eine passive Dehnung der Gefäßwände ein. Ein stärkeres, insbesondere länger andauerndes Überschreiten der oberen Grenze der Autoregulation kann Schädigungen des vaskulären Endothels<sup>11</sup> und Ödembildung zur Folge haben. Zudem sind hierbei Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke möglich, die zum Austritt von Plasma-Proteinen ins Gehirn und letztlich zu neuronalen Schädigungen führen (vgl. Baumbach & Heistad, 1985; Sokrad et al., 1988).

### **3.1.2.2. Physiologische Wirkmechanismen**

Die physiologischen Mediatoren der zerebralen Autoregulation, also die Mechanismen, die die Anpassung des Gefäßtonus an die vorherrschenden Druckverhältnisse steuern, konnten noch nicht abschließend aufgeklärt werden. Diskutiert werden v.a. myogene und metabolische Faktoren sowie eine Beteiligung zerebrovaskulärer Endothelzellen. Obwohl das arterielle System auch im Gehirn sowohl sympathisch als auch parasympathisch innerviert ist, werden neurogene Mechanismen bei der Konstanthaltung des zentralen Blutflusses innerhalb des autoregulatorischen Plateaus nach dem heutigen Wissensstand weitgehend ausgeschlossen (Chillon & Baumbach, 1997). Diese Einschätzung beruht v.a. auf tierexperimentellen Befunden, die ein Fortbestehen der zerebralen Autoregulation bei sympathischer und parasympathischer Denervation belegen (vgl. Busija & Heistad, 1984).

Die „myogene Hypothese“ der Autoregulation (Folkow, 1964) postuliert eine direkte Antwort der Gefäßmuskelzellen auf intraarterielle Druckveränderungen, verbunden mit einer Zunahme des Muskeltonus bei Druckerhöhung bzw. Muskelrelaxation bei dessen Verminderung. Für die Beteiligung dieses als „Bayliss-Effekt“ (Bayliss,

---

<sup>11</sup> Als vaskuläres Endothel wird die Zellschicht bezeichnet, durch die die Blutgefäße an ihrer Innenseite ausgekleidet sind (Busse, 1995).

1902) bezeichneten Regulationsmechanismus sprechen einige in vitro an isolierten zerebralen Arterien durchgeführte Experimente. Auch die relativ rasche, innerhalb weniger Sekunden erfolgende myogene Antwort auf arterielle Druckveränderungen wird als Argument für die myogene Hypothese herangezogen (vgl. Johnson, 1980; Paulson et al., 1990; Chillon & Baumbach, 1997). Im Gegensatz zu den Befunden an isolierten Arterien sind die Resultate aus In-vivo-Studien allerdings weniger konsistent und stehen nur teilweise im Einklang mit der myogenen Hypothese (Busija & Heistad, 1984). Die in vitro erzielten Befunde sprechen jedoch klar für eine zumindest begrenzte Beteiligung myogener Steuerungsprozesse am autoregulatorischen Geschehen.

Die „metabolische Hypothese“ der zerebralen Autoregulation geht von der Ausschüttung vasoaktiver Moleküle bei einer Verminderung der Hirndurchblutung aus, die wiederum die arterielle Dilatation bewirken (Kontos et al., 1978b; Paulson et al., 1990). Die Substanzausschüttung soll durch eine reduzierte Sauerstoff- bzw. erhöhte Kohlendioxidkonzentration im Gehirngewebe in Gang gesetzt werden.

Obwohl eine Zunahme des zerebralen Blutflusses infolge von Hypoxie und Hyperkapnie heute außer Frage steht, sind die experimentellen Befunde zu einer metabolischen Komponente bei der zerebralen Autoregulation bislang noch nicht eindeutig (Chillon & Baumbach, 1997). Unklarheit besteht v.a. bei den potentiell vasoaktiven Substanzen. Als mögliche Kandidaten hierfür werden  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}^+$ , Adenosin,  $\text{K}^+$  und  $\text{Ca}^{2+}$  erwogen (Kuschinski & Wahl, 1978; Paulson et al., 1990). Als Ausschüttungsorte kommen u.a. zentrale Nervenzellen sowie Astrozyten in Betracht (Chillon & Baumbach, 1997). Auch die vermittelnden Prozesse, die letztlich die Veränderung des Gefäßtonus infolge der Substanzausschüttung bewirken, sind noch weitgehend ungeklärt.

Neben diesen beiden Haupthypothesen wird eine Bedeutung des vaskulären Endothels für die zentrale Autoregulation erwogen. Tierexperimentelle Befunde sprechen für die Notwendigkeit eines intakten Endothels zur Aufrechterhaltung der Autoregulation. Die Endothelzellen sollen hierbei im Sinne von Mechanorezeptoren agieren und Veränderungen des arteriellen Innenrucks mit der Ausschüttung muskelrelaxierender oder -kontrahierender Substanzen beantworten, die entsprechen-

de Veränderungen im Gefäßtonus bewirken (Iadecola et al., 1994). Auch hier besteht jedoch noch Unklarheit über die Mechanismen der interzellulären Informationsvermittlung (Paulson et al., 1990; Chillon & Baumbach, 1997).

Zusammen genommen legt der Forschungsstand eine Involvierung myogener und metabolischer Faktoren sowie der Zellen des vaskulären Endothels in die autoregulatorische Konstanthaltung des zerebralen Blutflusses nahe. Im Hinblick auf die exakten Wirkmechanismen ebenso wie beim Zusammenspiel der einzelnen Faktoren besteht jedoch noch erheblicher Klärungsbedarf.

### **3.1.2.3. Kurzfristige Veränderungen der zerebralen Autoregulation**

Die intraindividuellen Grenzen des autoregulatorischen Plateaus sind nicht als völlig starr anzusehen (Chillon & Baumbach, 1997). Stattdessen wird seine Lage kontinuierlich an die vorherrschenden situativen Gegebenheiten angepasst.

Wie erwähnt, wird der zerebrale Blutfluss innerhalb des autoregulatorischen Plateaus durch das sympathische Nervensystem nicht oder nur in minimalem Umfang beeinflusst. Allerdings ist eine Aktivierung des Sympathikus mit einer Verschiebung sowohl der oberen als auch der unteren Grenze der Autoregulation nach oben verbunden (Baumbach & Heistad, 1983; Paulson et al., 1990). Dieser Mechanismus wird insofern als protektiv angesehen, als dass sympathische Erregung und Blutdrucksteigerung häufig miteinander einhergehen, etwa bei körperlicher Anstrengung. Durch die Erhöhung des Maximums der Autoregulation in einer solchen Situation kann Störungen der Blut-Hirn-Schranke oder Ödembildung noch effektiver entgegengewirkt werden. Eine Abnahme des Sympathikotonus, beispielsweise im Schlaf, geht demgegenüber mit einer Verschiebung der Grenzen der Autoregulation nach unten einher, wodurch ein besserer Schutz des Gehirns vor hypotoniebedingter Ischämie gegeben ist. Auch eine Bedeutung des Parasympathikus in diesem Geschehen wird diskutiert. Der Erkenntnistand hierzu ist bislang jedoch noch weniger eindeutig (vgl. Morita et al., 1994).



Tierexperimentelle Studien deuten zudem auf eine Beteiligung des lokalen Renin-Angiotensin-System des Gehirns an Modulationen der autoregulatorischen Grenzen hin (Barry et al., 1984; Paulson et al., 1988). Tieren wurde hierbei Captopril, ein Inhibitor des Angiotensin-Konversionsenzym (ACE), appliziert. Im Regelkreis des Renin-Angiotensin-Systems bewirkt ACE die Umwandlung des Peptids Angiotensin I in Angiotensin II, das über starke vasokonstriktive Eigenschaften verfügt. Die Hemmung von ACE führt bei Tieren zu einer Verschiebung des autoregulatorischen Plateaus nach unten. Eindeutige Resultate zur Beteiligung dieses Mechanismus an der Autoregulation der menschlichen Gehirndurchblutung stehen bislang allerdings noch aus (Chillon & Baumbach, 1997).

#### **3.1.2.4. Pathologische Veränderungen der zerebralen Autoregulation**

Die zerebrale Autoregulation gilt als vulnerabler Mechanismus mit hoher Störanfälligkeit bei Erkrankungen oder Verletzungen des Gehirns. Abweichungen in autoregulatorischen Prozessen, bis hin zu deren vollständigem Erliegen, treten als gemeinsames Merkmal einer Vielzahl zerebraler Schädigungen auf. Sie sind bei traumatisch, ischämisch oder entzündlich bedingten Schäden ebenso zu beobachten wie bei raumfordernden Prozessen (Paulson et al. 1990).

Störungen der Autoregulation sind in der Regel durch eine erhöhte Abhängigkeit der Gehirndurchblutung vom systemischen Blutdruck gekennzeichnet, die auch in dem Bereich gegeben ist, in dem das autoregulatorische Plateau zu erwarten wäre. Im Extremfall stellt sich dabei eine direkte Proportionalität zwischen arteriellem Blutdruck und zerebralem Blutfluss ein (Novak et al., 1998). Der Schutz des Gehirngewebes bei stärkeren Fluktuationen des Blutdrucks ist damit nicht mehr gewährleistet.

Autoregulatorische Störungen treten gewöhnlich nicht regional begrenzt auf, sondern auch in Gehirnteilen, die außerhalb fokaler Läsionen gelegen sind (vgl. Shiokawa et al., 1986). Der pathogenetische Mechanismus, der zu den Abweichungen führt, ist weitgehend unbekannt. Bei Gehirnerkrankungen oder -verlet-

zungen treten offenbar häufig generalisierte Paralysen im zentralen vasomotorischen System auf (Paulson et al., 1990). In Hinblick auf deren Entstehung wird u.a. über Störungen im zellulären Kalium-Stoffwechsel, Gewebsacidose sowie pathologische Veränderungen im vaskulären Endothel spekuliert (vgl. Hakim & Shoubridge, 1989; Harris & Symon, 1984).

Auch bei chronischem Bluthochdruck sind Abweichungen der zerebralen Autoregulation belegt (vgl. z.B. Hadju & Baumbach, 1994; Sugimori et al., 1994). Dies betrifft v.a. eine dauerhafte Verschiebung der Ober- und Untergrenze des autoregulatorischen Plateaus nach oben (Chillon & Baumbach, 1997). Hierbei ist eine erhöhte Reagibilität des zentralen arteriellen Systems auf akuten Blutdruckanstieg sowie eine verminderte Reaktionsbereitschaft bei sinkendem Blutdruck mit reduzierter Fähigkeit zur Vasodilatation zu beobachten (Baumbach & Heistad, 1988; Jennings, 2003).

Für diese abweichenden Reaktionsweisen des Gefäßsystems werden in erster Linie eine Hypertrophie der Gefäßmuskulatur und strukturelle Veränderungen der Gefäßwände verantwortlich gemacht, die eine dauerhafte Gefäßverengung bedingen (Baumbach & Heistad, 1988; Chillon & Baumbach, 1997; Jennings, 2003). Die Reduktion des vaskulären Lumens kann bei Menschen mit Hypertonie zu einem insgesamt verminderten zerebralen Blutfluss führen (vgl. Baumbach & Heistad, 1988; Hajdu & Baumbach, 1994; Sugimori et al., 1994).

Für die essentielle Hypotonie liegen bislang noch keine Daten zu möglichen autoregulatorischen Störungen vor. Der arterielle Mitteldruck der Betroffenen unterschreitet den allgemein angenommen unteren Grenzwert des autoregulatorischen Plateaus von 60 mmHg in der Regel nicht. Daher ist gemäß der vorherrschenden Lehrmeinung eine vollständige autoregulatorische Kompensation und somit keine Beeinträchtigung des zerebralen Blutflusses zu erwarten.

Bei neurogenen Orthostase-Störungen wurden autoregulatorische Prozesse bereits untersucht. Novak et al. (1998) erfassten mittels transkranieller Doppler-Sonographie den zerebralen Blutfluss bei Menschen mit u.a. durch diabetische Neuropathie und multiple Systematrophie verursachter orthostatischer Hypotonie.

Während eines orthostatischen Provokationsmanövers (Kipptisch-Untersuchung) zeichneten sie die Blutflussgeschwindigkeit in der linken A. cerebri media (MCA) auf. Bei gesunden Probanden fanden sich während der Provokation nur geringe Veränderungen des Blutflusses, insbesondere jedoch keine Korrelation zwischen Veränderungen in Blutdruck und Flussgeschwindigkeit. Ein anderes Bild ergab sich im überwiegenden Teil der Patientengruppe: Hier kam es beim Orthostase-Test zu einem deutlichen Rückgang der Strömungsgeschwindigkeit in der MCA. Zudem fand sich ein substantieller Zusammenhang zwischen dem (innerhalb des autoregulatorischen Plateaus gelegenen) Blutdruckabfall und Veränderungen der Flussgeschwindigkeit. Bei einigen Patienten führte bereits eine relativ leichte Abnahme des Blutdrucks zu zerebraler Hypoperfusion, was auf eine erheblich verminderte autoregulatorischen Kompensation hinweist.

Einen ähnlichen Befund lieferten Claydon und Hainsworth (2003) bei Personen, die zu körperlage-abhängigen Synkopen (posturally related syncope) neigten, sonst jedoch gesund waren. Auch hier fand sich bei orthostatischer Provokation eine im Kontrollgruppenvergleich erhöhte Korrelation zwischen Blutdruckabfall und dopplersonographisch gemessenen Veränderungen der MCA-Strömungsgeschwindigkeit.

### **3.1.3. Neurovaskuläre Kopplung**

#### **3.1.3.1. Grundlagen**

Bereits gegen Ende des 19. Jahrhunderts postulierten C. Roy und C. Sherrington einen lokalen Anstieg der Gehirndurchblutung in Regionen mit erhöhter neuronaler Aktivität (“[The brain] is well fitted to provide for a local variation of the blood supply in accordance with local variations of the functional activity“, Roy & Sherrington, 1890, zitiert nach Villringer & Dirnagl, 1995, S. 253). Diese dynamische Anpassung des zerebralen Blutflusses an neuronale Prozesse wird als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet.

Funktionell wird die neurovaskuläre Kopplung mit erhöhten metabolischen Anforderungen begründet, die sich bei neuronaler Aktivität ergeben. Hierbei wird auf die Notwendigkeit einer kontinuierlichen und ausreichenden Versorgung mit Sauerstoff und Glukose als Folge des ausgeprägten aeroben Stoffwechsels des Gehirns verwiesen (vgl. z.B. Birbaumer & Schmidt, 2003). Die neurovaskuläre Kopplung sichert hiernach die optimale zerebrale Funktionsfähigkeit unter Aktivierungsbedingungen.

Die neurovaskuläre Kopplung bildet die physiologische Basis für verschiedene bildgebenden Verfahren, die es ermöglichen, regionale Gehirnaktivität unter funktionellen Bedingungen, z.B. während kognitiver Aktivität, zu messen. Zu diesen Techniken gehören u.a. die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRI). Auch die funktionelle transkraniale Doppler-Sonographie (fTCD), die in der vorliegenden Studie zum Einsatz kam, macht sich Veränderungen der Gehirndurchblutung zunutze, um neuronales Geschehen unter definierten Aktivierungsbedingungen abzubilden.

Wie bei der zerebralen Autoregulation wird die Zu- und Abnahme des Blutflusses auch bei der neurovaskulären Kopplung durch Kontraktion und Dilation arterieller Gefäße vermittelt. Auch hier finden die Anpassungsvorgänge in den kleinen Gefäßen, also den zentralen Arteriolen, statt, wohingegen der Gefäßdurchmesser der größeren Hirnarterien bei veränderter neuronaler Aktivität weitgehend konstant bleibt (Giller et al., 1993; Kontos, 1989). Dabei laufen die Anpassungsvorgänge relativ rasch, in der Regel im Bereich weniger hundert Millisekunden, ab (Kuschinski, 1991; Conrad & Klingelhöfer, 1989; Klingelhöfer et al., 1992).

Bei essentieller Hypotonie wurden zerebrale Blutflussveränderungen unter Aktivierungsbedingungen bislang noch nicht untersucht. Damit liegen keine Informationen darüber vor, inwieweit bei den Betroffenen die Anpassung des Blutflusses an neuronale Aktivierungsprozesse, z.B. bei kognitiver Aktivität, in optimaler Form gegeben ist. Eine möglicherweise reduzierte Anpassungsleistung käme als Ursache einer eingeschränkten zerebralen Funktionsfähigkeit bei Hypotonie in Frage.

### 3.1.3.2. Physiologische Wirkmechanismen

Bereits Roy und Sherrington (1890) vermuteten, dass zerebrale Stoffwechselprozesse vermittels chemischer Mediatoren vaskuläre Veränderungen hervorrufen (“[...] the chemical products of cerebral metabolism [...] can cause variations of the caliber of the cerebral vessels“, Roy & Sherrington, 1890, zitiert nach Villringer & Dirnagl, 1995, S. 253).

Aktuell wird von einer Beteiligung mehrerer biochemischer Mediatoren an der neurovaskulären Kopplung ausgegangen. Eine zentrale Rolle kommt hierbei Kalium-Ionen ( $K^+$ ) zu. Eine erhöhte neuronale Feuerungsrate führt zu einer verstärkten Freisetzung von  $K^+$  in den interzerzellulären Raum. Gelangen die Ionen zu den Zellen der Gefäßmuskulatur, wird dort eine Hyperpolarisation und in der Folge eine Gefäßdilatation ausgelöst (McCarron & Halpern, 1990; Kuschinski, 1991).

Daneben wird eine Bedeutung des Adenosin diskutiert. So wurde postuliert, dass ein aus neuronaler Aktivität entstehendes Missverhältnis zwischen dem Angebot und Bedarf an Sauerstoff und Glukose zu einer Erhöhung der Adenosin-Konzentration in den Zellen und Zellzwischenräumen führt. Die Vasodilatation soll hierbei über adenosin-sensitive Rezeptoren vermittelt werden. Für die „Adenosin-Hypothese“ spricht eine Abschwächung der Vasodilatation bei Blockade der Adenosin-Rezeptoren (Dirnagl et al. 1994). Die relative Bedeutung dieses Mechanismus für das gesamte Regulationssystem ist jedoch umstritten (Kuschinski, 1991; Villringer & Dirnagl, 1995).

Darüber hinaus wird eine infolge neuronaler Aktivität erhöhte Laktat-Konzentration und ein damit verbundener Abfall des pH-Werts als Auslöser der vaskulären Veränderungen diskutiert. Als weitere Mediatoren wurden  $H^+$ -Ionen und Stickoxid (NO) erwogen (Kuschinski, 1991; Dirnagl et al., 1994; Villringer & Dirnagl, 1995). Neben diesen chemischen Vermittlungsprozessen sind möglicherweise auch neurogene Mechanismen an der Steuerung der regionalen Hirndurchblutung beteiligt. Der Forschungsstand ist an dieser Stelle jedoch noch wenig eindeutig (Villringer & Dirnagl, 1995).

### **3.2. Die Technik der funktionellen transkraniellen Doppler-Sonographie (fTCD)**

Bei der Doppler-Sonographie handelt es sich um ein Ultraschallverfahren zur kontinuierlichen noninvasiven Erfassung von Blutflussgeschwindigkeiten. Die Technik kann dazu herangezogen werden, Strömungsgeschwindigkeiten in den großen Hirnarterien unter Ruhebedingungen sowie Veränderungen des zerebralen Blutflusses unter definierten Stimulationsbedingungen zu bestimmen (Stroobant & Vingerhoets, 2000; Duschek & Schandry, 2003). Bei letzterer Vorgehensweise spricht man von „funktioneller transkranieller Doppler-Sonographie (fTCD)“. Wie unter 3.1.3. beschrieben, sind neuronale Aktivierungsvorgänge mit einer Erweiterung kleiner Gefäße des Widerstandssystems verbunden sind, die den Aktivierungsort umgeben. Demgegenüber bleibt der Radius der großen Hirnarterien, die diesen Arteriolen vorgeschaltet sind, weitgehend konstant (vgl. Abschnitt 3.1.3.). Auf diese Weise kommt es bei neuronalen Aktivierungsprozessen im Versorgungsgebiet einer der großen Hauptarterien zu einem Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit in diesem Gefäß selbst (vgl. z.B. Kontos, 1989; Giller et al., 1993).

#### **3.2.1. Technische Grundlagen und Untersuchungstechnik**

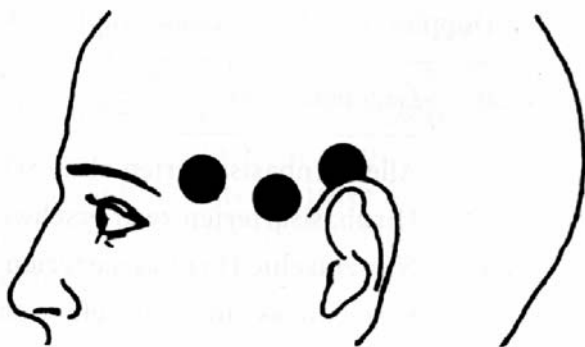
Die physikalische Grundlage der Doppler-Sonographie bildet die erstmals 1842 von dem Wiener Mathematiker C. Doppler beschriebene Frequenzverschiebung, die bei einer Relativbewegung zwischen dem Sender und Empfänger einer Wellenfront auftritt („Doppler-Effekt“). Dieser Effekt lässt sich in der Ultraschalldiagnostik dahingehend ausnutzen, dass die Frequenzverschiebung bestimmt wird, die bei der Reflexion eines Ultraschallsignals durch die Erythrozyten im Blutstrom eines Gefäßes entsteht. Das Ausmaß der Frequenzverschiebung ist direkt proportional zur Geschwindigkeit des Blutstroms (vgl. z.B. Widder, 1999; Stroobant & Vingerhoets, 2000).

Zur Abbildung neuronaler Aktivierungsprozesse wurde die Doppler-Sonographie erstmals von R. Aaslid eingesetzt (vgl. Aaslid et al., 1982; Aaslid, 1987). Einen we-

sentlichen Vorteil gegenüber Verfahren zur funktionellen Bildgebung wie PET oder fMRI bietet das hohe zeitliche Auflösungsvermögen der fTCD. Die Zeitauflösung bildgebender Verfahren ist durch die relativ lange Dauer der notwendigen Scanning-Prozeduren limitiert, die in der Regel mindestens im Bereich von einigen Sekunden gelegen ist (vgl. z.B. Stoll et al., 1999). Eine kontinuierliche Messung ist damit unmöglich.

Das zeitliche Auflösungsvermögen der fTCD ist im Regelfall durch die Dauer eines Herzzyklus begrenzt. Ausgefeilte Techniken wie die Kopplung der Stimuluspräsentation an den Herzzyklus oder Averaging-Prozeduren bei wiederholter Aufgabendarbietung erlaubt es jedoch, Strömungsveränderungen sogar im Bereich von unter 100 ms zu erfassen (Klingelhöfer et al., 1996; Deppe et al., 1997). Die räumliche Auflösung der fTCD ist durch das Versorgungsgebiet der jeweils beschallten Arterie determiniert. Sie ist damit im Vergleich mit funktioneller Bildgebung relativ gering.

Die meisten der aktuell gebräuchlichen Geräte zur transkraniellen Doppler-Sonographie arbeiten mit 2-MHz-Untraschall-Sonden. Sie dienen sowohl als Schallquelle als auch als Empfänger. Die Sonden werden über einem „Schallfenster“ im Bereich der Temporalschaluppe positioniert, wo der Schädelknochen dünn genug ist, um von dem Ultraschall-Strahl durchdrungen zu werden. Die Lage der drei „transtemporalen Knochenfenster“, die hierzu meist verwendet werden, verdeutlicht Abbildung 13.



**Abbildung 13.** Lage der Knochenfenster zur transtemporalen Beschallung der großen Hirnarterien (aus Widder, 1999).

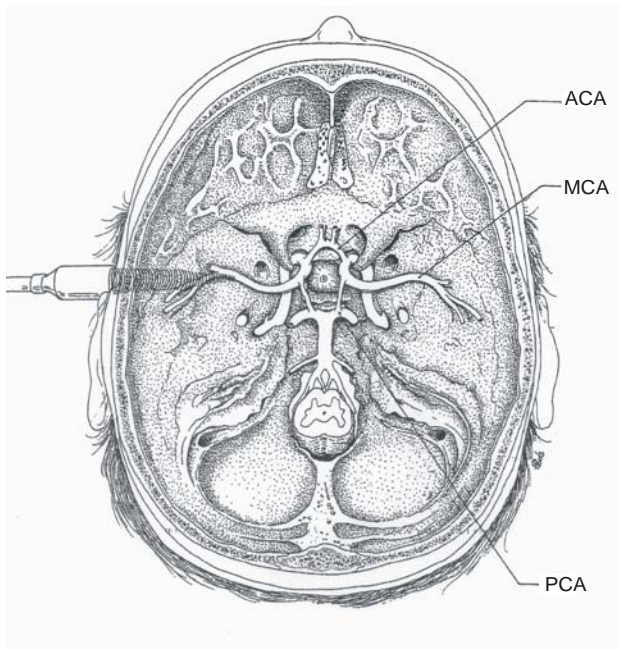
Eine Schwierigkeit beim Einsatz der transkraniellen Doppler-Sonographie besteht darin, dass die Größe und Durchlässigkeit der Schallfenster interindividuell relativ variabel ist. Im Gegensatz zu älteren Menschen sind die Ableitungen jedoch bei ca. 90 % jüngerer Personen relativ gut durchführbar (vgl. Widder, 1999).

In den bislang vorliegenden fTCD-Studien wurden fast ausnahmslos Strömungsgeschwindigkeiten in den ACA, MCA und PCA gemessen. Alle drei Arterienpaare sind durch die transtemporalen Fenster zu erreichen. Als Kriterien zur Identifikation der Gefäße werden v.a. die Flussrichtung des Blutstroms, die Position der Sonde innerhalb des Schallfensters, der Einstrahlungswinkel sowie die gewählte Eindringtiefe des Ultraschallstrahls herangezogen. Die Signale aus den drei großen Hirnarterien finden sich in einer Tiefe zwischen 35 und 75 mm. Nach der Identifikation des gewünschten Gefäßes und dem Erreichen ausreichender Signalqualität können die Sonden mit Hilfe eines Kopfbandes starr fixiert werden. Abbildung 14 veranschaulicht beispielhaft die Beschallung der MCA.

Bis zum Beginn der 90er Jahre erlaubte der Stand der Technik nur die Untersuchung einer einzelnen Arterie zu einem Zeitpunkt. Zur Erfassung interhemisphärischer Strömungsdifferenzen mussten daher sukzessive Messungen in den korrespondierenden Gefäßen beider Seiten durchgeführt werden (vgl. z.B. Droste et al., 1989). Heute sind dagegen simultane bilaterale Messungen möglich, die einen direkten und reliablen Vergleich des Blutstroms in Gefäßen beider Hemisphären ermöglichen.

Eine Schwierigkeit bei der Bestimmung von Flussgeschwindigkeiten bildet die Winkelabhängigkeit doppler-sonographischer Messungen. So ist die Differenz zwischen ausgesandter und reflektierter Schallfrequenz neben der Strömungsgeschwindigkeit auch vom Winkel zwischen dem von der Doppler-Sonde ausgesandten Schallstrahl und der Flussrichtung des Bluts abhängig. Da dieser Beschallungswinkel im Regelfall nur grob geschätzt werden kann, sind Absolutwerte der Strömungsgeschwindigkeit in der Regel nicht exakt bestimmbar.





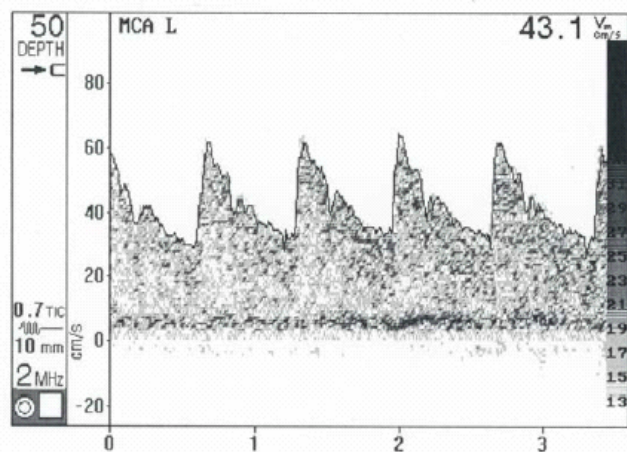
**Abbildung 14.** Beschallung der MCA (aus Stroobant & Vingerhoets, 2000).

Eine Ausnahmestellung nimmt hierbei die MCA ein. In diesem Fall ist der Winkel zwischen Schallstrahl und Gefäß meist so klein, dass das Ausmaß entstehender Winkelfehler begrenzt ist (vgl. Widder, 1999). Während bei der Interpretation von Einzelmessungen auch bei der MCA eine gewisse Vorsicht geboten ist, kann bei Gruppenmittelwerten der absoluten Strömungsgeschwindigkeit von einer befriedigenden Zuverlässigkeit ausgegangen werden. In den anderen Hirnarterien lassen sich lediglich relative Veränderungen von Strömungsgeschwindigkeiten unter definierten Stimulationsbedingungen bestimmen. Diese sind vom Einstrahlungswinkel unabhängig.

Bei den zur fTCD eingesetzten Geräten werden die Strömungsverhältnisse sowohl numerisch als auch graphisch dargestellt. Die visuelle Präsentation basiert auf einer Spektralanalyse der Dopplerfrequenzen (Fast-Fourier Transformation). Die Zeit ist hierbei auf der horizontalen und die Frequenzen auf der vertikalen Achse repräsentiert. Die Signalintensität (Amplitude) wird durch die Farbe oder Helligkeit eines Signalpunkts dargestellt. Zudem wird eine „Hüllkurve“ gezeigt, die die maximale Strömungsgeschwindigkeit über die Herzzyklen repräsentiert.

Diese Hüllkurve bildet die Basis zur Berechnung der numerischen Strömungsparameter. Dies sind z.B. die systolische und diastolische Maximalgeschwindigkeit

sowie ein zeit- und intensitätsgewichteter Kennwert der mittleren Fließgeschwindigkeit (Mean-flow-velocity-Index). Letzterer Parameter weist die geringste Artefaktanfälligkeit auf und korreliert zudem am höchsten mit dem durch ein Gefäß strömenden Blutvolumen (vgl. Widder, 1999; Stroobant & Vingerhoets, 2000). Er wird daher in den meisten fTCD-Studien als einziger Kennwert herangezogen.



**Abbildung 15.** Screenshot der Software des in Studie II eingesetzten Gerätes.

Abbildung 15 zeigt einen „Screenshot“ der Software des in der vorliegenden Studie eingesetzten Gerätes (Multidop L2, DWL Elektronische Systeme). Hier ist das Spektrum der gemessenen Doppler-Frequenzen im Verlauf einiger Herzzyklen, umgeben von der Hüllkurve, zu sehen. Zudem findet sich in der Abbildung die numerische Darstellung des Mean-flow-velocity-Index (oben rechts), der eingestellten Beschallungstiefe (oben links) und des Messvolumens (burst length, unten links).

### 3.2.2. Reliabilität und Validität der Methode

Die Reliabilität von fTCD-Messungen wurde zunächst durch deren gute Reproduzierbarkeit belegt. Für Strömungsgeschwindigkeiten unter Ruhebedingungen fanden sich Retest-Reliabilitäten zwischen .71 und .95 (vgl. Stroobant & Vingerhoets, 2000). Knecht et al. (1998a) demonstrierten darüber hinaus die ausgezeichnete Reproduzierbarkeit eines fTCD-Index zur Lateralisierung kognitiver Funktionen

( $r = .95$ ). Für die Lateralitätsbestimmung wurden zudem ähnlich hohe Inter-Rater-Reliabilitäten berichtet (vgl. Stroobant & Vingerhoets, 2000).

In mehreren Validierungsstudien wurde die fTCD direkt mit anderen diagnostischen Verfahren verglichen. Schmidt et al. (1999) präsentierten eine Untersuchung, in der die Methode im Hinblick auf interhemisphärische Reaktionsdifferenzen mit fMRI kreuzvalidiert wurde. Sie legten hierzu 14 rechtshändigen Proband/innen eine Aufgabe zur visuellen Diskrimination vor, während deren Durchführung zunächst fMRI-Aufzeichnungen und in der Folge fTCD-Messungen in beiden MCA stattfanden. Bei der fTCD zeigte sich im Gruppenmittel eine signifikant stärkere Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit in der rechten MCA. In den fMRI-Scans fanden sich hämodynamische Veränderungen, aus denen eine bilaterale Aktivierung im superioren Anteil der Parietallappen hervorging, wobei ebenfalls eine deutliche rechtshemisphärische Reaktionsdominanz zutage trat.

Deppe et al. (2000) bestimmten die sprachliche Hemisphärendominanz mittels fTCD und fMRI. Mit beiden Techniken erhoben sie Lateralitätskennwerte bei 13 gesunden Probanden. Als Stimulationsparadigma kam auch hier eine Aufgabe zur Wortflüssigkeit zum Einsatz. Die mit beiden Verfahren ermittelte Seite vorrangiger Sprachverarbeitung stimmte bei allen Versuchspersonen überein. Auch hinsichtlich der Stärke der Lateralisierung, gegeben durch die Höhe des jeweiligen Lateralitätskennwerts, lieferten die Methoden ähnliche Resultate. Dies wurde durch die Korrelation von  $.95$  zwischen beiden Lateralitätsindize dokumentiert.

Darüber hinaus liegen erfolgreiche Kreuzvalidierungsstudien mit der SPECT-Technik (Single Proton Emission Computed Tomography) vor. Dahl et al. (1992) fanden unter Ruhebedingungen hohe Übereinstimmungen zwischen TCD-Aufzeichnungen in den MCA und simultan durchgeführten SPECT-Messungen des regionalen Blutflusses in deren Versorgungsgebiet. Jorgensen et al. (1992a, 1992b) untersuchten mittels TCD und SPECT Blutfluss-Veränderungen bei physischer Aktivität. Auch hier stimmten die Messergebnisse gut überein.

### 3.3. Studienziele

Das Hauptanliegen von Studie II bestand in der Untersuchung des zerebralen Blutflusses bei essentieller Hypotonie. Wie in der ersten Untersuchung wurden hierzu Personen mit niedrigem Blutdruck mit einer streng parallelisierten Kontrollstichprobe verglichen. Mit Hilfe der transkraniellen Doppler-Sonographie sollte eine kontinuierliche Aufzeichnung der Blutflussgeschwindigkeiten in den MCA beider Gehirnhälften erfolgen, die große Teile des frontalen, temporalen und parietalen Kortex versorgen.

Die Arbeit verfolgte im Wesentlichen vier Ziele: (1) Zunächst sollten mögliche Unterschiede im zerebralen Ruhe-Blutfluss zwischen Personen mit essentieller Hypotonie und normotonen Kontrollpersonen aufgeklärt werden. (2) Das zweite Ziel bestand in der Abbildung von kognitiv induzierten Durchblutungsveränderungen in beiden Hemisphären und eventuellen blutdruck-abhängigen Unterschieden in den Veränderungswerten. (3) Weiterhin sollten in der Gesamtstichprobe eventuelle Zusammenhänge zwischen hämodynamischen Parametern und kognitiven Leistungen ermittelt werden. (4) Darüber hinaus war angezielt, in beiden Versuchsgruppen mögliche Beziehungen zwischen aufgaben-induzierten Veränderungen im System-Blutdruck und Veränderungen in der Gehirndurchblutung zu ermitteln.

Zu (1): Im Sinne der Darstellungen aus Kapitel 3.1.2. wirken autoregulatorische Prozesse einer zerebralen Minderdurchblutung bei erniedrigtem System-Blutdruck entgegen. Sollte durch diese Prozesse eine vollständige Kompensation stattfinden, dürfte sich kein Zusammenhang zwischen Blutdruckwerten und Strömungsgeschwindigkeiten unter Ruhebedingungen finden. Umgekehrt spräche eine im Kontrollgruppenvergleich reduzierte Blutflussgeschwindigkeit bei essentieller Hypotonie dafür, dass der niedrige System-Blutdruck durch die Autoregulation nicht vollständig ausgeglichen werden kann. Eine Minderperfusion des zerebralen Gewebes und die hieraus resultierende metabolische Unterversorgung wären als pathogener Faktor im Kontext der hypotonie-assoziierten Symptome zu diskutieren.

Zu (2): Infolge der neurovaskulären Kopplung sind kortikale Aktivierungsprozesse mit einer Zunahme der regionalen Hirndurchblutung verbunden. Eventuelle hypo-

tonie-assoziierte Abweichungen in kognitiv induzierten hämodynamischen Reaktionen könnten demnach im Sinne einer verminderten Anpassung des zerebralen Blutflusses an das neuronale Geschehen interpretiert werden. Als kognitive Paradigmen wurden eine Aufgabe zur Aufmerksamkeitsaktivierung (phasische Alertness), eine verbale Aufgabe (formal-lexikalische Wortflüssigkeit) sowie eine Rechenaufgabe (serielle Subtraktionen) eingesetzt.

Zu (3): Die dritte Zielsetzung der Studie bezog sich auf mögliche Zusammenhänge zwischen Hirndurchblutung und kognitiver Leistungsfähigkeit. Hierzu sollten zunächst die unter Ruhebedingungen vorgefundenen Strömungsgeschwindigkeiten in den MCA mit Leistungskennwerten aus den kognitiven Aufgaben in Beziehung gesetzt werden. Zudem erschien es wesentlich, die Leistungsmaße auch mit den Veränderungen der Hirndurchblutung während der Aufgabendurchführung in Verbindung zu bringen. Ein eventueller Zusammenhang zwischen hämodynamischen Variablen und kognitiven Leistungen würde die Bedeutung des zerebralen Blutflusses für die kognitiven Defizite bei Hypotonie untermauern.

Zu (4): Der Blutdruck wurde während der Durchführung von zwei der kognitiven Aufgaben gemeinsam mit den Strömungsgeschwindigkeiten kontinuierlich registriert. Die Zusammenhänge zwischen aufgaben-induzierten Veränderungen im System-Blutdruck und Veränderungen in der Gehirndurchblutung sollten für beide Versuchsgruppen getrennt ermittelt werden. Dabei würden sich Abweichungen in der Autoregulation bei essentieller Hypotonie in einer verstärkten Abhängigkeit der zentralen von der peripheren Hämodynamik ausdrücken.

### **3.4. Methoden**

#### **3.4.1. Stichprobe**

##### **3.4.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien**

Analog zu Studie I richtete sich die Selektion der Hypotonie-Stichprobe nach den Kriterien der WHO (1978). Die Kontrollgruppe bestand aus normotonen Proband/innen mit systolischen Blutdruckwerten zwischen 115 und 140 mmHg.

Als Ausschlusskriterien wurden auch hier psychiatrische und schwere körperliche Erkrankungen sowie die Einnahme von Medikamenten mit Effekten auf das kardiovaskuläre System sowie Psychopharmaka festgelegt. Daneben stellte Rechts-handedigkeit, festgestellt auf Basis des Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971), eine Voraussetzung zur Studienteilnahme dar.

##### **3.4.1.2. Gewinnung der Stichprobe und Blutdruck-Screening**

Die Stichprobenrekrutierung geschah über Aushänge und Handzettel an den Instituten der LMU München. Zudem wurde versucht, die Proband/innen der ersten Studie für eine erneute Mitarbeit zu gewinnen. So nahmen 36 Versuchspersonen der Hypotonie- und 22 der Kontrollgruppe an beiden Experimenten teil.

Mindestens eine Woche vor der Experimentalsitzung wurde jede der Versuchspersonen zu einer Screening-Sitzung gebeten. Der Inhalt dieser Sitzung, insbesondere das Vorgehen bei der hierbei durchgeführten dreifachen Blutdruckmessung, entsprach dem in der ersten Studie. Zur endgültigen Zuordnung der Proband/innen zu einer der Versuchsgruppen wurde die Messung zu Beginn der Experimentalsitzung wiederholt. Die Proband/innen auch bei dieser Untersuchung wurden angehalten, in den drei Stunden vor der Screening- und Experimentalsitzung keine alkohol- und koffeinhaltigen Getränke zu konsumieren.

### 3.4.1.3. Stichprobendaten

In die Studie wurden 40 Proband/innen mit essentieller Hypotonie sowie 40 normotone Kontrollpersonen aufgenommen. Die Parallelisierung der Gruppen erfolgte nach Geschlecht, Alter und Schulabschluss. Beide Versuchsgruppen enthielten je 33 Frauen und sieben Männer. Angaben zum Blutdruck (gemessen zu Beginn der Experimentalsitzung), Alter, BMI und soziodemographische Daten der Studienteilnehmer finden sich in den Tabellen 14 bis 17.

Die Stichprobenszusammensetzung war vergleichbar mit der aus Studie I. Die Proband/innen verfügten wieder über einen hohen Bildungsgrad. 97.7 % beider Gruppen gaben als Schulabschluss das (Fach-) Abitur an. Dabei überwogen Student/innen und berufstätige Akademiker/innen. Die mittlere Blutdruckdifferenz zwischen beiden Versuchsgruppen betrug 23.0 mmHg (SBD) bzw. 19.0 mmHg (DBD).

	Hypotonie				Kontrollgruppe			
	m	SD	min	max	m	SD	min	max
<b>SBD in mmHg</b>	97.1	5.6	86.3	108.7	120.1	5.7	115.0	137.3
<b>DBD in mmHg</b>	58.2	5.6	46.0	68.3	77.2	5.8	66.0	91.3
<b>Alter in Jahren</b>	28.8	7.0	20	50	29.0	7.2	20	52
<b>BMI in kg/m<sup>2</sup></b>	20.5	2.1	17.3	25.4	21.7	2.3	17.7	28.1

**Tabelle 14.** Blutdruckwerte, Alter und BMI: Mittelwerte (m), Standardabweichungen (SD), Minima (min) und Maxima (max).

Schulabschluss	Hypotonie		Kontrollgruppe	
	N	%	N	%
<b>Realschule</b>	1	2.5	1	2.5
<b>Abitur / Fachabitur</b>	39	97.5	39	97.5

**Tabelle 15.** Schulabschluss.

Berufsausbildung	Hypotonie		Kontrollgruppe	
	N	%	N	%
Lehre	1	2.5	0	0.0
Berufsfachschule, Fachakademie etc.	1	2.5	2	5.0
Universität, Fachhochschule	8	20.0	10	25.0
Noch in beruflicher Ausbildung	30	75.0	28	70.0

**Tabelle 16.** Berufsausbildung.

Berufstätigkeit	Hypotonie		Kontrollgruppe	
	N	%	N	%
Student/in	30	75.0	31	77.5
Angestellte/r	4	10.0	8	20.0
Selbständige/r	3	7.5	1	2.5
Sonstiges	3	7.5	0	0.0

**Tabelle 17.** Berufstätigkeit.

### 3.4.2. Stimulationsparadigmen

Bei der Auswahl der Stimulationsparadigmen sollten prinzipiell Aufgaben bevorzugt werden, in denen schlechtere Leistungen bei Personen mit essentieller Hypotonie wahrscheinlich waren. Zudem musste sich die Selektion an der Eignung der Paradigmen für die fTCD orientieren. Ein notwendiges Kriterium waren hiernach während der Aufgabendurchführung zu erwartende neuronale Aktivierungsprozesse im Versorgungsgebiet einer der großen Hirnarterien. Wie in der überwiegenden Zahl der bislang durchgeführten fTCD-Studien zu kognitiven Funktionen (vgl. Duschek & Schandry, 2003) wurden Strömungsgeschwindigkeiten in beiden MCA erfasst.



Alle drei Paradigmen wurden am Computer-Bildschirm präsentiert. Die Aufgabendarbietung erfolgte mit Hilfe des Programms „Experimental Run Time System“ (ERTS, BeriSoft Cooperation, 2000). Die Paradigmen werden im Folgenden gemeinsam mit einigen theoretischen Anmerkungen dargestellt.

#### **3.4.2.1. Aufmerksamkeitsaktivierung**

In das Konzept der Aufmerksamkeitsaktivierung (alertness) wurde bereits in Abschnitt 2.1.3. eingeführt. Bei dem in dieser Studie eingesetzten Paradigma zur phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung wurde in der Bildschirmmitte ein weißes Kreuz von 6 mm Höhe und Breite präsentiert. Das Kreuz war allerdings zunächst nur durch seine Konturen dargestellt. Fünf Sekunden nach einem akustischen Warnsignal (400-Hz-Ton der Dauer 500 ms) wurde das Bild für 500 ms durch ein ausgefülltes weißes Kreuz ersetzt. Die Veränderung des Kreuzes stellte den imperativen Stimulus dar, der von der Versuchsperson durch einen möglichst raschen Tastendruck zu beantworten war. Um motorisch induzierte Aktivierungsprozesse während der Vorbereitungsphase zu vermeiden, wurden die Versuchspersonen angehalten, ihre Hand während der gesamten Aufgabendurchführung auf der (ungedrückten) Reaktionstaste zu belassen.

Die Aufgabe umfasste 20 Durchgänge. Die Intervalle zwischen den einzelnen Reaktionsphasen betragen 50 s. Um Effekte der zum Tastendruck benutzten Hand zu kontrollieren, führte die Hälfte der Proband/innen die ersten zehn Durchgänge mit der rechten und die übrigen mit der linken Hand durch. Die andere Hälfte der Versuchspersonen begann die Aufgabe mit der linken Hand.

Die Reaktionszeiten wurden durch das Programm ERTS automatisch registriert. In die Auswertung gingen die Reaktionszeit-Mediane aus den Durchgängen mit der linken und rechten Hand getrennt voneinander ein; daneben der Gesamt-Median aller Reaktionszeiten. Um Prozesse visueller Aufmerksamkeitsverschiebungen möglichst gering zu halten, wurden die Versuchspersonen gebeten, über die ge-

samte Aufgabe hinweg das Kreuz zu fixieren. Dem Beginn der Aufgabenserie war ein Übungsdurchgang vorangestellt.

Die schriftliche Instruktion lautete wie folgt:

Sie sehen gleich auf dem Bildschirm ein leeres weißes Kreuz. Nach einiger Zeit verändert sich das Bild und es erscheint ein ausgefülltes weißes Kreuz. Bitte drücken Sie bei Erscheinen des ausgefüllten Kreuzes so schnell wie möglich auf die Taste.

Bevor sich das Kreuz verändert ertönt ein Warnton, der Sie darauf hinweist, dass Sie in Kürze reagieren sollen. Bitte drücken Sie nicht schon beim Warnton sondern erst, wenn sich das Kreuz verändert. Bitte fixieren Sie während des gesamten Experiments durchgehend das Kreuz.

Die Struktur der Aufgabe entspricht dem in Studie 1 eingesetzten Test zur Aufmerksamkeitsaktivierung unter der Bedingung mit Warnton, bei dem sich in der Hypotonie-Gruppe signifikant längere Reaktionszeiten fanden. Damit sollte sich auch das vorliegende Paradigma als sensitiv für hypotonie-assoziierte Aufmerksamkeitsdefizite erweisen.

Im Hinblick auf die neuronale Repräsentation von Prozessen der Aufmerksamkeitsaktivierung sind neben Hirnstammanteilen der *Formatio reticularis* und thalamischen Strukturen auch kortikale Areale von erheblicher Relevanz. Wie in Abschnitt 2.1.5. dargelegt wurde, sind dies insbesondere der dorsolaterale frontale und inferiore parietale Kortex sowie der anteriore Gyrus cinguli (vgl. Sturm et al., 1999; Sturm, 2002).

Mit Ausnahme des Gyrus cinguli, sind diese Strukturen im Versorgungsbereich der MCA gelegen (vgl. Abbildung 2 aus Kapitel 2.1.5.1. sowie Abbildung 11 aus Kapitel 3.1.1.). Das medial gelegene Cingulum wird dagegen vorwiegend über die ACA durchblutet (vgl. Abbildung 1 aus Kapitel 2.1.5.1.).

Auch mehrere fTCD-Studien legen nahe, dass die MCA zum Studium der angezielten Aufmerksamkeitsprozesse geeignet sind (Bäcker et al., 1994; Knecht et al.,

1996; Bäcker et al., 1999). Bäcker et al. (1994, 1999) untersuchten Prozesse der phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung bei der Antizipation somatosensorischer Reize. Das in beiden Studien herangezogene Paradigma umfasste die Darbietung taktiler Stimuli fünf Sekunden nach einem akustischen Warnreiz, wobei die Proband/innen angewiesen waren, die taktilen Reize zu zählen.

Bäcker et al. (1994) fanden eine Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit in den MCA während der Antizipationsphase, die sie als Korrelat präparatorischer Aufmerksamkeitsprozessen interpretierten. Bäcker et al. (1999) überprüften die Abhängigkeit des Blutstromanstiegs von der Intensität der antizipierten Reize. Dabei zeigte sich ein stärkerer (rechtsdominanter) Anstieg bei schwelennahen als bei deutlich überschwelligen Reizen. Dieses Resultat wird im Sinne einer stärkeren Aktivierung von Aufmerksamkeitsressourcen bei geringer Stimulus-Intensität interpretiert.

Knecht et al. (1996) untersuchten präparatorische Aufmerksamkeitsprozesse anhand einer Wortflüssigkeitsaufgabe. Hier kamen zwei experimentelle Bedingungen zum Einsatz. Unter der ersten Bedingung ging jedem Durchgang der Wortfindungsaufgabe ein akustischer Warnton voraus. Bei der zweiten wurde die Aufgabe ohne Vorbereitung dargeboten. Unter beiden Bedingungen zeigte sich vor einem linksdominanten, durch die sprachlichen Prozesse induzierten, Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit eine rechtshemisphärische Zunahme. Die initiale rechtshemisphärische Aktivierung kann als physiologisches Korrelat des Anstiegs der Aufmerksamkeitsaktivierung (phasische Alertness-Reaktion) interpretiert werden, der der Ausführung der verbalen Aufgabe vorangeht.

#### **3.4.2.2. Wortflüssigkeit**

Aufgaben zur Wortflüssigkeit (word fluency) verlangen das rasche Produzieren von Wörtern, die bestimmten strukturellen oder symbolischen Erfordernissen entsprechen (Amelang & Bartussek, 1981). Bereits in frühen Strukturmodellen der Intelli-

genz konstituierte die Wortflüssigkeit einen spezifischen verbalen Leistungsfaktor (vgl. Thurstone, 1938; Guilford, 1956).

Das Konzept ist bis heute weit etabliert, sodass auch in einigen aktuell gebräuchlichen Intelligenztests Aufgaben zur Wortflüssigkeit enthalten sind (z.B. „Leistungsprüfsystem“, vgl. Horn, 1983; Sturm et al., 1993). Im Gegensatz zu Aufgaben, bei denen Wörter nach bestimmten semantischen Kategorien zu produzieren sind (semantische Wortflüssigkeit), werden bei Tests zur formallexikalischen Wortflüssigkeit meist Anfangsbuchstaben vorgegeben, zu denen die Testperson in einem festgelegten Zeitraum möglichst viele Wörter finden soll.

Die in der vorliegenden Untersuchung eingesetzte Aufgabe zur formallexikalischen Wortflüssigkeit ist ihrer Struktur nach früheren fTCD-Studien entnommen (Knecht et al., 1996, 1998; Deppe et al., 2000; Flöel et al., 2001). Das Paradigma umfasst in zwei Reaktionsphasen sowohl die innere („stille“) Wortproduktion als auch das laute Aussprechen von Wörtern mit einem gegebenen Anfangsbuchstaben. Bei der Aufgabendurchführung wurde zu jedem Durchgang für 2.5 s ein Großbuchstabe (Höhe 3 cm) am Bildschirm eingeblendet. Die Proband/innen waren zunächst angehalten, sich so viele Wörter wie möglich mit diesem Anfangsbuchstaben zu überlegen, ohne diese jedoch auszusprechen. Dabei waren keine Einschränkungen hinsichtlich der Art der generierten Wörter vorgegeben. Auch Fremdwörter wurden nicht explizit ausgeschlossen. Dieses Intervall der „stillen“ Wortproduktion umfasste die 15 s nach Ende der Darbietung des Buchstaben bis hin zur schriftlichen Aufforderung, die gefundenen Wörter laut auszusprechen (Darbietungsdauer der Instruktion 3 s). Das darauf folgende Intervall der „lauten“ Wortproduktion beinhaltete die 15 s nach Darbietung dieser Aufforderung bis zu einer schriftlichen „Stop-Instruktion“ (Einblendungsdauer 3 s).

Die Proband/innen wurden durch einen fünf Sekunden vor dem Buchstaben dargebotenen Warnreiz auf den jeweils nächsten Durchgang vorbereitet (400-Hz-Ton der Dauer 500 ms). Der verbalen Aufgabe war damit eine kurze Aufmerksamkeitsphase vorangestellt.

Die gesamte Aufgabe umfasste 12 Durchgänge. Die Zeitspanne zwischen den einzelnen Aufgabenphasen betrug 75 s. Die Proband/innen waren angehalten, während des Ablaufs der Aufgabe ein weißes Kreuz (Seitenlänge 3 cm) zu fixieren, das (außer während der Instrukionsphasen) durchgehend in der Bildschirmmitte zu sehen war. Bei den 12 Durchgängen wurden in fester Reihenfolge die Buchstaben E, I, K, T, A, P, L, D, U, M, F und O vorgegeben. Auf in der deutschen Sprache seltene Buchstaben wurde bewusst verzichtet. Auch diese Aufgabe begann mit einem Übungsdurchgang, dessen Resultate nicht in die Datenverarbeitung eingingen. Als Leistungskennwert der Wortflüssigkeit wurde die Anzahl der gefundenen Wörter herangezogen.

Der schriftliche Instruktionstext lautete folgendermaßen:

Bei dieser Aufgabe sollen Sie sich möglichst viele Wörter mit einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben ausdenken. Wenn ein Buchstabe auf dem Bildschirm erscheint, suchen Sie bitte zunächst still für sich so viele Wörter wie möglich, die mit diesem Buchstaben beginnen. Sprechen Sie die Wörter erst laut aus, wenn Sie dazu aufgefordert werden.

Einige Zeit bevor der Anfangsbuchstabe erscheint hören Sie einen Warnton, der Sie darauf hinweist, dass Sie in Kürze Wörter suchen sollen. Wir möchten Sie bitten, während der Zeit, in der kein Buchstabe zu sehen ist, durchgehend das Kreuz in der Bildschirmmitte zu fixieren. Damit Sie sich mit der Aufgabe vertraut machen können, erhalten Sie vor dem eigentlichen Experiment einen Übungsdurchgang.

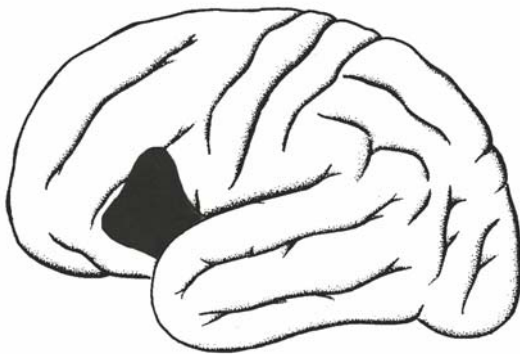
Leistungen in Wortflüssigkeits-Aufgaben wurden bei essentieller Hypotonie noch nicht überprüft. Generell fand bei Personen mit chronisch erniedrigtem Blutdruck, von verbalen Gedächtnistests abgesehen, bislang noch keine Untersuchung sprachlicher Fertigkeiten statt.

Die Entscheidung zum Einsatz des Wortflüssigkeitstests fiel nicht zuletzt aufgrund seiner exzellenten Eignung als Stimulationsparadigma zur fTCD. Ein wichtiger Aspekt betrifft dabei die Lokalisation der für die Sprachproduktion relevanten kortikalen Areale. Aus Studien zur funktionellen Bildgebung ließ sich ein Netzwerk der Sprachverarbeitung ableiten, das superiore und mittlere Areale des Temporallap-

pens sowie inferiore frontale Kortextareale umfasst (vgl. Friederici, 2003). Diese Strukturen sind durchgängig im Versorgungsbereich der MCA gelegen (Trepel, 1999).

Der Einsatz des Wortflüssigkeits-Paradigmas in der unter 3.3.1.2. beschriebenen Studie von Deppe et al. (2000) führte im fMRI-Scan insbesondere zu einer Aktivierung inferiorer frontaler Strukturen, entsprechend der „Broca-Region“ (vgl. Abbildung 16). Ein analoger Aktivierungsbereich fand sich auch in früheren Studien mit funktioneller Bildgebung, die auf der Basis von Wortproduktionsaufgaben durchgeführt wurden (vgl. Warkentin & Passant, 1993, 1997).

Für den überwiegenden Teil der Menschen wird von einer Dominanz der linken Hemisphäre für sprachliche Prozesse ausgegangen (vgl. z.B. Schandry, 2003). Mittels des Wada-Tests erhobene Daten zeigen eine linksdominante Sprachlaterisation bei 96 % der Rechtshänder und 70 % der Linkshänder (vgl. Kolb & Whishaw, 1985).



**Abbildung 16.** Lokalisation der „Broca-Region“ (Lateralansicht, nach Trepel, 1999).

Das Wortfindungs-Paradigma kam bereits in einigen fTCD-Studien erfolgreich zum Einsatz (z.B. Knecht et al., 1998b; Deppe et al., 2000). Die Arbeiten dokumentierten die Sensibilität doppler-sonographischer Ableitungen der MCA für sprachliche Aktivierungsprozesse ebenso wie die Eignung des Wortflüssigkeitsparadigmas zu deren Induktion.

### 3.4.2.3. Serielle Subtraktion

Das Paradigma zur seriellen Subtraktion wurde an die Hypotonie-Studie von Stegagno et al. (1996) angelehnt. Hier fanden sich im Kontrollgruppenvergleich deutliche Leistungsminderungen bei Personen mit niedrigem Blutdruck (s. Abschnitt 1.2.2.). Bei dieser Aufgabe handelt es sich um eine Kettenrechnung, bei der von einer Ausgangszahl sukzessive eine festgelegte Zahl abzuziehen ist.

Stegagno et al. (1996) hielten ihre Probandinnen an, das Ergebnis jedes einzelnen Rechenschritts schriftlich zu notieren. Demgegenüber sollte in der vorliegenden Studie, um motorische Aktivierungsprozesse zu vermeiden, ein reiner Kopfrechenprozess induziert werden.

Zu diesem Zweck wurden die Versuchspersonen instruiert, von einer Ausgangszahl sukzessive 17 abzuziehen, ohne die Resultate der Einzelschritte laut auszusprechen. Die Startzahl wurde fünf Sekunden nach einem akustischen Warnsignal (400-Hz-Ton der Dauer 500 ms) am Bildschirm eingeblendet (Höhe der Zahl 3 cm, Darbietungsdauer 2.5 s). Nach einer Rechenphase von 30 s wurden die Proband/innen aufgefordert, das Ergebnis des letzten durchgeführten Rechenschritts mündlich mitzuteilen (Darbietungsdauer der Instruktion 3 s).

Auch diese Aufgabe umfasste 12 Durchgänge. Die Zeitspanne zwischen den einzelnen Aufgabenphasen betrug 75 s. Die Proband/innen wurden wieder angehalten, während der Aufgabe ein weißes Kreuz zu fixieren, das (außer während der Einblendung der Startzahl und der Stop-Instruktion) durchgehend in der Bildschirmmitte zu sehen war.

Bei den 12 Durchgängen wurden in fester Reihenfolge unterschiedliche dreistellige Startzahlen zwischen 250 und 300 vorgegeben. Auch diese Aufgabe begann mit einem Übungsdurchgang, dessen Ergebnisse nicht in die Datenverarbeitung eingingen.

Vor Beginn der Aufgabe wurde folgender Instruktionstext eingeblendet:

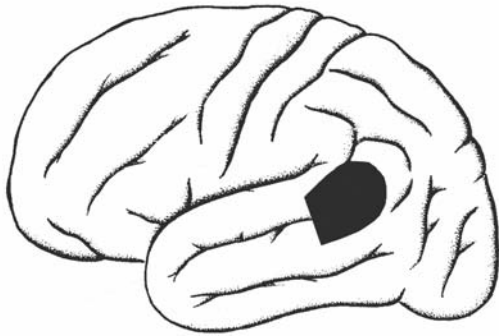
Bei dieser Aufgabe erscheint eine bestimmte Zahl auf dem Bildschirm. Bitte ziehen Sie von dieser Zahl zunächst 17 ab. Als nächstes ziehen Sie von dem Ergebnis 17 ab. Fahren Sie bitte in diesem Sinne fort, bis Sie aufgefordert werden abzurechnen. Rechnen Sie bitte so schnell wie möglich. Rechnen Sie still für sich, und teilen Sie erst am Ende dem Versuchsleiter die Zahl mit, bei der Sie angekommen sind.

Einige Zeit bevor die erste Zahl erscheint hören Sie einen Warnton, der Sie darauf hinweist, dass die Aufgabe in Kürze beginnt. Wir möchten Sie bitten, während der Zeit, in der keine Zahl zu sehen ist, durchgehend das Kreuz in der Bildschirmmitte zu fixieren. Damit Sie sich mit der Aufgabe vertraut machen können, erhalten Sie vor dem eigentlichen Experiment einen Übungsdurchgang.

Zur Quantifizierung der Rechenleistung wurden zwei Kennwerte herangezogen: zum einen die über die zwölf Durchgänge gemittelte Anzahl der durchgeführten Rechenschritte, die aus den Ergebnissen abgeleitet wurde; zum anderen die Zahl falscher Resultate. Sicherlich könnten Rechenleistungen durch diese Aufgabenstellung nicht mit höchster Zuverlässigkeit ermittelt werden. Insbesondere ist durch den Modus des Kopfrechnens ohne Mitteilung der Zwischenergebnisse keine Kontrolle über das tatsächliche Vorgehen der Proband/innen möglich. So kann die instruierte sukzessive Subtraktion der Zahl 17 durch das ein- oder mehrmalige Abziehen eines Vielfachen von 17 (z.B. 170) umgangen werden, wodurch sich die Zahl der (vorgeblichen) Rechenschritte unwillkürlich erhöht. Da bei einem Aussprechen oder Aufschreiben der Zwischenergebnisse mit einem erheblichen Anteil motorisch induzierter Aktivierung zu rechnen gewesen wäre, musste dieser Nachteil in Kauf genommen werden.

Die neuronale Repräsentation arithmetischer Prozesse wurde von Roland und Friberg (1985) mit Hilfe der SPECT-Technik untersucht. Auch hier kam eine serielle Subtraktionsaufgabe zum Einsatz. Während der Aufgabendurchführung zeigte sich der größte Anstieg des regionalen Blutflusses in den inferioren Parietallappen beider Hemisphären, insbesondere im Gyrus angularis (vgl. Abbildung 17).





**Abbildung 17.** Lokalisation des Gyrus angularis (Lateralansicht, nach Trepel, 1999).

Die Bedeutung dieser Region für Rechenprozesse ließ sich auch durch neuere PET- und fMRI-Studien bestätigen (Dehaene et al., 1996; Rueckert et al., 1996; Dehaene, 2000). Eine erste fTCD-Untersuchung zu Rechenoperationen führten Kelley et al. (1992) - ebenfalls auf Basis einer seriellen Subtraktionsaufgabe - durch. Bei sequentiellen Ableitungen beider ACA zeigte sich hier ein leichter aber signifikanter bilateraler Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit.

Im Gegensatz zu Kelley et al. (1992) erfassten Thomas und Harer (1993) Strömungsgeschwindigkeiten bei Additions-, Subtraktions- und Multiplikationsaufgaben sowohl in den ACA als auch in den MCA (paarweise simultane Aufzeichnungen). Hier zeigte sich eine deutlich höhere bilaterale Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit in den MCA gegenüber den ACA. Dieses Resultat steht im Einklang mit den beschriebenen Befunden zur funktionellen Bildgebung, die die Rolle des inferioren parietalen Kortex bei Rechenprozessen betonen. Während der superiore Anteil des Parietallappens von der ACA versorgt wird, ist dessen inferiorer Anteil im Durchblutungsgebiet der MCA gelegen (vgl. Angevine & Cotman, 1981; Trepel, 1999).

### **3.4.3. Durchführung der Experimentalsitzung**

Die Untersuchungssitzungen fanden in einem ruhigen, weitgehend abgedunkelten Raum statt. Analog zu Studie I begannen sie mit dem Unterzeichnen einer Einver-

ständniserklärung zur Studienteilnahme (informed consent) und der dreifachen Messung des Ruheblutdrucks.

Zur Doppler-Sonographie wurde ein Zwei-Kanal-Gerät (Multidop L2, DWL Elektronische Systeme) eingesetzt, das die simultan bilaterale Ableitung von Strömungsgeschwindigkeiten aus beiden MCA erlaubte. Um Testleitereffekte, v.a. bei der Platzierung der Ultraschall-Sonden, zu kontrollieren, wurden alle Untersuchungen vom Autor dieser Arbeit durchgeführt.

Die Beschallung der Gefäße erfolgte über das mittlere transtemporale Knochenfenster (vgl. Abbildung 13). Um die Gefäße zu lokalisieren, wurde zunächst eine 2-MHz-Stiftsonde verwendet. Das Messvolumen (burst length) wurde konstant auf 10 mm eingestellt. Die Hüllkurven aus beiden MCA wurden mit einer "Sample-Rate" von 28 Messpunkten pro Sekunde aufgezeichnet.

Fünf Proband/innen mussten aus der Untersuchung ausgeschlossen werden, da bei ihnen keine Doppler-Signale ausreichender Qualität erzielt wurden. Bei den übrigen Studienteilnehmer/innen fanden sich die besten MCA-Signale in einer Eindringtiefe zwischen 48 und 52 mm. Nach Lokalisation der Gefäße mit der Stiftsonde wurden zwei kleinere 2-MHz-Sonden mittels eines Gummibands über den Knochenfenstern befestigt. Nachdem erneut optimale Signalqualität erreicht war, wurden die Sonden stabil fixiert.

Die Aufzeichnung der Ruhedurchblutung fand in zwei dreiminütigen Messphasen unmittelbar vor und nach Bearbeitung der kognitiven Paradigmen statt. Hierbei wurden die Proband/innen angehalten, sich mit geöffneten Augen in selbst gewählter Form zu entspannen. Die kognitiven Aufgaben wurden in der (festgelegten) Reihenfolge Aufmerksamkeitsaktivierung, Wortflüssigkeit und serielle Subtraktion vorgegeben.

Während der Durchführung der Wortflüssigkeits- und Rechenaufgaben fand eine kontinuierliche Aufzeichnung des Blutdrucks mit Hilfe des Geräts Finapres 2300 (Ohmeda, USA) statt. Die Messmanschette wurde am linken Zeigefinger bzw. Mittelfinger angebracht. Während des Alertness-Paradigmas wurde auf die kontinuier-

liche Blutdruckregistrierung verzichtet. Diese Entscheidung fiel v.a. aufgrund der somatosensorischen Stimulation, die durch das intermittierende Aufpumpen der Manschette entsteht. Eine Überlagerung der angezielten Aufmerksamkeitsaktivierung hierdurch sollte verhindert werden. Darüber hinaus zeigten Vorversuche, dass die Blutdruckveränderungen während der kurzen Aktivierungsphase in dieser Aufgabe relativ gering ausfielen bzw. durch das verfügbare Finapres-Gerät nur unzureichend erfasst werden konnten.

Die Experimentalsitzungen fanden in beiden Gruppen zu gleichen Teilen vormittags und nachmittags statt. Jede der Versuchspersonen erhielt eine Aufwandsentschädigung von 30,- €

### **3.4.4 Auswertung**

#### **3.4.4.1. Analyse der doppler-sonographischen Aufzeichnungen**

Zur Offline-Analyse der doppler-sonographischen Aufzeichnungen kam das Programm AVERAGE 1.85 (Deppe et al., 1997) zum Einsatz, das speziell zur Datenreduktion und Artefaktkontrolle bei fTCD-Untersuchungen entwickelt wurde. Diese Software bietet die Möglichkeit, aus den Hüllkurven einen in cm/s dargestellten Mean-flow-velocity-Index (vgl. Abschnitt 3.2.1.) zu berechnen und diesen über definierte Intervalle zu mitteln. Von dieser Funktion wurde zur Bestimmung der durchschnittlichen (absoluten) Strömungsgeschwindigkeiten während der beiden Ruhephasen Gebrauch gemacht. Die errechneten Werte wurden über die beiden Ruheperioden gemittelt, sodass in die statistische Auswertung nur zwei Scores der Ruhedurchblutung (linke und rechte MCA) eingingen.

Zur Analyse der aufgaben-induzierten Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeiten fand zunächst eine Transformation der Daten aus den Hüllkurven in relative Einheiten ( $v_{rel}$ ) statt. Bei diesem Algorithmus wird der Wert jedes Datenpunkts ( $v$ ) durch den Mittelwert der gesamten Datenreihe ( $v_m$ ) dividiert und, um zu einer prozentualen Darstellung zu gelangen, mit 100 multipliziert [ $v_{rel} = (v / v_m) * 100$ ]. Der Mittelwert der gesamten Datenreihe beträgt nach dieser Transformation 100. Der

Wert eines einzelnen Signalpunkts oder der Durchschnittswert eines definierten Intervalls ist nun als relative Abweichung vom Mittelwert zu interpretieren.

Der nächste Schritt bestand in der Integration der (relativierten) Strömungsgeschwindigkeiten über die Herzzyklen. Bei dieser Prozedur wird die ursprüngliche Hüllkurve durch eine so genannte Stufenfunktion ersetzt, bei der jedem Herzzyklus ein bestimmter Strömungskennwert zugeordnet ist. Die Hüllkurve sowie die Stufenfunktion sind in Abbildung 18 skizziert. Dabei repräsentiert die Breite einer Stufe die Dauer des entsprechenden Herzzyklus und deren Höhe die Strömungsgeschwindigkeit in diesem Intervall.

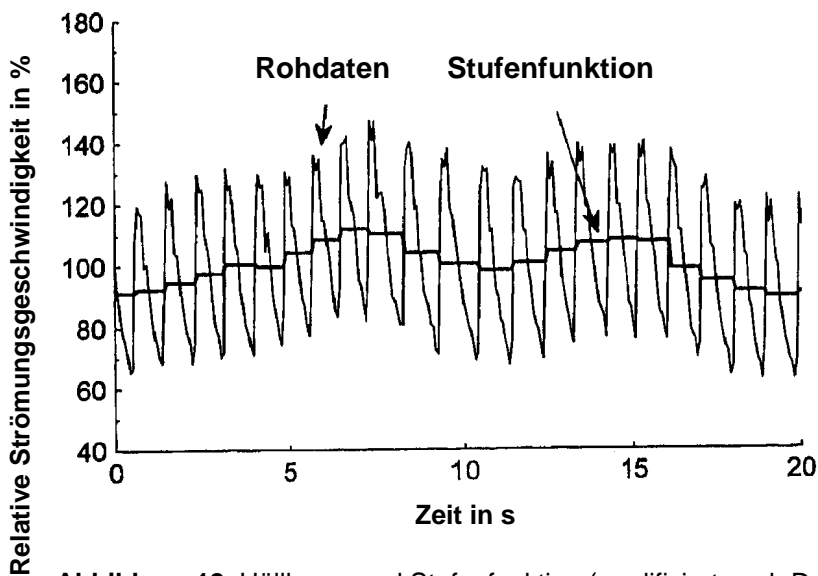


Abbildung 18. Hüllkurve und Stufenfunktion (modifiziert nach Deppe et al., 1997).

Das Datenmaterial wurde nun segmentiert, d.h. in einzelne Epochen, entsprechend den Versuchsdurchgängen, aufgegliedert. Zur Diskrimination der Epochen wurde bei der Datenerhebung ein durch ERTS generiertes Trigger-Signal in einem eigenen Kanal des Ultraschall-Systems aufgezeichnet. Dieses Trigger-Signal war bei allen drei Paradigmen an den Beginn des Warntons gekoppelt. Durch die darauf folgende Averaging-Prozedur wurden die Daten über die einzelnen Epochen (20 Durchgänge bei der Alertness-Aufgabe, je 12 Durchgänge bei den beiden anderen Paradigmen) gemittelt.

Um mögliche Artefakte zu eliminieren, waren aus dem Mittelungsprozess all jene Epochen ausgeschlossen, die Werte unter 30 % oder über 200 % der durchschnittlichen Strömungsgeschwindigkeit der gesamten Datenreihe enthielten. Dies geschah analog zu allen bislang vorliegenden fTCD-Studien, die mit Hilfe des Programms AVERAGE ausgewertet wurden (z.B. Bäcker et al., 1994; Knecht et al., 1998a, 1998b; Bäcker et al., 1999; Deppe et al., 2000; Flöel et al., 2001).

Bei der Alertness-Aufgabe betraf diese Elimination die Datensätze von zwei Proband/innen, wobei einmal zwei und einmal sechs Epochen gelöscht werden mussten. Beim Wortflüssigkeits-Paradigma wurden die Daten von drei Versuchspersonen bereinigt. Aus zwei dieser Datensätze wurde je ein Durchgang, aus einem Datensatz drei Durchgänge eliminiert. Unter den Datenreihen zur seriellen Subtraktion betraf die Löschung nur eine Versuchsperson mit einer einzelnen Epoche.

Zur weiteren Auswertung wurden die Epochen in einzelne Reaktionsintervalle, entsprechend den Phasen der Aufgabendurchführung, aufgegliedert. Eine Übersicht über diese Aufteilung geben die Tabellen 18 bis 20. Die hierin enthaltenen Zeitangaben (in s) sind in Relation zum Warnton ( $t_0$ ) zu verstehen, der stets den Beginn eines neuen Aufgabendurchgangs markierte. Für alle drei Paradigmen waren die 30 s vor dem Warnsignal als Baseline definiert.

### **Aufmerksamkeitsaktivierung**

<b>Intervall</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Inhalt</b>
Baseline	- 30.0	0.0	Ruhephase, Fixieren des Kreuzes
Vorbereitungsphase	0.0	5.0	Reaktionsvorbereitung zwischen Warnton und imperativem Stimulus
Reaktionsphase	5.0	20.0	Aufgabenphase nach dem imperativen Stimulus und Tastendruck
Total	0.0	20.0	Gesamte Aufgabenphase nach dem Warnton

**Tabelle 18.** Reaktionsintervalle des Paradigmas zur Aufmerksamkeitsaktivierung; Zeitangaben in Sekunden in Relation zum Warnton ( $t_0$ ).

## Wortflüssigkeit

Intervall	Beginn	Ende	Inhalt
Baseline	- 30.0	0.0	Ruhephase, Fixieren des Kreuzes
Vorbereitungsphase	0.0	5.0	Reaktionsvorbereitung zwischen Warnton und Darbietung des Anfangsbuchstaben
Wortfindung still	5.0	22.5	Wortproduktion ohne Aussprechen der gefundenen Wörter
Wortfindung laut	22.5	40.5	Lautes Aussprechen der gefundenen Wörter
Total	0.0	40.5	Gesamte Aufgabenphase zwischen Warnton und Ende der Wortproduktion

**Tabelle 19.** Reaktionsintervalle des Paradigmas zur Wortflüssigkeit; Zeitangaben in Sekunden in Relation zum Warnton ( $t_0$ ).

## Serielle Subtraktion

Intervall	Beginn	Ende	Inhalt
Baseline	- 30.0	0.0	Ruhephase, Fixieren des Kreuzes
Vorbereitungsphase	0.0	5.0	Reaktionsvorbereitung zwischen Warnton und Darbietung der Startzahl
Rechenoperationen	5.0	37.5	Durchführung der seriellen Subtraktionsaufgabe bis unmittelbar vor der Ergebnismitteilung
Total	0.0	37.5	Gesamte Aufgabenphase zwischen Warnton und Ende der Rechenaufgabe

**Tabelle 20.** Reaktionsintervalle des Paradigmas zur seriellen Subtraktion; Zeitangaben in Sekunden in Relation zum Warnton ( $t_0$ ).

Für jedes definierte Aufgaben-Intervall einschließlich der Baseline-Phasen wurden die durchschnittlichen Strömungswerte für die linke und rechte MCA ( $V_l$  und  $V_r$ ) berechnet. Durch Mittelung über die beiden Arterien wurde hieraus ein Index der "bilateralen" Strömungsgeschwindigkeit ( $V_b$ ) gebildet [ $V_b = 1/2 (V_l + V_r)$ ]. Dieser Kennwert wurde wiederum zu einem Aktivierungsindex (AI) weiterverarbeitet, der als Differenz zwischen den mittleren Strömungswerten während der gegebenen Reaktionsphase und der Baseline definiert ist [ $AI = V_b(\text{rea}) - V_b(\text{bas})$ ]. Der einer bestimmten Phase zugeordnete Index AI repräsentiert damit relative (bilaterale) Abweichungen der Strömungsgeschwindigkeit während dieses Intervalls von der Baseline.

Darüber hinaus wurde für jedes der Aufgaben-Intervalle (einschließlich der Baseline-Phasen) ein Lateralitäts-Kennwert (LI) gebildet. Seine Berechnung geschah für jeden einzelnen Aufgabendurchgang  $i$  nach folgender Formel:

$$LI = \frac{1}{T_{\text{int}}} \int_{t_{\text{max}} - \frac{1}{2}T_{\text{int}}}^{t_{\text{max}} + \frac{1}{2}T_{\text{int}}} \Delta V(t) dt$$

Dabei repräsentiert

$$\Delta V^{(i)}(t) = dV^{(i)}(t)_{\text{left}} - dV^{(i)}(t)_{\text{right}}$$

die Differenz zwischen den relativen Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeiten in der linken und rechten MCA während der Epoche  $i$ . Die für  $LI^{(i)}$  resultierenden Werte wurden nach der Formel

$$LI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N LI^{(i)}$$

über die Epochen zu dem gesamtem Lateralitätsindex des Intervalls integriert ( $N$  = Anzahl der Epochen).  $t_{\text{max}}$  steht für die Latenz vom Intervallbeginn bis zum absoluten Maximum der Funktion

$$\Delta V(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \Delta V^{(i)}(t).$$

Für das Integrationsintervall  $T_{\text{int}}$  gibt das Programm als Standardeinstellung zwei Sekunden vor. Ein positives Vorzeichen des Koeffizienten LI zeigt eine linkshemisphärische, ein negatives Vorzeichen eine rechtshemisphärische Lateralisierung an. Die Höhe des Koeffizienten repräsentiert das Ausmaß der Lateralisierung (vgl. Deppe et al., 1997, 2000).

#### 3.4.4.2. Statistische Datenanalyse

Der Vergleich zwischen Hypotonie- und Kontrollgruppe erfolgte anhand einer multivariaten Varianzanalyse (MANOVA). Als abhängige Variable gingen in das Modell die Leistungskennwerte der drei kognitiven Aufgaben, die Ruhewerte der MCA-Strömungsgeschwindigkeiten, die Aktivierungsindize (AI) aus den einzelnen Aufgaben-Intervallen sowie die aufgaben-induzierten Blutdruckveränderungen ein. Zur ergänzenden Ermittlung linearer Zusammenhänge wurden Korrelationskoeffizienten zwischen dem Ruheblutdruck und jeder der abhängigen Variablen berechnet.

Um hemisphärenspezifische Reaktionsunterschiede festzustellen, wurden getrennt für die drei kognitiven Paradigmen varianzanalytische Modelle mit Messwiederholung gerechnet. In jedem der drei Modelle konstituierten die Aufgabenintervalle den Innersubjekt-Faktor („Messwiederholungs-Faktor“). Als Faktorstufen wurden die Baseline und jedes der definierten Aktivierungsintervalle mit Ausnahme der gesamten Aufgabenphasen (total) aufgenommen. Der Zwischensubjekt-Faktor war durch die Zugehörigkeit zu den Versuchsgruppen gegeben; die abhängigen Variablen stellten die Lateralisierungs-Indize (LI) der einzelnen Aufgabenphasen dar. Eventuelle Verschiebungen der Hemisphärendominanz über die einzelnen Reaktionsintervalle würden sich so in einem Haupteffekt des Innersubjekt-Faktors zeigen. Eine Blutdruck-Abhängigkeit des Ausmaßes der Hemisphärenverschiebungen wäre an einer Interaktion zwischen den beiden Faktoren ersichtlich.

Im Weiteren sollten Zusammenhänge zwischen Ruhedurchblutung bzw. kognitiv induzierten Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeiten und kognitiver Leistungsfähigkeit ermittelt werden. Hierzu wurden über die Gesamtstichprobe hinweg Korrelationen zwischen den Ruhewerten und den einzelnen AI-Werten einerseits und den Leistungsparametern andererseits berechnet.

Die während der Wortflüssigkeits- und Subtraktionsaufgabe kontinuierlich aufgezeichneten Blutdruckwerte wurden zunächst über die Messpunkte der Baseline und Aktivierungsphasen jeder einzelnen Epoche gemittelt. Als Aktivierungsphase war bei beiden Paradigmen das gesamte Intervall vom Warnton bis zum Ende der Aufgabenperiode festgelegt (vgl. Tabellen 19 und 20). Im nächsten Schritt wurden



die Durchschnittswerte für die 12 Baseline- und Aktivitätsphasen der beiden Paradigmen gebildet. Die aufgaben-induzierten Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks ( $D_{SBD}$  und  $D_{DBD}$ ) wurden als relative (prozentuale) Abweichungen des mittleren Blutdrucks der Reaktionsphasen von den Baselines dargestellt.

Auf Basis dieser relativen Veränderungswerte erfolgte die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen aufgaben-induzierter Blutdruckreaktivität und Veränderungen der MCA-Strömungsgeschwindigkeiten. Hierzu wurden Korrelationskoeffizienten zwischen den relativen Blutdruckveränderungen ( $D_{SBD}$  und  $D_{DBD}$ ) und den korrespondierenden fTCD-Aktivierungsindize (AI) berechnet. Um mögliche blutdruck-abhängige Unterschiede in der Höhe der Korrelationskoeffizienten zu erfassen, fand die Korrelationsrechnung sowohl für die Gesamtgruppe als auch für beide Stichproben getrennt statt.

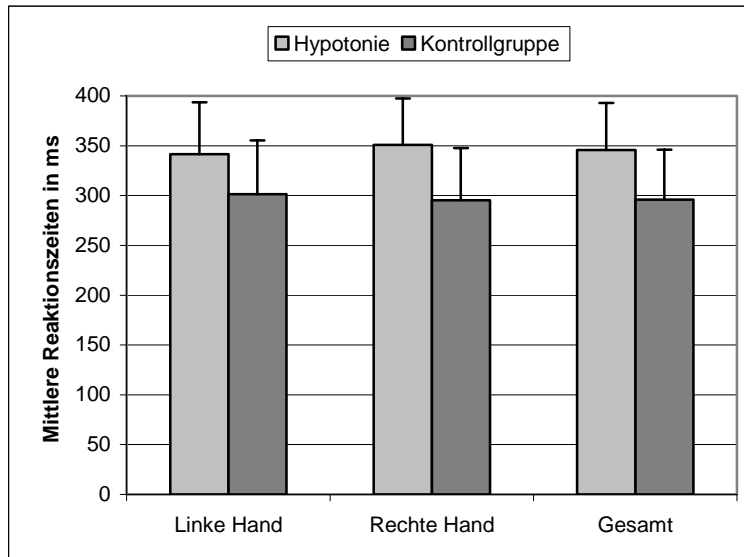
Die Datenauswertung geschah wieder mit Hilfe von SPSS.

### 3.5. Ergebnisse

#### 3.5.1. Kognitive Leistungen

##### A. Aufmerksamkeitsaktivierung:

Im Paradigma zur phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung lagen die über die Versuchsgruppen gemittelten Reaktionszeit-Mediane bei den Proband/Innen mit Hypotonie erheblich höher als in der Kontrollgruppe (vgl. Abbildung 19). Die Gruppenunterschiede erwiesen sich in der MANOVA als hochsignifikant. Dies betraf die Reaktionszeiten bei Aufgabendurchführung mit der linken Hand (Hypotonie:  $m = 341.62$  ms,  $SD = 52.08$  ms; Kontrollgruppe:  $m = 301.30$  ms,  $SD = 54.06$  ms;  $F = 11.54$ ,  $df = 1$ ,  $p = .001$ ), mit der rechten Hand (Hypotonie:  $m = 350.70$  ms,  $SD = 46.87$  ms; Kontrollgruppe:  $m = 295.21$  ms,  $SD = 52.32$  ms;  $F = 24.96$ ,  $df = 1$ ,  $p < .001$ ) ebenso wie die gesamten Reaktionsdurchgänge (Hypotonie:  $m = 345.69$  ms,  $SD = 47.35$  ms; Kontrollgruppe:  $m = 295.95$  ms,  $SD = 50.11$  ms;  $F = 20.83$ ,  $df = 1$ ,  $p < .001$ ).



**Abbildung 19.** Aufmerksamkeitsaktivierung: mittlere Reaktionszeiten bei Aufgabendurchführung mit der linken und rechten Hand sowie der gesamten Durchgänge (Fehlerbalken entsprechen den Standardabweichungen).

Die Korrelationskoeffizienten zwischen den Blutdruckwerten (SBD und DBD) und den Reaktionszeit-Medianen finden sich in Tabelle 21. Sie sind durchwegs negativ und hochsignifikant.

	Linke Hand	Rechte Hand	Gesamt
<b>SBD</b>	-.34 **	-.48 **	-.34 **
<b>DBD</b>	-.28 **	-.42 **	-.38 **

**Tabelle 21.** Aufmerksamkeitsaktivierung: Korrelationen zwischen SBD, DBD und den Reaktionszeit-Medianen (\*\* für  $p < .01$  bei einseitiger Prüfung).

### **B. Wortflüssigkeit:**

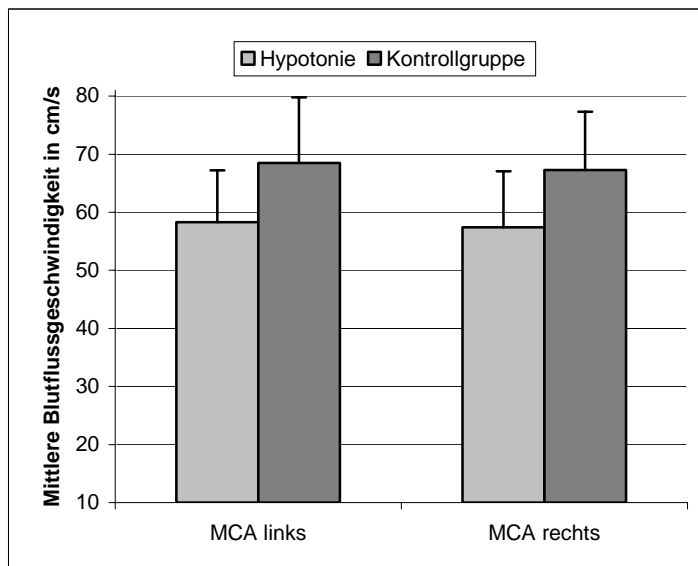
Auch im Paradigma zur formallexikalischen Wortflüssigkeit fanden sich schlechtere Leistungen in der Hypotonie-Gruppe. Die durchschnittliche Anzahl gefundener Wörter betrug in der Kontrollgruppe 10.04 (SD = 1.79) und unter den hypotonen Versuchspersonen 7.97 (SD = 1.44). Der Gruppenunterschied erwies sich in der MANOVA als hochsignifikant ( $F = 32.64$ ,  $df = 1$ ,  $p < .001$ ). Das Resultat wird durch positive Korrelationen zwischen Blutdruck und Anzahl der gefundenen Wörter bestätigt ( $r = .44$  für SBD,  $r = .41$  für DBD, beide  $p < .001$ ).

### **C. Serielle Subtraktionen:**

Bei den Leistungen in der Subtraktionsaufgabe ergaben sich nur geringe, statistisch nicht bedeutsame Gruppenunterschiede. Dies betraf die Anzahl der durchgeführten Rechenschritte (Hypotonie:  $m = 6.35$ ,  $SD = 3.14$ ; Kontrollgruppe:  $m = 6.59$ ,  $SD = 3.00$ ;  $F = 0.12$ ,  $df = 1$ ,  $p = .73$ ) ebenso wie die Rechendurchgänge mit falschem Ergebnis (Hypotonie:  $m = 3.93$ ,  $SD = 2.49$ ; Kontrollgruppe:  $m = 3.77$ ,  $SD = 2.43$ ;  $F = 0.07$ ,  $df = 1$ ,  $p = .79$ ). Auch die Korrelationen der Rechenleistungen mit den Blutdruckwerten erwiesen sich als nicht signifikant (Rechenschritte:  $r = .038$  für SBD,  $r = -.014$  für DBD; Fehler:  $r = -.001$  für SBD;  $r = .096$  für DBD).

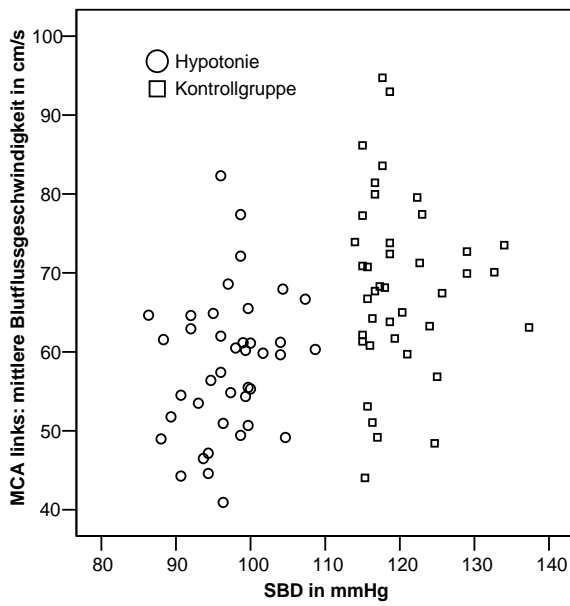
### 3.5.2. Ruhedurchblutung der MCA

Die über die beiden Ruhephasen zu Beginn und Ende der Experimentalsitzung gemittelten (absoluten) Strömungsgeschwindigkeiten sind in Abbildung 20 dargestellt. Sowohl für die linke als auch die rechte MCA fand sich in der MANOVA eine hochsignifikant geringere Fließgeschwindigkeit in der hypotonen Probandengruppe. In der linksseitigen MCA betrug der Mittelwert 58.28 cm/s (SD = 8.92 cm/s) bei Hypotonie gegenüber 68.46 cm/s (SD = 11.30 cm/s) bei den Kontrollpersonen ( $F = 20.57$ ,  $df = 1$ ,  $p < .001$ ). Ähnlich groß fiel der Gruppenunterschied in der rechten MCA aus (Hypotonie:  $m = 57.35$  cm/s,  $SD = 9.63$  cm/s; Kontrollgruppe:  $m = 67.31$  cm/s,  $SD = 10.02$  cm/s;  $F = 19.99$ ,  $df = 1$ ,  $p < .001$ ).

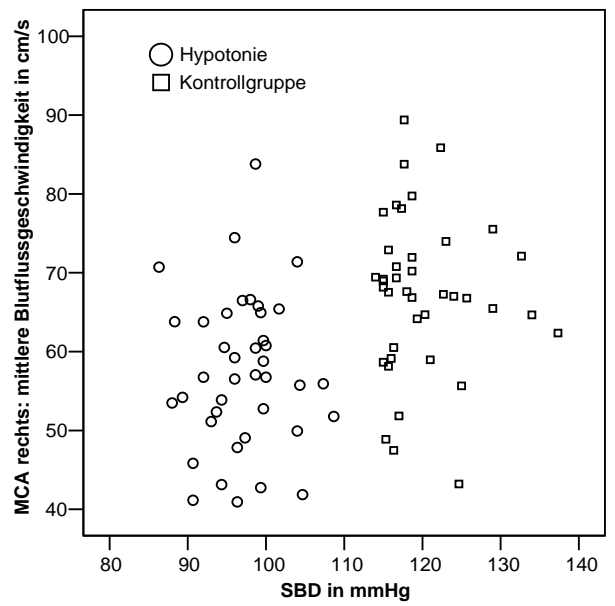


**Abbildung 20.** Mittlere Strömungsgeschwindigkeiten in beiden MCA unter Ruhebedingungen (Fehlerbalken entsprechen den Standardabweichungen).

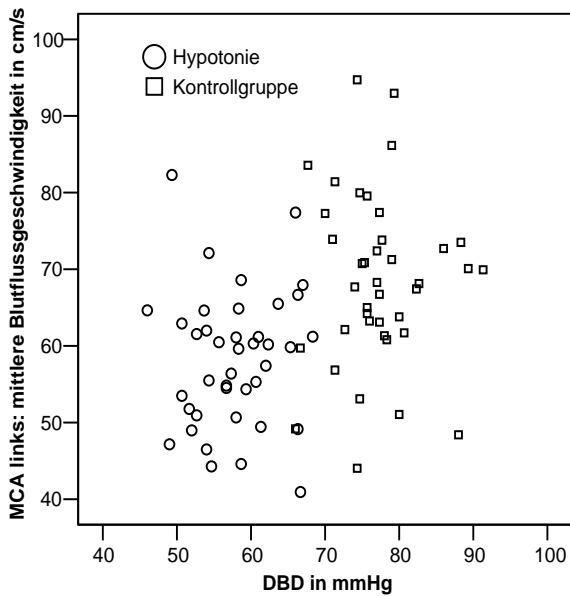
Der Befund wird durch positive lineare Beziehungen zwischen Ruheblutdruck und Flussgeschwindigkeiten bestätigt. Für den SBD ergaben sich Korrelationskoeffizienten von  $r = .43$  (linke MCA) und  $r = .40$  (rechte MCA). Beim DBD lagen die Werte bei  $r = .40$  (linke MCA) und  $r = .35$  (rechte MCA). Die Korrelationen sind durchwegs hochsignifikant (alle  $p < .001$ ). Die Relationen zwischen Blutdruckwerten und Ruhe-Strömungsgeschwindigkeiten in der linken und rechten MCA werden für beide Versuchsgruppen in den Streudiagrammen der Abbildungen 21 bis 24 veranschaulicht.



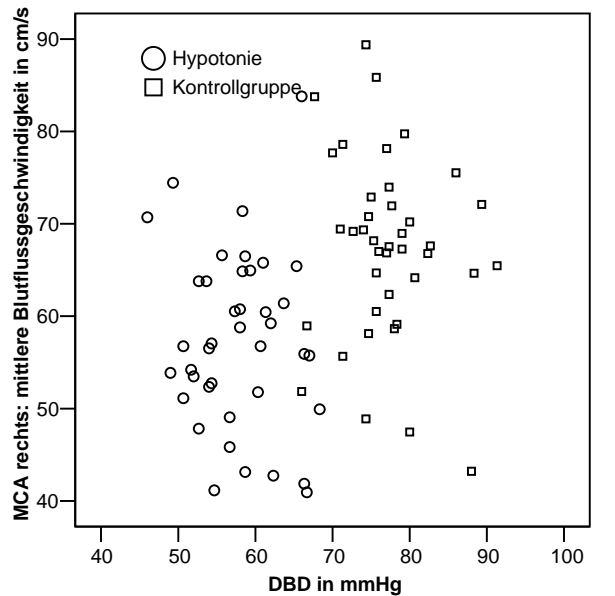
**Abbildung 21.** Streudiagramm zur Relation zwischen SBD und Strömungsgeschwindigkeit in der linken MCA.



**Abbildung 22.** Streudiagramm zur Relation zwischen SBD und Strömungsgeschwindigkeit in der rechten MCA.



**Abbildung 23.** Streudiagramm zur Relation zwischen DBD und Strömungsgeschwindigkeit in der linken MCA.

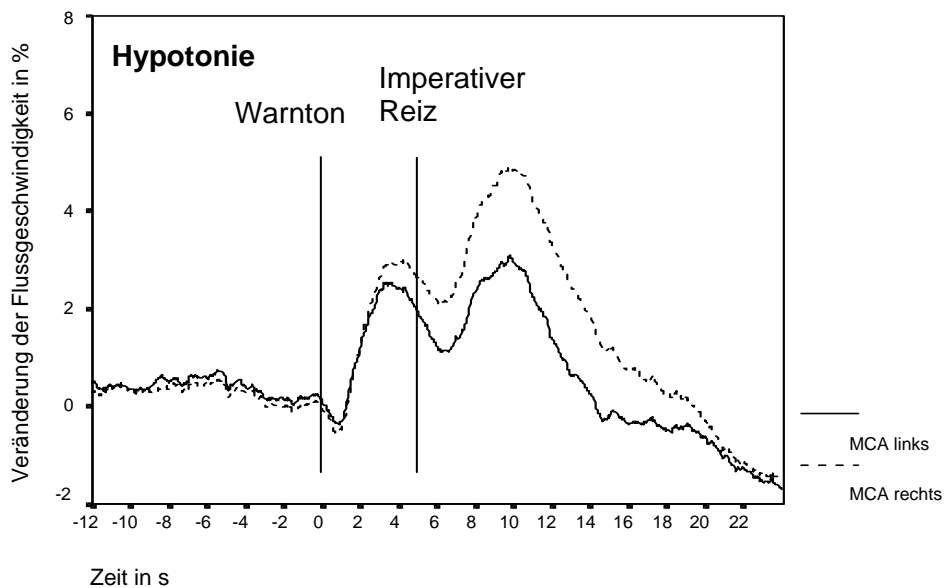


**Abbildung 24.** Streudiagramm zur Relation zwischen DBD und Strömungsgeschwindigkeit in der rechten MCA.

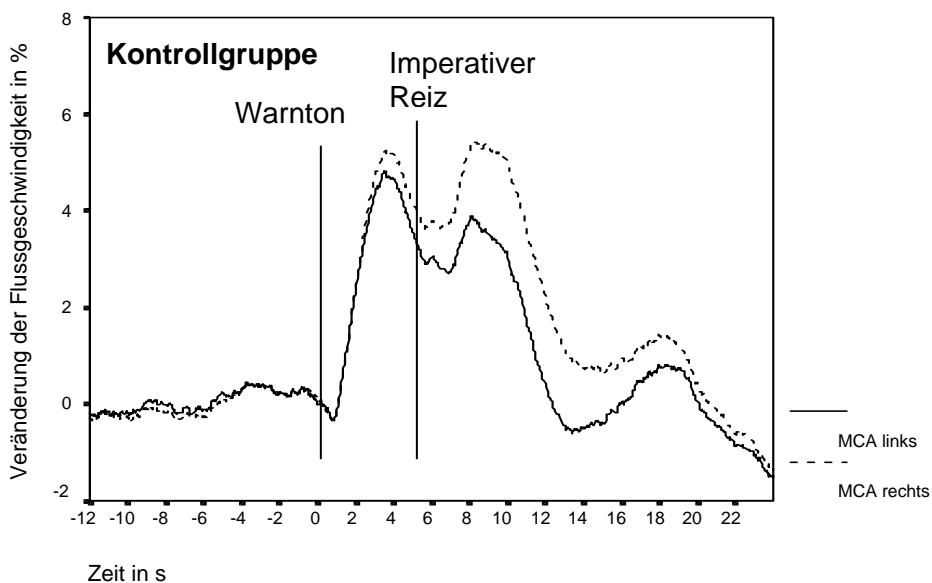
### 3.5.3. Kognitiv induzierte Blutflussveränderungen

#### A. Aufmerksamkeitsaktivierung:

Die Abbildungen 25 und 26 zeigen für beide Versuchsgruppen den Grand Average über die relativen Veränderungen der MCA-Strömungsgeschwindigkeiten während der Durchführung der Aufgabe zur phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung.



**Abbildung 25.** Hypotonie-Gruppe: Relative Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit während der Aufgabe zur Aufmerksamkeitsaktivierung (Grand Average).



**Abbildung 26.** Kontrollgruppe: Relative Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit während der Aufgabe zur Aufmerksamkeitsaktivierung (Grand Average).

In beiden Gruppen fand sich ein zweigipfliger Verlauf der Strömungsgeschwindigkeit. Ein erster steiler Anstieg trat bilateral mit einer Latenz von etwa einer Sekunde nach dem Warnton auf. Das erste Reaktionsmaximum zeigte sich ungefähr 3.5 s nach dem Warnsignal. Etwas mehr als eine Sekunde nach dem imperativen Stimulus erfolgte eine neuerliche Zunahme der Flussgeschwindigkeit, die ca. vier Sekunden später in einem zweiten Maximum gipfelte. Darüber hinaus ist in den Abbildungen ein relatives Überwiegen des Durchblutungsanstiegs in der rechten MCA gegenüber dem kontralateralen Gefäß über beide Aufgabenperioden hinweg erkennbar. Beim Vergleich zwischen den beiden Grafiken zeigt sich eine wesentlich geringere Höhe v.a. des ersten Reaktionsgipfels in der Hypotonie- gegenüber der Kontrollgruppe.

In Tabelle 22 sind die Mittelwerte des Aktivierungsindex (AI) für die einzelnen Aufgabenphasen aufgeführt (SD in Klammern).

	Hypotonie	Kontrollgruppe
<b>Vorbereitungsphase</b>	1.88 (1.79)	3.06 (2.22)
<b>Reaktionsphase</b>	2.03 (1.83)	2.33 (1.76)
<b>Total</b>	2.00 (1.57)	2.49 (1.67)

**Tabelle 22.** Aufmerksamkeitsaktivierung: Mittelwerte und Standardabweichungen des Aktivierungsindex (AI) für die einzelnen Aufgabenphasen.

Gemäß der MANOVA-Prozedur lag der AI für die Vorbereitungsphase bei den hypotonen Proband/innen signifikant unter dem der Kontrollgruppe ( $F = 6.82$ ,  $df = 1$ ,  $p = .01$ ). Beim AI zur Reaktionsphase, die die 20 s nach dem imperativen Stimulus umfasste, sowie dem AI zur gesamten Aufgabenperiode erreichte der Gruppenunterschied die Signifikanzgrenze nicht (Reaktionsphase:  $F = 0.56$ ,  $df = 1$ ,  $p = .46$ ; total:  $F = 1.84$ ,  $df = 1$ ,  $p = .18$ ).

Das Ergebnis wird durch die korrelativen Beziehungen des Blutdrucks mit den AI bestätigt (vgl. Tabelle 23). Nur die Zusammenhänge des SBD und DBD mit dem AI zur Vorbereitungsphase erwiesen sich als signifikant (beide  $p < .001$ ).

	<b>SBD</b>	<b>DBD</b>
<b>AI Vorbereitungsphase</b>	.33**	.30**
<b>AI Reaktionsphase</b>	.04	.06
<b>AI Total</b>	.12	.14

**Tabelle 23.** Aufmerksamkeitsaktivierung: Korrelationen zwischen Ruheblutdruck (SBD und DBD) und den Aktivierungsindikatoren (AI), \*\* für  $p < .001$  bei einseitiger Prüfung.

Tabelle 24 zeigt die Mittelwerte des Lateralitätsindex (LI) für die einzelnen Aufgabenphasen einschließlich der Baseline (SD in Klammern).

	<b>Hypotonie</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
<b>Baseline</b>	0.25 (1.15)	0.47 (0.99)
<b>Vorbereitungsphase</b>	-0.52 (1.01)	-0.29 (1.26)
<b>Reaktionsphase</b>	-2.04 (1.44)	-2.24 (1.37)

**Tabelle 24.** Aufmerksamkeitsaktivierung: Mittelwerte und Standardabweichungen des Lateralitätsindex (LI).

Die für den Lateralisierungsindex (LI) durchgeführte ANOVA mit Messwiederholung förderte einen signifikanten Haupteffekt der Aufgabenperiode zutage ( $F = 105.13$ ,  $df = 2$ ,  $p < .001$ ). Dabei zeigten die post-hoc durchgeführten T-Tests eine signifikante Abnahme des LI zwischen der Baseline und beiden Phasen der Aufgabendurchführung (Baseline vs. Vorbereitungsphase:  $T = 4.56$ ,  $p < .001$ ; Baseline vs. Reaktionsphase:  $T = 12.73$ ,  $p < .001$ ). Hierdurch wird der in den Abbildungen 25 und 26 ersichtliche rechtsdominante Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit während der beiden Aktivierungsperioden inferenzstatistisch untermauert.



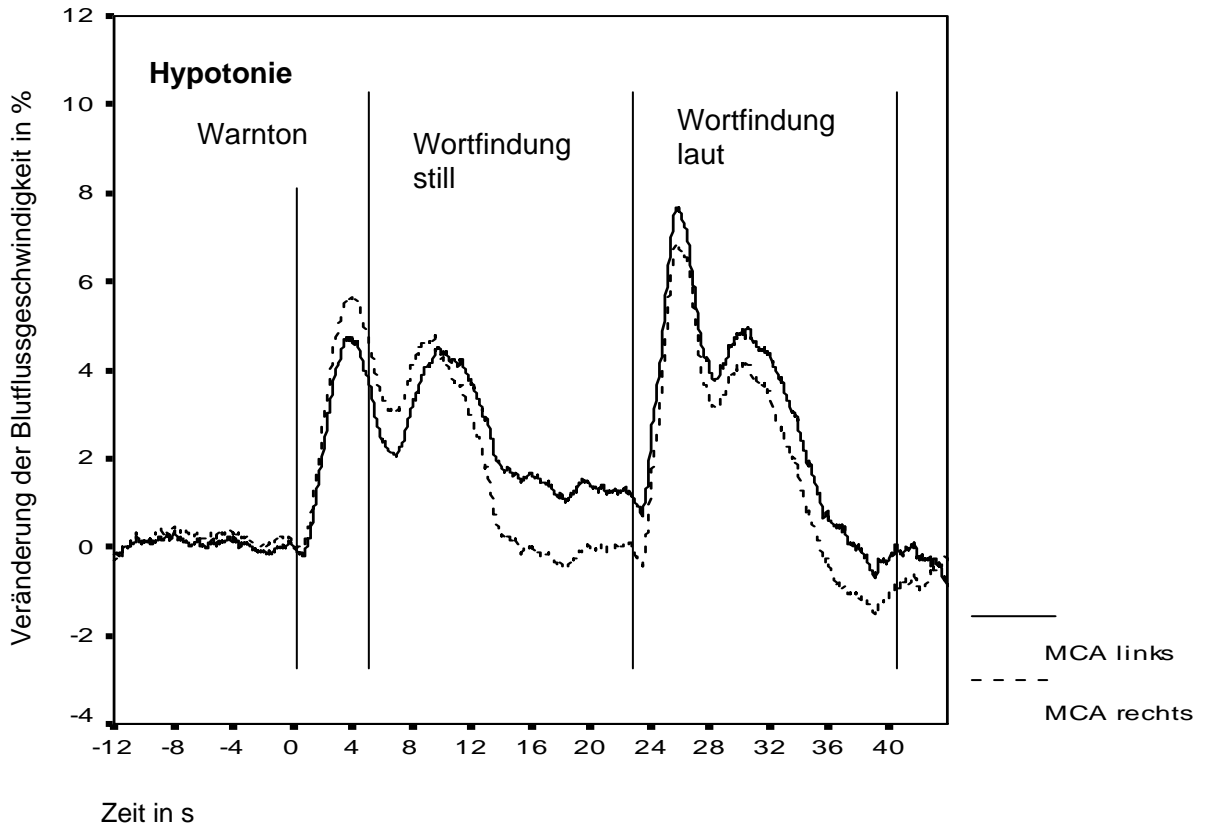
Demgegenüber fiel die Wechselwirkung zwischen Aufgabenphase und Gruppenzugehörigkeit nicht signifikant aus ( $F = 0.97$ ,  $df = 2$ ,  $p = .38$ ), was gegen einen Einfluss des Blutdrucks auf das Ausmaß der interhemisphärischen Reaktionsdifferenzen spricht.

## **B. Wortflüssigkeit:**

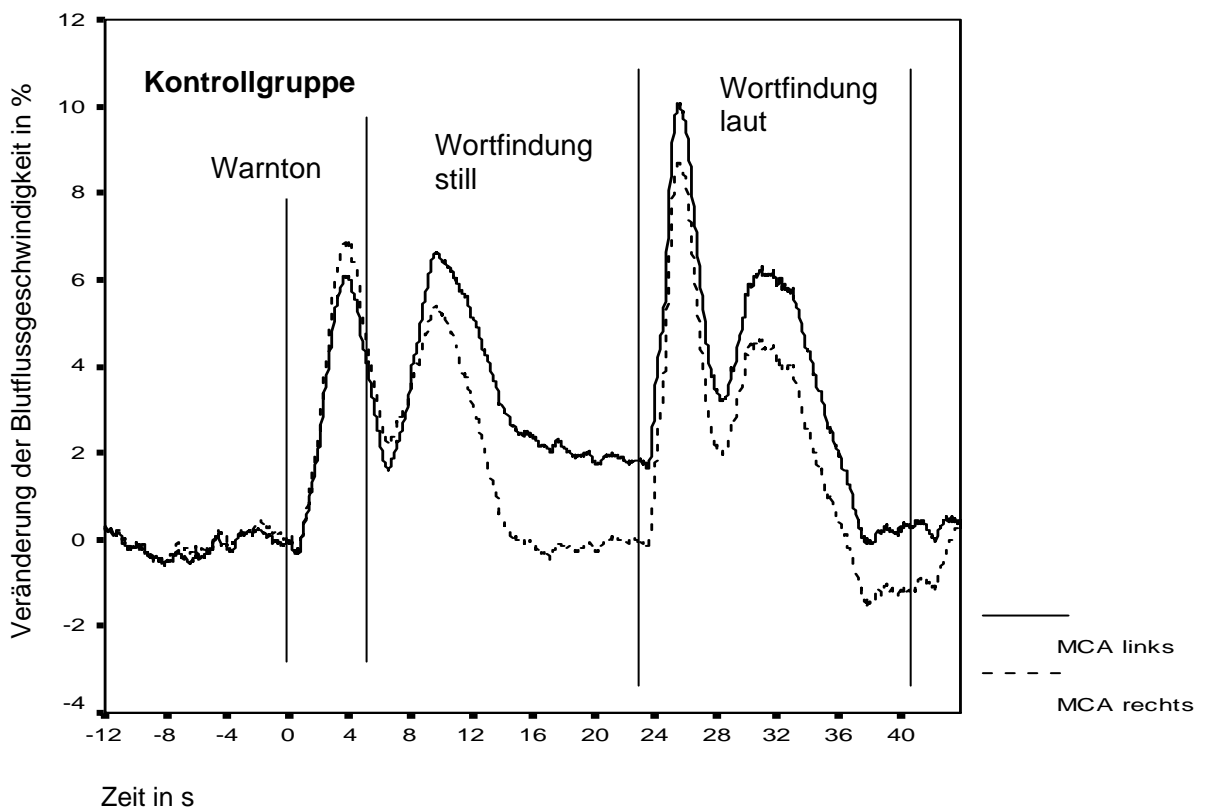
Die Grand Averages über die Veränderungen der MCA-Strömungsgeschwindigkeiten während der Wortfindungsaufgabe zeigen die Abbildungen 27 und 28. In beiden Gruppen fand sich zunächst, etwa eine Sekunde nach dem Warnton, ein steiler Anstieg der Flussgeschwindigkeit, gefolgt von einem Reaktionsgipfel noch während der Vorbereitungsphase. Dieses Maximum war in der rechten MCA etwas ausgeprägter.

Etwas weniger als zwei Sekunden nach Beginn der Periode der „stillen“ Wortfindung kam es zu einem erneuten Anstieg und einem zweiten Maximum, wobei sich hier das Verhältnis zwischen beiden Gefäßen zugunsten der linken MCA umkehrte. Nach einer Phase relativ konstanter Strömungsgeschwindigkeit trat ca. eine Sekunde nach Beginn des lauten Aussprechens der Wörter ein erneuter starker Anstieg der Flussgeschwindigkeit auf, wieder mit linkshemisphärischer Dominanz. Auf ein weiteres, kleineres Maximum folgte noch vor Ende der „lauten“ Wortfindung der Rückgang der Flussgeschwindigkeit etwa bis zum Baseline-Niveau.

Der Kurvenverlauf stellte sich für beide Versuchsgruppen relativ ähnlich dar. Dabei lässt sich lediglich bei jedem der Reaktions-Maxima ein etwas höherer Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit in der Kontrollgruppe erkennen.



**Abbildung 27.** Hypotonie-Gruppe: Relative Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit während der Wortflüssigkeits-Aufgabe (Grand Average).



**Abbildung 28.** Kontrollgruppe: Relative Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit während der Wortflüssigkeits-Aufgabe (Grand Average).

Tabelle 25 zeigt die Mittelwerte des Aktivierungsindex (AI) für die einzelnen Phasen der Wortflüssigkeitsaufgabe (SD in Klammern).

	Hypotonie	Kontrollgruppe
<b>Vorbereitungsphase</b>	2.88 (2.72)	3.14 (2.18)
<b>Wortfindung still</b>	2.28 (2.51)	2.52 (1.98)
<b>Wortfindung laut</b>	2.89 (3.93)	3.00 (3.98)
<b>Total</b>	2.65 (2.67)	2.75 (2.33)

**Tabelle 25.** Wortflüssigkeit: Mittelwerte und Standardabweichungen des Aktivierungsindex (AI) für die einzelnen Aufgabenphasen.

Die Gruppenunterschiede im AI erwiesen sich in der MANOVA als nicht signifikant (Vorbereitungsphase:  $F = 0.22$ ,  $df = 1$ ,  $p = .64$ ; Wortfindung still:  $F = 0.23$ ,  $df = 1$ ,  $p = .64$ ; Wortfindung laut:  $F = 0.02$ ,  $df = 1$ ,  $p = .90$ ; total:  $F = 0.04$ ,  $df = 1$ ,  $p = .85$ ). Wie in Tabelle 26 zu sehen, sind auch die Korrelationen zwischen den AI- und Blutdruckwerten nahe Null gelegen (alle Koeffizienten n.s.).

	SBD	DBD
<b>Vorbereitungsphase</b>	.05	.01
<b>Wortfindung still</b>	.00	-.02
<b>Wortfindung laut</b>	.03	.05
<b>Total</b>	.03	.03

**Tabelle 26.** Wortflüssigkeit: Korrelationen zwischen Ruheblutdruck (SBD und DBD) und den Aktivierungsindize (AI), alle Koeffizienten n.s.

In Tabelle 27 finden sich die Mittelwerte des Lateralitätsindex (LI) für die einzelnen Perioden der Wortflüssigkeits-Aufgabe (SD in Klammern).

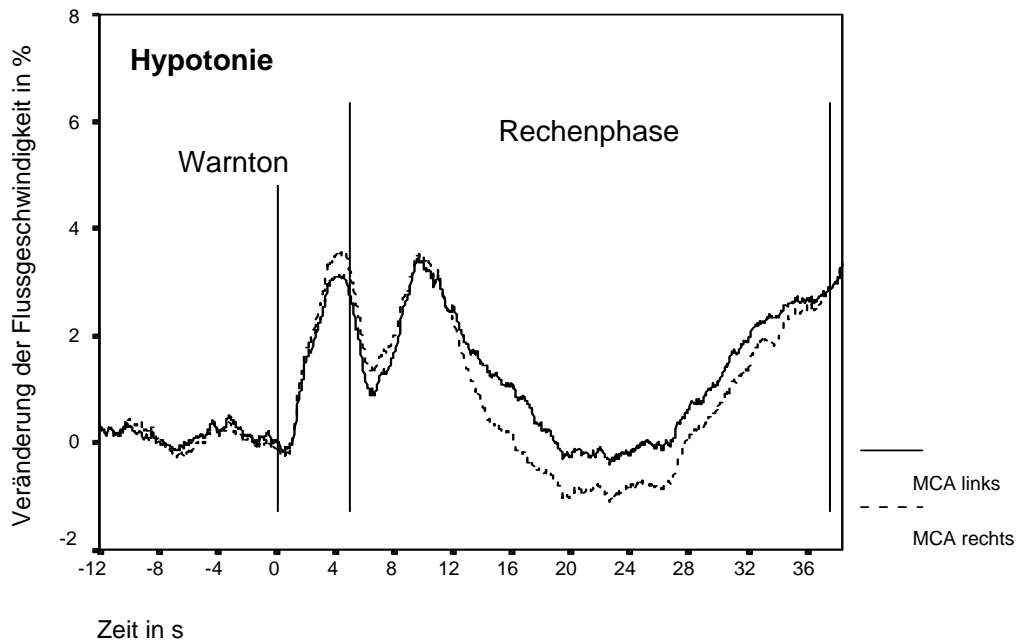
	Hypotonie	Kontrollgruppe
<b>Baseline</b>	-.25 (1.69)	.21 (1.29)
<b>Vorbereitungsphase</b>	-.84 (1.58)	-.67 (1.27)
<b>Wortfindung still</b>	1.86 (2.99)	2.33 (2.46)
<b>Wortfindung laut</b>	1.79 (3.20)	2.30 (2.52)

**Tabelle 27.** Wortflüssigkeit: Mittelwerte und Standardabweichungen des Lateralisierungsindicators (LI) für die einzelnen Aufgabenphasen.

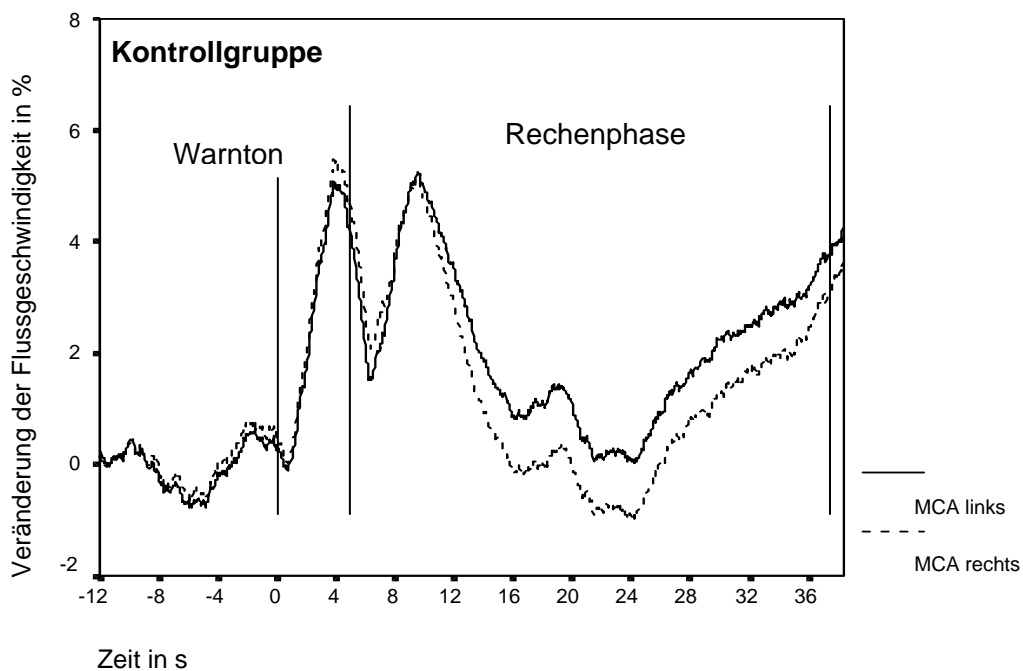
In der ANOVA mit Messwiederholung zum LI zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Faktors Aufgabenphase ( $F = 41.80$ ,  $df = 3$ ,  $p < .001$ ). Die verstärkte rechtshemisphärische Zunahme der Flussgeschwindigkeit während der Aufgabenvorbereitung wurde im post-hoc T-Test durch die signifikante Abnahme des LI zwischen Baseline und Vorbereitungsphase bestätigt ( $T = 3.26$ ,  $p = .002$ ). Auch die Differenzen zwischen den LI-Werten der Baseline und denen der beiden Wortfindungsphasen erwiesen sich als signifikant (Baseline vs. Wortfindung still:  $T = -5.83$ ,  $p < .001$ ; Baseline vs. Wortfindung laut:  $T = -5.40$ ,  $p < .001$ ), was die linksseitige Hemisphärendominanz während der Wortproduktionsphasen untermauert. Die Prüfung der Wechselwirkung zwischen Aufgabenphase und Gruppenzugehörigkeit führte auch bei diesem Paradigma zu keinem signifikanten Ergebnis ( $F = 0.12$ ,  $df = 3$ ,  $p = .95$ ).

### **C. Serielle Subtraktion:**

Für das Paradigma zur seriellen Subtraktion finden sich die Grand Averages über die MCA-Flussgeschwindigkeiten in den Abbildungen 29 und 30. Auch hier zeigte sich in beiden Versuchsgruppen ein initialer Anstieg der Strömungsgeschwindigkeiten und ein lokales Maximum während der Vorbereitungsphase, das rechtshemisphärisch etwas stärker ausgeprägt war. Ein erneuter Anstieg erschien etwas mehr als eine Sekunde nach dem Beginn der Kopfrechenphase, gefolgt von einem zweiten (bilateralen) Maximum. Die Strömungsgeschwindigkeiten fielen in der



**Abbildung 29.** Hypotonie-Gruppe: Relative Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit während der Aufgabe zur seriellen Subtraktion (Grand Average).



**Abbildung 30.** Kontrollgruppe: Relative Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit während der Aufgabe zur seriellen Subtraktion (Grand Average).

Folge zunächst stark ab, in der rechten MCA sogar leicht unter das Niveau der Baseline. Darauf zeigte sich ein weiterer Anstieg bis zum Aufgabende. Während der Rechenoperationen fanden sich insgesamt höhere Flussgeschwindigkeiten in

der linken MCA. Auch bei diesem Paradigma waren die Reaktionsmaxima in der Kontrollgruppe etwas stärker ausgeprägt. In Tabelle 28 finden sich die mittleren AI-Werte für die einzelnen Phasen des Subtraktionsparadigmas (SD in Klammern).

	Hypotonie	Kontrollgruppe
<b>Vorbereitungsphase</b>	1.55 (2.35)	2.40 (2.05)
<b>Rechenphase</b>	0.87 (3.28)	1.34 (3.14)
<b>Total</b>	.95 (2.94)	1.48 (2.77)

**Tabelle 28.** Serielle Subtraktion: Mittelwerte und Standardabweichungen des Aktivierungsindex (AI) für die einzelnen Aufgabenphasen.

Ebenso wie im Wortfindungs-Paradigma verfehlten die Gruppenunterschiede im Aktivierungsindex auch bei allen Phasen der Subtraktionsaufgabe die statistische Signifikanz (Vorbereitungsphase:  $F = 3.02$ ,  $df = 1$ ,  $p = .09$ ; Rechenphase:  $F = 0.43$ ,  $df = 1$ ,  $p = .51$ ; total:  $F = 0.68$ ,  $df = 1$ ,  $p = .41$ ). Dies betrifft auch den erheblichen Gruppenunterschied für die Vorbereitungsperiode, der aufgrund der vergleichsweise hohen Standardabweichungen der AI-Werte nur auf dem 10 %-Niveau signifikant ist. Wie aus Tabelle 29 hervorgeht, fanden sich jedoch bedeutsame Korrelationen des AI der Vorbereitungsphase mit den beiden Blutdruck-Kennwerten (beide  $p < .05$ ). Die übrigen Korrelationskoeffizienten zwischen Blutdruck- und AI-Werten sind nahe Null gelegen.

	SBD	DBD
<b>Vorbereitungsphase</b>	.23*	.25*
<b>Rechenphase</b>	.00	.07
<b>Total</b>	.03	.10

**Tabelle 29.** Serielle Subtraktion: Korrelationen zwischen Ruheblutdruck (SBD und DBD) und den Aktivierungsindize (AI), \* für  $p < .05$  bei einseitiger Prüfung.

Tabelle 28 zeigt die Mittelwerte des Lateralitätsindex (LI) für die einzelnen Perioden des Subtraktions-Paradigmas (SD in Klammern).

	Hypotonie	Kontrollgruppe
<b>Baseline</b>	-.31 (1.49)	-.19 (1.32)
<b>Vorbereitungsphase</b>	-.38 (1.61)	-.46 (1.24)
<b>Rechenphase</b>	.91 (3.31)	.16 (2.53)

**Tabelle 30.** Serielle Subtraktion: Mittelwerte und Standardabweichungen des Lateralisierungsindikators (LI) für die einzelnen Aufgabenphasen.

Die zum LI durchgeführte ANOVA mit Messwiederholung erbrachte auch beim Subtraktions-Paradigma einen signifikanten Haupteffekt der Aufgabenphase ( $F = 5.29$ ,  $df = 2$ ,  $p < .012$ ). In den post hoc-Tests zeigte sich allerdings lediglich eine signifikante LI-Differenz zwischen Baseline und Rechenphase ( $T = -2.40$ ,  $p = .02$ ), wodurch die verstärkte linkshemisphärische Zunahme des Blutflusses bei den Rechenoperationen untermauert wird. Die Rechtsdominanz des Anstiegs während der Vorbereitungsphase erwies sich als statistisch nicht bedeutsam ( $T = 0.78$ ,  $p = .44$ ). Die Wechselwirkung zwischen Aufgabenphase und Gruppenzugehörigkeit verfehlte auch bei dieser Aufgabe die statistische Signifikanz ( $F = 1.04$ ,  $df = 2$ ,  $p = .36$ ).

#### **3.5.4. Zusammenhang zwischen Ruhedurchblutung der MCA und kognitiver Leistungsfähigkeit**

Wie unter 3.5.1. und 3.5.2. dargestellt, ergab die Datenanalyse signifikante positive Korrelationen sowohl zwischen dem arteriellen Blutdruck und den Ruhewerten der MCA-Strömungsgeschwindigkeit als auch zwischen dem Blutdruck und den Leistungsparametern der Aufgaben zur Aufmerksamkeitsaktivierung und Wortflüssigkeit. Vor diesem Hintergrund waren bei der Ermittlung des Zusammenhangs zwischen MCA-Ruhedurchblutung und kognitiver Leistungsfähigkeit mögliche Drittva-

riableneffekte des Blutdrucks in Betracht zu ziehen. Um diese zu kontrollieren und damit eventuelle Scheinkorrelationen auszuschließen, wurden über die Gesamtstichprobe Partialkorrelationen zwischen den MCA-Strömungsgeschwindigkeiten und den Leistungsparametern berechnet, in die der systolische Ruheblutdruck konstant gehalten wurde.

Die Berechnung der Korrelationen fand getrennt für die Ruhewerte der linken und rechten MCA statt. Als kognitive Leistungsparameter wurden für das Alertness-Paradigma der Reaktionszeitmedian aller Aufgabendurchgänge<sup>12</sup>, für den Wortflüssigkeitstest die mittlere Anzahl genannter Wörter und für die Subtraktionsaufgabe die durchschnittliche Anzahl der Rechenschritte sowie die mittlere Fehlerzahl herangezogen. Die resultierenden Partialkorrelationen zeigt Tabelle 31.

	MCA links	MCA rechts
<b>Aufmerksamkeitsaktivierung</b>	-.27 **	.11
<b>Wortflüssigkeit</b>	.09	.05
<b>Serielle Subtraktion (Rechenschritte)</b>	.03	.03
<b>Serielle Subtraktion (Fehler)</b>	-.04	-.02

**Tabelle 31.** Partialkorrelationen zwischen Ruhe-Strömungsgeschwindigkeiten und kognitiven Leistungskennwerten mit SBD als Kontrollvariable (\*\* für  $p < .001$  bei einseitiger Prüfung).

Aus der Tabelle geht eine signifikante Beziehung zwischen der Ruhe-Strömungsgeschwindigkeit in der linken MCA und den Reaktionszeiten im Paradigma zur Aufmerksamkeitsaktivierung hervor. Die übrigen Korrelationen sind niedrig und statistisch nicht bedeutsam.

<sup>12</sup> Die Korrelation zwischen den Reaktionsmedianen bei Aufgabendurchführung mit der linken und rechten Hand war mit .86 ( $p < .001$ ) hoch gelegen. Zudem fand sich kein bedeutsamer Unterschied zwischen den Mittelwerten beider Scores ( $T = 0.45$ ,  $p = .66$ ). Aus diesem Grund wurde darauf verzichtet, die Kennwerte für die linke und rechte Hand getrennt voneinander in die Korrelationsrechnung aufzunehmen.



### **3.5.5. Zusammenhang zwischen Veränderungen der MCA-Durchblutung und kognitiver Leistungsfähigkeit**

Zur Überprüfung möglicher Beziehungen zwischen aufgaben-induzierten Veränderungen der Durchblutung im Versorgungsgebiet der MCA und kognitiver Leistungsfähigkeit wurden für die einzelnen Paradigmen Korrelationen zwischen den Aktivierungsindize (AI) und den Leistungsparametern berechnet. Auch hier fand eine Kontrolle von Blutdruckeffekten durch Auspartialisieren des systolischen Ruheblutdrucks statt.

#### **A. Aufmerksamkeitsaktivierung:**

Für das Paradigma der phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung wurden Partialkorrelationen zwischen den AI der Vorbereitungsphase sowie der Reaktionsphase einerseits und dem Reaktionsmedian aller Aufgabendurchgänge andererseits ermittelt. Es fand sich ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen dem AI zur Vorbereitungsphase und dem Reaktionszeit-Median ( $r = -.21, p < .05$ ). Dagegen ergab sich keine bedeutsame Korrelation des AI der Reaktionsphase mit dem Leistungsmaß ( $r = -.10, n.s.$ ). Nur der Anstieg der MCA-Durchblutung während der Reaktionsvorbereitung war also mit höherer Reaktionsgeschwindigkeit assoziiert.

#### **B. Wortflüssigkeit:**

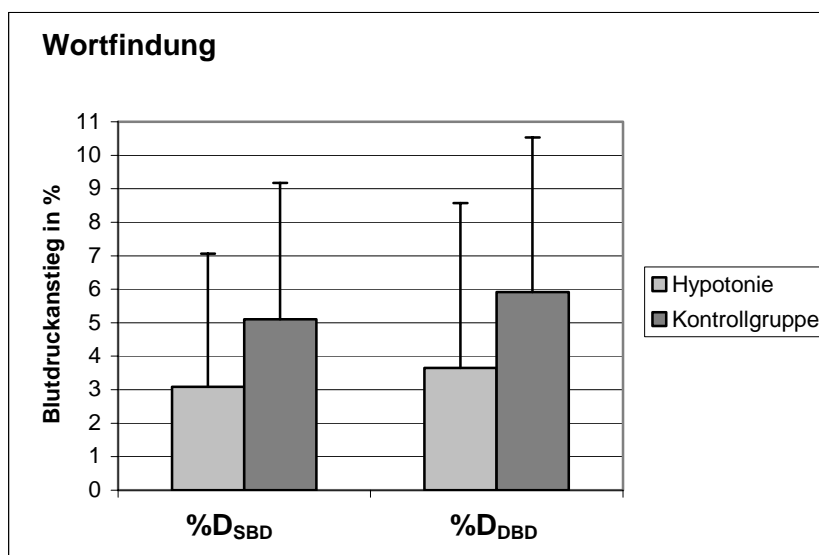
An dieser Stelle wurde die über die Aufgabendurchgänge gemittelte Anzahl genannter Wörter sowohl mit dem AI der „stillen“ als auch dem der „lauten“ Wortfindungs-Phase in Beziehung gesetzt. Beide Partialkorrelationen erwiesen sich jedoch als minimal (Wortfindung still:  $r = -.09, n.s.$ ; Wortfindung laut:  $r = .00; n.s.$ ).

### C. Serielle Subtraktion:

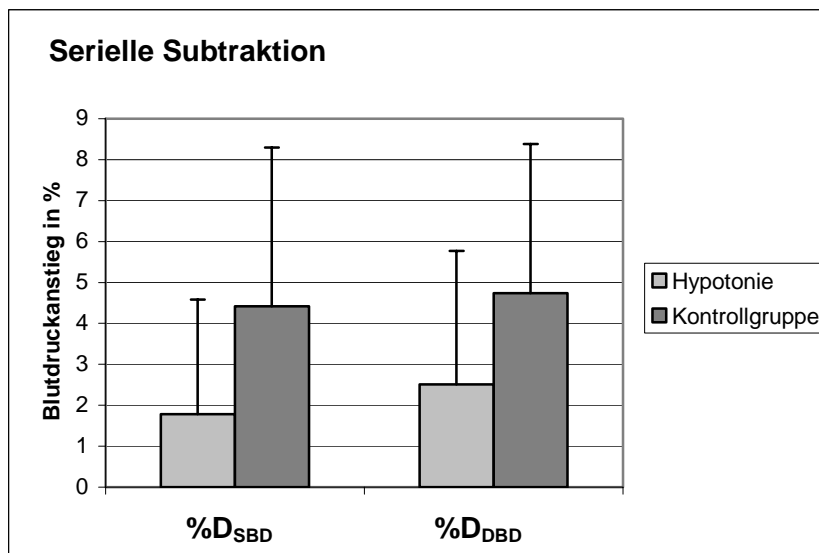
Über die Beziehung zwischen Rechenleistung und aufgaben-induzierter Blutflussveränderung sollten die Partialkorrelationen der Anzahl der Rechenschritte und Rechenfehler mit dem AI der Rechenphase Auskunft geben. Ein signifikanter Zusammenhang fand sich für die Anzahl der Rechenschritte ( $r = .29, p < .01$ ), nicht jedoch für die Fehlerzahl ( $r = -.03, n.s.$ ).

#### 3.5.6. Aufgaben-induzierte Veränderungen des Blutdrucks

In den Abbildungen 31 und 32 finden sich für beide Versuchsgruppen die mit Hilfe der Finapres-Technik ermittelten durchschnittlichen Blutdruckveränderungen während der Wortflüssigkeits- und Subtraktionsaufgabe. Die Blutdruckreaktionen ( $\%D_{SBD}$  und  $\%D_{DBD}$ ) sind als über die Aufgabendurchgänge gemittelte prozentuale Abweichungen von den vorangehenden Baseline-Phasen dargestellt.



**Abbildung 31.** Mittlerer prozentualer Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks ( $\%D_{SBD}$  und  $\%D_{DBD}$ ) während der Wortfindungsaufgabe (Fehlerbalken entsprechen den Standardabweichungen).



**Abbildung 32.** Mittlerer prozentualer Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks (%D<sub>SBD</sub> und %D<sub>DBD</sub>) während der Aufgabe zur seriellen Subtraktion (Fehlerbalken entsprechen den Standardabweichungen).

In der Hypotonie-Gruppe fand sich bei beiden Paradigmen ein signifikant geringerer Blutdruckanstieg. Im Wortfindungsparadigma belief sich die mittlere Zunahme des SBD bei den Hypotoniker/innen auf 3.09 % (SD = 3.97 %) gegenüber 5.10 % (SD = 4.07 %) in der Kontrollgruppe (F = 4.98, df = 1, p = .028). Der Anstieg des DBD betrug bei dieser Aufgabe in der Hypotonie-Gruppe 3.65 % (SD = 4.92 %) gegenüber 5.92 % (SD = 4.61 %) bei den Kontrollpersonen (F = 4.54, df = 1, p = .035). Bei Durchführung der seriellen Subtraktionen ergab sich unter den hypotonen Proband/innen eine mittlere Zunahme des SBD von 1.78 % (SD = 2.80 %) gegenüber 4.42 % (SD = 3.88 %) bei den Kontrollpersonen (F = 12.11, df = 1, p = .001). Der DBD stieg in der Hypotonie-Gruppe um durchschnittlich 2.51 % (SD = 3.26 %) und in der Kontrollgruppe um 4.74 % (SD = 3.64 %) an (F = 8.35, df = 1, p = .005).

### 3.5.7. Beziehungen zwischen Blutdruckreaktivität und Veränderungen der MCA-Durchblutung

Die Tabellen 32 und 33 zeigen die Korrelationen zwischen den aufgaben-induzierten Blutdruckmodulationen und den korrespondierenden Veränderungen der MCA-

Strömungsgeschwindigkeiten für das Wortfindungs- und Subtraktionsparadigma. Der Korrelationsrechnung liegen die relativen Blutdruckveränderungen (%D<sub>SBD</sub> und %D<sub>DBD</sub>) und die fTCD-Aktivierungsindize (AI) für die gesamten Durchführungsphasen beider Aufgaben zugrunde (vgl. Tabellen 19 und 20). Die Koeffizienten sind getrennt für die Hypotonie-Stichprobe, die Kontrollgruppe sowie die gesamte Stichprobe angegeben.

	Hypotonie	Kontrollgruppe	Gesamt
%D <sub>SBD</sub>	.20	.04	.13
%D <sub>DBD</sub>	.24	.12	.19 *

**Tabelle 32.** Wortflüssigkeit: Korrelationen zwischen aufgaben-induzierten Blutdruckveränderungen (%D<sub>SBD</sub> und %D<sub>DBD</sub>) und fTCD-Aktivierungsindize (AI), \* für p < .05 bei einseitiger Prüfung.

	Hypotonie	Kontrollgruppe	Gesamt
%D <sub>SBD</sub>	.40 **	.10	.25 *
%D <sub>DBD</sub>	.53 **	.01	.28 **

**Tabelle 33.** Serielle Subtraktion: Korrelationen zwischen aufgaben-induzierten Blutdruckveränderungen (%D<sub>SBD</sub> und %D<sub>DBD</sub>) und fTCD-Aktivierungsindize (AI), \* für p < .05; \*\* für p < .01 bei einseitiger Prüfung.

Bei beiden Aufgaben sind die (positiven) Korrelationskoeffizienten in der Hypotonie-Stichprobe höher gelegen als in der Kontrollgruppe. Im Wortflüssigkeits-Paradigma erwies sich nur der Zusammenhang zwischen dem Anstieg des diastolischen Blutdrucks und der Zunahme der MCA-Durchblutung in der Gesamtstichprobe als signifikant.

Bei der Rechenaufgabe fanden sich signifikante positive Korrelationen in der Hypotoniegruppe und der Gesamtstichprobe. Demgegenüber ergaben sich in der Kontrollgruppe nur minimale Zusammenhänge zwischen den Veränderungswerten von Blutdruck und Strömungsgeschwindigkeit.

### **3.6. Diskussion**

In dieser Studie sollten zunächst mögliche Unterschiede im zerebralen Blutfluss unter Ruhebedingungen zwischen Personen mit essentieller Hypotonie und normotonen Kontrollpersonen aufgeklärt werden. Zum zweiten fand ein Vergleich kognitiv induzierter Durchblutungsveränderungen zwischen beiden Gruppen statt. An dritter Stelle sollten in der Gesamtstichprobe Zusammenhänge zwischen hämodynamischen Parametern und kognitiven Leistungen ermittelt werden. Weiterhin war die Beziehung zwischen kognitiv induzierten Blutdruckmodulationen und Veränderungen der zerebralen Durchblutung von Interesse. Aus den erfassten Leistungsdaten ergaben sich darüber hinaus weitere Informationen über kognitive Defizite bei essentieller Hypotonie.

#### **3.6.1. Kognitive Leistungen**

Im Paradigma zur Aufmerksamkeitsaktivierung zeigten sich in der Hypotonie-Gruppe signifikant längere Reaktionszeiten. Dies bestätigt die Resultate, die mit der analog aufgebauten Alertness-Aufgabe in Studie I (Durchführungsmodus mit Warnton) gefunden wurden. Die linearen Korrelationen zwischen den Blutdruck-Kennwerten und den Reaktionszeiten sind in beiden Studien ähnlich hoch gelegen. Dabei lassen sich die insgesamt um etwa 80 bis 100 ms höher gelegenen Reaktionszeiten in Studie II mit der wesentlich geringeren Intensität des hier verwendeten imperativen Stimulus erklären (Breite der Reaktionskreuze 4 cm vs. 6 mm).

Mit der Aufgabe zur formallexikalischen Wortflüssigkeit fand erstmals eine Quantifizierung verbaler Leistungen bei essentieller Hypotonie statt. Auch hier schnitten die Versuchspersonen mit niedrigem Blutdruck erheblich schlechter ab. Die Korrelation des Blutdrucks mit der Anzahl gefundener Wörter ist dabei sogar etwas höher gelegen als die im Mittel in den Studien I und II vorgefundenen Korrelationen mit den Aufmerksamkeitsmaßen. Hieraus ergibt sich der bislang erste Hinweis darauf, dass hypotonie-assoziierte Defizite auch sprachliche Leistungskomponenten betreffen.

In den beiden Leistungskennwerten des Subtraktionsparadigmas zeigte sich dagegen nur ein schwacher, nicht signifikanter, Leistungsabfall bei Hypotonie. Die von Stegagno et al. (1996) in einer seriellen Subtraktionsaufgabe vorgefundenen Defizite konnten also nicht repliziert werden. Über mögliche Ursachen der divergierenden Befunde kann nur spekuliert werden. Bei analogem Grundprinzip unterscheiden sich die Aufgaben der beiden Studien darin, dass bei Stegagno et al. (1996) jedes der Zwischenergebnisse zu notieren war, wohingegen sich die Proband/innen der vorliegenden Studie alle Ergebnisse zu merken hatten. Neben dem höheren Schwierigkeitsgrad des letzteren Durchführungsmodus sind hiermit teilweise andere kognitive Anforderungen verbunden. So spricht die in der vorliegenden Arbeit eingesetzte Variante in höherem Maße Gedächtnisfunktionen an, während bei Stegagno et al. (1996) vermutlich der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit höhere Bedeutung zukommt.

### **3.6.2. Ruheperfusion**

Unter Ruhebedingungen zeigten sich bei den Proband/innen mit niedrigem Blutdruck im Kontrollgruppenvergleich hochsignifikant geringere Strömungsgeschwindigkeiten in beiden MCA. Zudem fand sich in der Gesamtstichprobe eine lineare Relation zwischen Blutdruck (SBD und DBD) und Blutfluss.

Der Mean-flow-velocity-index, der zur Quantifizierung der Flussgeschwindigkeiten herangezogen wurde, weist einen substanziellen Zusammenhang mit dem ein Gefäß durchströmenden Blutvolumen auf (Widder, 1999; Stroobant & Vingerhoets, 2000). Beispielsweise verglichen Newell et al. (1994) während chirurgischer Eingriffe den Mean-Flow-velocity-index in einer der MCA mit dem invasiv gemessenen Flussvolumen in der seitengleichen Carotis interna. Bei experimentell induziertem Blutdruckabfall fand sich mit beiden Methoden ein vorübergehender Rückgang des Blutflusses bei fast vollkommen analogen Zeitverläufen. Die Korrelation zwischen den Veränderungswerten aus beiden Techniken lag über .99.

Der geringere Mean-Flow-velocity-index, der in der Hypotonie-Stichprobe gefunden wurde, zeigt also eindeutig eine verminderte Blutmenge an, die das Versorgungsgebiet der MCA pro Zeiteinheit durchfließt. An dieser Stelle sei zudem noch einmal auf die erfolgreiche Kreuzvalidierung zwischen Doppler-Sonographie und SPECT bei der Quantifizierung der Hirndurchblutung hingewiesen (Dahl et al., 1992; Jorgensen et al., 1992a, 1992b, vgl. Abschnitt 3.2.2.).

Ein methodisches Problem der fTCD besteht in der bereits erwähnten Winkelabhängigkeit bei der Bestimmung absoluter Strömungswerte. Dabei weicht das Messergebnis mit dem Cosinus des Beschallungswinkels von der tatsächlichen Fließgeschwindigkeit ab (vgl. Deppe et al., 1997; Duschek et al., 2003). Die entstehenden Winkelfehler fallen jedoch bei der Untersuchung der MCA aufgrund des hier anatomisch bedingt kleinen Beschallungswinkels nur gering aus (vgl. Widder, 1999). Zudem ist bei der vorliegenden Studie von einer zufälligen Verteilung der hierdurch bedingten Messfehler über die beiden Stichproben hinweg auszugehen. Stellt man die infolge der Winkelabhängigkeit gegebenen unsystematischen Messfehler in Rechnung, so muss sogar eine Unterschätzung der tatsächlichen Korrelationen zwischen Blutdruck und MCA-Strömungsgeschwindigkeiten angenommen werden.

Wie im theoretischen Teil zu dieser Studie ausführlich dargestellt, wird die Durchblutung des Gehirns u.a. über autoregulatorische Prozesse gesteuert, die bei Schwankungen des System-Blutdrucks Veränderungen im Blutfluss entgegenwirken. Bei niedrigen arteriellen Druckverhältnissen ist eine autoregulatorische Kompensation vermittels der Dilatation kleiner Gefäße des zerebralen Widerstandssystems zu erwarten, wohingegen die Durchmesser der großen Gefäße weitgehend konstant bleiben (vgl. Paulson et al., 1990). Die geringeren Strömungsgeschwindigkeiten bei Hypotonie sind damit aller Wahrscheinlichkeit nach keine Folge einer Erweiterung der MCA. Stattdessen sprechen die Daten dafür, dass die Kapazitäten der Autoregulation nicht zur vollständigen Kompensation des niedrigen Blutdrucks ausreichen.

Als Untergrenze des autoregulatorischen Plateaus wird in der neueren Literatur übereinstimmend ein arterieller Mitteldruck (MBD) von 60 mmHg angegeben

(Paulson et al., 1990; Chillon & Baumbach, 1997; Paulson, 2002). Der durchschnittliche MBD in der Hypotonie-Stichprobe der vorliegenden Studie betrug unter Ruhebedingungen 71.2 mmHg. Bei keiner der Versuchspersonen unterschritt er die Grenze von 60 mmHg ( $MBD_{\min} = 61.0$  mmHg).

Wie unter 3.1.2.1. dargestellt, wird bei niedrigem Sympathikotonus von einer Verschiebung der autoregulatorischen Untergrenze nach unten ausgegangen. Zieht man nun die bei Hypotonie angenommene vagotone Reaktionslage (vgl. Abschnitt 1.3.1) ins Kalkül, wäre in dieser Personengruppe sogar ein noch niedrigerer Grenzwert zu erwarten. Die vorgefundene verminderte MCA-Ruhedurchblutung bei Hypotonie steht damit im Kontrast zur vorherrschenden Lehrmeinung.

Die Angaben zu den Grenzen des autoregulatorischen Plateaus stützen sich zu meist auf experimentelle Studien aus den 70-er Jahren (vgl. z.B. Olesen, 1973; Strandgaard et al., 1973; Strandgaard, 1976). Teilweise werden sogar noch ältere Daten angeführt (z.B. McCall, 1953; Moyer et al., 1954). Wie Tabelle 34 zeigt, liegen mittlerweile jedoch auch neuere Arbeiten zu dieser Fragestellung vor. In der Tabelle sind die jeweils angewandten Methoden zur experimentellen Blutdrucksenkung sowie die Techniken angegeben, mit denen der zerebrale Blutfluss erfasst wurde. Die Daten beziehen sich durchgängig auf Stichproben von gesunden, normotonen Personen.

Neben pharmakologisch induzierter Blutdrucksenkung kam in einigen Arbeiten eine mit "lower body negative pressure (LBNP)" bezeichnete Technik zum Einsatz. Hierbei findet eine vorübergehende Blutdrucksenkung durch Verminderung des Luftdrucks in der unmittelbaren Körperumgebung statt. Die „Kety-Schmidt-Technik“ (Kety & Schmidt, 1948) sowie die Differenzmessung zwischen arterieller und venöser Sauerstoffkonzentration nach Lennox und Gibbs (1932) dienen der Erfassung des globalen zerebralen Blutflusses. Beide Techniken basieren auf dem „Fick’schen“ Prinzip, das von der einfachen Überlegung ausgeht, dass die von einem Organ über das Blut aufgenommene Stoffmenge gleich der Differenz zwischen der auf dem arteriellen Weg zugeleiteten und über die Venen abgeleiteten Menge ist.



Die arteriovenöse Sauerstoff-Differenzmethode geht von der Voraussetzung aus, dass die zerebrale Sauerstoffaufnahme beim wachen Menschen während kontrollierter Blutdrucksenkung konstant bleibt (Lassen, 1959). Damit spiegelt eine Veränderung der arteriovenösen Sauerstoff-Differenz eine Zu- oder Abnahme des durch das Gehirn strömenden Blutvolumens wider. Bei der Kety-Schmidt-Technik inhaliert die Versuchsperson eine geringe Menge von Stickoxid, wobei das Gehirn einen (über die Zeit konstanten) Teil des Gases über den Blutweg aufnimmt. Auch hier wird die Stoffkonzentration im Blut vor und nach Durchfließen des Gehirns erfasst, wobei aus der Differenz zwischen beiden Werten ein Maß für den globalen zerebralen Blutfluss abgeleitet werden kann (Kety & Schmidt, 1948).

<b>Autoren</b>	<b>Bestimmung der zerebralen Durchblutung</b>	<b>Hypotonie-Induktion</b>	<b>Autoregulatorische Untergrenze (MBD in mmHg, Mittelwert und Streubreite)</b>
McCall (1953)	Kety-Schmidt-Technik	Hydralazin Veratrum viride	< 64 (33-80) < 57 (40-72)
Moyer et al. (1954)	Kety-Schmidt-Technik	Hexamethonium Trimethophan Pendiomid	> 62 (53-80) > 57 (44-75) < 61 (54-72)
Strandgaard et al. (1973)	Arteriovenöse O <sub>2</sub> -Differenz	Trimetaphan, Kipptisch	70
Strandgaard (1976)	Arteriovenöse O <sub>2</sub> -Differenz	Trimetaphan, Kipptisch	73 (SD = 9)
Waldemar et al. (1989)	Arteriovenöse O <sub>2</sub> -Differenz	Trimetaphan, Captopril, LBNP	79 (57-101)
Larsen et al. (1994)	Arteriovenöse O <sub>2</sub> -Differenz / TCD	Labetalol, LBNP	79 (53-113) Art. O <sub>2</sub> -Differenz 91 (41-108) TCD
Olsen et al. (1995)	Arteriovenöse O <sub>2</sub> -Differenz	Labetalol, LBNP	88 (76-101)
Olsen et al. (1996)	Arteriovenöse O <sub>2</sub> -Differenz	Labetalol, LBNP	73 (60-100)

**Tabelle 34.** Studien zur Untergrenze der zerebralen Autoregulation: Methoden und Ergebnisse; LBNP: lower body negative pressure (ergänzt nach Drummon, 1997).

Wie die Tabelle zeigt, ergaben einige ältere Studien als mittlere autoregulatorische Untergrenze einen MBD zwischen 57 und 70 mmHg. Dabei fanden sich die niedrigsten Werte bei der Durchblutungsmessung nach Kety und Schmidt. Demgegen-

über lieferten die auf Basis der arteriovenösen Sauerstoff-Differenz-Technik durchgeführten Arbeiten MBD-Werte zwischen 70 und 88 mmHg. Letzteres Verfahren scheint also bereits auf kleinere Durchblutungsveränderungen anzusprechen. Darüber hinaus fallen die erheblichen, bis zu 60 mmHg reichenden Streubreiten auf, die in den einzelnen Arbeiten gefunden wurden.

Einzig Larsen et al. (1994) setzten zur Bestimmung der autoregulatorischen Untergrenze die transkranielle Doppler-Sonographie ein. Im Sinne eines Methodenvergleichs erhoben sie zudem arteriovenöse Sauerstoffdifferenzen. Mittels der Ultraschall-Technik fand sich als durchschnittliche Untergrenze ein MBD von 91 mmHg (Streubreite 41-108 mmHg) gegenüber 79 mmHg (53-113 mmHg) nach der arteriovenösen Differenz-Methode. Auch hier fällt neben den unerwartet hohen Grenzwerten deren extreme Variabilität über die Stichprobe auf.

Die gängige Doktrin eines autoregulatorischen Plateaus mit Untergrenze bei einem Mitteldruck von 60 mmHg ist demnach kaum mit dem tatsächlichen Forschungsstand kompatibel. Stattdessen ist von wesentlich höheren Durchschnittswerten sowie von ganz erheblichen interindividuellen Unterschieden auszugehen. Auch Drummond (1997) postuliert in einer kritischen Überblicksarbeit einen MBD von mindestens 70 mmHg als durchschnittliche autoregulatorische Untergrenze.

Mit dieser Sichtweise scheinen die Daten der vorliegenden Arbeit durchaus vereinbar. Sicherlich ist eine vorübergehende Blutdrucksenkung, wie sie in den Studien aus Tabelle 34 erfolgte, nur begrenzt mit der chronisch gegebenen Niedrigdruck-Situation bei essentieller Hypotonie vergleichbar. Dennoch erscheinen die Daten der vorliegenden Arbeit aufgrund der neueren Befunde zur Autoregulation weniger paradox als im Sinne der allgemeinen Lehrmeinung.

Ein verminderter zerebraler Blutfluss wird häufig mit den subjektiven Beschwerden bei essentieller Hypotonie in Verbindung gebracht (Pilgrim et al., 1992; Owens & O'Brien, 1996). Über die exakten physiologischen Mediatoren in dieser Beziehung kann jedoch nur spekuliert werden. Pilgrim et al. (1992) erwägen Abweichungen im noradrenergen Stoffwechsel als Folge einer chronischen Minderdurchblutung, die die psychischen Symptomen bedingen könnten. Empirische Daten zu dieser Hypo-

these stehen bislang allerdings noch aus. Der Beitrag der vorliegenden Arbeit besteht jedoch im erstmaligen Nachweis, dass eine verminderte zerebrale Durchblutung bei chronisch niedrigem Blutdruck überhaupt vorliegt.

### **3.6.3. Kognitiv induzierte Durchblutungsveränderungen**

#### **A. Zeitverlauf der Blutflussreaktionen:**

Im Paradigma zur phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung fand sich in beiden Versuchsgruppen ein zweigipfliger Verlauf der MCA-Strömungsgeschwindigkeit. Das erste Reaktionsmaximum zeigte sich zwischen dem Warnton und dem imperativen Stimulus. Es erscheint plausibel, diesen initialen Anstieg des Blutflusses neuronalen Aktivierungsprozessen in Zusammenhang mit der Antizipation des imperativen Stimulus sowie der Vorbereitung der Verhaltensantwort zuzuordnen.

Für diese Interpretation spricht neben dem Auftretenszeitpunkt des Maximums auch dessen rechtshemisphärisch stärkere Ausprägung. Die Lateralisierung steht in Einklang mit der übereinstimmend nachgewiesenen rechtshemisphärischen Funktionsdominanz für die Aufmerksamkeitsaktivierung (z.B. Posner et al., 1987, s. Abschnitt 2.1.5.1.). Der Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit in der Vorbereitungsphase sowie dessen rechtshemisphärisch stärkere Ausprägung deckt sich zudem mit den Resultaten der unter 3.4.2.1. erwähnten fTCD-Studien zur Antizipation somatosensorischer Reize (Bäcker et al., 1994, 1999).

Im Hinblick auf lokale neuronale Aktivierungsprozesse scheint eine Verbindung der hämodynamischen Reaktion in der Vorbereitungsphase mit einer Aktivitätszunahme im dorsolateralen frontalen und inferioren parietalen Kortex plausibel. Wie oben dargelegt, kommt diesen im Versorgungsgebiet der MCA gelegenen Strukturen besondere Relevanz bei der Modulation der Aufmerksamkeitsaktivierung zu (s. Abschnitte 2.1.5.1 und 3.1.1.).

Ein zweites, ebenfalls rechtsseitig stärker ausgeprägtes Maximum der Flussgeschwindigkeit stellte sich nach dem imperativen Stimulus und der Tastendruck-Reaktion ein. Dies kann in Verbindung mit neuronalen Aktivierungsprozessen betrachtet werden, die sich sowohl kognitiver als auch motorischer Aktivität zuordnen lassen. Eine darüber hinausgehende Interpretation muss spekulativ bleiben, zumal die fTCD mit ihrem geringen räumlichen Auflösungsvermögen bei dem gegebenen Paradigma eine Trennung zwischen kognitiven und motorischen Aktivierungsprozessen nicht zulässt. Nachdem die Aufgabendurchgänge mit beiden Händen gleich häufig durchgeführt wurden, spricht die rechtshemisphärische Reaktionsdominanz jedoch für Prozesse, die über eine reine motorische Aktivierung hinausgehen. Hier könnte z.B. ein zweiter Anstieg der Aufmerksamkeitsaktivierung gemeinsam mit der Aufmerksamkeitszuwendung zum imperativen Stimulus diskutiert werden.

Das Paradigma zur formallexikalischen Wortflüssigkeit wurde an eine fTCD-Studie erstmals von Knecht et al. (1996) angelehnt. Analog zu dieser Arbeit fand sich auch in der vorliegenden Studie bei beiden Stichproben ein signifikant rechtsdominanter Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit während der Vorbereitungsphase vor der eigentlichen Aufgabendurchführung, dem eine signifikant linksdominante Reaktion während der „stillen“ Wortproduktion folgte. Im Gegensatz zu Knecht et al. (1996) wurde in der vorliegenden Untersuchung auch die Phase des lauten Aussprechens der Wörter mit in die Auswertung einbezogen, in der sich ein weiteres Maximum und eine durchwegs linksseitig höhere Strömungsgeschwindigkeit zeigte.

Dieser Kurvenverlauf entspricht weitgehend den theoretischen Erwartungen. So spiegelt der erste (rechtsdominante) Reaktionsgipfel aller Wahrscheinlichkeit nach präparatorische Aufmerksamkeitsprozesse wider, die der verbalen Aktivität vorangehen. Die (linksdominante) Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit während der Wortproduktion steht in Einklang mit einer Aktivierung sprachrelevanter kortikaler Areale im Versorgungsgebiet der MCA.

Die Maxima zu Beginn der beiden Wortfindungsphasen waren jeweils von einem deutlichen Rückgang der Strömungsgeschwindigkeit gefolgt, der auf Habituationsprozesse auf neuronaler bzw. vaskulärer Ebene hindeutet. Die im Vergleich mit

der „stillen“ Wortproduktion insgesamt etwas höhere Flussgeschwindigkeit während des lauten Aussprechens der Wörter könnte als Folge einer Überlagerung von verbaler und motorischer Aktivierung interpretiert werden. Der kleine Blutfluss-Anstieg zur Mitte der „lauten“ Wortfindungsperiode (vgl. Abbildungen 27 und 28) lässt sich im Kontext der Aufgabenanforderungen allerdings nicht erklären.

Auch im Subtraktionsparadigma kam es in beiden Gruppen zu einem ersten Reaktionsmaximum während der Vorbereitungsphase. Obwohl die rechtsseitige Lateralisierung an dieser Stelle die statistische Signifikanz verfehlte, liegt auch hier eine Interpretation im Sinne einer Aktivierung aufmerksamkeitsrelevanter kortikaler Areale nahe. Zu Beginn der Rechenoperationen erschien ein weiteres lokales Maximum, das von einem Rückgang der Strömungsgeschwindigkeit gefolgt wurde. Letzterer deutet wiederum auf Habituationsprozesse hin. Der erneute Anstieg, der sich in beiden Versuchsgruppen zum Ende der Rechenphase zeigte (s. Abbildungen 29 und 30), ist schwer interpretierbar. Spekuliert werden könnte z.B. über eine Zunahme der kognitiven Anstrengung oder emotionalen Spannung zum Ende der Aufgabenperiode.

Wie in Abschnitt 3.4.2.3. dargestellt, kommt bei Rechenprozessen insbesondere dem Gyrus angularis wichtige Bedeutung zu, der im Versorgungsgebiet der MCA gelegen ist. Im Gegensatz zur fTCD-Studie von Thomas und Harer (1993), die bei der Durchführung von Kopfrechenaufgaben einen bilateralen Anstieg der MCA-Flussgeschwindigkeit ohne Seitendifferenz beobachteten, fand sich in der vorliegenden Arbeit eine signifikante linksseitige Hemisphärendominanz. Diese Lateralisierung steht im Einklang mit Studien, die mit bildgebenden Verfahren durchgeführt wurden (z.B. Chochon et al., 1999). So wird insbesondere bei verbal medierten Rechenprozessen, wie sie bei den Grundrechenarten gegeben sind, von einer überwiegenden Beteiligung linkshemisphärischer Areale ausgegangen (vgl. Willmes, 2003). Die Abweichung des vorliegenden Befunds von dem von Thomas und Harer (1993) ist möglicherweise durch Unterschiede in der Untersuchungsmethodik, z.B. die höhere Anzahl von Aufgabendurchgängen und größere Stichprobe in der vorliegenden Arbeit, erklärbar.

Die kognitiven Anforderungen des Subtraktionsparadigmas, v.a. das Merken der Zwischenergebnisse, legen zudem eine Aktivierung von Strukturen nahe, die mit Arbeitsgedächtnisprozessen verbunden sind. In Frage kommen hier neben frontal gelegenen Strukturen insbesondere temporale und parietale Areale, die dem phonologischen Arbeitsgedächtnis zugeordnet werden können (s. Smith & Jonides, 1997). Auch diese sind weitgehend im Versorgungsgebiet der MCA gelegen.

## **B. Gruppenunterschiede in den Strömungsveränderungen und Beziehungen zur kognitiven Leistungsfähigkeit:**

Die im gegebenen Kontext wohl interessanteste Frage beinhaltet mögliche Abweichungen in der Intensität hämodynamischer Reaktionen bei Menschen mit essentieller Hypotonie. Hierzu lieferte insbesondere das Paradigma zur phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung wichtige Informationen. Dort fand sich in der Hypotonie-Gruppe eine signifikant geringere Zunahme der Fließgeschwindigkeit in der Phase der Vorbereitung auf die geforderte Reaktion.

Ähnliches traf für das Subtraktionsparadigma zu. Dort ergaben sich signifikante positive Korrelationen beider Blutdruck-Parameter mit dem Blutfluss-Anstieg während der Phase der Vorbereitung auf die Aufgabendurchführung. Bei der Wortflüssigkeits-Aufgabe zeigten sich dagegen nur statistisch nicht bedeutsame Tendenzen im Sinne geringerer hämodynamischer Reaktionsintensitäten bei niedrigem Blutdruck.

An dieser Stelle fällt auf, dass sich die signifikante Blutdruckabhängigkeit der zentral hämodynamischen Reaktionen sowohl im Aufmerksamkeits- als auch im Subtraktionsparadigma während der kognitiven Vorbereitung auf bestimmte Anforderungssituationen zeigte. Im einen Fall handelte es sich um die Antizipation einer einfachen psychomotorischen, im anderen Fall um die einer komplexeren kognitiven Aufgabe. Möglicherweise liegt damit eine besondere Sensibilität präparatorischer Aufmerksamkeitsprozesse für die bei niedrigem Blutdruck gegebenen Funktionsabweichungen vor.

Im Folgenden sollen die gefundenen Relationen zwischen Blutdruck, zentral-hämodynamischen Reaktionen und kognitiven Leistungen vor psychophysiologischem Hintergrund diskutiert werden. Auf den ersten Blick erscheint das in der Studie insgesamt beobachtete Ausmaß aufgaben-induzierter Strömungsveränderungen relativ gering. Es lag - je nach Paradigma und Versuchsgruppe - zwischen einem und drei Prozent. An dieser Stelle sei allerdings noch einmal darauf hingewiesen, dass die MCA über ein sehr großes kortikales Versorgungsgebiet verfügt (vgl. Abschnitt 3.1.1). Demgegenüber gingen die gemessenen Blutflussreaktionen aller Wahrscheinlichkeit nach auf lokale Aktivierungsprozesse in vergleichsweise kleinen kortikalen Arealen zurück. Die lokale Zunahme der Durchblutung dürfte somit erheblich ausgeprägter sein als die in der MCA gemessenen Veränderungen. Folglich können auch für den Durchblutungsanstieg in den relevanten Aktivierungsbezirken wesentlich größere Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen angenommen werden als sich dies in den MCA-Durchblutung ausdrückte.

Die bei Hypotonie reduzierte Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit legt eine verminderte Anpassung des zerebralen Blutflusses an das bei der Aufgabendurchführung stattfindende neuronale Geschehen nahe. Wie im theoretischen Teil zu dieser Studie beschrieben (Abschnitt 3.1.3.1.), ist der Blutflussanstieg bei neuronalen Aktivierungsprozessen eine Folge der durch die neurovaskuläre Kopplung gegebenen Dilatation zerebraler Widerstandgefäße. Nimmt man einen bei Hypotonie intakten Kopplungsmechanismus an, so scheint wahrscheinlich, dass der vorliegende Blutdruck nicht ausreicht, um eine der normotonen Situation entsprechende Blutflusszunahme zu gewährleisten.

Von besonderer Bedeutung sind in diesem Kontext die vorgefundenen Interaktionen zwischen Blutflussreaktionen und Leistungsmaßen. Im Paradigma zur Aufmerksamkeitsaktivierung fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Zuwachs der MCA-Strömungsgeschwindigkeit während der Vorbereitungsphase und der Reaktionsgeschwindigkeit der Proband/innen. Weiterhin zeigte sich im Subtraktionsparadigma eine positive Korrelation zwischen der Blutflusszunahme während der Aufgabendurchführung und der Anzahl vollzogener Rechenschritte. Diese Befunde legen den Schluss nahe, dass sich mit dem Ausmaß des Blutfluss-

anstiegs die kognitive Leistungsfähigkeit verbessert. Die Minderleistungen bei Menschen mit Hypotonie wären hiernach eine Folge einer suboptimalen Anpassung des zerebralen Blutflusses.

Diese Argumentationslinie mündet unmittelbar in die Frage nach hypotonie-assoziierten Defiziten bei der metabolischen Versorgung des Gehirns. Wie in Abschnitt 3.1.3.1. erwähnt, wird die neurovaskuläre Kopplung in der Regel mit erhöhten metabolischen Anforderungen bei lokalen neuronalen Aktivierungsprozessen begründet (Birbaumer & Schmid, 2003; Schandry, 2003). Mit einer reduzierten hämodynamischen Reaktion ist ein verminderter Anstieg der Zufuhr von Sauerstoff und anderen für eine optimale Funktion des Gehirns notwendigen Stoffen verbunden. Die damit bei Hypotonie möglicherweise gegebene suboptimale „Versorgungssituation“ des neuronalen Gewebes könne die Ursache der schwächeren kognitiven Leistungen darstellen.

Bei dieser Interpretation ist zunächst eine gewisse Vorsicht geboten. So ist die funktionelle Bedeutung der neurovaskulären Kopplung bis heute noch nicht vollständig geklärt und bleibt Gegenstand kontroverser Diskussionen. Beispielsweise bemerkte Paulson (2002) in seiner hierzu erstellten Überblicksarbeit: "[...] we may state that it might be that the brain needs additional flow and changes in metabolism in order to optimize its function. However, the brain is doing pretty well without such changes and we have still a puzzle" (Paulson, 2002, S. 499).

Es ist bekannt, dass neuronale Aktivierungsprozesse mit einer Zunahme sauerstoff-abhängiger Stoffwechselforgänge verbunden sind. Der Sauerstoffbedarf ist hierbei allerdings nur mäßig erhöht, und der mit der Kopplung einhergehende Anstieg des verfügbaren Sauerstoffs überwiegt den verstärkten Bedarf (Villringer & Dirnagl, 1995; Paulson, 2002). Dieses als „Entkopplung“ (uncoupling) bezeichnete Phänomen bildet die Grundlage der so genannten BOLD (blood oxygen level-dependant) - Methode, derer sich die funktionelle Resonanz-Tomographie (fMRI) bedient. Hierbei wird die Relation zwischen dem mit Sauerstoff angereicherten Oxyhämoglobin und dem nicht angereicherten Desoxyhämoglobin erfasst, wobei gerade der Überschuss an sauerstoffreichem Blut einen Anstieg lokaler Hirnaktivität markiert (vgl. z.B. Schandry, 2003).



Der Sauerstoffbedarf ist bei neuronaler Aktivierung also offenbar im Übermaß gedeckt, sodass ein diskret verminderter Durchblutungsanstieg prinzipiell kompensierbar sein müsste. Der bei Hypotonie während der phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung gemessene Anstieg lag allerdings um fast 40 % niedriger als bei den Kontrollproband/innen (1.88 % vs. 3.06 %). Diese Differenz ist durchaus substantiell. Zudem sei an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen, dass in den tatsächlich betroffenen neuronalen Aktivierungsbezirken stärker verminderte hämodynamischen Reaktionen anzunehmen sind als sie in den MCA zutage traten. Damit ist von größeren lokalen Sauerstoff-Defiziten auszugehen als dies durch die MCA-Messung suggeriert wird.

Neben dem Sauerstoff steigt bei funktionellen Aktivierungsprozessen auch der Bedarf an Glukose im neuronalen Gewebe an. Fox und Raichle (1986) zeigten sogar eine im Vergleich zum Sauerstoff stärkere Zunahme des Glukoseverbrauchs (vgl. auch Fox et al., 1988). Sie postulierten, dass eine ausreichende Glukoseversorgung in höherem Maß von einer Zunahme der regionalen Durchblutung abhängig ist als dies beim Sauerstoff der Fall ist. Aus dem Glukosestoffwechsel resultiert zudem eine erhöhte Gewebekonzentration von Laktat, das durch die gesteigerte Durchblutung rascher abtransportiert werden kann (Villringer & Dirnagl, 1995). Die neurovaskuläre Kopplung scheint damit für den Glukosestoffwechsel von noch größerer Wichtigkeit zu sein als zur Sicherung der Sauerstoff-Versorgung.

Auch wenn im Hinblick auf die funktionale Bedeutung der neurovaskulären Kopplung im Detail noch Forschungslücken bestehen, steht ihre Notwendigkeit für das optimale Funktionieren des Gehirns wohl außer Frage. Auch eine Verbindung zwischen der bei Hypotonie gegebenen verminderten hämodynamischen Anpassungsleistung und den kognitiven Minderleistungen der Betroffenen ist somit durchaus wahrscheinlich.

Bezüglich der hypotonie-assoziierten Defizite im Bereich der Aufmerksamkeitsaktivierung kann darüber hinaus ein spezifischer Zusammenhang mit Störungen der monoaminergen Transmission erwogen werden. Die neuronale Basis dieser Funktionskomponente stellt ein Netzwerk dar, in dem das Monoamin Noradrenalin die

entscheidende Überträgersubstanz darstellt (Posner & Peterson, 1990; Sturm et al., 1999). Wie erwähnt, wurde verschiedentlich eine reduzierte monoaminerge Aktivität als Resultat einer anhaltenden Minderdurchblutung des Gehirns postuliert (Pilgrim et al., 1992; Owens & O'Brien, 1996). Damit könnte eine durch die verminderte hämodynamische Anpassung gegebene noradrenerge Unterfunktion für die schlechteren Reaktionsleistungen bei Hypotonie verantwortlich sein. Diese Annahme muss jedoch so lange hypothetisch bleiben bis sichere Belege für den spezifischen Zusammenhang zwischen zerebralem Blutfluss und noradrenerger Aktivität vorliegen.

Ergänzend sei an dieser Stelle noch die signifikante positive Korrelation zwischen der Ruhe-Strömungsgeschwindigkeit in der linken MCA und der Reaktionsgeschwindigkeit der Proband/innen im Alertness-Paradigma erwähnt. Dieser Befund sollte allerdings nicht überbewertet werden. Wie Tabelle 31 zeigt, ergaben sich darüber hinaus keine Zusammenhänge zwischen Ruheperfusion und kognitiven Leistungsmaßen. Die Korrelation der Flussgeschwindigkeit in der linken MCA mit den Reaktionszeiten ist in gewisser Weise sogar „erwartungswidrig“, da, wie oben dargestellt, die zentrale Rolle bei der Kontrolle der Aufmerksamkeitsaktivierung der rechten Hemisphäre zukommt. Im Gegensatz zu den kognitiv induzierten Blutflussveränderungen besitzt die Ruhedurchblutung also - zumindest in der Form wie sie in der Studie gemessen wurde - keinen wesentlichen prädiktiven Wert für die kognitive Leistungsfähigkeit.

### **C. Exkurs: Reduzierte hämodynamische Reaktionen als Folge verminderter neuronaler Aktivität?**

Neben der bisher verfolgten Argumentationslinie soll abschließend auf ein mögliches alternatives Denkmodell hingewiesen werden. Bislang wurde von einer Verursachung der bei Hypotonie verminderten zerebralen Blutfluss-Reaktionen durch den reduzierten Gefäßdruck ausgegangen. Prinzipiell könnte der geringere Blutfluss-Anstieg jedoch auch ein Resultat schwächerer neuronaler Aktivierungsprozesse darstellen. Bedingt durch die neurovaskuläre Kopplung werden neuronale

Erregungsprozesse - im Abstand von einigen hundert Millisekunden - von einer Blutflusszunahme in den Widerstandsgefäßen der betroffenen Hirnregion gefolgt. Es ist davon auszugehen, dass das Ausmaß der hämodynamischen Reaktion mit der Intensität der Aktivierung linear kovariiert, sodass Blutflussveränderungen als Maß für die Stärke neuronaler Aktivierungsprozesse angesehen werden können (vgl. Kontos, 1989; Giller et al., 1993; Logothetis et al., 2001).

Um dieser Sichtweise Substanz zu verschaffen, wäre es allerdings notwendig, eine Alternativerklärung für die bei Hypotonie gegebene verminderte Aktivität des Aufmerksamkeitssystems zu finden. Hier sei zunächst darauf hingewiesen, dass der Blutdruck über das autonome Nervensystem und das endokrine System zentralnervösen Einflüssen unterliegt (Schandry, 2003). Einige Autoren (z.B. Lim et al., 1996; Critchley & Mathias, 2003) postulierten dabei eine enge funktionelle Interaktion zwischen neuronalen Netzwerken, denen die Steuerung der vegetativen Systeme unterliegt, mit dem Aufmerksamkeitssystem. Vor diesem Hintergrund könnten die bei Hypotonie gegebenen verminderten neuronalen Aktivierungsprozesse im Aufmerksamkeitssystem eine Folge des Ineinandergreifens der zentralen Steuerungssysteme kognitiver und vegetativer Funktionen darstellen. Eine vertiefte Diskussion dieser Hypothese findet sich in der abschließenden Besprechung des Gesamtergebnisses der Studienreihe (Abschnitt 5.2.).

#### **3.6.4. Blutdruckreaktivität**

Sowohl im Wortfindungs-Paradigma als auch in der Aufgabe zur seriellen Subtraktion zeigte sich bei essentieller Hypotonie eine im Kontrollgruppenvergleich signifikant geringere Blutdruckreaktivität. Dieses Resultat steht im Einklang mit den Daten aus Studie I sowie mit älteren Studien (Schwab, 1992; Cadalbert, 1997). Für weitere Überlegungen hierzu sei auf den Diskussionsteil von Studie I (Abschnitt 2.4.4.) verwiesen.

Einen neuen Befund lieferte die Korrelationsrechnung zwischen aufgaben-induziertem Blutdruckanstieg und simultan aufgezeichneten Veränderungen der MCA-Strö-

mungsgeschwindigkeiten. Bei der Wortfindungsaufgabe war dieser Zusammenhang relativ gering, in der Hypotonie-Gruppe jedoch tendenziell stärker als unter den Kontrollproband/innen. Beim Subtraktionsparadigma fanden sich ausschließlich in der Hypotonie-Stichprobe substantielle und statistisch signifikante Korrelationen.

Der Befund kann vor dem Hintergrund der zerebralen Autoregulation diskutiert werden. Bei Menschen mit normalen Blutdruckwerten gewährleistet dieser Mechanismus eine weitgehende Unabhängigkeit der Hirndurchblutung von der systemischen Blutdrucksituation, was durch die schwachen Korrelationen in der Kontrollgruppe zum Ausdruck kommt. Zieht man die Schlussfolgerungen aus Abschnitt 3.6.2. in Betracht, so liegen die Blutdruckwerte bei einem erheblichen Teil der Menschen mit essentieller Hypotonie unterhalb des Bereichs, in dem eine effiziente Autoregulation möglich ist. Die autoregulatorischen Mechanismen reichen diesen Personen nicht aus, um Blutdruckveränderungen zu kompensieren, womit sich die erhöhten Korrelationen zwischen zentral- und peripher-hämodynamischen Größen erklären lassen.

An dieser Stelle sei noch einmal an die unter 3.1.2.4. erwähnten Befunde zu neurogenen Orthostase-Störungen und körperlage-abhängigen Synkopen erinnert (Novak et al., 1998; Claydon & Hainsworth, 2003). Auch bei den hiervon betroffenen Personen wurden im Kontrollgruppenvergleich erhöhte Korrelationen zwischen Veränderungen im arteriellen Blutdruck und MCA-Strömungsgeschwindigkeiten berichtet. Im Gegensatz zur essentiellen Hypotonie liegt bei diesen Störungsbildern in der Regel kein extrem niedriger Ruheblutdruck vor. Hier ist also auch innerhalb des autoregulatorischen Plateaus eine verstärkte Abhängigkeit der zentralen von der peripheren Hämodynamik gegeben. Dies lässt Störungen in den vasomotorischen Mechanismen vermuten, die der Autoregulation zugrunde liegen (vgl. Kapitel 3.1.2.2.). Über die hier gegebenen pathophysiologischen Prozesse ist bislang noch wenig bekannt. Geht man allerdings von einer Verwandtschaft der orthostatischen mit der essentiellen Hypotonie aus, so können auch bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Personen pathologische Veränderungen in der vasomotorischen Regulation nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend weisen die Daten dieser Studie auf eine eingeschränkte Effizienz der zerebralen Autoregulation bei essentieller Hypotonie hin. Ursächlich hierfür sind aller Wahrscheinlichkeit nach die unterhalb des autoregulatorischen Plateaus gelegenen Blutdruckwerte der Betroffenen. Zusätzlich sind Störungen in den vasomotorischen Mechanismen des autoregulatorischen Systems zu erwägen.

### 3.7. Zusammenfassung der Studie

Das primäre Ziel der Studie bestand in der Analyse möglicher Abweichungen im zerebralen Blutfluss bei essentieller Hypotonie. Hierfür wurden 40 Personen mit niedrigem Blutdruck (mittlerer systolischer Wert = 97.1 mmHg) mit einer normotonen Kontrollgruppe (N = 40, mittlerer systolischer Wert = 120.1 mmHg) verglichen.

Mit der Technik der transkraniellen Doppler-Sonographie erfolgte zunächst die Aufzeichnung von Blutflussgeschwindigkeiten in den Aa. cerebri mediae (MCA) beider Hemisphären unter Ruhebedingungen. Weiterhin wurden Veränderungen der MCA-Durchblutung während der Durchführung von drei kognitiven Aufgaben kontinuierlich registriert. Hierbei kamen Paradigmen zur phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung (durch akustische Warnsignale „getriggerte“ Einfachreaktionen), zur Wortflüssigkeit sowie eine serielle Subtraktionsaufgabe zum Einsatz. Mit Ausnahme des Aufmerksamkeitsparadigmas fand während der Aufgabendurchführung eine kontinuierliche Blutdruck-Registrierung mit Hilfe der Finapres-Technik statt. Als Hauptinstrument zur statistischen Auswertung wurde eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) herangezogen.

Unter Ruhebedingungen fanden sich in der Hypotonie-Gruppe hochsignifikant niedrigere Flussgeschwindigkeiten in beiden MCA. Zudem ergaben sich lineare Relationen zwischen den Kennwerten von Blutdruck und Strömungsgeschwindigkeit ( $r = .34$  bis  $.43$ ). Die reduzierte Ruheperfusion bei essentieller Hypotonie deutet darauf hin, dass die Niedrigdrucksituation nicht vollständig durch Prozesse der zerebralen Autoregulation kompensiert werden kann.

Im Paradigma zur phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung ergab sich eine biphasische Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit mit signifikant stärkerer Ausprägung in der rechten MCA. Der erste Reaktionsgipfel stellte sich während der Antizipation des zu beantwortenden Stimulus ein (Vorbereitungsphase), der zweite unmittelbar nach diesem Reiz, kurze Zeit nach der motorischen Antwort. In der Hypotonie-Gruppe fand sich während der Vorbereitungsphase ein im Kontrollgruppenvergleich signifikant schwächerer Strömungsanstieg. Dies lässt sich im Sinne einer verminderten Anpassung des Blutflusses an das bei präparatorischen Auf-

merksamkeitsprozessen gegebene neuronale Geschehen interpretieren. Auch bei der Durchführung der Wortfindungsaufgabe sowie im Subtraktionsparadigma zeigten sich deutliche hämodynamische Reaktionen, erwartungsgemäß mit linksseitiger Hemisphärendominanz. Die Blutflusszunahme war in der Hypotonie-Gruppe tendenziell, jedoch nicht signifikant, schwächer ausgeprägt.

In der Aufmerksamkeitsaufgabe ebenso wie bei der Wortproduktion fanden sich hochsignifikante Leistungsdefizite bei Hypotonie. Darüber hinaus ergab sich im Aufmerksamkeitsparadigma eine signifikante positive Assoziation zwischen der Zunahme der MCA-Durchblutung während der Vorbereitungsphase und der Reaktionsgeschwindigkeit. Der Strömungsanstieg während den Rechenoperationen war positiv mit der Rechenleistung korreliert. Dies legt eine aus der verminderten Anpassung des zerebralen Blutflusses resultierende suboptimale metabolische Versorgung des neuronalen Gewebes als potenzielle Ursache der schlechteren Leistungen nahe.

In Übereinstimmung mit Studie I förderte die kontinuierliche Blutdruckaufzeichnung bei den Proband/innen mit Hypotonie einen verminderten Blutdruckanstieg bei kognitiver Aktivität zutage. Für das Rechenparadigma fand sich in der Hypotonie-Gruppe eine signifikante positive Assoziation zwischen aufgaben-induziertem Blutdruckanstieg und Zunahme der MCA-Flussgeschwindigkeit. Dieser Zusammenhang ließ sich in der Kontrollgruppe nicht nachweisen. Die lediglich bei Hypotonie gefundene Beziehung zwischen zentraler und peripherer Hämodynamik kann als Indiz für eine unvollständige autoregulatorische Kompensation von Blutdruckveränderungen betrachtet werden.

Zusammenfassend dokumentierte die Studie erstmals eine reduzierte zerebrale Ruhedurchblutung bei essentieller Hypotonie. Daneben fand sich mit der verminderten hämodynamischen Reaktion bei der Antizipation zu beantwortender Signale ein psychophysiologisches Korrelat der hypotonie-assoziierten Aufmerksamkeitsdefizite.

## **4. Studie III. Abweichungen in der Kontingenten Negativen Variation (CNV) und im Spontan-EEG bei essentieller Hypotonie**

### **4.1. Theoretischer Hintergrund zu Studie III**

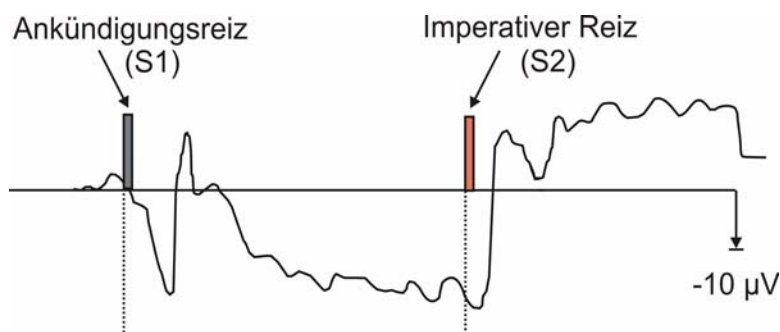
In der dritten Studie dieses Forschungsprojekts wurde das Elektro-Enzephalogramm (EEG) als psychophysiologische Untersuchungstechnik herangezogen. Das Hauptaugenmerk galt hier der Kontingenten Negativen Variation (CNV), die im Kontext der kognitiven Minderleistungen bei essentieller Hypotonie von Interesse war. Daneben wurde das Frequenzspektrum des Spontan-EEG betrachtet, das Auskunft über mögliche blutdruck-abhängige Unterschiede in der kortikalen Aktiviertheit geben sollte.

Der Beschreibung der empirischen Untersuchung gehen grundlegende Erwägungen zur CNV und ihrer Bedeutung in Zusammenhang mit Aufmerksamkeitsleistungen voran. Diese Ausführungen werden durch einige kurze Erläuterungen zum Spontan-EEG ergänzt. Schließlich werden die bereits vorliegenden EEG-Studien zur Hypotonie aufgegriffen und diskutiert.

#### **4.1.1. Grundlagen zur CNV**

Die erste Beschreibung der CNV findet sich in einer Arbeit von W.G. Walter und Kollegen (Walter et al., 1964). Sie benutzten eine Versuchsanordnung, die aus einem Warnsignal (S1) und einem darauf folgenden imperativen Reiz (S2) bestand, der von den Probanden durch eine einfache motorische Reaktion zu beantworten war. In der Phase zwischen S1 und S2 war im EEG eine langsame negative Potentialverschiebung zu beobachten. Da dieses evozierte Potential offenbar von der Kontingenz der beiden Reize abhing, wurde hierfür die Bezeichnung Kontingente Negative Variation (CNV) gewählt. Die Auslösung der CNV im S1-S2-Paradigma illustriert Abbildung 33.





**Abbildung 33.** Auslösung der CNV im S1-S2-Paradigma (aus Schandry, 2003).

Der von Walter et al. (1964) eingesetzte Aufgabentyp ("Constant foreperiod reaction time task") ist nach wie vor das klassische Paradigma zur Induktion der CNV. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die motorische Reaktion auf S2 keine notwendige Bedingung für ihre Auslösung ist (z.B. Cohen & Walter, 1966; Jing-Han & Lian-Xing, 1987). Stattdessen besteht die wesentliche Voraussetzung zunächst nur in der Kontingenz zwischen paarweise dargebotenen Stimuli (Andreassi, 2000). Diese Kontingenz ermöglicht dem Individuum die Antizipation von S2, der bei der CNV eine wesentliche Rolle zukommt. Zudem betonen Birbaumer et al. (1990) die Notwendigkeit eines „motivationalen Werts“ von S2 für die Genese der CNV. Anstelle einer motorischen Reaktion kann mit diesem Reiz z.B. auch eine kognitive Aufgabe oder eine positive oder negative Verstärkung assoziiert sein (vgl. Schandry, 2003).

Ein gelungenes Beispiel für die Auslösung der CNV in einer Alltagssituation geben v. Zomeren et al. (1984) mit einem vor einer roten Ampel wartenden Autofahrer. In der Phase nach dem Umschalten auf gelb (S1) und vor dem Umschalten auf grün (S2) wäre aller Wahrscheinlichkeit nach eine CNV messbar. In einem Land, in dem dem Grünlicht keine Gelbphase vorangeht, wäre der S1 beispielsweise durch das Anhalten der Fußgänger gegeben, das ebenfalls ein baldiges Umschalten auf grün anzeigt. Auch unter diesen Bedingungen sollte eine CNV entstehen.

Bei kurzen S1-S2-Intervallen (im Bereich von einer Sekunde) weist die CNV einen einphasigen Verlauf auf. Die Negativierung beginnt hier 200 bis 400 ms nach S1 und erreicht ihr Maximum nach 400 bis 900 ms. Sie endet in der Regel relativ abrupt mit S2. Bei Interstimulus-Intervallen von über drei bis vier Sekunden zeigt die

CNV einen biphasischen Verlauf (Birbaumer et al., 1990; Andreassi, 2000; Brunia & v. Boxtel, 2001). Den hierbei differenzierbaren frühen und späten Signalkomponenten lassen sich unterschiedliche psychische Einzelprozesse zuordnen, worauf weiter unten ausführlicher eingegangen wird.

Im Allgemeinen weist die CNV ihre höchste Amplitude am zentral gelegenen Vertex (Cz) auf (Andreassi, 2000; Brunia, 2003). Bei der frühen CNV wird jedoch, insbesondere bei auditorischen Stimuli, die höchste Signalamplitude über frontalen Regionen gemessen. Die höchste Amplitude der späten CNV findet sich modalitäts-unabhängig am Vertex (Tecce & Cattanach, 1993).

#### **4.1.2. CNV und Aufmerksamkeitsprozesse**

Bereits in den 60er Jahren wurde die CNV mit Leistungen des Aufmerksamkeits-systems in Verbindung gebracht (z.B. Tecce & Scheff, 1969). Ein Argument für diese Zuordnung lieferten zunächst Experimente, in denen während des S1-S2-Intervalls verschiedene interne oder externe Distraktoren präsentiert wurden (Tecce & Cattanach, 1993). Durch den Einsatz von Distraktoren wird ein Teil der Verarbeitungskapazität gebunden, womit die für das eigentliche Reaktionsparadigma verfügbaren Aufmerksamkeitsressourcen gegenüber der Situation ohne Distraction reduziert sind. Als Resultat fand sich unter Distraktionsbedingungen regelmäßig eine verminderte CNV-Amplitude. Dies ließ sich für kognitive Distraktoren wie Gedächtnisaufgaben (Tecce & Scheff, 1969), Lesen (Douros et al., 1987) oder arithmetische Aufgaben (Tecce & Hamilton, 1973) ebenso zeigen wie für weißes Rauschen (Brix et al., 1979) und Schmerzreize (Rizzo et al., 1984). Die Stärke der CNV hängt also von den verfügbaren Aufmerksamkeitsressourcen ab.

Weitere Hinweise auf die Verbindung zwischen Aufmerksamkeitsleistungen und CNV stammen aus pharmakopsychologischen Studien. Generell findet sich eine Zunahme der CNV-Amplitude bei der Gabe stimulierender und eine Abnahme bei sedierenden Stoffen (z.B. Coons et al., 1981; Fattaposta et al., 1984). Dabei ließ

sich zeigen, dass substanz-induzierte Aufmerksamkeitseinbußen mit einer Verminderung der CNV-Amplitude einhergehen (Tecce et al., 1978).

Bei Menschen mit traumatischen Hirnverletzungen wurde eine positive Beziehung zwischen der Schwere von Aufmerksamkeitsstörungen und der Verminderung der CNV-Amplitude nachgewiesen (Rizzo et al., 1978). Ähnliche Hinweise liegen für Aufmerksamkeitseinbußen bei affektiven Störungen (Claverie et al., 1984), bei Hirnläsionen durch Alkoholmissbrauch (Chao et al., 2003) sowie bei Patienten nach psychochirurgischen Eingriffen (Zappoli et al., 1976) vor. Bei gesunden Kinder demonstrierten Grünwald-Zuberbier et al. (1978) eine positive Assoziation zwischen CNV-Amplitude und Konzentrationsfähigkeit.

Wie im Theorieteil zu Studie I dargestellt, wird Aufmerksamkeit in den modernen Neurowissenschaften nicht als einheitliche psychische Funktion, sondern im Sinne mehrerer differenzierbarer Leistungskomponenten verstanden (vgl. Abschnitt 2.1.2.). Auch die CNV sollte demnach im Kontext der spezifischen Aufmerksamkeitsfunktionen beleuchtet werden. An erster Stelle liegt eine Verbindung zwischen der CNV und der phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung (Alertness) nahe. Phasische Veränderungen des Aufmerksamkeitsniveaus treten unter Bedingungen der Reizantizipation auf, unter denen auch die CNV erscheint. Dabei ist das klassische Constant-foreperiod-reaction-time-Paradigma identisch mit der Versuchsanordnung zur Induktion der phasischen Alertness.

Vor diesem Hintergrund wird die CNV in der neuropsychologischen Literatur zur Aufmerksamkeit meist ausschließlich in Zusammenhang mit der phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung betrachtet (v. Zomeren et al., 1984; Sturm, 2002; Zimmermann & Fimm, 2002). Auch unter psychophysiologischer Perspektive wird sie primär als EEG-Indikator präparatorischer Aufmerksamkeitsprozesse angesehen. Die Präparation wird hiernach jedoch nicht nur im Sinne eines phasischen Anstiegs der Aufmerksamkeitsaktivierung betrachtet. Stattdessen wird von multiplen sensorischen, kognitiven und physiologischen Abläufen in Verbindung mit dem Warnsignal, dem imperativen Reiz sowie der Verhaltensantwort ausgegangen. Birbaumer et al. (1990) definierten präparatorische Prozesse wie folgt: "In general preparatory processes are viewed as facilitating performance, e.g. shortening reaction time

and increasing accuracy when performance on a task has been prepared [...]. Preparation has been associated with activation of sensory systems [...] as well as temporal processing and / or activation of motor programs. Preparatory processes are facilitated by signal stimuli that allow 1) the prediction of subsequent sensory information uptake, 2) the choice of or decision about a behavioral response, 3) physiological adaptation to the situation, and 4) prediction and evaluation of response consequences" (Birbaumer et al. 1990, S. 21).

Auch der CNV werden beim heutigen Kenntnisstand multiple kognitive Vorgänge zugeordnet. Bei ihrer Genese spielen Prozesse eine Rolle, die neben der Antizipation des imperativen Stimulus v.a. in Zusammenhang mit der Analyse des Warnsignals, der Reaktionsvorbereitung sowie der Zeitschätzung stehen (Tecce und Cattanaach, 1993; Brunia, 2003; Pfeuty et al., 2003a, 2003b).

#### **4.1.3. Frühe und späte CNV-Komponenten**

Schon in einigen frühen Arbeiten zur CNV wurde versucht, den frühen und späten Signalkomponenten differenzielle psychische Prozesse zuzuordnen (z.B. Tecce, 1972; Rohrbaugh et al., 1976). Tecce (1972) postulierte, dass es sich bei der frühen CNV v.a. um einen Indikator des kortikalen Arousal handelt. Er nahm dabei einen umgekehrt U-förmigen Zusammenhang zwischen Arousal und CNV-Amplitude an. Die höchste Amplitude wäre hiernach bei einem moderaten Aktiviertheitsniveau zu erwarten, wohingegen extrem niedriges und hohes Arousal mit einer verminderten Signalstärke einhergehen sollten.

Neben einigen älteren Befunden (vgl. Tecce, 1972) liegen auch aktuelle Daten vor, die dieses Modell empirisch unterstützen. Higuchi et al. (1997a) erhoben die CNV im Constant-foreperiod-reaction-time-Paradigma, wobei sie das kortikale Arousal-Niveau der Probanden durch verschiedene Beleuchtungsintensitäten modifizierten. Als Aktiviertheitsindikator zogen sie das Frequenzspektrum des Spontan-EEG unmittelbar vor S1 heran. Im Ergebnis zeigte sich zunächst ein Anstieg der CNV-Amplitude bei zunehmender Lichtstärke, wobei die Amplitude ab einer bestimmten

Intensität ( $320 \text{ cd/m}^2$ ) wieder kontinuierlich abnahm. Die geringsten Amplitudenwerte fanden sich bei den höchsten und niedrigsten relativen Alpha-Wellen-Anteilen im Spontan-EEG, die extreme kortikale Aktiviertheitszustände widerspiegeln. Im Einklang mit der Hypothese von Tecce (1972) fiel der umgekehrt U-förmige Zusammenhang zwischen Arousal und Amplitude in der frühen CNV stärker aus als in späten Signalanteilen.

Zu einem ähnlichen Resultat kamen Higuchi et al. (1997b). Hier wurde eine graduelle Abnahme des kortikalen Aktiviertheitsniveaus - ebenfalls gemessen über das Spontan-EEG vor S1 - durch eine extrem lange Aufgabendauer induziert. Über die Aufgabendurchführung hinweg ergab sich zunächst ein Anstieg der frühen CNV-Amplitude, der im weiteren Verlauf von einem Rückgang gefolgt war. Auch hier fanden sich die niedrigsten Amplituden bei extrem hohen und niedrigen Alpha-Anteilen im Spontan-EEG.

Obwohl die Stärke der frühen CNV mit der kortikalen Aktiviertheit kovariert, wird davon ausgegangen, dass sie auch spezifischere kognitive Prozesse widerspiegelt. Hierzu gehören insbesondere die sensorische Analyse der im Warnsignal enthaltenen Information sowie Prozesse der Antwort-Selektion (Rohrbaugh & Gaillard, 1983; Gevins & Cutillo, 1986; Gaillard & v. Beijsterveldt, 1991; v. Boxtel et al., 1993).

Im klassischen Constant-foreperiod-reaction-time-Paradigma wird die CNV auch durch den motorischen Aufgabenanteil beeinflusst. Hier sind v.a. die späten Signalanteile stärker ausgeprägt als in einer Aufgabensituation ohne motorische Antwort (Tecce & Cattanach, 1993). Die späte CNV ist bei der klassischen Aufgabe durch ein so genanntes „Bereitschaftspotential“ überlagert. Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine negative Potentialverschiebung, die einer Willkürbewegung vorausgeht (vgl. Kornhuber & Deecke, 1965; Jahanshahi & Hallett, 2003).

In der Literatur findet sich eine eingehende Diskussion darüber, inwieweit die späte CNV-Komponente sogar mit dem Bereitschaftspotential identisch ist (vgl. z.B. Deecke & Kornhuber, 1977; Rohrbaugh & Gaillard, 1983). Diese Frage ist jedoch beim heutigen Kenntnisstand negativ zu beantworten (Brunia, 2003). Das Hauptargu-

ment gegen die „motorisch reduktionistische Sichtweise“ der späten CNV besteht in der Tatsache, dass diese auch in Paradigmen ausgelöst werden kann, in denen keine motorische Reaktion gefordert ist (Cohen & Walter, 1966; Jing-Han & Lian-Xing, 1987).

Ein weiterer Unterschied zwischen später CNV und Bereitschaftspotential betrifft den Grad ihrer Lateralisierung. Bei der CNV sind Hemisphärendifferenzen generell nur gering ausgeprägt. Lediglich unter spezifischen Bedingungen, v.a. bei der Verwendung verbaler Stimuli, kommt es zu Asymmetrien in der Negativierung (z.B. Rebert & Lowe, 1980). Demgegenüber weist das Bereitschaftspotential einen relativ hohen Lateralisierungsgrad auf. Neben der vorwiegend berichteten kontralateral stärkeren Ausprägung wurden paradoxerweise auch höhere Amplituden über der zur ausführenden Extremität ipsilateral gelegenen Hemisphäre registriert (Brunia & Vingerhoets, 1980; Brunia, 2003).

Die späte CNV ist also klar von dem Bereitschaftspotential zu differenzieren. Sie wird gemeinhin mit der Antizipation des imperativen Stimulus sowie mit der (kognitiven) Reaktionsvorbereitung in Zusammenhang gebracht (Rohrbaugh & Gaillard, 1983; Rosahl & Knight, 1995; Kotani & Aihara, 1999). Als weitere Quellen wurden Arbeitsgedächtnis-Prozesse (Honda et al., 1996) sowie die in die Aufgabendurchführung investierte Anstrengung (Wascher et al., 1996) diskutiert.

Zusammenfassend stellt die CNV einen Indikator präparatorischer Aufmerksamkeitsprozesse dar. Dabei repräsentieren die frühen Signalanteile v.a. Evaluationsprozesse in Bezug auf das Warnsignal. Die Amplitude der frühen CNV steht daneben in Verbindung mit dem kortikalen Aktiviertheitsniveau. Die späte Signal Komponente spiegelt primär die Antizipation des imperativen Stimulus sowie Prozesse der Reaktionsvorbereitung wider.

#### 4.1.4. Neuronale Quellen der CNV

Beim heutigen Kenntnisstand wird davon ausgegangen, dass die CNV Perioden kurzfristig erhöhter kortikaler Erregbarkeit anzeigt (McCallum, 1988; Rockstroh et al., 1982, 1989; Elbert et al., 1991; Rosahl & Knight, 1995). Dabei postulierten Rockstroh et al. (1982) reduzierte Erregungsschwellen von v.a. im Frontalkortex gelegenen Neuronen während des Interstimulus-Intervalls. Hierin drückt sich die Bereitstellung kortikaler Ressourcen zur Informationsverarbeitung aus, mit der auf der Verhaltensebene ein durch das Warnsignal induzierter Zustand erhöhter Reaktionsbereitschaft verbunden ist.

Obwohl die CNV primär als kortikales Potential angesehen wird, sind für ihre Auslösung auch subkortikale Regionen von entscheidender Relevanz (Brunia & v. Boxtel, 2001; Andreassi, 2000). Wie seit langem bekannt ist, führen Aktivitätsänderungen in der Formatio reticularis zu einer Zu- bzw. Abnahme der kortikalen Erregbarkeit. Dabei kann durch experimentelle Stimulation der Retikulärformation auch eine negative Potentialverschiebung im Frontalkortex ausgelöst werden (vgl. Birbaumer et al., 1990). Bei invasiver Registrierung fand sich im Constant-foreperiod-reaction-time-Paradigma sogar eine CNV-ähnliche Negativierung in der Retikulärformation selbst (vgl. McCallum, 1973, 1988).

Auch im Thalamus ließ sich bei stereotaktischen Hirnoperationen eine Negativierung im klassischen Paradigma aufzeichnen (Groll-Knapp et al., 1970; Haider et al., 1972, 1979). Wie bereits im Zusammenhang mit den neuronalen Grundlagen der Aufmerksamkeitsaktivierung beschrieben, kommt dem retikulären Kern des Thalamus eine Schleußenfunktion im Sinne der Modulation des retikulären Einstroms auf den Kortex zu. Die Steuerung des retikulären Thalamus geschieht hierbei durch höher gelegene, u.a. präfrontale Strukturen (Sturm, 2002). Die CNV soll nun im Kontext der Interaktion zwischen Frontalkortex und Thalamus bei Modulationen des kortikalen Arousal ausgelöst werden (Andreassi, 2000; Brunia & v. Boxtel, 2001).

Auf die Bedeutung des Frontalkortex für die Genese der CNV deutet bereits ihre maximale Ausprägung an fronto-zentralen Regionen der Schädeloberfläche hin.

Weitere Evidenz hierfür stammt aus Primatenexperimenten (z.B. Gemba et al., 1990) sowie aus Läsionsstudien. So dokumentierten Rosahl und Knight (1995) eine reduzierte Amplitude der späten CNV bei Menschen mit Verletzungen im präfrontalen Kortex. Bei Patienten mit unilateralen Schädigungen zeigte sich diese Abweichung nur über der jeweils betroffenen Hemisphäre. Chao et al. (2003) erhoben die CNV bei Personen mit durch schweren Alkoholismus bedingten Frontalhirnläsionen. Auch sie fanden im Kontrollgruppenvergleich eine geringere späte CNV-Amplitude. Daneben wiesen sie eine negative Beziehung zwischen der Amplitude und dem Ausmaß zerstörter grauer Substanz im Frontalhirn sowie eine positive Korrelation mit Leistungen in einem Test zur selektiven Aufmerksamkeit nach. Auch die bei Menschen mit schizophrenen Psychosen vorgefunden multiplen Abweichungen in der CNV werden mit Funktionsstörungen im Frontalkortex in Verbindung gebracht (z.B. Wagner et al., 1996).

Rosahl und Knight (1995) sowie Chao et al. (2003) wiesen auf eine Verbindung zwischen Frontalhirnfunktionen und den in die präparatorische Aufmerksamkeit involvierten Verarbeitungsprozessen hin. So werden Prozesse wie Stimulusantizipation und die Vorbereitung sowie Initiierung von Verhaltensantworten mit dem Frontalkortex in Zusammenhang gebracht (vgl. z.B. Damasio, 1985; Ullsperger & v. Cramon, 2003).

Brunia und v. Boxtel (2001) gehen in Zusammenhang mit präparatorischen Aufmerksamkeitsprozessen allerdings von einem weit größeren Netzwerk aus. Neben dem Frontalkortex, dem retikulären Thalamuskern und der *Formatio reticularis* erwägen sie die Bedeutung insbesondere weiterer thalamischer Regionen (v.a. Pulvinar) sowie der Basalganglien.

Wie oben beschrieben, weist die frühe CNV ihre höchste Amplitude häufig über dem präfrontalen Kortex auf, wohingegen die späte Komponente über dem frontoparietalen Übergangsbereich maximal ist. Dies, ebenso wie die unterschiedlichen psychischen Prozesse, die beiden Komponenten zugeordnet werden, deutet auf differenzielle neuronale Generatoren für die beiden Komponenten hin.



Das frontale Maximum der frühen CNV würde prinzipiell eine primäre Bedeutung des Frontalkortex für ihre Genese nahe legen, was jedoch durch empirische Befunde nicht unterstützt wird. Stattdessen zeigte sich die reduzierte CNV-Amplitude bei Menschen mit präfrontalen Läsionen v.a. in der späten Komponente (Rosahl & Knight, 1995; Choa et al., 2003). Rosahl und Knight (1995) postulierten einen präfrontalen Generator der späten CNV, der wiederum die Ausbildung des Potentials in weiter posterior gelegenen Regionen der ipsilateralen Hemisphäre steuern soll. Dies scheint vor dem Hintergrund von Studien plausibel, in denen eine Modulation posteriorer kortikaler Funktionen durch den präfrontalen Kortex demonstriert wurde (vgl. Knight et al., 1999; Barcelo et al., 2000).

Für die Entstehung der frühen Komponente sind dagegen der Argumentation von Rosahl und Knight (1995) zufolge primär der Gyrus cinguli und subkortikale Strukturen, v.a. thalamische Regionen, Anteile der Basalganglien und die Retikulärformation entscheidend. Diese Strukturen werden u.a. in Zusammenhang mit der Regulation des kortikalen Arousal gebracht (Birbaumer et al., 1990; Sturm et al., 1999; Sturm, 2002), die sich ihrerseits in der frühen CNV widerspiegeln soll.

Vor diesem Hintergrund erscheinen die Annahmen von Rosahl und Knight (1995) plausibel. Dennoch ließ sich durch bildgebende Verfahren überzeugend belegen, dass in die Steuerung der Aufmerksamkeitsaktivierung auch frontale Strukturen involviert sind (Sturm et al., 1999). Wie erwähnt, wird die frühe CNV neben der kortikalen Aktiviertheit auch „höheren“ Verarbeitungsprozessen v.a. im Kontext der Analyse des Warnsignals und der Antwort-Selektion zugeordnet. Auch hier liegt eine Beteiligung frontaler Strukturen nahe.

Zusammenfassend lässt sich die Genese der CNV auf ein komplexes neuronales Netzwerk zurückführen, in dem sich die multiplen kognitiven Einzelprozesse widerspiegeln, die in die präparatorische Aufmerksamkeit involviert sind. Eine herausragende Bedeutung kommt hierbei dem Frontalkortex, dem Cingulum sowie Anteilen des Thalamus, der Retikulärformation und den Basalganglien zu. Eine exakte Differenzierung von neuronalen Quellen der frühen und späten CNV-Komponenten scheint beim gegenwärtigen Kenntnisstand noch nicht möglich.

#### 4.1.5. Spontan-EEG und Aufmerksamkeitsaktivierung

Unter hirnelektrischer Spontanaktivität werden die Spannungsschwankungen verstanden, die ununterbrochen an der Schädeloberfläche registrierbar sind. Ihre Frequenzen spiegeln den aktuellen kortikalen Arousal-Zustand wider. Auf der psychischen Ebene lassen sich den Frequenzen verschiedene Zustände der Aktiviertheit zuordnen, die vom Schlaf bis zu höchster Erregung reichen (Andreassi, 2000; Schandry, 2003). Eine Zunahme der Aktiviertheit geht dabei mit einem Frequenzanstieg einher. Das Spontan-EEG steht damit - der neuropsychologischen Terminologie folgend - mit der tonischen Aufmerksamkeitsaktivierung in Verbindung, die als das Niveau der allgemeinen physischen und mentalen Wachheit und Reaktionsbereitschaft definiert ist (vgl. Abschnitt 2.1.3.1.).

Im Spontan-EEG herrschen Frequenzen zwischen 0.5 und 50 Hz vor, wobei klassischerweise fünf sogenannte Frequenzbänder voneinander differenziert werden. Diese Wellentypen wurden mit Delta (0 - 4 Hz), Theta (5 - 7 Hz), Alpha (8 - 12 Hz), Beta (13 - 30 Hz) und Gamma (36 - 44 Hz) benannt (vgl. Davidson et al., 2000).

Im Wachzustand dominieren Alpha- und Beta-Wellen, wobei mit zunehmender Aktivierung der Anteil der Beta-Aktivität steigt. Bei hohem Alpha-Anteil spricht man von einem „synchronisierten“ Spontan-EEG. Der Zustand vorherrschender Beta-Aktivität (bei höherem Aufmerksamkeitstonus) wird als „desynchronisiert“ bezeichnet.

Die Theta- und Delta-Aktivität ist im Wachzustand relativ gering. Theta-Wellen finden sich bei Erwachsenen v.a. bei tieferer Entspannung sowie unmittelbar vor dem Einschlafen. Delta-Wellen treten primär im tiefen Schlaf auf. Die extrem hohen Frequenzen des Gamma-Bands werden weniger mit dem Aktiviertheitszustand als mit (visuellen) Wahrnehmungs- und Analyseprozessen in Verbindung gebracht (Davidson et al., 2000; Schandry, 2003).

Um zu quantitativen Aussagen über die Spontanaktivität zu gelangen, bedient man sich in der Regel der Methode der Fast-Fourier-Transformation (FFT). Hierdurch wird das zeitbasierte EEG-Signal in eine Frequenzverteilung transformiert, die den

relativen Anteil verschiedener Frequenzbänder während eines vorgegebenen Zeitabschnitts angibt (Davidson et al., 2000; Stern et al., 2001). Das Prinzip der FFT besteht darin, das komplexe Roh-EEG in eine Anzahl zugrunder liegender Sinus-Wellen-Komponenten zu zerlegen. Die Summe der Einzelschwingungen muss dann das Originalsignal wiedergeben. Die FFT liefert meist ein so genanntes „Power-Spektrum“. Die Power, definiert als das Quadrat der jeweiligen Amplituden, bietet ein Maß für die „hirnelektrische Leistung“ in einem bestimmten Frequenzbereich (Birbaumer & Schmidt, 2003; Schandry, 2003).

Bei der Entstehung der Spontanaktivität, insbesondere der Alpha-Wellen, kommt offenbar dem Thalamus die entscheidende Rolle zu. Die Oszillationen gehen auf so genannte „Schrittmacherzellen“ zurück, die sich aller Wahrscheinlichkeit nach im retikulären Thalamuskern befinden (Steriade et al., 1985; Buzsaki et al., 1988). Hierin spiegelt sich auf neuronaler Ebene der Zusammenhang zwischen Spontanaktivität und Aufmerksamkeitstonus. Der Thalamus, insbesondere sein retikulärer Kern, sowie die thalamo-kortikalen Verbindungen sind ein integraler Bestandteil des Netzwerks zur Kontrolle der Aufmerksamkeitsaktivierung (Sturm et al. 1999). Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme thalamischer und kortikaler Aktiviertheit bei vermehrtem retikulären Einstrom von einer Unterbrechung des Alpha-Rhythmus und einem Anstieg der Beta-Aktivität (Desynchronisation) begleitet ist (vgl. Larson et al. 1998; Schandry, 2003). Für die Beta-Aktivität wurden darüber hinaus intrakortikale oszillatorische Netzwerke postuliert (Schandry, 2003).

#### **4.1.6. EEG-Befunde zur essentiellen Hypotonie**

Wie unter 1.3. erwähnt, liegen bereits zwei Arbeiten zur CNV bei essentieller Hypotonie vor. Costa et al. (1998) verwendeten ein Constant-foreperiod-reaction-time-Paradigma mit einem S1-S2-Intervall von zwei Sekunden. Als Warnreiz zogen sie ein rotes Licht, als imperativen Stimulus einen Ton heran. Die Aufzeichnung der CNV erfolgte ausschließlich am Vertex (Cz) mit den verbundenen Mastoiden als Referenz. Zur Berechnung der mittleren Negativierung wurden die Amplitudenwer-

te von sieben Signalpunkten im Interstimulus-Intervall (500 ms, 750 ms, 1000 ms, 1250 ms, 1500 ms, 1750 ms und 2000 ms nach S1) gemittelt.

In der Hypotoniegruppe fand sich mit  $-1.34 \mu\text{V}$  eine gegenüber der Kontrollgruppe ( $-4.51 \mu\text{V}$ ) signifikant verminderte CNV-Amplitude, die die Autoren als psychophysiologisches Korrelat der hypotonie-assoziierten Aufmerksamkeitsdefizite interpretierten. Kritisch merken sie jedoch selbst an, dass das mit zwei Sekunden relativ kurze S1-S2-Intervall keine Differenzierung zwischen der frühen und späten CNV-Komponente erlaubte, und damit eine spezifischere Analyse ausgeschlossen war.

Diesen Kritikpunkt griffen Weisz et al. (2002) auf indem sie ein Interstimulus-Intervall von vier Sekunden wählten. Dabei wurde die frühe CNV dem Intervall von 250 bis 1000 ms nach S1 zugeordnet. Für die späte Komponente zog man die letzten 750 ms vor S2 heran. Sowohl S1 als auch S2 bestanden hier in 800 Hz-Tönen. Die Ableitung erfolgte wieder an Cz mit den verbundenen Mastoiden als Referenz.

Obwohl sich in der Hypotonie-Gruppe in beiden CNV-Komponenten eine geringere Amplitude fand, erreichte der Gruppenunterschied nur bei der frühen CNV die statistische Signifikanz. Zudem fand sich nur für die frühe Komponente eine signifikante Korrelation mit dem SBD. Die frühe CNV betrachteten die Autoren in Anlehnung an Tecce (1972) als Indikator des kortikalen Arousal. Zudem brachten sie die reduzierte Amplitude mit hypotonie-assoziierten Leistungsminderungen in einem Test zur „Aufmerksamkeitsflexibilität“ in Verbindung, die in der selben Studie gefunden wurden (vgl. Kapitel 2.1.6.1.). Dabei betonten sie die Relevanz des präfrontalen Kortex sowohl für die Bewältigung von Aufgaben dieses Typs als auch für die (frühe) CNV.

Einen wichtigen Kritikpunkt an beiden Studien betrifft die Positionierung der Elektroden, die zur Messung der CNV herangezogen wurden. Insbesondere vor dem Hintergrund der Bedeutung des präfrontalen Kortex für beiderseits Aufmerksamkeitsprozesse und die CNV erscheint der über dem fronto-parietalen Grenzbereich gelegene Vertex als Ableitungsort nicht hinreichend. Dieser Einwand ist v.a. im Hinblick auf das häufig gefundene Amplitudenmaximum der frühen CNV über frontalen Strukturen essentiell. Darüber hinaus wird in aktuellen Guidelines generell die Ableitung evozierter Potentiale an multiplen Elektrodenpositionen

Ableitung evozierter Potentiale an multiplen Elektrodenpositionen empfohlen (Picton et al., 2000). Eine erhebliche methodische Verbesserung wäre also mit der Verwendung zusätzlicher - insbesondere frontal gelegener - Elektrodenpositionen verbunden.

Eine weitere Schwäche der Arbeiten von Costa et al. (1998) und Weisz et al. (2002) betrifft die Stichprobenselektion. Costa et al. (1998) orientierten sich bei ihrer ausschließlich weiblichen Stichprobe an systolischen und diastolischen Blutdruckwerten unter 105 bzw. 65 mmHg. Weisz et al. (2002) trennten ihre Hypotonie- und Kontrollgruppe anhand des Medians des SBD. In beiden Fällen wurden die WHO-Kriterien für essentielle Hypotonie nicht erfüllt.

Jelcic et al. (2000) verglichen das Spontan-EEG zwischen Personen mit niedrigem Blutdruck und einer normotonen Kontrollgruppe. Die Ableitung erfolgte an drei Mittellinien-Elektroden (Fz, Pz, Cz) sowie an zwei okzipitalen Positionen (O1 und O2). Unter Ruhebedingungen (geschlossene Augen) fand sich in der Hypotonie-Gruppe eine höhere Power im Alpha-Band an den Positionen O1 und Pz sowie eine verminderte Beta-Aktivität an O1. Bei kognitiver Belastung (Bearbeitung von „Raven-Matrizen“, vgl. z.B. Raven, 2000) zeigten sich keine Gruppenunterschiede.

Die Arbeit von Jelcic et al. (2000) stand nur in Form einer Kongress-Mitteilung (abstract) zur Verfügung. Hier fehlen wesentliche methodische Angaben zur EEG-Aufzeichnung, Datenverarbeitung und statistischen Auswertung sowie exakte Stichprobendaten, womit eine Bewertung der Studie kaum möglich ist. Die Hypotonie-Gruppe umfasste Frauen mit systolischen Blutdruckwerten unter 110 mmHg. Auch hier wurden also keine Personen mit essentieller Hypotonie im strengeren Sinne untersucht.

Zusammengefasst liegen mit den Studien von Costa et al. (1998) und Weisz et al. (2002) erste wertvolle Hinweise auf eine verminderte CNV-Amplitude bei essentieller Hypotonie vor. Die sicherlich erforderliche methodische Verbesserung sollte insbesondere bei der Elektrodenpositionierung sowie der Stichprobengewinnung ansetzen. Die Interpretation der Daten von Jelcic et al. (2000) im Sinne einer stär-

keren Synchronisation des Spontan-EEG bei Menschen mit niedrigem Blutdruck ist dagegen nur mit Vorbehalten möglich.

## 4.2. Studienziele

In der dritten Studie des vorliegenden Forschungsprojekts wurden Abweichungen in hirnelektrischen Prozessen als psychophysiologische Korrelate hypotonie-assoziiert kognitiver Minderleistungen untersucht. Analog zu den Studien I und II war hierzu der Vergleich von Personen mit niedrigem Blutdruck mit einer parallelisierten Kontrollstichprobe vorgesehen.

Als primäres Studienziel sollten mögliche Unterschiede in den Amplituden der frühen und späten Komponente der CNV zwischen den Versuchsgruppen aufgeklärt werden. Wie aus den theoretischen Erwägungen hervorgeht, stellt die CNV einen validen EEG-Indikator für Aufmerksamkeitsprozesse dar. Sie wird in Zusammenhang mit präparatorischer kognitiver Aktivität ausgelöst und steht insbesondere der Funktionskomponente der phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung nahe. Damit fügt sich die Untersuchung der CNV in den Kontext von Studie II ein, die bei essentieller Hypotonie eine verminderte Zunahme des zerebralen Blutflusses unter Bedingungen der phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung zutage förderte.

Die Arbeit baut auf die bereits vorliegenden CNV-Studien zur essentiellen Hypotonie auf. Ebenso wie dort ist zur Induktion der CNV ein klassisches Constant-foreperiod-reaction-time-Paradigma vorgesehen. Im Gegensatz zu den früheren Arbeiten ist die EEG-Ableitung jedoch an mehreren Positionen der Schädeloberfläche vorgesehen. Eine weitere Verbesserung besteht in der Stichprobendefinition, wobei die Proband/innen mit essentieller Hypotonie streng nach den Kriterien der WHO selektiert werden sollten.

Eine untergeordnete Fragestellung betraf mögliche mit niedrigem Blutdruck assoziierte Abweichungen im Spontan-EEG unter Ruhebedingungen. Die Spontanaktivität sollte Auskunft über das kortikale Arousal der Versuchsteilnehmer/innen geben, das mit der kognitiven Funktionskomponente der tonischen Aufmerksamkeitsaktivierung verbunden ist. Dabei sollte sich ein bei essentieller Hypotonie reduziertes Niveau der tonischen Aufmerksamkeitsaktivierung in einer verstärkten Synchronisation des EEG, d.h. erhöhten Alpha- bzw. geringeren Beta-Wellen-Aktivität, ausdrücken.

### **4.3. Methoden**

#### **4.3.1. Stichprobe**

##### **4.3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien**

Analog zu den Studien I und II sah das Untersuchungsdesign eine Gruppe aus Personen mit essentieller Hypotonie gemäß der Definition der WHO (1978) und eine normotone Kontrollgruppe (SBD zwischen 115 und 140 mmHg) vor. Auch die übrigen Ein- und Ausschlusskriterien, einschließlich der Rechtshändigkeit, waren mit denen der ersten beiden Studien identisch.

##### **4.3.1.2. Gewinnung der Stichprobe und Blutdruck-Screening**

Die Stichprobenrekrutierung geschah über Handzettel und Aushänge an den Instituten der Universität. Daneben wurden die Proband/innen von Studie I und II erneut kontaktiert. 33 Versuchspersonen (12 Hypotoniker/innen, 21 Kontrollpersonen) nahmen erstmalig an der vorliegenden Untersuchung teil. Acht Proband/innen (alle aus der Hypotonie/Gruppe) waren an den Studien I und III beteiligt. Elf Personen (eine Hypotonikerin, 10 Kontrollpersonen) nahmen an Studie II und Studie III teil. Insgesamt 28 Versuchspersonen (19 Hypotoniker/innen, 9 Kontrollpersonen) standen für alle drei Studien zur Verfügung.

Der Experimentalsitzung ging auch in dieser Studie ein Screening-Termin im Abstand von mindestens einer Woche voran. Dieser umfasste wieder die Information der Versuchsteilnehmer/innen über das Untersuchungsvorgehen, die Feststellung der Händigkeit sowie die dreifache Blutdruckmessung. Die Proband/innen wurden angehalten, in den drei Stunden vor dem Screening und der Experimentalsitzung keine alkohol- oder koffeinhaltigen Getränke zu konsumieren.



#### 4.3.1.3. Stichprobendaten

Die Parallelisierung der beiden je 40 Proband/innen umfassenden Studiengruppen erfolgte nach den Variablen Geschlecht, Alter und Schulabschluss. Beide Versuchsgruppen enthielten 36 Frauen und 4 Männer. Alle Teilnehmer/innen gaben als Schulabschluss das (Fach-) Abitur an. Daten zum Blutdruck (gemessen zu Beginn der Experimentalsitzung), Alter und BMI der Teilnehmer/innen ebenso wie soziodemographische Angaben finden sich in den Tabellen 35 bis 37.

	Hypotonie				Kontrollgruppe			
	m	SD	min	max	m	SD	min	max
<b>SBD in mmHg</b>	97.9	4.9	86.0	108.3	120.0	4.6	115.0	132.7
<b>DBD in mmHg</b>	60.8	5.5	49.3	70.3	79.2	6.3	66.7	94.7
<b>Alter in Jahren</b>	27.6	5.9	20.0	40.0	27.6	5.9	21.0	43.0
<b>BMI in kg/m<sup>2</sup></b>	19.8	1.8	17.2	24.6	22.1	3.4	17.1	31.4

**Tabelle 35.** Blutdruckwerte, Alter und BMI: Mittelwerte (m), Standardabweichungen (SD), Minima (min) und Maxima (max).

Berufsausbildung	Hypotonie		Kontrollgruppe	
	N	%	N	%
<b>Lehre</b>	2	5.0	3	7.5
<b>Berufsfachschule, Fachakademie etc.</b>	7	17.5	4	10.0
<b>Universität, Fachhochschule</b>	7	17.5	3	7.5
<b>Noch in beruflicher Ausbildung</b>	24	60.0	30	75.0

**Tabelle 36.** Berufsausbildung.

Berufstätigkeit	Hypotonie		Kontrollgruppe	
	N	%	N	%
Student/in	34	85.0	37	92.5
Angestellte/r	6	15.0	1	2.5
Selbständige/r	0	0.0	1	2.5
Beamte/r	0	0.0	1	2.5

**Tabelle 37.** Berufstätigkeit.

Analog zu den beiden ersten Untersuchungen überwogen wieder studentische Teilnehmer/innen. Auch die mittleren Blutdruckdifferenzen zwischen den Versuchsgruppen sind mit 22.1 mmHg (SBD) und 18.4 mmHg (DBD) mit denen der Studien I und II vergleichbar.

#### 4.3.2. Stimulationsparadigma zur CNV

Das Constant-foreperiod-reaction-time-Paradigma, das zur Induktion der CNV herangezogen wurde, war seinem Aufbau nach identisch mit der Aufgabe zur phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung aus Studie II. Den Warnreiz (S1) bildete wieder ein 400-Hz-Ton der Dauer 500 ms. Der imperative Stimulus (S2) bestand in der Veränderung eines in der Bildschirmmitte präsentierten weißen Kreuzes (Höhe und Breite 6 mm). Hierbei wurde das zunächst in Konturen dargestellte Kreuz für 500 ms durch ein ausgefülltes Kreuz gleicher Größe ersetzt. Dieses Ereignis war von den Proband/innen durch einen möglichst raschen Tastendruck zu beantworten.

Das Interstimulus-Intervall betrug in dieser Studie 3.5 s. Die Aufgabe wurde in 60 Reaktionsdurchgängen vorgegeben. Um Effekte der zum Tastendruck benutzten Hand auf hirnelektrische Prozesse zu kontrollieren, führte die Hälfte der Proband/innen die ersten 30 Durchgänge mit der rechten und die restlichen mit der

linken Hand aus. Die übrigen Versuchspersonen begannen die Aufgabe mit der linken Hand.

Um einer sensumotorischen Automatisierung entgegenzuwirken, wurde die Dauer der Intervalle zwischen den Durchgängen variiert. Die Inter-trial-Intervalle schwankten in Ein-Sekunden-Schritten zwischen acht und 16 Sekunden (pseudorandomisierte Folge).

Die Probanden wurden instruiert, über die gesamte Durchführungszeit das Kreuz am Bildschirm zu fixieren. Der schriftliche Instruktionstext entspricht dem zum Alertness-Paradigma aus Studie II (vgl. Abschnitt 3.4.2.1.). Der Aufgabe war ein einmaliger Übungsdurchgang vorangestellt.

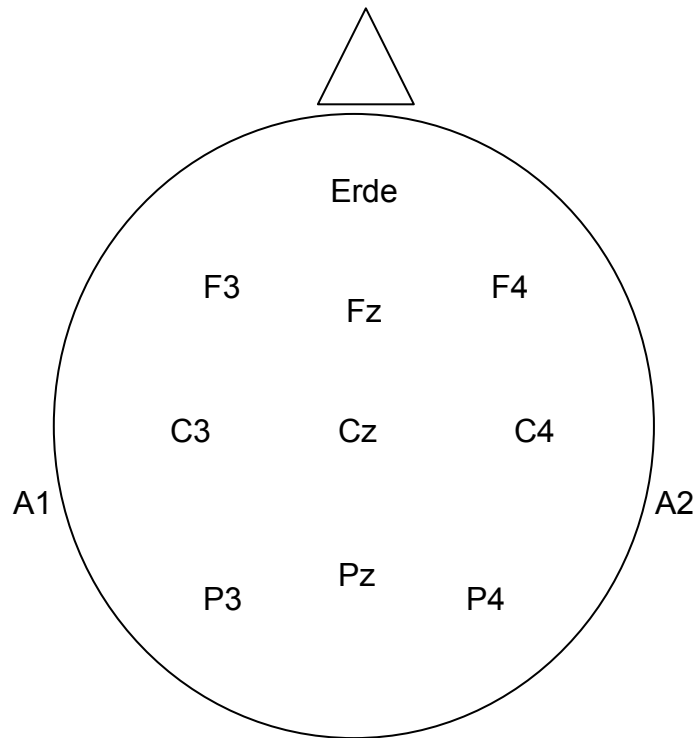
Die Reaktionszeiten der Proband/innen wurden durch die zur Stimuluspräsentation benutzte Software (ERTS, BeriSoft Cooperation, 2000) automatisch registriert. In die Auswertung gingen für jede Versuchsperson die Mediane aus den Durchgängen mit der linken und rechten Hand getrennt voneinander ein; daneben der Gesamt-Median aller Reaktionszeiten.

#### **4.3.3. Durchführung der Experimentalsitzung**

Die EEG-Registrierung fand in einer elektrisch abgeschirmten Untersuchungskammer statt. Analog zu den ersten beiden Studien begannen die Experimentalsitzungen mit dem Unterzeichnen einer Einverständniserklärung zur Studienteilnahme (informed consent) und der dreifachen Messung des Ruheblutdrucks.

Die Aufzeichnung des EEG erfolgte an den Positionen F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, und P4 nach dem internationalen 10-20-System (Jasper, 1958). Ihre Lage am Schädel ist in Abbildung 34 skizziert. Die Referenz bildeten die verbundenen Mastoiden (A1 und A2). Um bei der Mastoiden-Referenzierung häufig auftretende messtechnische Probleme zu umgehen, wurde bei der Aufzeichnung selbst die Position Cz als Referenz herangezogen. Das EEG wurde später offline mit Hilfe

der Auswertungs-Software auf die verbundenen Mastoiden „zurückreferenziert“. Die Erdung geschah am vorderen Schädel (Position AFZ nach dem erweiterten 10-20-System). Mit vier weiteren Elektroden erfolgte die Erfassung des Elektro-Okulogramms (EOG). Sie wurden beidseitig der Augen (horizontales EOG) sowie über und unter dem linken Auge (vertikales EOG) angebracht.



**Abbildung 34.** Positionen der enzephalen Elektroden.

Für die Studie standen Silber-Silberchlorid-Elektroden zur Verfügung, wobei die enzephalen Elektroden in eine Elektrodenhaube (Easy Cap, Falk Minow) eingearbeitet waren. Die Befestigung der EOG-Elektroden erfolgte mit Hilfe von Kleberingen. Die Kopf- bzw. Gesichtshaut wurde an den jeweiligen Positionen mit Alkohol vorgereinigt und mit Abralyt-Elektrodengel (Abralyt 2000, Falk Minow) angeraut. Auf diese Weise gelang es, die Übergangswiderstände (Impedanzen) aller Elektroden unter 5 k $\Omega$  zu halten.

Als Verstärker kam ein 32-Kanal-Gerät (Synamps, Neuroscan) zur Anwendung. Das analoge EEG-Signal wurde mit einer „Sample-Rate“ von 200 Hz digitalisiert.

Um den Einfluss von Störfrequenzen aus der Umwelt zu minimieren, kam bereits online ein 50-Hz-Notch-Filter zum Einsatz; darüber hinaus ein 40-Hz-Tiefpass-Filter.

Nach Anbringen der Elektroden wurde das CNV-Paradigma in der oben dargestellten Form vorgegeben. Darauf folgte die Erhebung des Spontan-EEG unter Ruhebedingungen (Aufzeichnungsdauer 5 min). Die Proband/innen waren hierbei instruiert, während dieser Zeitspanne die Augen geöffnet zu halten und ein in der Bildschirmmitte dargebotenes weißes Kreuz (Seitenlänge 3 cm) zu fixieren.

Die Experimentalsitzungen fanden in beiden Gruppen zu gleichen Teilen vormittags und nachmittags statt. Jede der Versuchspersonen erhielt eine Aufwandsentschädigung von 20,- €.

#### **4.3.4. Auswertung**

Zur Auswertung der EEG-Daten stand die Software Vision Analyzer 1.03 zur Verfügung. Die Rohdaten aus dem CNV-Paradigma wurden zunächst segmentiert. Die Epochen reichten von 100 ms vor Beginn von S1 bis 200 ms nach Ende von S2. Nach dem „Umreferenzieren“ des EEG auf die verbundenen Mastoiden fand eine DC-Trendkorrektur statt. Mit dieser Prozedur lassen sich mögliche Verschiebungen der Spannungs-Null-Linie innerhalb einer Epoche ausgleichen (vgl. Hennighausen et al., 1993). Danach erfolgte die Korrektur von Augenartefakten nach dem Algorithmus von Gratton et al. (1983). Weiterhin wurden Epochen mit physikalischen Artefakten nach folgenden Kriterien eliminiert:

1. *Gradienten-Kriterium*: Hiernach durfte die Differenz zweier benachbarter Signalpunkte den Wert von 50  $\mu\text{V}$  nicht überschreiten.
2. *Max-Min-Kriterium*: Die Differenz zwischen Maximum und Minimum innerhalb einer Epoche durfte sich höchstens auf 200  $\mu\text{V}$  belaufen.
3. *Geringe Aktivität*: Die Differenz zwischen Maximum und Minimum in jedem 100-ms-Intervall eines Segments musste mindestens 3  $\mu\text{V}$  betragen.

A priori wurde festgelegt, nur die Daten von Proband/innen in die statistische Analyse aufzunehmen, von denen mindestens 30 verwertbare Epochen zur Verfügung standen. Um die vorgesehene Stichprobengröße von zwei mal 40 Proband/innen zu erreichen, mussten insgesamt 84 Personen (43 mit essentieller Hypotonie, 41 Kontrollproband/innen) untersucht werden. Nach der Artefakt-Bereinigung blieben bei den Proband/innen der Hypotonie-Stichprobe im Mittel 56.1 Epochen (SD = 5.0 Epochen, Spannweite 36 bis 60 Epochen) erhalten. Für die Teilnehmer der Kontrollgruppe standen noch durchschnittlich 55.5 Epochen (SD = 4.9 Epochen, Spannweite 36 bis 60 Epochen) zur Verfügung.

Der letzte Schritt vor der Mittelung der verbliebenen Segmente („Averaging“) bestand in der Justierung der Baseline. Als Baseline wurde die mittlere Aktivität während der letzten 100 ms vor Beginn von S1 herangezogen. Abschließend wurden durch Mittelwertbildung über verschiedene Zeitintervalle für jede der Elektrodenpositionen folgende Kennwerte der CNV berechnet:

1. Amplitude der frühen CNV: 400 bis 1400 ms nach Beginn von S1
2. Amplitude der späten CNV: 2500 bis 3500 ms nach Beginn von S1
3. Amplitude der gesamten CNV: 400 bis 3500 ms nach Beginn von S1

Bei den Rohdaten des Spontan-EEG kam zunächst ein 1-Hz-Hochpass-Filter zur Anwendung. Im nächsten Schritt wurden die Datensätze in 238 je 1024 Messpunkte (ca. 5 s) umfassende, sich zu 75 % überlappende Segmente, aufgegliedert. Die Zahl von 1024 Segmenten ergibt sich daraus, dass die zur Durchführung der FFT optimale Anzahl der Datenpunkte in einem Segment eine Zweierpotenz darstellt. Die darauf folgende Umreferenzierung, Augenartefakt-Korrektur und Elimination von mit physikalischen Artefakten behafteten Segmenten entspricht dem Vorgehen bei den Daten zur CNV. Beim Max-Min-Kriterium der Artefakt-Bereinigung wurde allerdings etwas strenger vorgegangen. Die Differenz zwischen Maximum und Minimum innerhalb einer Epoche durfte sich hier höchstens auf 100  $\mu$ V belaufen.

Zur weiteren Verarbeitung standen schließlich für die Proband/innen der Hypotonie-Stichprobe durchschnittlich 165.5 Epochen (SD = 61.5 Epochen, Spannweite

38 bis 232 Epochen) zur Verfügung. In der Kontrollgruppe betrug die mittlere Epochenzahl 141.7 (SD = 67.1 Epochen, Spannweite 37 bis 229 Epochen). Die Anzahl verfügbarer Epochen unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Versuchsgruppen ( $T = 1.65$ ,  $df = 78$ ,  $p = .10$ ).

Bei der Fast-Fourier-Transformation (FFT) selbst kam ein so genanntes „Hamming-Fenster“ zur Anwendung, das eine Dämpfung des EEG-Signals in den Randbereichen der Segmente bewirkt. Hierdurch wurde der Schwierigkeit der Verzerrung der Daten an den Rändern der Ausschnitte Rechnung getragen (vgl. Davidson et al., 2000). Das Überlappen der Segmente sollte dennoch eine volle Ausschöpfung der in den Daten enthaltenen Information ermöglichen. Als Indikatoren kortikaler Aktiviertheit wurden für jede Elektrodenposition die Power-Kennwerte des Alpha- (8 bis 12 Hz) sowie des Beta-Bands (13 bis 30 Hz) ermittelt.

Die inferenzstatistische Auswertung geschah auf Basis einer multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) mit der Gruppenzugehörigkeit (Hypotonie- vs. Kontrollgruppe) als Zwischen-Subjekt-Faktor. Die abhängigen Variablen stellten die EEG-Maße zur CNV und Spontanaktivität für jede der Elektrodenpositionen sowie die Reaktionszeit-Mediane dar. Zur Einschätzung linearer Zusammenhänge wurden zudem Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen den Blutdruckwerten (SBD und DBD) und jeder der unabhängigen Variablen berechnet.

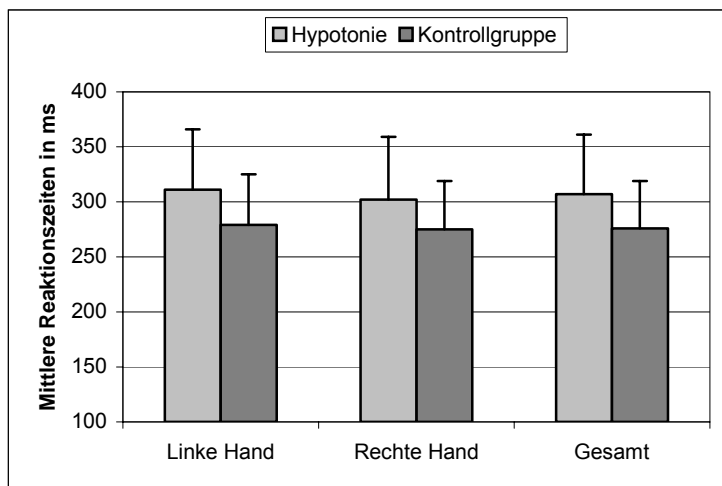
Um mögliche Beziehungen zwischen CNV und Aufmerksamkeitsleistungen zu ermitteln, wurden Pearson-Korrelationen zwischen den Reaktionszeit-Medianen und den drei Amplitudenmaßen (frühe, späte und gesamte CNV) berechnet. Dabei war sowohl für die CNV als auch die Reaktionsgeschwindigkeit eine Blutdruckabhängigkeit zu erwarten. Um mögliche hieraus resultierende Drittvariablen-Effekte zu kontrollieren, wurden Partialkorrelationen mit dem SBD als Kovariate gebildet.

Die Datenauswertung geschah wieder mit Hilfe von SPSS.

## 4.4. Ergebnisse

### 4.4.1. Reaktionszeiten

Die über die Versuchsgruppen gemittelten Reaktionszeit-Mediane lagen bei den hypotonen Proband/innen signifikant höher als in der Kontrollgruppe (vgl. Abbildung 35). Dies betraf die Reaktionszeiten bei Aufgabendurchführung mit der linken Hand (Hypotonie:  $m = 311.12$  ms,  $SD = 54.78$  ms; Kontrollgruppe:  $m = 278.85$  ms,  $SD = 45.98$  ms;  $F = 8.14$ ,  $df = 1$ ,  $p = .006$ ), mit der rechten Hand (Hypotonie:  $m = 302.22$  ms,  $SD = 57.09$  ms; Kontrollgruppe:  $m = 274.54$  ms,  $SD = 43.53$  ms;  $F = 5.95$ ,  $df = 1$ ,  $p = .02$ ) ebenso wie die gesamten Reaktionsdurchgänge (Hypotonie:  $m = 307.77$  ms,  $SD = 53.56$  ms; Kontrollgruppe:  $m = 276.33$  ms,  $SD = 42.71$  ms;  $F = 8.42$ ,  $df = 1$ ,  $p = .005$ ).



**Abbildung 35.** Mittlere Reaktionszeiten bei Aufgabendurchführung mit der linken und rechten Hand sowie den gesamten Reaktionsdurchgängen (Fehlerbalken entsprechen den Standardabweichungen).

Tabelle 38 zeigt die Korrelationskoeffizienten zwischen den Blutdruckwerten (SBD und DBD) und den Reaktionszeit-Medianen. Sie sind durchwegs negativ und hochsignifikant.

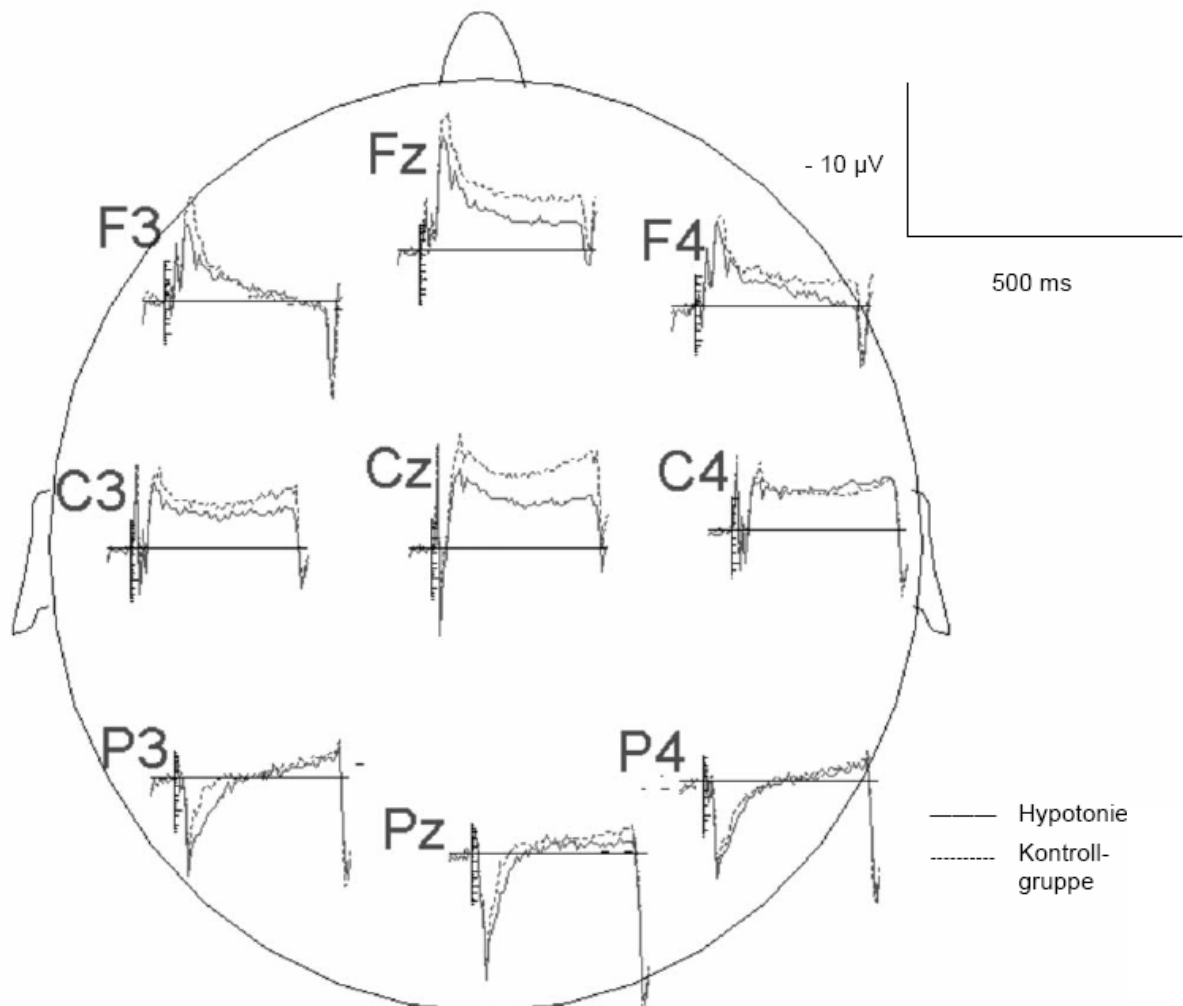
	Linke Hand	Rechte Hand	Gesamt
<b>SBD</b>	-.33 **	-.26 **	-.32 **
<b>DBD</b>	-.38 **	-.28 **	-.35 **

**Tabelle 38.** Korrelationen zwischen SBD, DBD und den Reaktionszeit-Medianen (\*\* für  $p < .01$  bei einseitiger Prüfung).



#### 4.4.2. CNV-Amplitude

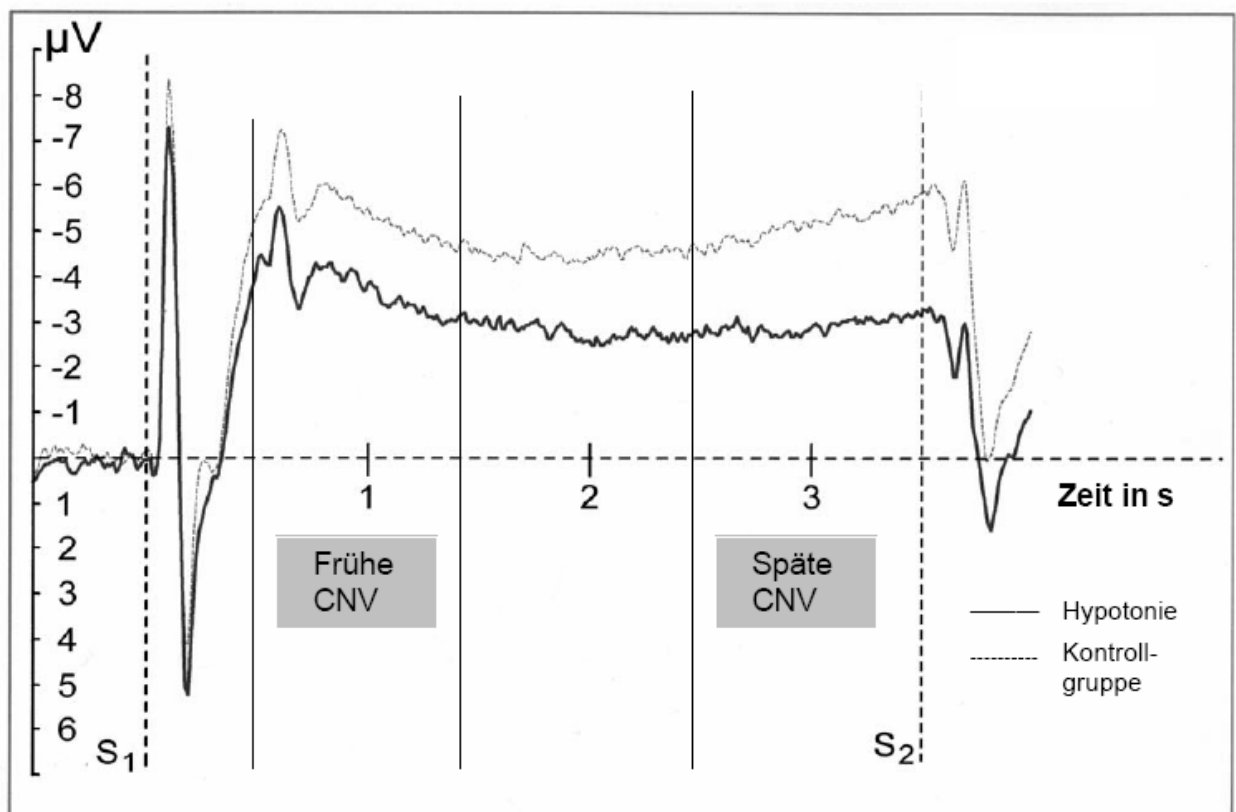
In Abbildung 36 findet sich für jede der Elektrodenpositionen der getrennt über beide Versuchsgruppen berechnete Grand Average der CNV. Die Y-Achse ist hier invertiert, womit sich die negative Potentialverschiebung in nach oben gerichteten Skalenwerten ausdrückt. Die gezeigten Ausschnitte entsprechen der Epochendefinition von 100 ms vor Beginn von S1 bis 200 ms nach Ende von S2.



**Abbildung 36.** Grand Average der CNV an den einzelnen Elektrodenpositionen für beide Versuchsgruppen (Y-Achse invertiert).

In der Abbildung ist die insgesamt höchste Amplitude der CNV am Vertex (Cz) zu erkennen. Lediglich die initiale Negativierung, unmittelbar nach S1, ist in beiden Versuchsgruppen an der Position Fz noch ausgeprägter. Der stärkste Gruppenunterschied, im Sinne einer geringeren Negativierung in der Hypotonie-Gruppe, zeigte sich an Cz. Eine schwächer ausgeprägte Tendenz in dieselbe Richtung findet sich auch an allen anderen Positionen mit Ausnahme von C4 und P4.

Abbildung 37 zeigt die CNV in detaillierterer Form für den Vertex. Hier ist in der Hypotonie-Gruppe eine deutlich kleinere Amplitude sowohl der frühen als auch der späten Komponente der CNV ersichtlich.



**Abbildung 37.** Grand Average der CNV an der Position Cz für beide Versuchsgruppen (Y-Achse invertiert).

Die mittleren Amplituden der frühen (400 - 1400 ms nach Beginn von S1) und späten (2500 - 3500 ms nach Beginn von S1) CNV-Komponenten sowie der gesamten CNV (400 - 3500 ms nach Beginn von S1) sind getrennt für beide Versuchsgruppen in den Tabellen 39 bis 41 aufgeführt (SD in Klammern). Dort finden sich zu-

dem die aus der MANOVA resultierenden F- und P-Werte ( $df = 1$ ) des Gruppenvergleichs. Wie aus Abbildung 36 hervorgeht, zeigte sich an den drei posterioren Elektroden (P3, Pz und P4) keine Negativierung im Definitionsbereich der frühen Komponente. Die frühe CNV an diesen Positionen wurde daher nicht in die statistische Analyse aufgenommen.

Position	Hypotonie	Kontrollgruppe	F	P
F3	-2.53 (3.19)	-3.49 (3.87)	1.47	.23
Fz	-4.14 (2.68)	-5.57 (3.53)	4.19	.04
F4	-2.70 (3.48)	-3.39 (2.92)	0.92	.34
C3	-2.67 (1.96)	-3.39 (2.22)	2.35	.13
Cz	-3.73 (1.85)	-5.35 (2.45)	11.03	.001
C4	-2.36 (2.08)	-2.77 (2.53)	0.61	.44

**Tabelle 39.** Mittlere Amplitude der frühen CNV-Komponente (in  $\mu V$ ) für beide Versuchsgruppen (SD in Klammern), F- und P-Werte des Gruppenvergleichs (MANOVA).

Position	Hypotonie	Kontrollgruppe	F	P
F3	-0.11 (5.75)	0.06 (6.23)	0.02	.90
Fz	-1.70 (4.70)	-3.15 (3.31)	2.57	.11
F4	-0.51 (5.11)	-1.53 (3.90)	1.01	.32
C3	-2.17 (4.50)	-3.13 (2.56)	1.37	.25
Cz	-2.93 (2.93)	-5.18 (2.97)	11.62	.001
C4	-2.91 (3.61)	-2.48 (2.46)	0.39	.53
P3	-0.77 (4.30)	-1.00 (3.46)	0.07	.79
Pz	-0.59 (4.95)	-1.21 (3.46)	0.43	.52
P4	-0.65 (3.61)	-0.74 (5.24)	0.01	.93

**Tabelle 40.** Mittlere Amplitude der späten CNV-Komponente (in  $\mu V$ ) für beide Versuchsgruppen (SD in Klammern), F- und P-Werte des Gruppenvergleichs (MANOVA).

Position	Hypotonie	Kontrollgruppe	F	P
<b>F3</b>	-1.44 (4.66)	-1.36 (4.79)	0.01	.94
<b>Fz</b>	-2.93 (3.81)	-4.03 (2.84)	2.14	.15
<b>F4</b>	-1.70 (4.27)	-2.24 (3.04)	0.44	.51
<b>C3</b>	-2.32 (2.96)	-3.06 (1.90)	1.75	.19
<b>Cz</b>	-3.24 (2.27)	-5.01 (2.41)	11.40	.001
<b>C4</b>	-2.54 (2.62)	-2.49 (2.01)	0.01	.92
<b>P3</b>	0.34 (3.20)	-0.21 (2.45)	0.74	.39
<b>Pz</b>	0.11 (3.57)	-0.56 (2.62)	0.91	.34
<b>P4</b>	0.40 (2.77)	0.21 (3.79)	0.06	.80

**Tabelle 41.** Mittlere Amplitude der gesamten CNV (in  $\mu\text{V}$ ) für beide Versuchsgruppen (SD in Klammern), F- und P-Werte des Gruppenvergleichs (MANOVA).

Am Vertex (Cz) fand sich für beide Komponenten, ebenso wie für die gesamte CNV, eine hochsignifikant geringere Negativierung bei den Proband/innen mit essentieller Hypotonie. Zudem erwies sich die frühe Komponente an Fz in der Hypotonie-Gruppe als signifikant reduziert. An den übrigen Elektrodenpositionen erreichten die Gruppenunterschiede keine statistische Signifikanz.

In den Tabellen 42 bis 44 sind die Korrelationen der Blutdruckwerte (SBD und DBD) mit den Amplituden der frühen, späten und gesamten CNV wiedergegeben. An Cz fanden sich für jede der drei Komponenten signifikante und substantielle negative Korrelationen mit dem SBD und DBD. Auch die übrigen Koeffizienten sind fast durchwegs negativ, jedoch niedriger und nicht signifikant.

	F3	Fz	F4	C3	Cz	C4
<b>SBP</b>	-.01	-.16	-.05	-.17	-.38 **	-.06
<b>DBD</b>	-.02	-.15	-.07	-.07	-.39 **	-.02

**Tabelle 42.** Korrelationen zwischen den Blutdruckwerten (SBD und DBD) und der Amplitude der frühen CNV-Komponente (\*\* für  $p < .01$  bei einseitiger Prüfung).

	F3	Fz	F4	C3	Cz	C4	P3	Pz	P4
<b>SBP</b>	.09	-.14	-.06	-.13	-.42 **	.02	-.04	-.12	-.02
<b>DBD</b>	.11	-.12	-.08	-.06	-.42 **	.12	.07	-.06	.10

**Tabelle 43.** Korrelationen zwischen den Blutdruckwerten (SBD und DBD) und der Amplitude der späten CNV-Komponente (\*\* für  $p < .01$  bei einseitiger Prüfung).

	F3	Fz	F4	C3	Cz	C4	P3	Pz	P4
<b>SBP</b>	.09	-.14	-.04	-.16	-.43 **	-.01	-.11	-.17	-.05
<b>DBD</b>	.08	-.14	-.07	-.08	-.45 **	.07	-.01	-.13	.06

**Tabelle 44.** Korrelationen zwischen den Blutdruckwerten (SBD und DBD) und der Amplitude der gesamten CNV (\*\* für  $p < .01$  bei einseitiger Prüfung).

#### 4.4.3. Beziehungen zwischen CNV und Reaktionsleistungen

In Tabelle 45 finden sich die Partialkorrelationen (SBD konstant gehalten) der frühen, späten und gesamten CNV mit den Reaktionszeit-Medianen aus allen Aufgabendurchgängen<sup>13</sup>. Dort sind signifikante positive Korrelationen der späten CNV mit dem Leistungsmaß an Cz und C4 ersichtlich. Eine stärkere Negativierung an diesen Positionen ging also mit kürzeren Reaktionszeiten einher. Während sich

<sup>13</sup> Analog zu Studie II zeigte sich auch hier ein enger Zusammenhang zwischen den Reaktionszeit-Medianen bei Aufgabendurchführung mit der linken und rechten Hand ( $r = .83$ ), sodass darauf verzichtet werden konnte, die einzelnen Leistungsparameter getrennt voneinander in die Korrelationsrechnung aufzunehmen.

auch für die gesamte CNV an Cz ein signifikanter Zusammenhang mit der Reaktionsleistung ergab, zeigten sich für die frühe Komponente keine bedeutsamen Korrelationen.

	F3	Fz	F4	C3	Cz	C4	P3	Pz	P4
<b>Frühe CNV</b>	.05	.09	.05	-.21	.05	-.06			
<b>Späte CNV</b>	.02	.13	-.05	.08	.33 **	.23 *	-.09	-.02	-.01
<b>Gesamte CNV</b>	.04	.12	-.01	-.03	.22 *	.11	-.17	-.08	-.08

**Tabelle 45.** Korrelationen der Amplituden der frühen, späten und gesamten CNV mit dem Reaktionszeit-Median aus allen Durchgängen (SBD auspartialisiert); \* für  $p < .05$ ; \*\* für  $p < .01$  bei einseitiger Prüfung.

#### 4.4.4. EEG-Spontanktivität

Die für die einzelnen Elektrodenpositionen berechneten Power-Kennwerte des Alpha- (8-12 Hz) und Beta-Bands (13-30 Hz) finden sich in den Tabellen 46 und 47.

Position	Hypotonie	Kontrollgruppe	F	P
<b>F3</b>	0.46 (0.22)	0.36 (0.21)	3.82	.05
<b>Fz</b>	0.55 (0.21)	0.47 (0.19)	2.48	.12
<b>F4</b>	0.46 (0.20)	0.38 (0.20)	3.06	.08
<b>C3</b>	0.59 (0.28)	0.50 (0.21)	2.63	.11
<b>Cz</b>	0.56 (0.21)	0.51 (0.19)	1.03	.31
<b>C4</b>	0.59 (0.27)	0.50 (0.22)	2.43	.12
<b>P3</b>	0.68 (0.26)	0.61 (0.26)	1.38	.24
<b>Pz</b>	0.70 (0.27)	0.65 (0.27)	0.75	.39
<b>P4</b>	0.68 (0.27)	0.62 (0.27)	1.03	.32

**Tabelle 46.** Power-Kennwerte (in  $\mu V^2$ ) des Alpha-Bands für beide Versuchsgruppen (SD in Klammern), F- und P-Werte des Gruppenvergleichs (MANOVA).

Position	Hypotonie	Kontrollgruppe	F	P
F3	0.13 (0.05)	0.14 (0.06)	0.86	.36
Fz	0.10 (0.04)	0.11 (0.04)	0.08	.78
F4	0.13 (0.05)	0.13 (0.05)	0.47	.50
C3	0.13 (0.06)	0.13 (0.05)	0.08	.78
Cz	0.12 (0.05)	0.11 (0.04)	0.16	.69
C4	0.13 (0.05)	0.013 (0.05)	0.29	.59
P3	0.012 (0.05)	0.13 (0.05)	0.27	.62
Pz	0.11 (0.06)	0.11 (0.05)	0.06	.80
P4	0.12 (0.05)	0.12 (0.05)	0.05	.82

**Tabelle 47.** Power-Kennwerte (in  $\mu V^2$ ) des Beta-Bands für beide Versuchsgruppen (SD in Klammern), F- und P-Werte des Gruppenvergleichs (MANOVA).

Die Tabellen zeigen die Mittelwerte beider Versuchsgruppen (SD in Klammern) sowie die F- und P-Werte ( $df = 1$ ) des Gruppenvergleichs (MANOVA). Aus Tabelle 46 geht eine in der Hypotonie-Gruppe tendenziell, statistisch jedoch nicht bedeutsam, höhere Power im Alpha-Spektrum an jeder der Elektrodenpositionen hervor. Bei den Power-Kennwerten des Beta-Bands (Tabelle 47) ergaben sich nur minimale Gruppenunterschiede.

Die Tabellen 48 und 49 zeigen die Korrelationen der Power-Kennwerte des Alpha- und Beta-Bands mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck. Es fanden sich an allen Elektrodenpositionen signifikante negative Korrelationen der Alpha-Power mit beiden Blutdruck-Parametern. Demgegenüber ergaben sich durchgängig positive Korrelationen zwischen Beta-Power und Blutdruck-Kennwerten. Diese fielen jedoch niedriger aus und erreichten nur für den SBD an der Position C4 das fünfprozentige Signifikanzniveau.

	F3	Fz	F4	C3	Cz	C4	P3	Pz	P4
<b>SBP</b>	-.28 **	-.27 **	-.28 **	-.29**	-.22*	-.28 **	-.23 *	-.20 *	.21 *
<b>DBD</b>	-.26 *	-.27 **	-.26 **	-.33 **	-.20 *	-.29 **	-.25 *	-.19 *	-.22 *

**Tabelle 48.** Korrelationen zwischen den Blutdruckwerten (SBD und DBD) und den Power-Kennwerten des Alpha-Bands (\* für  $p < .05$ ; \*\* für  $p < .01$  bei einseitiger Prüfung).

	F3	Fz	F4	C3	Cz	C4	P3	Pz	P4
<b>SBP</b>	.15	.15	.15	.16	.08	.20 *	.17	.14	.11
<b>DBD</b>	.10	.11	.12	.19	.05	.17	.17	.13	.13

**Tabelle 49.** Korrelationen zwischen den Blutdruckwerten (SBD und DBD) und den Power-Kennwerten des Beta-Bands (\* für  $p < .05$  bei einseitiger Prüfung).



## **4.5. Diskussion**

Die dritte Studie des vorliegenden Projekts beinhaltete die Untersuchung von Abweichungen in hirnelektrischen Prozessen als psychophysiologische Korrelate hypotonie-assoziiert kognitiver Defizite. Hierzu wurden bei Personen mit niedrigem und normalem Blutdruck die CNV in einem Constant-foreperiod-reaction-time-Paradigma erhoben. Zudem fand eine Ermittlung der hirnelektrischen Leistung (Power) im Alpha- und Beta-Band unter Ruhebedingungen statt. Die einzelnen Resultate werden im Folgenden diskutiert.

### **4.5.1. Amplituden der CNV und ihrer Einzelkomponenten**

Den Hauptbefund der Studie stellt die im Kontrollgruppenvergleich reduzierte Amplitude der CNV bei Personen mit essentieller Hypotonie dar. Der Gruppenunterschied zeigte sich sowohl für die gesamte CNV als auch für deren frühe und späte Komponente am zentral gelegenen Vertex (Cz). Eine verminderte Amplitude der frühen CNV trat zudem an der weiter frontal gelegenen Elektrodenposition Fz zutage. Darüber hinaus fand sich an Cz ein linearer positiver Zusammenhang des systolischen und diastolischen Blutdrucks mit den Amplituden der frühen, späten und gesamten CNV.

Die Resultate stehen im Einklang mit den älteren Befunden zur CNV bei Hypotonie von Costa et al. (1998) und Weisz et al. (2002). Die Demonstration einer Verminderung beider Einzelkomponente der CNV gelang in der vorliegenden Studie allerdings erstmalig. Während das von Costa et al. (1998) verwendete Stimulationsparadigma keine Differenzierung beider Signalanteile erlaubte, fanden Weisz et al. (2002) lediglich einen signifikanten Blutdruckeffekt auf die frühe Komponente.

Als Grund für die von Weisz et al. (2002) abweichenden Resultate liegen zunächst Unterschiede in den herangezogenen Stichproben nahe. Dabei lag der mittlere SBD in der Hypotonie-Stichprobe der vorliegenden Studie um etwa 4 mmHg niedriger als bei Weisz et al. (2002). Zudem ist, v.a. im Hinblick auf die statistische Prü-

fung, sicherlich auch der größere Stichprobenumfang in der hier präsentierten Arbeit von Bedeutung. So standen bei Weisz et al. (2002) für den Vergleich der CNV-Amplituden lediglich 22 Versuchspersonen mit essentieller Hypotonie und 17 Kontrollprobandinnen zur Verfügung. Weiterhin ist eine höhere Reliabilität der Amplitudenmaße in der vorliegenden Studie zu erwägen. Hierfür spricht v.a. die erheblich größere Mindestanzahl der pro Versuchsperson geforderten validen Aufgabendurchgänge. Bei Weisz et al. (2002) war das Minimalkriterium auf sechs, in der vorliegenden Arbeit dagegen auf 30 Durchgänge festgelegt.

Eine wesentliche Fortentwicklung gegenüber beiderseits Costa et al. (1998) und Weisz et al. (2002) stellt die Verwendung mehrerer Elektrodenpositionen in der vorliegenden Arbeit dar. Wie im Theorieteil zu dieser Studie (Abschnitt 4.1.) erläutert, findet sich die stärkste Ausprägung der gesamten und späten CNV regelhaft am Vertex, wohingegen die maximale Amplitude der frühen CNV - zumindest bei Paradigmen mit auditiven Komponenten - meist an frontalen Positionen zu beobachten ist (Tecce & Cattanach, 1993; Andreassi, 2000; Brunia, 2003). Die in den beiden Versuchsgruppen gefundene Verteilung der Amplituden über die Elektrodenpositionen entspricht diesen Annahmen. Damit stellen auch die Gruppenunterschiede in der gesamten, frühen und späten CNV an Cz sowie die bei Hypotonie verminderte frühe CNV an Fz den erwartungsgemäßen Befund dar.

Bei der Interpretation der reduzierten CNV-Amplitude auf kognitiver Ebene steht eine Verbindung mit hypotonie-assoziierten Aufmerksamkeitsdefiziten wohl außer Frage. Wie unter 4.1.2. dargelegt, konnte eine verminderte CNV bei Beeinträchtigungen im Aufmerksamkeitssystem u.a. durch pharmakopsychologische Studien sowie in Zusammenhang mit Aufmerksamkeitsstörungen bei psychiatrisch erkrankten und schädel-hirnverletzten Menschen nachgewiesen werden (z.B. Rizzo et al., 1978; Coons et al., 1981; Fattaposta et al., 1984; Claverie et al., 1984; Chao et al., 2003).

Im Hinblick auf spezifische Leistungen des Aufmerksamkeitssystems ist die CNV primär präparatorischen kognitiven Prozessen und damit der Komponente der phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung zuzuordnen (vgl. Abschnitt 4.1.2.). Einige der unter dem Begriff der präparatorischen Aktivität zusammengefassten Einzel-

prozesse lassen sich spezifisch entweder der frühen oder späten Potentialkomponente zuordnen. Da im vorliegenden Fall jedoch reduzierte Amplituden in beiden Komponenten beobachtet wurden, ist im Bezug auf die Hypotonie keine weitere Differenzierung notwendig. Das Resultat kann somit in Zusammenhang mit Leistungsminderungen bei den im gegebenen Paradigma geforderten multiplen Prozessen betrachtet werden, die v.a. die Analyse des Warnsignals, die Reizantizipation sowie die Reaktionsvorbereitung umfassen (vgl. Tecce & Cattanach, 1993; Brunia, 2003).

Wie in Abschnitt 4.1.3. ausgeführt, spiegelt die frühe CNV-Komponente neben spezifischen kognitiven Prozessen auch das aktuelle kortikale Aktiviertheitsniveau wider. Tecce (1972) postulierte hierbei eine umgekehrt U-förmige Relation zwischen Amplitude und Arousal. Da kein Grund besteht, eine bei Hypotonie im Kontrollgruppenvergleich nach oben abweichende kortikale Aktiviertheit anzunehmen, unterstützt die verminderte frühe CNV-Amplitude die Vorstellung von einem bei den Betroffenen reduzierten kortikalen Arousal. Diese Interpretation unterstützen auch durch die im theoretischen Teil beschriebenen neueren Arbeiten zur Relation zwischen früher CNV und kortikaler Aktiviertheit (Higuchi et al., 1997a, 1997b), in denen sich eine positive Korrelation zwischen beiden Größen zeigte.

Die späte CNV wird im Constant-foreperiod-reaction-time-Paradigma auch durch den motorischen Aufgabenanteil beeinflusst (Tecce & Cattanach, 1993; Brunia, 2003). Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Gruppenunterschied in der späten Komponente zu einem gewissen Anteil auch auf unterschiedlich ausgeprägte motorische Vorbereitungsprozesse zurückgeht. Beim heutigen Kenntnisstand ist allerdings davon auszugehen, dass auch die späte CNV in hohem Maß durch (präparatorische) Aufmerksamkeitsleistungen determiniert ist (vgl. Rohrbaugh & Gaillard, 1983; Rosahl & Knight, 1995; Tecce & Cattanach, 1993; Honda et al., 1996). Ein weiteres Argument gegen die Interpretation der reduzierten späten CNV als Folge hypotonie-assoziiertes motorischer Minderleistungen ist das Resultat von Studie II, das klar gegen das Vorliegen bedeutsamer motorischer Defizite spricht.

Im Hinblick auf die inhaltliche Interpretation der Resultate sind auch die im CNV-Paradigma registrierten Reaktionsleistungen von Interesse. Die Latenzen der Proband/innen mit Hypotonie lagen erwartungsgemäß höher als in der Kontrollgruppe, womit die Befunde aus den beiden Paradigmen zur phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung der Studien I und II repliziert wurden. Daneben zeigte sich eine positive Beziehung zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Amplitude der gesamten und späten CNV. Dies unterstreicht, dass mit der CNV-Amplitude tatsächlich ein Indikator von bei Hypotonie beeinträchtigten Aufmerksamkeitsleistungen erfasst wurde. Wie allerdings bereits im Kontext von Studie I erwähnt wurde (Abschnitt 2.5.1.), können „getriggerte“ Reaktionszeiten nicht als spezifischer Indikator der Komponente der phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung herangezogen werden. Sie erfassen jedoch zweifellos - im Sinne von van Zomeren & Brouwer (1994) - einen Intensitätsaspekt der Aufmerksamkeit und sind damit der Alertness-Dimension zuzuordnen.

Bei der Interpretation der Resultate auf psychophysiologischer Ebene kann an die Erwägungen zu den neuronalen Quellen der CNV aus Abschnitt 4.1.4. angeknüpft werden. Hieraus geht hervor, dass der im Interstimulus-Intervall gesteigerten Aufmerksamkeitsaktivierung auf somatischer Ebene ein Zustand erhöhter kortikaler Erregbarkeit zuzuordnen ist (z.B. Rockstroh et al., 1982, 1989; Elbert et al., 1991). Die in Abschnitt 4.1.4. skizzierten neuronalen Strukturen, die für die Modulation der kortikalen Erregbarkeit und die Genese der CNV relevant sind, entsprechen - zumindest in weiten Teilen - dem neuronalen Netzwerk, dem die Steuerung der Aufmerksamkeitsaktivierung unterliegt (vgl. Abschnitt 2.1.5.1.). Auch dies unterstreicht den Zusammenhang zwischen der verminderten CNV und hypotonie-assoziierten Defiziten in der Regulation des Aufmerksamkeitstonus.

Es bietet sich an, die Ergebnisse auch vor dem Hintergrund der hämodynamischen Abweichungen zu betrachten, die sich in Studie II bei Durchführung der selben Aufmerksamkeitsaufgabe zeigten. Dort ließ sich während des Interstimulus-Intervalls ein verminderter Anstieg der Durchblutung im Versorgungsbereich der MCA bei Personen mit Hypotonie nachweisen. Ebenso wie die CNV-Amplitude war auch die Intensität der Blutflusszunahme positiv mit der Reaktionsleistung der Proband/innen korreliert. Zur Erklärung dieses Befunds wurde v.a. eine durch die reduzierte

hämodynamische Reaktion gegebene metabolische Unterversorgung des neuronalen Gewebes herangezogen.

Dieses Erklärungsmodell scheint auch für die Befunde zur CNV plausibel. Hiernach könnte die verminderte hämodynamische Anpassungsleistung zu metabolischen Defiziten im Regulationsnetzwerk der kortikalen Aktiviertheit führen, das die neuronale Basis der CNV darstellt. Die reduzierte Signalamplitude wäre eine unmittelbare Konsequenz dieser Situation.

Beim Vergleich beider Studien ist allerdings auch eine Gegenüberstellung der Zeitverläufe von doppler-sonographisch gemessenen Blutflussmodulationen und CNV von Bedeutung. Aus Abbildung 37 ist zu entnehmen, dass sich der Gruppenunterschied in der CNV bereits zu Beginn ihrer frühen Komponente (400 ms nach S1) zeigte. Demgegenüber fand sich, wie im Ergebnisteil zu Studie II dargestellt (Abschnitt 3.5.3., Abbildungen 25 und 26), ein erster Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit in beiden Versuchsgruppen erst etwa 1000 ms nach S1. Eine Erklärung der Unterschiede in der (frühen) CNV als Folge hypotonie-bedingter Defizite in der hämodynamischen Anpassungsleistung scheint demnach zunächst problematisch.

Der Einwand verliert jedoch an Gewicht, zieht man in Betracht, dass die transkranielle Doppler-Sonographie, trotz ihrer vergleichsweise guten Zeitauflösung, die Dynamik von Blutflussveränderungen nur mit begrenzter Genauigkeit wiedergeben kann. Insbesondere sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass funktionelle Blutstrom-Modulationen in den MCA ein Produkt von Gefäßveränderungen darstellen, die sich in Arteriolen abspielen, welche den MCA selbst nachgeschaltet sind. Die in den MCA messbaren Strömungsveränderungen können damit den tatsächlichen hämodynamischen Anpassungen erst mit einer gewissen Latenz folgen. In einigen tierexperimentellen Studien ließen sich zudem zerebrale Blutflussveränderungen nachweisen, die bereits im Abstand von 400 ms auf neuronale Aktivierungsprozesse folgten (Ngai et al., 1988; Frostig et al., 1990; Dirnagl et al., 1993). Hiernach ist eine verminderte Anpassung des zerebralen Blutflusses als Ursache der verminderten CNV durchaus denkbar.

Ähnlich wie bei den Resultaten von Studie II ist jedoch auch an dieser Stelle eine zweite Argumentationslinie möglich. Den Ausgangspunkt dieser von Costa et al. (1998) sowie Weisz et al. (2002) vertretenen These bildet der gut abgesicherte Befund, dass Zustände und Zustandsveränderungen des Herz-Kreislaufsystems über afferente Projektionen Einfluss auf die Gehirnaktivität ausüben können (vgl. z.B. Lacey, 1992; Vaitl & Gruppe, 1991; Vaitl & Schandry, 1995).

Die entscheidende Rolle spielen hierbei die v.a. im Karotissinus lokalisierten Barorezeptoren. In einer Reihe von Studien wurde gezeigt, dass eine experimentelle Inhibition der Barorezeptoren-Aktivität zur Steigerung des kortikalen Arousal führt, was sich in einer Amplitudenerhöhung langsamer kortikaler Potentiale ausdrückt. Umgekehrt hat eine erhöhte Entladungsrate der Barorezeptoren eine Reduktion der kortikalen Aktiviertheit zur Folge, die sich wiederum u.a. in einer Abnahme der CNV-Amplitude niederschlägt (vgl. Rockstroh & Elbert, 1990; Elbert et al., 1992; Lacey, 1992; Rau et al., 1993; Birbaumer & Schmidt, 2003).

Bereits in Kapitel 1.3. wurde auf die bei der Hypotonie vermutete reduzierte Erregungsschwelle arterieller Barorezeptoren hingewiesen, mit der eine erhöhte Entladungsrate verbunden ist. Weisz et al. (2002) postulierten nun, dass diese Hyperaktivität zu einer Verminderung kortikaler Aktivierungsprozesse und damit der CNV-Amplitude führt. Die Inhibition soll über Afferenzen vermittelt werden, die von den Barorezeptoren bis zum Frontalkortex reichen, dem, wie unter 4.1.1. erläutert, eine zentrale Bedeutung bei der Genese der CNV zukommt.

Eine vertiefende Diskussion dieser „Barorezeptoren-Hypothese“ im Kontext des Gesamtergebnisses dieser Studienreihe findet sich im Abschlussteil dieser Arbeit (Abschnitt 5.2.). An dieser Stelle sei zunächst die reduzierte CNV als zentraler Befund von Studie II festgehalten, der belegt, dass sich die hypotonie-assoziierten kognitiven Defizite auch in einer verminderten Intensität kortikaler Aktivierungsprozesse widerspiegeln.

#### 4.5.2. Hirnelektrische Spontanaktivität

Unter den Personen mit essentieller Hypotonie zeigte sich gegenüber den Kontrollproband/innen eine tendenziell höhere Alpha-Power, die jedoch an keiner der Elektrodenpositionen statistische Signifikanz erreichte. Hinsichtlich der Beta-Aktivität ergaben sich nur marginale Gruppenunterschiede. Allerdings ließen sich signifikante negative Korrelationen des systolischen und diastolischen Blutdrucks mit der Alpha-Power an jeder Elektrodenpositionen nachweisen. Die Beta-Power erwies sich an allen Elektroden als leicht positiv mit dem Blutdruck korreliert, wobei nur an einer zentralen Elektrode (C4) statistische Signifikanz erreicht wurde.

Wie unter 4.1.5. erläutert, stehen Frequenzanteile des Spontan-EEG in Zusammenhang mit der tonischen Komponente der Aufmerksamkeitsaktivierung. Dabei zeigt ein von Alpha-Wellen dominiertes (synchronisiertes) Wach-EEG einen psychophysischen Zustand relativ geringer Reaktionsbereitschaft an. Demgegenüber geht ein höherer Aufmerksamkeitstonus mit einer Unterdrückung des Alpha- und Zunahme des Beta-Rhythmus einher (Niedermeyer, 1987; Andreassi, 2000). Auf physiologischer Ebene weist eine Dominanz von Beta-Aktivität auf ein gegenüber dem Alpha-Zustand höheres kortikales Arousal hin. Die signifikanten negativen Korrelationen zwischen Blutdruck und Alpha-Power dokumentieren also eine lineare positive Beziehung zwischen Blutdrucksituation und Aufmerksamkeitstonus bzw. kortikalem Arousal. In diese Richtung weisen auch die niedrigen aber durchwegs positiven Korrelationen zwischen Blutdruck und Power im Beta-Band.

Die geringe Höhe der Korrelationen zwischen Blutdruck und Beta-Power stellt vermutlich eine Folge der EEG-Aufzeichnung unter Ruhebedingungen dar. Aufgrund der hier gegebenen niedrigen Aktiviertheit fand sich in beiden Versuchsgruppen nur eine relativ schwache Beta-Aktivität, mit ebenfalls kleiner interindividueller Varianz. Damit stellt das Alpha-Band für den Ruhezustand sicherlich den besseren Aktiviertheitsindikator dar.

Selbstredend lassen die vorliegenden Daten keine Rückschlüsse auf Interaktionen zwischen Blutdruck und kortikalem Erregungsniveau unter Anforderungsbedingungen, insbesondere bei kognitiver Aktivität, zu. Somit wäre für künftige Arbeiten eine

Erweiterung des Forschungsansatzes um eine kognitive Anforderungssituation zweckmäßig. Hierbei käme sicherlich auch eine mögliche Blutdruckabhängigkeit des Beta-Bands stärker zum Tragen. Die Analyse des Spontan-EEG bei kognitiver Aktivität böte nicht zuletzt auch die Möglichkeit, quantitative Aussagen über die zu erwartende reduzierte Verhaltenseffizienz des bei niedrigem Blutdruck verminderten kortikalen Arousal zu treffen.

Als physiologischer Mediator in der Relation zwischen Blutdruck und tonischem kortikalen Arousal liegt an erster Stelle die zerebrale Durchblutungssituation nahe. In Studie II wurde ein substanzieller linearer Zusammenhang zwischen Blutdruck und zerebralem Ruheblutfluss demonstriert. Auch eine Abhängigkeit des kortikalen Aktivierungsniveaus von der Durchblutungssituation scheint plausibel. Empirische Befunde zu dieser Relation liegen bislang allerdings noch nicht vor, sodass noch kein sicheres Urteil möglich ist.

Neben dem zerebralen Blutfluss sind in der Relation zwischen Blutdruck und tonischer kortikaler Aktiviertheit auch neuronale Mediatoren denkbar. Im Sinne der „Barorezeptoren-Hypothese“ kann bei niedrigen Blutdruckwerten mit einem Inhibitionseffekt auf das kortikale Arousal argumentiert werden, der über aus dem Herz-Kreislauf-System aufsteigende Bahnen vermittelt wird. Dabei ließ sich bei experimenteller Steigerung der Barorezeptoren-Aktivität eine Zunahme niederfrequenter Anteile des Spontan-EEG nachweisen (Vaitl & Gruppe, 1991; Birbaumer & Schmidt, 2003).

In diesem Kontext sind auch Forschungsarbeiten von Interesse, die zeigten, dass das kortikale Arousal neben dem Herz-Kreislauf-System auch mit anderen peripher-physiologischen Systemen in Beziehung steht (vgl. Critchley & Mathias, 2003). So konnte bereits in den 50-er und 60-er Jahren ein korrelativer Zusammenhang zwischen der hirnelektrischen Leistung im Alpha-Band und der elektrodermalen Aktivität nachgewiesen werden (Stennett, 1956; Davies & Krkovic, 1964; Shaw & McLachlan, 1968). Diese durchaus substanzielle Assoziation ließ sich in neueren Arbeiten bestätigen (z.B. Lim et al., 1996). Das Niveau der Hautleitfähigkeit stellt einen Indikator der (tonischen) Aktivität des sympathischen Nervensystems dar (z.B. Schandry, 1996, 2003), womit sich aus den genannten Befunden



eine positive Relation zwischen kortikaler und sympathischer Aktiviertheit ableiten lässt.

Wie unter 1.3.1. dargelegt, kommt einem verminderten Sympathikotonus aller Wahrscheinlichkeit nach ursächliche Bedeutung für die essentiellen Hypotonie zu. Dies legt die Erwägung nahe, dass ein Teil der gemeinsamen Varianz zwischen systemischem Blutdruck und Alpha-Aktivität auf die Interaktion zwischen kortikaler und sympathischer Aktiviertheit zurückgeht.

An dieser Stelle sei noch einmal an die bereits im Diskussionsteil zu Studie I (Abschnitt 5.2.5.) erwähnten Befunde zur „Exercise-induced activation“ erinnert. Der Hauptbefund dieser Arbeiten betrifft die positive Korrelation zwischen durch physische Aktivität induzierter Zunahme des sympathischen Tonus und Leistungsverbesserungen in einfachen Reaktionsaufgaben (vgl. Peyrin et al., 1987; Chmura et al., 1994; Yagi et al., 1999). Auch hierin spiegelt sich die Verbindung des Sympathikotonus mit der kortikalen Aktiviertheit - bzw. auf psychologischer Ebene mit der Aufmerksamkeitsaktivierung - wider.

Einige Autoren (z.B. Lim et al., 1996; Critchley & Mathias, 2003) postulierten als physiologische Basis dieser Verbindung eine funktionelle Interaktionen zwischen den neuronalen Netzwerken, denen die Regulation der sympathischen und kortikalen Aktiviertheit unterliegt (vgl. auch Abschnitt 6.3.6., Teil C). Dies impliziert eine gemeinsame zentralnervöse (Top-Down-) Regulation von kortikaler und sympathischer Aktivität.

Allerdings ist auch ein umgekehrt gerichteter Kausalzusammenhang plausibel. So konnte die Existenz aufsteigender Nervenbahnen nicht nur aus dem kardiovaskulären System sondern auch aus den meisten anderen sympathisch innervierten Organsystemen bis hin zu höchsten Hirnstrukturen nachgewiesen werden (z.B. Craig, 2002, 2003). Über diese Fasern werden Informationen über periphere Aktiviertheitszustände bis zu kortikalen Arealen projiziert, wo sie - im Sinne einer Bottom-up-Kontrolle - modulierend auf den Arousal-Zustand wirken können.

Vertiefende Überlegungen zu diesen Vermittlungsprozessen finden sich in der Diskussion des Gesamtergebnisses der Studienreihe (Abschnitt 5.2.). Als weiterer Forschungsbeitrag soll hier zunächst der Nachweis einer linearen Interaktion zwischen Blutdruck und kortikaler Aktiviertheit festgehalten werden. Hierin findet der positive Zusammenhang der systemischen Blutdrucksituation mit dem Niveau allgemeiner Wachheit und Reaktionsbereitschaft seine Entsprechung auf somatischer Ebene.

#### 4.6. Zusammenfassung der Studie

In der vorliegenden Studie wurden Abweichungen in hirnelektrischen Prozessen als mögliche Korrelate von bei essentieller Hypotonie gegebenen Aufmerksamkeitsdefiziten untersucht. Hierzu fand bei 40 Personen mit niedrigem Blutdruck (mittlerer systolischer Wert = 97.9 mmHg) sowie einer normotonen Kontrollgruppe (N = 40, mittlerer systolischer Wert = 120.0 mmHg) die Erhebung der Kontingenten Negativen Variation (CNV) sowie des Spontan-EEG statt.

Die EEG-Ableitung geschah an insgesamt neun frontalen, zentralen und posterioren Elektrodenpositionen (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4) mit den verbundenen Mastoiden (A1, A2) als Referenz. Um eine Korrektur von Augenartefakten zu ermöglichen, wurde zudem das Elektro-Okulogramm aufgezeichnet. Die Induktion der CNV fand auf Basis eines Constant-foreperiod-reaction-time-Paradigmas statt. Das Paradigma beinhaltete einen akustischen Warnreiz (S1), der 3.5 s vor einem visuellen imperativen Reiz (S2) dargeboten wurde. Letzterer war durch Tastendruck zu beantworten (60 Wiederholungsdurchgänge). Das Spontan-EEG wurde unter Ruhebedingungen über fünf Minuten aufgezeichnet.

Zur statistischen Absicherung möglicher Gruppenunterschiede wurde eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) eingesetzt. Die abhängigen Variablen bildeten die Amplituden der gesamten CNV (400 - 3500 ms nach S1) sowie ihrer frühen (400 - 1400 ms nach S1) und späten (2500 - 3500 ms nach S1) Komponente. Aus dem Spontan-EEG wurden die Kennwerte der hirnelektrischen Leistung (Power) im Alpha- und Beta-Band herangezogen. Eine zusätzliche abhängige Variable bestand in den im CNV-Paradigma registrierten Reaktionszeiten der Proband/innen.

Das Hauptergebnis der Studie betraf bei essentieller Hypotonie hochsignifikant reduzierte Amplituden der frühen, späten und gesamten CNV, die an der Elektrodenposition Cz zutage traten. Zudem fand sich eine geringere Ausprägung der frühen CNV an der weiter frontal gelegenen Position Fz. Die Resultate wurden durch substantielle lineare Beziehungen der Amplitudenmaße mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck an Cz ergänzt. Daneben zeigten sich höhere Reaktionslatenzen bei den Proband/innen mit essentieller Hypotonie. Die Reaktionsgeschwin-

digkeit war positiv mit der Amplitude der gesamten CNV (Cz) sowie mit der späten Signalkomponente (Cz, C4) korreliert. Im Spontan-EEG waren keine signifikanten Gruppenunterschiede zu verzeichnen. Es fanden sich jedoch bedeutsame negative Korrelation der Alpha-Power mit den beiden Blutdruck-Kennwerten an jeder der verwendeten Elektrodenpositionen.

Die bei Hypotonie verminderte CNV ist als hirnelektrischer Indikator für Minderleistungen in präparatorischen kognitiven Prozessen anzusehen. Gemäß der neuropsychologischen Terminologie spiegeln sie Defizite in der Leistungskomponente der phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung wider. Die negativen Korrelationen zwischen Blutdruck und Alpha-Power können im Sinne einer linear positiven Interaktion zwischen Blutdrucksituation und allgemeiner Wachheit und Reaktionsbereitschaft (tonischer Aufmerksamkeitsaktivierung) interpretiert werden.

Die Ausprägungen von beiderseits CNV und Alpha-Aktivität werden durch ein neuronales Netzwerk der Regulation des kortikalen Arousal moduliert. Zur Erklärung der Interaktion zwischen Blutdruck und kortikalen Aktivierungsprozessen liegt zunächst eine Minderperfusion des zerebralen Gewebes bei niedrigem Blutdruck nahe (vgl. Studie II). Zudem kann eine Bedeutung der bei Hypotonie postulierten Hyperaktivität arterieller Barorezeptoren diskutiert werden. Hierbei ist eine Reduktion des kortikalen Arousal infolge des erhöhten afferenten Einstroms aus dem kardiovaskulären System anzunehmen. Darüber hinaus können die Resultate vor dem Hintergrund der sympathischen Kontrolle des Blutdrucks betrachtet werden. Hiernach geht möglicherweise ein Teil der gemeinsamen Varianz auf die Verbindung zwischen kortikaler und sympathischer Aktivität als Folge interagierender zentralnervöser Regulationsnetzwerke zurück.

Zusammengefasst bestehen die wesentlichen Beiträge dieser Studie im Nachweis einer reduzierten CNV bei essentieller Hypotonie sowie eines negativen linearen Zusammenhangs zwischen Blutdruck und Alpha-Aktivität. Damit ließ sich zeigen, dass sich die bei niedrigem Blutdruck gegebenen Aufmerksamkeitsdefizite auch in abweichenden kortikalen Aktivierungsprozessen widerspiegeln.

## **5. Diskussion des Gesamtergebnisses**

Die vorgestellte Studienreihe befasste sich mit kognitiven Defiziten bei essentieller Hypotonie und deren psychophysiologischem Hintergrund. Neben der Quantifizierung von Aufmerksamkeitsleistungen auf der Verhaltensebene fand hierzu eine Untersuchung des zerebralen Blutflusses, der Blutdruckreaktivität sowie hirnelektrischer Prozesse statt.

Der abschließende Teil dieser Arbeit enthält eine zusammenfassende Bewertung der wichtigsten Resultate der drei Studien. Weiterhin wird der Versuch unternommen, die Ergebnisse vor dem Hintergrund möglicher zentralnervöser vermittelnder Prozesse zu integrieren. Schließlich sollen Implikationen der vorliegenden Befunde für weitere Forschungsarbeiten aufgezeigt werden.

### **5.1. Zusammenfassende Bewertung der Hauptergebnisse**

#### **A. Kognitive Leistungsfähigkeit:**

In der psychometrischen Leistungsprüfung, die in Studie I durchgeführt wurde, fanden sich bei Proband/innen mit essentieller Hypotonie schwächere Leistungen in Aufgaben zur tonischen und phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung, selektiven Aufmerksamkeit, geteilten Aufmerksamkeit, Vigilanz sowie zum Arbeitsgedächtnis. Im Besonderen traten die Minderleistungen im Geschwindigkeitsaspekt der geforderten Verarbeitungsprozesse zutage. Die höheren Reaktionslatenzen im Paradigma zur phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung ließen sich auch mit analog aufgebauten Aufgaben in den Studien II und III replizieren.

Die in den Tests zur Aufmerksamkeitsaktivierung und selektiven Aufmerksamkeit gefundenen Minderleistungen stehen im Einklang mit früheren Studienergebnissen, die hypotonie-assoziierte Beeinträchtigungen in diesen Funktionskomponenten dokumentierten (Richter-Heinrich et al., 1971; Stegagno et al., 1996; Costa et al., 1998; Weisz et al., 2002; Duschek et al., 2003). Defizite in Tests zur geteilten

Aufmerksamkeit und Daueraufmerksamkeit sowie zum Arbeitsgedächtnis wurden dagegen im vorliegenden Projekt erstmals gezeigt.

In Studie II fand sich darüber hinaus ein schlechteres Abschneiden hypotoner Proband/innen in einer Aufgabe zur formallexikalischen Wortflüssigkeit, womit erstmalig verbale Minderleistungen bei niedrigem Blutdruck dokumentiert wurden. Gemeinsam mit früheren Befunden zu Beeinträchtigungen von Gedächtnisfunktionen und Rechenleistungen (Stegagno et al., 1996; Costa et al., 1998) legt der Forschungsstand damit eine hoch generalisierte kognitive Leistungsschwäche bei essentieller Hypotonie nahe.

Der Nachweis der kognitiven Defizite erfolgte in Studie I erstmalig unter Kontrolle subjektiver Befindlichkeit sowie motorischer Leistungsparameter. Dabei konnte gezeigt werden, dass die reduzierten Testleistungen nicht als sekundäre Folge von Befindlichkeitsstörungen oder feinmotorischen Defiziten zu bewerten sind. Die in diesem Kontext vorgefundene Beeinträchtigung des allgemeinen Wohlbefindens ergänzt ältere Befunde zu subjektiven körperlichen und psychischen Symptomen bei Menschen mit chronisch niedrigem Blutdruck (z.B. Wessely et al., 1990; Pilgrim et al., 1992; Cadalbert, 1997).

## **B. Blutdruckreaktivität:**

In den Studien I und II fand während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben eine kontinuierliche Registrierung des Blutdruckverlaufs statt. Sowohl bei den Aufmerksamkeitstests als auch bei verbaler Aktivität und Rechenaufgaben zeigten Personen mit essentieller Hypotonie einen gegenüber den Kontrollgruppen geringeren Blutdruck-Anstieg. Hierdurch wurden ältere Befunde zu einer hypotonie-assoziierten Hyporeaktivität des Blutdrucksystems bei kognitiven Anforderungen (Cadalbert, 1997; Schwab, 1992) untermauert.

Die verminderten Blutdruckreaktionen sind gut mit der Vorstellung von einer allgemeinen sympathischen Hyporeagibilität bzw. einer Tendenz zu reduziertem vagalen Rückzug bei Hypotonie vereinbar, wie sie für verschiedene Aktivierungsbedin-

gungen nachgewiesen wurden. Insgesamt liegt damit umfangreiches Datenmaterial vor, das sowohl eine reduzierte tonische als auch phasische Aktivität des autonomen Nervensystems bei Menschen mit niedrigem Blutdruck belegt (vgl. Richter-Heinrich et al., 1971; Jansen, 1981; Bismarck & Rust, 1982; Fredrikson et al., 1990; Schwab, 1992; Cadalbert, 1997; Schandry, 1999).

### **C. Zerebraler Blutfluss:**

In Studie II wurde erstmals der Nachweis einer verminderten Ruheperfusion des Gehirngewebes - doppler-sonographisch gemessen über Strömungsgeschwindigkeiten in beiden MCA - bei Menschen mit essentieller Hypotonie erbracht. Der Befund stellt die verbreitete Doktrin in Frage, wonach eine autoregulatorische Kompensation von Niedrigdruck-Situationen bis zu einem arteriellen Mitteldruck von 60 mmHg gewährleistet ist (z.B. Chillon & Baumbach, 1997; Paulson, 2002). Nach den vorliegenden Daten ist die autoregulatorische Untergrenze erheblich höher und damit oberhalb des Bereichs anzusetzen, in dem sich Menschen mit konstitutionell bedingter Hypotonie bewegen.

Darüber hinaus fand sich bei Personen mit essentieller Hypotonie ein im Kontrollgruppenvergleich engerer korrelativer Zusammenhang zwischen kognitiv induziertem Blutdruckanstieg und Zunahme von MCA-Strömungsgeschwindigkeiten. Auch dies deutet darauf hin, dass sich der Blutdruck der Betroffenen in einem Niedrigbereich bewegt, in dem keine vollständige autoregulatorische Konstanthaltung des zerebralen Blutflusses mehr möglich ist.

Ein weiteres bedeutsames Resultat von Studie II besteht in mit Hypotonie verbundenen reduzierten zentral-hämodynamischen Reaktionen bei kognitiver Aktivität. Der schwächere Blutflussanstieg, der sich v.a. während der Durchführung einer Aufmerksamkeitsaufgabe (phasische Alertness) fand, weist auf Defizite bei der Anpassung des zerebralen Blutflusses an kognitive Anforderungssituationen hin. Die Bedeutsamkeit der hämodynamischen Anpassungsleistung für eine optimale zerebrale Funktionsfähigkeit unterstreichen die im Aufmerksamkeitsparadigma so-

wie in einer Rechenaufgabe gefundenen Korrelationen zwischen Durchblutungsanstieg und Leistungsfähigkeit.

#### **D. Kortikale Aktivierungsprozesse:**

Die Resultate von Studie III, in der die Kontingente Negative Variation (CNV) im Constant-foreperiod-reaction-time-Paradigma sowie das Spontan-EEG unter Ruhebedingungen erhoben wurden, weisen auf abweichende kortikale Aktivierungsprozesse bei essentieller Hypotonie hin. Im Gegensatz zu früheren Arbeiten (Costa et al., 1998; Weisz et al., 2002) konnten hier bei niedrigem Blutdruck reduzierte Amplituden sowohl der gesamten CNV als auch der frühen und späten Potentialkomponente nachgewiesen werden. Darüber hinaus fand sich im Spontan-EEG eine negative lineare Beziehung zwischen Blutdruck und hirnelektrischer Leistung im Alpha-Band.

Die CNV tritt bei kortikalen Aktivierungsprozessen während der Vorbereitung auf Anforderungssituationen unterschiedlicher Kategorien auf und zeigt somit eine Bereitstellung kortikaler Ressourcen zur Informationsverarbeitung an (Elbert et al., 1991; Schandry, 2003). Die bei Hypotonie verminderte CNV ist damit als hirnelektrisches Korrelat von Minderleistungen in präparatorischen kognitiven Prozessen zu bewerten und belegt hypotonie-assoziierte Defizite bei der phasischen Regulation des Aufmerksamkeitstonus. Das Spontan-EEG liefert ein Maß für das tonische kortikale Arousal. Der Befund zur Alpha-Aktivität weist damit auf einen Zusammenhang zwischen Blutdruck und kortikaler Aktiviertheit hin, worin sich die Blutdruckabhängigkeit des tonischen Aufmerksamkeitsniveaus auf physiologischer Ebene widerspiegelt.



## **5.2. Zentralnervöse Mediatoren in der Interaktion zwischen Blutdruck und Aufmerksamkeitsleistungen**

Wie schon in den Diskussionsteilen zu den Studien II und III angedeutet, lassen die Interaktionen des systemischen Blutdrucks mit Indikatoren zentralnervösen Geschehens an einigen Stellen unterschiedliche Interpretationen zu. Im Folgenden wird der Versuch unternommen, den bislang verfolgten Argumentationslinien vor dem Hintergrund zentralnervöser vermittelnder Prozesse weitere Substanz zu verschaffen und konkurrierende Hypothesen gegeneinander abzuwägen.

### **A. Neuronale Strukturen und Verbindungen bei der Verarbeitung kardiovaskulärer Informationen:**

Zu Beginn soll ein kurzer Überblick über die zerebrale Repräsentation von Zuständen des Herz-Kreislauf-Systems sowie über zentralnervöse Einflüsse auf kardiovaskuläre Prozesse gegeben werden. Weiterhin wird der Frage nach möglichen Schnittstellen der Systeme zur Verarbeitung kardiovaskulärer Informationen mit denen der Aufmerksamkeitssteuerung nachgegangen, die als zentralnervöse Mediatoren in der Relation zwischen Hypotonie und kognitiven Minderleistungen in Frage kommen.

Für die zentralnervöse Kontrolle vegetativer Funktionen konnte ein umfangreiches neuronales Netzwerk spezifiziert werden (Schandry, 2003). In diesem "Central autonomic network" sind zunächst zwei im verlängerten Mark gelegene Areale von Bedeutung: die rostroventrolateralen Kerne der Medulla oblongata (RVLM) sowie der Nukleus traktus solitarii (NTS). Die RVLM bilden die „Eingangsstation“ für Informationen aus dem Vegetativum, die v.a. über die parasymphatischen Fasern des Vagusnervs nach zentral gelangen. Von den RVLM werden die Signale in „viszerotroper“ Anordnung zum NTS weiterprojiziert (Jänig, 1995).

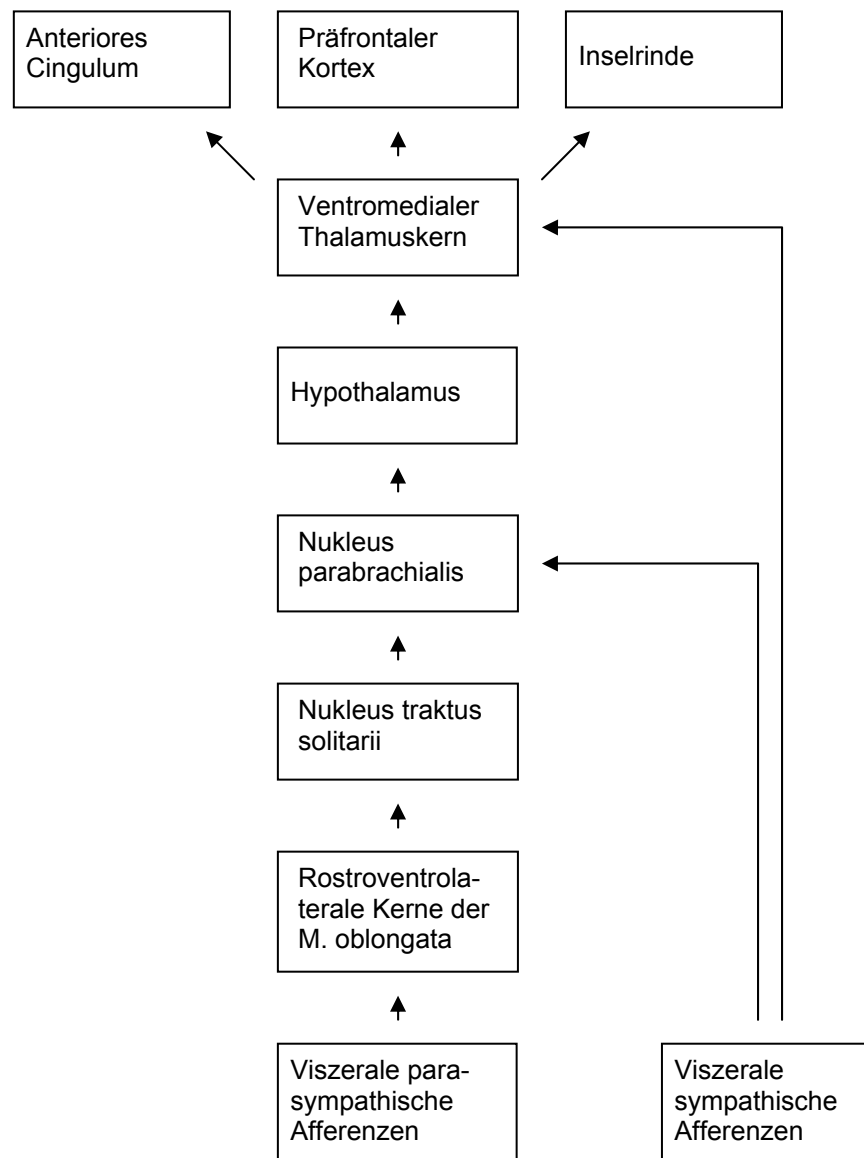
Durch die RVLM findet zudem die efferente Kontrolle der präganglionären Efferenzen des Sympathikus statt. Ihre experimentelle Reizung führt u.a. zur Zunahme

von Blutdruck und Herzfrequenz, während ihre Zerstörung Blutdruckabfall zur Folge hat. Auch der NTS ist an der efferenten Steuerung vegetativer Funktionen beteiligt. Er übt seinen Einfluss über das parasympathische Nervensystem aus (Jänig, 1995; Kandel et al., 1996).

Sowohl RVLM als auch NTS stehen in enger Interaktion mit höheren Hirnstrukturen, in denen Informationen über vegetative Funktionen integriert und komplexe Steuerbefehle generiert werden, welche dann wiederum über die medullären Zentren an das autonome Nervensystem zurückgegeben werden (Loewy, 1990; Jänig, 1995; Schandry, 2003). Zu diesen höheren Strukturen gehören neben dem Hypothalamus die Inselrinde, Teile des limbischen Systems, des Kleinhirns, der Basalganglien und des präfrontalen Kortex. Dabei werden die zentralnervösen Einflüsse auf vegetative Funktionen neben dem autonomen Nervensystem auch - via Hypothalamus und Hypophyse - über das endokrine System vermittelt.

Im gegebenen Kontext verdienen insbesondere die vom Hirnstamm aufsteigenden Bahnen Beachtung, da sie bei der Vermittlung kardiovaskulärer Effekte auf das Aufmerksamkeitssystem die zentrale Rolle einnehmen. Einen schematischen Überblick über diese Pfade gibt Abbildung 38. Der bereits erwähnte afferente Pfad aus dem Vagus führt vom NTS über weitere Hirnstammareale (v.a. Nukleus parabrachialis) und den Hypothalamus zum Nukleus ventromedialis des Thalamus. Neuere Arbeiten (Craig, 2002, 2003) betonen allerdings, dass neben den vagalen parasympathischen Afferenzen auch sympathische Afferenzen aus dem kardiovaskulären System existieren. Diese nehmen offenbar einen etwas anderen Weg durch den Hirnstamm. Ein Teil der Fasern trifft im Nukleus parabrachialis mit der Bahn aus dem Vagus zusammen. Die übrigen konvergieren mit diesem Pfad erst im ventromedialen Thalamuskomplex.

Der ventromediale Thalamus stellt nun den Ausgangspunkt für Afferenzen zum limbischen System, Kleinhirn und Kortex dar (Craig, 2002, 2003; Schandry, 2003). Von herausragender Bedeutung sind hierbei Projektionen zum anterioren Cingulum, zur Inselrinde und in verschiedene Anteile des präfrontalen Kortex.



**Abbildung 38.** Aufsteigende Pfade bei der Verarbeitung viszeraler Informationen.

Die Bedeutung der höheren Hirnstrukturen bei der Verarbeitung kardiovaskulärer Signale illustriert eine PET-Studie von Critchley et al. (2000). Neben regionalen zerebralen Blutflussveränderungen erfassten sie Blutdruck und Herzrate während physischer Belastung (isometrische Muskelkontraktionen) und kognitiver Aktivität (serielle Subtraktionen). Unter beiden Bedingungen fand sich eine positive Korrelation der aufgaben-induzierten Zunahme von Blutdruck und Herzfrequenz mit dem lokalen Blutflussanstieg im rechtsseitigen anterioren Cingulum, der rechten Inselrinde sowie in Regionen des Kleinhirns. Zudem ließ sich eine Bedeutung des

präfrontalen Kortex dokumentieren. So zeigte sich eine positive Korrelation der kardiovaskulären Aktivierung mit lokaler Aktivität im rechten orbitofrontalen Kortex sowie eine negative Korrelation mit bilateraler Aktivität im ventromedialen Frontalkortex. Hier deutete sich eine multiple Beteiligung frontaler Strukturen bei der Verarbeitung kardiovaskulärer Signale an. Die unterschiedlich gerichteten Korrelationen zeigen, dass mit phasischem Blutdruckanstieg sowohl präfrontale Aktivierungs- als auch Inhibitionsprozesse verbunden sind.

Zu Assoziationen zwischen autonomer Aktivität und Aktivierungsprozessen im anterioren Cingulum sowie in der Inselrinde liegt bereits umfangreiches älteres Datenmaterial vor. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Strukturen sowohl an der afferenten Repräsentation autonomer, u.a. kardiovaskulärer, Aktivität als auch an deren efferenter Kontrolle wesentlich beteiligt sind (vgl. Cechetto & Saper, 1990; Critchley et al., 2001a; Critchley & Mathias, 2003). Auch das Cerebellum wurde schon in früheren Arbeiten als Komponente des Central autonomic network identifiziert (z.B. Spyer, 1999; Nisimaru et al., 1998).

Die von Critchley et al. (2000) berichtete Beteiligung des präfrontalen Kortex an der Verarbeitung vegetativer Signale wurde schon in älteren tierexperimentellen Arbeiten dokumentiert (z.B. Buchanan et al., 1985). In fMRI-Humanexperimenten induzierten King et al. (1999) und Henderson et al. (2002) Modulationen im kardiovaskulären System durch körperliche Aktivität sowie mit Hilfe des Valsalva-Manövers. Wie bei Critchley et al. (2000) waren hiermit Aktivitätsveränderungen in multiplen medial und lateral gelegenen Anteilen des Präfrontalkortex verbunden.

Auch im Netzwerk zur Kontrolle der Aufmerksamkeitsaktivierung kommt sowohl dem präfrontalen Kortex als auch dem anterioren Cingulum herausragende Bedeutung zu. Wie bereits erläutert, erfolgt hier eine Top-down-Kontrolle der vom retikulären System aufsteigenden Aktivierung über den retikulären Thalamuskern (Stuss & Benson, 1986; Sturm et al., 1999; Sturm, 2002). Die Kontrolle des retikulären Thalamus geschieht neben dem inferioren Parietalkortex durch das anteriore Cingulum sowie durch Einheiten des präfrontalen Kortex. Der präfrontale Kortex und das anteriore Cingulum können somit als Schnittstellen zwischen dem Regulati-

onssystem des Aufmerksamkeitstonus und dem neuronalen Netz der zentralen Repräsentation und Steuerung vegetativer Funktionen betrachtet werden.

Die Bedeutung des anterioren Cingulums im Aufmerksamkeitssystem beschränkt sich nicht auf die Intensitätskomponente der Aufmerksamkeit, sondern betrifft ebenso komplexere kognitive Prozesse bei der Informationsselektion und Aufmerksamkeitsteilung. Mittels bildgebender Verfahren konnte eine Aktivierung der Region z.B. im Go-Nogo-Paradigma (Casey et al., 1997) sowie bei Dual-Task-Aufgaben (Corbetta et al., 1991) demonstriert werden. Wie in Studie I und früheren Arbeiten (Costa et al., 1998; Weisz et al., 2002; Duschek et al., 2003) gezeigt wurde, betreffen hypotonie-assoziierte Minderleistungen auch die Komponenten der selektiven und geteilten Aufmerksamkeit. Das anteriore Cingulum ist also in multiple kognitive Leistungskomponenten involviert, für die Defizite bei niedrigem Blutdruck nachgewiesen wurden. Ähnliches trifft mit Sicherheit für den präfrontalen Kortex zu. Auch seine essentielle Bedeutung für jede der Aufmerksamkeitskomponenten steht außer Frage (Sturm, 2002).

Im Hinblick auf das anteriore Cingulum ist auch eine PET-Studie von Critchley et al. (2001b) erwähnenswert. Sie wiesen mittels biofeedback-gestützter Modifikation des sympathischen Arousal eine spezifische Rolle der Struktur bei der intentionalen Modulation autonomer Aktivierung nach. Dies spricht für eine direkte Involvement des anterioren Cingulums in die Interaktion zwischen kognitiven und vegetativen Prozessen.

## **B. Kausale Interpretationen:**

Die referierten funktionell-neuroanatomischen Erkenntnisse unterstützen die Vorstellung von einer kausalen Bedeutung der Hypotonie für die verminderten kortikalen Aktivierungsprozesse und kognitiven Minderleistungen. So können die afferenten neuronalen Pfade, in denen Informationen über Zustände des Herz-Kreislaufsystems vermittelt werden, bis hin zu neuronalen Zentren verfolgt werden, die in die Regulation des kortikalen Arousal sowie der Aufmerksamkeitsfunktionen invol-

viert sind. Insbesondere das anteriore Cingulum und präfrontale Strukturen erhalten afferente Projektionen aus dem kardiovaskulären System und nehmen zugleich eine essentielle Rolle bei der Aufmerksamkeitssteuerung ein.

Mit dieser Vorstellung ist auch die unter 4.5.2. beschriebene „Barorezeptoren-Hypothese“ kompatibel. Weisz et al. (2002) postulierten einen über den präfrontalen Kortex vermittelten Inhibitionseffekt der bei Hypotonie möglicherweise gegebenen Barorezeptor-Hyperaktivität auf das kortikale Arousal. Das Vorliegen kardiovaskulärer Afferenzen zum präfrontalen Kortex lässt dies plausibel erscheinen. Daneben liegt aussagekräftiges Datenmaterial zur Inhibition der kortikalen Aktiviertheit durch Zunahme der Barorezeptoren-Aktivität vor (vgl. Abschnitt 4.5.2.). Auch der fMRI-Befund von Critchley et al. (2000) zu präfrontalen Aktivierungs- und Inhibitionsprozessen bei experimentell induzierter Blutdruckzunahme ist mit dem Modell vereinbar.

Allerdings weist die Barorezeptoren-Hypothese auch Schwächen auf. Dies betrifft zum einen die angenommene erhöhte Entladungsrate der Rezeptoren bei essentieller Hypotonie. Wie erwähnt, ist die Datenbasis hierzu noch relativ schmal, wobei insbesondere keine Resultate aus Humanexperimenten vorliegen (vgl. Kapitel 1.4.). Der zweite Schwachpunkt besteht darin, dass die Kenntnisse zu Effekten der Rezeptor-Aktivität auf das kortikale Arousal ausschließlich auf experimentell induzierten phasischen Aktivitätsveränderungen beruhen (vgl. z.B. Elbert et al., 1992; Lacey, 1992; Rau et al., 1993). Sicherlich ist eine kurzfristige Zunahme der Entladungsrate, wie sie auch bei phasischem Blutdruckanstieg gegeben ist, nicht mit der Situation bei chronischer Hypotonie vergleichbar. Empirische Befunde zu den Effekten längerfristiger erhöhter Rezeptoraktivität auf die kortikale Aktiviertheit stehen allerdings noch aus.

Auch unabhängig von der Gültigkeit der spezifischen Annahmen der Barorezeptoren-Hypothese belegt aber bereits das Vorliegen afferenter Projektionen aus dem kardiovaskulären System in aufmerksamkeitsrelevante Hirnareale die Möglichkeit der postulierten Kausalrichtung. Ergänzend sei hier noch einmal darauf hingewiesen, dass aufgrund der Vergesellschaftung der Hypotonie mit einem verminderten sympathischen Tonus bei den Betroffenen auch abweichende Aktiviertheitszustän-

de in anderen vegetativen Systemen anzunehmen sind. Auch Informationen hierüber werden über das zentrale autonome Netzwerk bis hin zum anterioren Cingulum und Präfrontalkortex projiziert (Craig, 2002; 2003). Neben der Blutdrucksituation können damit auch Zustände anderer autonom gesteuerter Organsysteme modulierend auf das kortikale Arousal und Leistungen des Aufmerksamkeitssystems wirken. Dies steht nicht im Widerspruch zu der getroffenen Kausalannahme. Die Sichtweise ist lediglich auf einen gemeinsamen, möglicherweise additiven, Effekt der Hypotonie mit Projektionen aus anderen vegetativen Systemen auszuweiten.

Dennoch darf auch die in den Diskussionsteilen zu den Studien II und III angeschnittene alternative Kausalinterpretation nicht außer Acht gelassen werden. Hiernach wäre die Relation zwischen Blutdruck und Aufmerksamkeitsdefiziten das Produkt einer funktionellen Interaktion von zentralnervösen Kontrolleinheiten, denen die Regulation kardiovaskulärer Prozesse und des Aufmerksamkeitssystems unterliegt (vgl. Critchley & Mathias, 2003). In diesem Zusammenhang wurde ein „retiko-thalamo-hypothalamo-kortikales Kontrollsystem“ postuliert, das sowohl an der Steuerung vegetativer als auch kortikaler Aktivierungsprozesse beteiligt sein soll (Lim et al., 1996).

Critchley et al. (2000) räumen ein, dass die in ihrer oben besprochenen fMRI-Studie gefundenen lokalen neuronalen Aktivierungsprozesse keine Aussage darüber erlauben, ob die betroffenen Zentren in die afferente Repräsentation oder in die exekutive Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz involviert sind. Zwar belegt der heutige neuroanatomische Kenntnisstand die Existenz afferenter Bahnen aus dem Kreislaufsystem zum präfrontalen Kortex sowie zum anterioren Cingulum. Allerdings deuten v.a. tierexperimentelle Stimulationsstudien darauf hin, dass von beiden Hirngebieten aus auch efferente Einflüsse auf kardiovaskuläre Zustände gegeben sind (vgl. Buchanan et al., 1985; Szilagy et al., 1987; Cechetto & Saper, 1990; Neafsey, 1990; Busse, 1995).

Einige gewichtige Argumente sprechen jedoch gegen die Interpretation der Assoziation zwischen niedrigem Blutdruck und Aufmerksamkeitsdefiziten als vorwiegende Folge interagierender zentraler Steuerungsprozesse. Zunächst ist sicherlich davon auszugehen, dass der Zustand der essentiellen Hypotonie nicht allein durch

zentralnervöse Regulation hervorgerufen wird. Stattdessen liegen vielfältige peripher-physiologische Faktoren nahe, die Einfluss auf die Blutdrucksituation nehmen können. Hier sei z.B. auf die Bedeutung des niedrigen Körpergewichts für die Hypotonie hingewiesen, wie sie die Daten des vorliegenden Projekts (Studie I) demonstrierten. Über das zentrale autonome Netzwerk werden Informationen über niedrige arterielle Druckverhältnisse - auch bei deren peripherer Genese - bis zu höchsten Hirnregionen projiziert und können so in die exekutive Aufmerksamkeitssteuerung integriert werden. Die extrazerebralen Ursachen der Hypotonie lassen sich damit wesentlich besser in das Modell eines zentralnervös vermittelten Kausaleffekts des Systemblutdrucks auf die Hirnleistung integrieren.

An dieser Stelle sollten auch die bei essentieller Hypotonie defizitäre Anpassung des zerebralen Blutflusses an kognitive Anforderungssituationen in die Diskussion eingebracht werden. Bei der Interpretation dieses Befunds wurde zunächst der geringe arterielle Gefäßdruck als direkte Ursache der verminderten hämodynamischen Reaktionsintensitäten postuliert (s. Abschnitt 3.6.3., Teil B). Die Leistungsdefizite wurden wiederum als Produkt der reduzierten Blutflusszunahme verstanden.

Allerdings wurde bereits darauf hingewiesen, dass die Befunde - zumindest prinzipiell - auch mit der Annahme einer gemeinsamen zentralen Steuerung von vegetativen und Aufmerksamkeitsprozessen kompatibel sind (s. Abschnitt 3.6.3., Teil C). Hiernach würden die verminderten Blutfluss-Reaktionen bei Hypotonie eine Folge geringerer neuronaler Aktivität in den aufmerksamkeitsrelevanten Strukturen darstellen. Die verminderte neuronale Aktivität wäre ihrerseits ein Produkt der gemeinsamen Top-Down-Regulation von Aufmerksamkeits- und kardiovaskulären Funktionen durch ein übergeordnetes Kontrollsystem.

Trotz dieser theoretisch gegebenen Möglichkeit unterstützen die meisten Fakten jedoch das Kausalmodell, in dem der Hypotonie eine ursächliche und der Gehirndurchblutung eine mediierende Rolle zukommt. Dies betrifft zunächst die angenommene Verursachung der schwächeren hämodynamischen Reaktionen durch den verminderten arteriellen Gefäßdruck. Hier ist nicht zuletzt die in den Studien I und II gezeigte verminderte aufgaben-induzierte Blutdruckreaktivität bei Hypotonie



zu bedenken. Die Zunahme des zerebralen Blutflusses bei kognitiver Aktivität wird im Regelfall durch den vorübergehenden Blutdruckanstieg unterstützt. Diese Unterstützung fällt bei Hypotonie aufgrund des geringen Blutdruckanstiegs nur vergleichsweise schwach aus. Die Anpassung des zerebralen Blutflusses an das neuronale Geschehen ist also nicht nur durch den niedrigen Ruheblutdruck sondern auch durch die verminderte Blutdruckreaktivität erschwert.

Ein weiteres Argument besteht in den schon unter 3.6.3. (Teil B) diskutierten metabolischen Faktoren. Sie sind als Bindeglied zwischen den reduzierten hämodynamischen Reaktionen und kognitiven Minderleistungen anzusehen und vervollständigen so das postulierte Kausalmodell. Hier sei noch einmal darauf hingewiesen, dass bei neuronaler Aktivität nicht nur der Sauerstoff- sondern insbesondere auch der Glukosebedarf erhöht ist. Weiterhin ist zum Abtransport von Stoffwechselprodukten, u.a. von Laktat, eine Zunahme des Blutflusses notwendig, die bei Hypotonie nur in vergleichsweise geringem Maß gegeben ist.

Zusammenfassend spricht der Kenntnisstand für eine wesentliche ursächliche Bedeutung der Hypotonie für die kognitiven Minderleistungen. Bei der physiologischen Vermittlung dieses Kausaleffekts kommt der defizitären Anpassung des zerebralen Blutflusses an die kognitiven Anforderungen und die hieraus resultierenden metabolischen Defizite entscheidende Bedeutung zu. Zudem kann der Zustand der Hypotonie über afferente Projektionen Einfluss auf das Netzwerk der Aufmerksamkeitskontrolle nehmen.

### 5.3. Perspektiven für die künftige Forschung

Abschließend sollen einige Implikationen der vorgestellten Ergebnisse für mögliche künftige Forschungsbemühungen umrissen werden. Als Ausgangspunkt hierzu bieten sich zunächst die im vorangegangenen Kapitel postulierten vermittelnden Prozesse in der Relation zwischen arteriellem Blutdruck und kognitiver Leistungsfähigkeit an. Künftige Arbeiten könnten explizit auf neuronale Kontrolleinheiten abzielen, die sowohl für Aufmerksamkeitsleistungen als auch für die Regulation des kardiovaskulären Systems relevant sind. Wie aus der obigen Analyse hervorging, sind hier v.a. das anteriore Cingulum und präfrontale Strukturen von Interesse. Da diese Areale weitgehend im Versorgungsbereich der Arteria cerebri anterior (ACA) liegen (Trepel, 1999), sind aus der doppler-sonographischen Aufzeichnung von MCA-Strömungsgeschwindigkeiten kaum Informationen über ihre Aktivität ableitbar. Als nächster Schritt bietet sich demnach die Untersuchung von hypotonie-assoziierten Abweichungen in ACA-Strömungsparametern im Kontext von Aufmerksamkeitsprozessen an.

Mit Sicherheit ist die Doppler-Sonographie mit ihrer hohen Zeitauflösung zur Analyse der rasch ablaufenden Aktivierungsprozesse bei Aufmerksamkeitsleistungen hervorragend geeignet. Dennoch legt ihr geringes räumliches Auflösungsvermögen den zusätzlichen Einsatz funktioneller Bildgebung - z.B. der fMRI-Technik - nahe. Hiermit wäre eine weitaus präzisere Spezifizierung der neuronalen Zentren möglich, die für die Assoziation zwischen Hypotonie und kognitiven Defiziten von Bedeutung sind.

Die bei Hypotonie vorgefundene zerebrale Minderperfusion und die defizitäre Anpassung des Blutflusses an kognitive Anforderungen weisen auf eine suboptimale metabolische Versorgung des neuronalen Gewebes hin. Spezifischere Informationen hierüber wären von einer direkten Quantifizierung des zentralen Sauerstoff- und Glukose-Metabolismus zu erwarten, die beispielsweise mittels der PET-Technik erfolgen könnte.

Einen weiteren Anknüpfungspunkt bilden die Hinweise auf autoregulatorische Defizite bei essentieller Hypotonie, die sich aus der reduzierten Ruheperfusion sowie

der erhöhten Korrelation zwischen kognitiv induzierten Veränderungen von Blutdruck und zerebralem Blutfluss ergaben. Um dies zu verifizieren, wäre der Einsatz klassischer Verfahren zur autoregulatorischen Prüfung, z.B. Kipptisch-Provokation oder Lower Body Negative Pressure, angezeigt.

Eine große Herausforderung an künftige Forschungsarbeiten besteht sicherlich darin, die kausale Bedeutung des niedrigen Blutdrucks für kognitive Minderleistungen und abweichende kortikale Aktivierungsprozesse zu untermauern. Das in den bisherigen Arbeiten zur Hypotonie eingesetzte quasiexperimentelle Design stellt hierzu eine suboptimale Lösung dar. Die erste Wahl wären Versuchspläne, die eine experimentelle Manipulation des Blutdrucks vorsehen. Hier liegen pharmakopsychologische Methoden nahe. Beispielsweise ist an eine kontrollierte Blutdrucksteigerung bei Personen mit essentieller Hypotonie zu denken, deren Effekte auf die Leistungsfähigkeit, aber auch auf neuronale Aktivierungsprozesse und den zerebralen Blutfluss zu studieren wären.

## 6. Zusammenfassung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit kognitiven Defiziten bei chronisch niedrigem Blutdruck (essentieller Hypotonie) und deren psychophysiologischem Hintergrund. In einem Einführungsteil sind medizinische Grundlagen sowie der aktuelle Forschungsstand zu subjektiven Beschwerden, kognitiven Minderleistungen und psychophysiologischen Aspekten der essentiellen Hypotonie dargestellt. Einige gut kontrollierte Studien demonstrierten bei den Betroffenen eine erhöhte Belastung mit subjektiven körperlichen und psychischen Beschwerden. Als besonders prägnant traten Einzelsymptome wie Müdigkeit, depressive Gemütsstimmung, Schwindel, Unruhe und Reizbarkeit zutage. Einige Arbeiten zur kognitiven Leistungsfähigkeit lieferten v.a. Indizien für mit essentieller Hypotonie verbundene Defizite im Bereich der Aufmerksamkeitsfunktionen. Präzise Aussagen über Art und Ausmaß der Beeinträchtigungen sind bislang jedoch noch nicht möglich. Dabei ist auch die Frage unbeantwortet, inwieweit mögliche Minderleistungen ein direktes Produkt des niedrigen Blutdrucks oder eine sekundäre Folge der hiermit verbundenen Befindensstörungen darstellen.

Als ätiologische Faktoren des chronisch niedrigen Blutdrucks werden u.a. ein verminderter Sympathikotonus, eine Hyperaktivität arterieller Barorezeptoren sowie niedriges Körpergewicht und zu geringe Flüssigkeitsaufnahme diskutiert. Über die Pathogenese der vermuteten kognitiven Leistungsdefizite ist bislang wenig bekannt. Intuitiv liegt hier eine reduzierte Durchblutung und damit verbundene metabolische Unterversorgung des Gehirns nahe. Dem widerspricht jedoch die vorherrschende medizinische Lehrmeinung, wonach der niedrige Systemblutdruck durch autoregulatorische Mechanismen kompensiert und damit eine zerebrale Minderdurchblutung und funktionelle Einbußen verhindert werden.

Das zentrale Anliegen dieser Arbeit bestand darin zu klären, wie es bei Hypotonie dennoch zu den berichteten Leistungsschwächen kommen kann. Aufgrund der unsicheren Datenlage galt es zunächst, die kognitiven Defizite weiter empirisch zu verifizieren. Für den Fall eines positiven Ergebnisses schien es angezeigt, die Lehrmeinung zur Autoregulation zu hinterfragen und Abweichungen in der zerebralen Blutflussregulation zu überprüfen. Daneben sollten möglicherweise verminderte

kortikale Aktivierungsprozesse als psychophysiologische Korrelate der kognitiven Minderleistungen studiert werden.

Die Arbeit umfasste drei quasiexperimentelle Studien. Hierbei wurden jeweils 40 Personen mit essentieller Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 100 mmHg bei Frauen bzw. unter 110 mmHg bei Männern) mit ebenso großen, parallelisierten normotonen Kontrollgruppen (systolischer Blutdruck über 115 mmHg) verglichen.

Studie I hatte die Objektivierung und Quantifizierung von hypotonie-assoziierten Aufmerksamkeitsdefiziten zum Ziel. Um der funktionellen Heterogenität der Aufmerksamkeit gerecht zu werden, wurden Testaufgaben zur tonischen und phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung, selektiven Aufmerksamkeit, geteilten Aufmerksamkeit, Daueraufmerksamkeit sowie zum Arbeitsgedächtnis eingesetzt. Sie waren der computergestützten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Zimmermann & Fimm, 2002) entnommen. Um den Effekt feinmotorischer Parameter und emotionaler Befindlichkeit auf die Testleistungen zu kontrollieren, wurden zusätzlich die Motorische Leistungsserie (MLS, Schoppe, 1974) sowie die Befindlichkeits-Skala (Bf-S, v. Zerssen, 1976b) vorgegeben. Weiterhin fand eine kontinuierliche Registrierung des Blutdruckverlaufs während der Testdurchführung mit Hilfe der Finapres-Technik (Penaz et al., 1976) statt.

Bei den Proband/innen mit niedrigem Blutdruck traten in allen Aufmerksamkeitsaufgaben längere Verarbeitungszeiten zutage. Weiterhin zeigte sich eine geringere Anzahl richtiger Reaktionen im Test zum Arbeitsgedächtnis sowie tendenziell bei der Daueraufmerksamkeit. Durch die Bf-S ließ sich ein erheblich schlechteres Allgemeinbefinden in der Hypotonie-Gruppe dokumentieren. Demgegenüber lieferte die motorische Prüfung nur geringe und weitgehend unsystematische Gruppenunterschiede. Die Aufnahme der MLS und Bf-S als Kontrollvariablen in die statistische Analyse legte nahe, dass die verminderten Leistungen in den Aufmerksamkeits-tests kein Produkt feinmotorischer Defizite oder Beeinträchtigungen der Befindlichkeit darstellten. Die Resultate weisen damit auf ein globales Aufmerksamkeitsdefizit bei niedrigem Blutdruck hin, das insbesondere im Geschwindigkeitsaspekt der geforderten Verarbeitungsprozesse zutage trat. Als Nebenergebnis zeigte sich bei den hypotonen Versuchspersonen ein verminderter Blutdruckanstieg wäh-

rend der Durchführung der kognitiven Aufgaben, was im Einklang mit einer bereits in früheren Studien gefundenen sympathischen Hyporeaktivität steht.

In Studie II fand erstmals eine Untersuchung des zerebralen Blutflusses bei essentieller Hypotonie statt. Mit Hilfe der transkraniellen Doppler-Sonographie wurden Blutflussgeschwindigkeiten in der linken und rechten A. cerebri media (MCA) unter Ruhebedingungen sowie bei kognitiver Aktivität erhoben. Hierzu kamen eine Aufgabe zur phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung (durch akustische Warnsignale „getriggerte“ Einfachreaktionen), zur Wortflüssigkeit sowie eine serielle Subtraktionsaufgabe zum Einsatz. Während der Aufgabendurchführung erfolgte wieder eine kontinuierliche Registrierung des Blutdrucks.

Bei den Proband/innen mit essentieller Hypotonie fanden sich unter Ruhebedingungen geringere Strömungsgeschwindigkeiten in beiden MCA, die eine Minderperfusion in den entsprechenden Versorgungsgebieten anzeigten. In der Aufmerksamkeitsaufgabe trat zudem ein reduzierter Anstieg der Flussgeschwindigkeit während der Antizipation der zu beantwortenden Reize zutage. Die Stärke dieser hämodynamischen Reaktion erwies sich als positiv mit der Reaktionsgeschwindigkeit korreliert. Auch bei der Rechenaufgabe fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen Durchblutungszunahme und Leistungsfähigkeit. Analog zu Studie I zeigte sich bei den Proband/innen mit Hypotonie eine geringere kognitiv induzierte Blutdruckreaktivität. Lediglich in der Hypotonie-Gruppe fand sich zudem eine positive Korrelation zwischen Blutdruckreaktivität und zeitgleich gemessener Zunahme der MCA-Strömungsgeschwindigkeit. Als Nebenergebnis konnten mit Hypotonie verbundene Leistungsminderungen in der Aufmerksamkeits- sowie der verbalen Aufgabe dokumentiert werden.

Die verminderte Ruheperfusion ebenso wie der ausschließlich bei Hypotonie gefundene Zusammenhang zwischen Größen der zentralen und peripheren Hämodynamik weisen auf unvollständige autoregulatorische Kompensationsprozesse hin. Die Gehirndurchblutung wird bei den Betroffenen offenbar nicht unabhängig vom Systemblutdruck konstant gehalten. Die reduzierten hämodynamischen Reaktionen zeigen zudem eine defizitäre Anpassung des zerebralen Blutflusses an das neuronale Geschehen bei kognitiver Aktivität an. Dabei unterstreichen die Zusam-

menhänge zwischen den kognitiv induzierten Durchblutungsveränderungen und Leistungsparametern die Notwendigkeit dieser Anpassungsprozesse für eine optimale Hirnleistung.

In Studie III kam zur Untersuchung kortikaler Aktivierungsprozesse das EEG zum Einsatz. Dabei wurden mögliche Abweichungen in der CNV sowie im Spontan-EEG unter Ruhebedingungen überprüft. Die Ableitung des EEG erfolgte an neun frontalen, zentralen und posterioren Elektrodenpositionen (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4) mit den verbundenen Mastoiden als Referenz. Um eine Artefaktkorrektur zu ermöglichen, wurde zudem das Elektro-Okulogramm aufgezeichnet. Die Induktion der CNV geschah auf Basis eines klassischen Constant-foreperiod-reaction-time-Paradigmas. Das Spontan-EEG wurde unter Ruhebedingungen registriert, wobei die Power-Kennwerte des Alpha- und Beta-Bands in die Auswertung eingingen.

Bei essentieller Hypotonie zeigten sich erheblich niedrigere Amplituden der gesamten CNV sowie ihrer frühen und späten Komponente an der zentralen Elektrodenposition Cz. Die frühe CNV erwies sich zudem an der weiter frontal gelegenen Position Fz als schwächer. Weiterhin fanden sich im Reaktionsparadigma höhere Latenzen bei den Proband/innen mit niedrigem Blutdruck. Die Reaktionsgeschwindigkeit war positiv mit der CNV-Amplitude korreliert. Im Spontan-EEG traten keine signifikanten Gruppenunterschiede zutage. Allerdings ergaben sich an jeder der Elektrodenpositionen bedeutsame negative Korrelationen der Alpha-Power mit den Blutdruckwerten.

Die hirnelektrischen Abweichungen können als psychophysiologische Korrelate hypotonie-assoziiertes Aufmerksamkeitsdefizits angesehen werden. Dabei weist die schwächere CNV als Indikator präparatorischer kortikaler Aktivierungsprozesse auf Defizite bei der phasischen Regulation des Aufmerksamkeitstonus (phasische Alertness) hin. Der Befund zur Alpha-Power dokumentiert einen positiven linearen Zusammenhang des Blutdrucks mit der tonischen kortikalen Aktivierung bzw., auf der Verhaltensebene, mit dem vorherrschenden Niveau allgemeiner Wachheit und Reaktionsbereitschaft (tonische Alertness).

Im Abschlussteil der Arbeit werden die Resultate der drei Studien vor dem Hintergrund möglicher psychophysiologischer Mediatoren in der Verbindung zwischen Hypotonie und kognitiven Minderleistungen diskutiert. Die Befunde von Studie II belegen erstmals die pathogenetische Bedeutung von hypotonie-assoziierten Abweichungen in der zerebralen Durchblutungsregulation. Dabei liegt eine metabolische Unterversorgung des neuronalen Gewebes nahe, die aus der reduzierten Anpassung des zerebralen Blutflusses an kognitive Anforderungen resultiert. Als zusätzlicher Mediator kommen Afferenzen aus dem Herz-Kreislauf-System in Frage, durch die Informationen über die Blutdrucksituation bis zu höheren Hirnstrukturen projiziert werden. Über diese Verbindungen kann die bei Hypotonie vermutete Hyperaktivität arterieller Barorezeptoren zu einer Hemmung von Aktivierungsprozessen in aufmerksamkeitsrelevanten kortikalen Strukturen führen.

Zusammenfassend förderte die Studienreihe ein hoch generalisiertes Aufmerksamkeitsdefizit bei essentieller Hypotonie zutage. Weiterhin erfolgte der erstmalige Nachweis einer verminderten Ruhedurchblutung des Gehirns und defizitärer Anpassungsprozesse des zerebralen Blutflusses an kognitive Anforderungen. Mit den Abweichungen im EEG lieferte die Arbeit darüber hinaus Korrelate der kognitiven Defizite auf der Ebene kortikaler Aktivierungsprozesse.



## Verzeichnis der Abkürzungen

BD	Blutdruck
SBD	Systolischer Blutdruck
DBD	Diastolischer Blutdruck
MBD	Arterieller Mitteldruck
$D_{SBD}$	Kennwert der absoluten Veränderung des SBD
$D_{DBD}$	Kennwert der absoluten Veränderung des DBD
$\%D_{SBD}$	Kennwert der prozentualen Veränderung des SBD
$\%D_{DBD}$	Kennwert der prozentualen Veränderung des DBD
BMI	Body Mass Index
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
Bf-S	Befindlichkeits-Skala
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of Variance)
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse (Multivariate Analysis of Variance)
ACA	Arteria cerebri anterior (Anterior Cerebral Artery)
MCA	Arteria cerebri media (Medial Cerebral Artery)
PCA	Arteria cerebri posterior (Posterior Cerebral Artery)
fTCD	Funktionelle transkranielle Doppler-Sonographie (functional Transcranial Doppler sonography)
fMRI	Funktionelle Magnetresonanz-Tomographie (functional Magnetic Resonance Imaging)
PET	Positronen Emissions-Tomographie
SPECT	Single Proton Emission Computed Tomography
AI	Aktivierungsindex der fTCD
LI	Lateralisierungsindex der fTCD
LBNP	Lower Body Negative Pressure
CNV	Kontingente Negative Variation (Contingent Negative Variation)
FFT	Fast-Fourier-Transformation
RVLM	Rostroventrolaterale Kerne der Medulla oblongata
NTS	Nukleus Traktus Solitarii

## Verzeichnis der Abbildungen

<b>Studie I.</b>		S.
Abbildung 1.	Lage des anterioren Gyrus cinguli .....	50
Abbildung 2.	Lage des dorsolateralen Frontalkortex und des inferioren Parietal- kortex .....	50
Abbildung 3.	Lage des Locus coeruleus in der Formatio retikularis .....	52
Abbildung 4.	Lage des präfrontalen Kortex .....	53
Abbildung 5.	Mittelwerte der Verarbeitungszeiten in den TAP-Aufgaben .....	76
Abbildung 6.	Blutdruckveränderungen im Verlauf der Testsitzung .....	82
Abbildung 7.	Mittlerer Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks während der Durchführung der Aufmerksamkeitstests .....	84
Abbildung 8.	Mittlerer relativer Anstieg des systolischen und diastolischen Blut- drucks während der Durchführung der Aufmerksamkeitstests .....	84
<b>Studie II.</b>		
Abbildung 9.	Schematische Darstellung des arteriellen Gefäßsystems im Gehirn .....	97
Abbildung 10.	Lage der großen Hirnarterien .....	98
Abbildung 11.	Versorgungsgebiete der drei großen Hirnarterien .....	99
Abbildung 12.	Funktionsprinzip der zerebralen Autoregulation .....	101
Abbildung 13.	Lage der Knochenfenster zur transtemporalen Beschallung der gro- ßen Hirnarterien .....	111
Abbildung 14.	Beschallung der MCA .....	113
Abbildung 15.	Screenshot der Software des in Studie II eingesetzten Gerätes .....	114
Abbildung 16.	Lokalisation der „Broca-Region“ .....	126
Abbildung 17.	Lokalisation des Gyrus angularis .....	129
Abbildung 18.	Hüllkurve und Stufenfunktion .....	132
Abbildung 19.	Aufmerksamkeitsaktivierung: mittlere Reaktionszeiten .....	138
Abbildung 20.	Mittlere Strömungsgeschwindigkeiten in beiden MCA unter Ruhebe- dingungen .....	140
Abbildung 21.	Streudiagramm zur Relation zwischen SBD und Strömungsgeschwin- digkeit in der linken MCA .....	141

Abbildung 22.	Streudiagramm zur Relation zwischen SBD und Strömungsgeschwindigkeit in der rechten MCA .....	141
Abbildung 23.	Streudiagramm zur Relation zwischen DBD und Strömungsgeschwindigkeit in der linken MCA .....	141
Abbildung 24.	Streudiagramm zur Relation zwischen DBD und Strömungsgeschwindigkeit in der rechten MCA .....	141
Abbildung 25.	Hypotonie-Gruppe: Relative Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit während der Aufgabe zur Aufmerksamkeitsaktivierung .....	142
Abbildung 26.	Kontrollgruppe: Relative Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit während der Aufgabe zur Aufmerksamkeitsaktivierung .....	142
Abbildung 27.	Hypotonie-Gruppe: Relative Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit während der Wortflüssigkeits-Aufgabe .....	146
Abbildung 28.	Kontrollgruppe: Relative Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit während der Wortflüssigkeits-Aufgabe .....	146
Abbildung 29.	Hypotonie-Gruppe: Relative Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit während der Aufgabe zur seriellen Subtraktion .....	149
Abbildung 30.	Kontrollgruppe: Relative Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit während der Aufgabe zur seriellen Subtraktion .....	149
Abbildung 31.	Mittlerer prozentualer Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks während der Wortfindungsaufgabe .....	154
Abbildung 32.	Mittlerer prozentualer Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks während der Aufgabe zur seriellen Subtraktion .....	155
 <b>Studie III.</b>		
Abbildung 33.	Auslösung der CNV im S1-S2-Paradigma .....	177
Abbildung 34.	Positionen der enzephalen Elektroden .....	196
Abbildung 35.	Mittlere Reaktionszeiten .....	200
Abbildung 36.	Grand Average der CNV an den einzelnen Elektrodenpositionen für beide Versuchsgruppen .....	201
Abbildung 37.	Grand Average der CNV an der Position Cz für beide Versuchsgruppen .....	202
 <b>Diskussion des Gesamtergebnisses</b>		
Abbildung 38.	Aufsteigende Pfade bei der Verarbeitung viszeraler Informationen .....	227

## Literaturverzeichnis

Aaslid, R. (1987). Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. Stroke, 18, 771-775.

Aaslid, R., Markwalder, T.M. & Nornes, H. (1982). Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. Journal of Neurosurgery, 57, 769-774.

Abels, D. (1954). K-V-T. Konzentrations-Verlaufs-Test. Göttingen: Hogrefe.

Albert, M. (1993). Neuropsychological changes in healthy adult humans across the age range. Neurobiology of Aging, 14, 623-625.

Amelang, M. & Bartussek, D. (1990). Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung. Stuttgart: Kohlhammer.

American Academy of Neurology (1996). Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. Neurology, 46 (5), 1470.

Andreassi, J.L. (2000). Human Behavior and Physiological Response. London: Lawrence Erlbaum.

Angevine, J.B. & Cotman, C.W. (1981). Principles of Neuroanatomy. New York: University Press.

Arya, D.K. (1996). Hypotension: A disease entity with a unique psychologic symptom profile. Nordic Journal of Psychiatry, 50, 43-47.

Baddeley, A.D. (1981). The concept of working memory: a review of its current state and probable future development. Cognition, 10, 17-23.

Baddeley, A.D. (1982). Your memory. A user's guide. London: Multimedia Publications.

Baddeley, A.D. (1986). Working memory. Oxford: Clarendon.

Baddeley, A.D. (1992). Working memory. Science, 255, 556-559.

Baddeley, A.D. & Hitch, G. (1974). Working memory. In G.H. Bower (ed.): The psychology of learning and motivation, vol. 8. New York: Academic Press.

Bäcker, M., Deppe, M., Zunker, P., Henningsen, H. & Knecht, S. (1994). Tuning to somatosensory stimuli during focal attention. Cerebrovascular Disease, 4 (suppl. 3), 3.

Bäcker, M., Knecht, S., Deppe, M., Lohmann, H., Ringelstein, E.B. & Henningsen, H. (1999). Cortical tuning: a function of anticipated stimulus intensity. Neuroreport, 10, 293-296.

Baenkler, H.W., Fritze, D. & Fießl, H.S. (1999). Innere Medizin. Stuttgart: Thieme.

Bärschneider, M. (1996). Kleines Diagnostikum – Differentialdiagnose klinischer Symptome. Berlin: Springer.

Barcelo, F., Suwazono, S. & Knight, R.T. (2000). Prefrontal modulation of visual processing in humans. Nature Neuroscience, 3, 399-403.

Bardage, C. & Isacson, D.G. (2001). Hypertension and quality of life. An epidemiological study in Sweden. Journal of Clinical Epidemiology, 54 (2), 172-181.

Barrett-Connor, E. & Palinkas, L.A. (1994). Low blood pressure and depression in men: a population based study. British Medical Journal, 308, 446-449.

Barry, D.I., Jarden, J.O., Paulson, O.B., Graham, D.I. & Strandgaard, S. (1984). Cerebrovascular effects of converting enzyme inhibition. I: effects of intravenous captopril in spontaneously hypertensive and normotensive rats. Journal of Hypertension, 2, 589-597.

Baumbach, G.L. & Heistad, D.D. (1983). Effects of sympathetic stimulation and changes in arterial pressure on segmental resistance of cerebral vessels in rabbits and cats. Circulation Research, 52, 527-533.

Baumbach, G.L. & Heistad, D.D. (1985). Heterogeneity of brain blood flow and permeability during acute hypertension. American Journal of Physiology, 249, H629-H637.

Baumbach, G.L. & Heistad, D.D. (1988). Cerebral circulation in chronic arterial hypertension. Hypertension, 12, 89-95.

Bayliss, W.M. (1902). On the local reaction of the arterial wall to changes of internal pressure. Journal of Physiology, 28, 220-231.

Beck, A.T. (1978). Depression Inventory. Philadelphia: Center for Cognitive Therapy.

Bengtsson, C., Edström, K., Furunes, B., Sigurdsson, J. & Tibblin, G. (1987). Prevalence of subjectively experienced symptoms in a population sample of women with special reference to women with arterial hypertension. Scandinavian Journal of Primary Health Care, 5, 155-162.

BeriSoft Cooperation (2000). Experimental Run Time System, Version 3.32. Frankfurt a.M.: BeriSoft Cooperation.

Birbaumer, N., Elbert, T., Canavan, A.G.M. & Rockstroh, B. (1990). Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. Physiological Review, 70, 1-41.

Birbaumer, N. & Schmidt, R.F. (2003). Biologische Psychologie. Berlin: Springer.

Bismarck, M. & Rust, G. (1982). Erste Erfahrungen mit dem Antihypotonikum Thomasin (=Etilefrin) unter ambulanten Bedingungen (eine Doppelblindstudie). Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung, 76, 153-156.

Blumental, J.A., Madden, D.J., Pierce, T.W., Siegel, W. & Appelbaum, M. (1993). Hypertension affects neurobehavioral functioning. Psychosomatic Medicine, 55, 44-50.

- Bortz, J. (1999). Statistik für Sozialwissenschaftler. Berlin: Springer.
- Boschke, W.L. (1981). Sozialökonomische Aspekte der Hypotonie. Kiel: Schmidt & Klau-ning.
- Boschke, W.L. (1982). Sozialökonomische Aspekte der Hypotonie. Münchener Medizinische Wochenschrift, 124, 43-45.
- Boschke, W.L. (1983). Beunruhigende Aspekte der Hypotonie aus Sicht des Gesundheits-ökonomen. Therapiewoche, 33, 60.
- Braunwald, E. (1987). Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill.
- Brickenkamp, R. (1994). Test d2, Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. Göttingen: Hogrefe.
- Brix, R., Fitzal, S. & Gedlicka, W. (1979). CNV und evozierte Potentiale unter Elektro-Akupunktur und bei akustischer Maskierung. Anaesthesist, 28, 60-66.
- Brunia, C.H.M. (2003). CNV and stimulus preceding negativity: indices of anticipatory behaviour. In M. Jahanshahi & M. Hallett (eds.): The Bereitschaftspotential (207-228). New York: Plenum Publishers.
- Brunia, C.H. & v. Boxtel, G.J. (2001). Wait and see. International Journal of Psychophysiology, 43, 59-75.
- Brunia, C.H.M. & Vingerhoets, A.J.J.M. (1980). CNV and EMG preceding a plantar flexion of the foot. Biological Psychology, 11, 181-191.
- Broadbent, D.E. (1958). Perception and communication. London: Pergamon.
- Buchanan, S.L., Valentine, J. & Powell, D.A. (1985). Autonomic responses are elicited by electrical stimulation of the medial but not lateral frontal cortex in rabbits. Behavioral Brain Research, 18, 51-62.
- Buchner, A. (2003). Funktionen und Modelle des Gedächtnisses. In H.O. Karnath & P. Thier (Hrsg.): Neuropsychologie (453-465). Berlin: Springer.
- Busija, D.W. & Heistad, D.D. (1984). Factors involved in the physiological regulation of the cerebral circulation. Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, 101, 161-211.
- Busse, R. (1995). Gefäßsystem und Kreislaufregulation. In R.F. Schmidt & G. Thews (Hrsg.): Physiologie des Menschen. (498-561). Berlin: Springer.
- Buzsaki, G., Bickford, R.G., Ponomareff, G., Thal, L.J., Mandel, R. & Gage, F.H. (1988). Nukleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. Journal of Neuroscience, 8, 4007-4026.
- Cadalbert, B. (1997). Die Psychophysiologie des niedrigen Blutdrucks: Kreislaufregulation, Lebensgewohnheiten und Beschwerden. Frankfurt a.M.: Peter Lang.

Casey, B.J., Trainor, R.J., Orendi, J.L., Schubert, A.B., Nystrom, L.E., Gledd, J.N., Castellanos, F.X., Haxby, J.V., Noll, D.C., Cohen, J.D., Forman, S.D., Dahl, R.E. & Rapoport, J.L. (1997). A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a go-no-go task. Journal of Cognitive Neuroscience, *9*, 835-847.

Cechetto, D.R. & Saper, C.B. (1990). Role of the cerebral cortex in autonomic function. In A.D. Loewy & K.M. Spyer (eds.): Central Regulation of Autonomic Functions (208-223). Oxford: Oxford University Press.

Chao, L.L., Meyerhoff, D.J., Cardenas, V.A., Rothlind, J.C. & Weiner, M.W. (2003). Abnormal CNV in chronic heavy drinkers. Clinical Neurophysiology, *114*, 2081-2095.

Chillon, J.M. & Baumbach, G.L. (1997). Autoregulation of cerebral blood flow. In K.M.A. Welch, L.R. Caplan, D.J. Reis, B.K. Siesjö & B. Weir (eds.): Primer on cerebrovascular diseases (51-54). San Diego: Academic Press.

Chmura, J., Nazar, K. & Kaciuba-Uscilko, H. (1994). Choice reaction time during graded exercise in relation to blood lactate and plasma catecholamine thresholds. International Journal of Sports Medicine, *15* (4), 172-176.

Chochon, F., Cohen, L., van de Moortele, P.F. & Dehaene, S. (1999). Differential contributions of the left and right inferior parietal lobules to number processing. Journal of Cognitive Neurosciences, *11*, 617-630.

Claverie, B., Brun, A., Nizard, A., Brenot, P. & Paty, J. (1984). Multiparametric outlines with CNV: applications to depressive syndromes. In R. Karrer, J. Cohen & P. Tueting (eds.): Brain and information: event-related potentials (556-564). New York: New York Academy of Sciences.

Claydon, V.E. & Hainsworth, R. (2003). Cerebral autoregulation during orthostatic stress in healthy controls and in patients with posturally related syncope. Clinical Autonomic Research, *13*, 321-329.

Cohen, J. & Walter, W.G. (1966). The interaction of responses in the brain to semantic stimuli. Psychophysiology, *2*, 187-196.

Conrad, B. & Klingelhöfer, J. (1989). Dynamics of regional cerebral blood flow for various visual stimuli. Experimental Brain Research, *77*, 437-441.

Coons, H.W., Peloquin, L.J., Klorman, R., Bauer, L.O., Ryan, R.M., Perlmutter, R.A. & Salzman, L.F. (1981). Effect of methylphenidate on young adult's vigilance and event-related potentials. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, *51*, 373-387.

Corbetta, M., Miezin, F.M., Dobmeyer, S., Shulman, G.L. & Petersen, S.E. (1991). Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. Journal of Neuroscience, *11*, 2383-2402.

Coslett, H.B., Bowers, D. & Heilman, K.M. (1987). Reduction in cerebral activation after hemisphere stroke. Neurology, *237*, 957-962.

Costa, M., Stegagno, L., Schandry, R. & Bitti, P.E.R. (1998). Contingent negative variation and cognitive performance in hypotension. Psychophysiology, *35*, 737-744.

Cox, B., Blaxter, M., Buckle, A., Fenner, N., Golding, J., Gore, M., Huppert, F., Nickson, J., Roth, M., Stark, J., Wadsworth, M. & Whichelow, M. (1987). The Health and Lifestyle Survey. London: Health Promotion Research Trust.

Craig, A.D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Nature Reviews of Neuroscience, *3*, 655-666.

Craig, A.D. (2003). Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Current Opinion in Neurobiology, *13*, 500-505.

Critchley, H.D., Corfield, D.R., Chandler, M.P., Mathias, C.J. & Dolan, R.J. (2000). Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. Journal of Physiology, *523* (1), 259-270.

Critchley, H.D., Mathias, C.J. & Dolan, R.J. (2001a). Neuroanatomical basis for first- and second-order representations of bodily states. Nature Neuroscience, *4*, 207-212.

Critchley, H.D., Melmed, R.N., Featherstone, E., Mathias, C.J. & Dolan, R.J. (2001b). Brain activity during biofeedback relaxation: a functional neuroimaging investigation. Brain, *124*, 1003-1012.

Critchley, H.D. & Mathias, C.J. (2003). Blood pressure, attention and cognition: drivers and air traffic controllers. Clinical Autonomic Research, *13*, 399-401.

Dahl, A., Russell, D., Nyberghansen, R. & Rootwelt, K. (1992). A comparison of regional cerebral blood-flow and middle cerebral-artery blood-flow velocities - simultaneous measurements in healthy subjects. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, *12*, 1049-1054.

Damasio, A.R. (1985). The frontal lobes. In K.M. Heilmann & E. Valenstein (eds.): Clinical neuropsychology (339-374). New York: Oxford University Press.

Davidson, R.J., Jackson, D.C. & Larson, C.L. (2000). Human electroencephalography. In J.T. Cacioppo, L.G. Tassinary & G.G. Berntson: Handbook of psychophysiology (27-52). New York: Cambridge University Press.

Davies, D.R. & Krkovic, A. (1964). Skin-conductance, alpha-activity, and vigilance. American Journal of Psychology, *78*, 304-306.

Dee, H.J. & v. Allen, M.W. (1973). Speed of decision making processes in patients with unilateral cerebral disease. Archives of Neurology, *28*, 163-166.

Dehaene, S. (2000). Cerebral bases of number processing and calculation. In S. Gazzaniga (ed.): The new cognitive neurosciences. London: MIT Press.

Dehaene, S., Tzourio, N., Frak, V., Raynaud, L., Cohen, L., Mehler, J. & Mazoyer, B. (1996). Cerebral activations during number multiplication and comparison: a PET study. Neuropsychologia, *34*, 1097-1106.



Deeke, L. & Kornhuber, H. (1977). Cerebral potentials and the initiation of voluntary movement. In J.E. Desmedt (ed.): Attention, voluntary contraction and slow potential shifts (132-150). Basel: Karger.

Dembowsky, K. & Seller, H. (1995). Arterial baroreceptor reflexes. In D. Vaitl & R. Schandry: From the heart to the brain: the psychophysiology of circulation-brain interaction (35-60). Frankfurt a.M.: Europäischer Verlag der Wissenschaften.

Deppe, M., Knecht, S., Henningsen, H. & Ringelstein, E.B. (1997). AVERAGE: a Windows program for automated analysis of event related cerebral blood flow. Journal of Neuroscience Methods, 75, 147-154.

Deppe, M., Knecht, S., Papke, K., Lohmann, H., Fleischer, H., Heindel, W., Ringelstein, E.B. & Henningsen, H. (2000). Assessment of hemispheric language lateralization: a comparison between fMRI and fTCD. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 20, 263-268.

Deutsch, J.A. & Deutsch, D. (1963). Attention: some theoretical considerations. Psychological Review, 70, 80-90.

Dilling, H. (2000). Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10, Kapitel V (F): diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Bern: Huber.

Dimond, S.J. (1979). Performance by split-brain humans on lateralized vigilance tasks. Cortex, 15, 43-50.

Dimond, S.J. & Beaumont, J.G. (1973). Difference in the vigilance performance of the right and left hemisphere. Cortex, 9, 259-265.

Dirnagl, U., Lindauer, U. & Villringer, A. (1993). Role of nitric oxide in the coupling of cerebral blood flow to neuronal activation in rats. Neuroscience Letters, 149, 43-46.

Dirnagl, U., Niwa, K., Lindauer, U. & Villringer, A. (1994). Coupling of cerebral blood flow to neuronal activation: role of adenosine and nitric oxide. American Journal of Physiology, 267, H296-H301.

Doenecke, P. (1981). Essentielle Hypotonie und orthostatische Regulationsstörung. Klinik und Therapie. Zeitschrift für Allgemeinmedizin, 57, 1329-1334.

Donat, K. (1983). Hypotonie und Gravidität. In D. Langnickel & H. Gunschera (Hrsg.): Perinatologisches Fortbildungsseminar: Wissenschaftliche Informationen, 9/1 (21-47), Milupa AG.

Douros, C., Karrer, R. & Rosenfeld, J.P. (1987). Effects of attention and slow potential shifts on self-regulation of event-related potentials. Biofeedback and Self Regulation, 12, 39-49.

Droste, D.W., Harders, A.G. & Rastogi, E. (1989). Two transcranial Doppler studies on blood flow velocity in both middle cerebral arteries during rest and the performance of cognitive tasks. Neuropsychologia, 27, 1221-1230.

Drummond, J.C. (1997). The lower limit of autoregulation: time to revise our thinking? *Anesthesiology*, 86, 1431-1433.

Duschek, S. & Schandry, R. (2003). Functional transcranial Doppler sonography as a tool in psychophysiological research. *Psychophysiology*, 40, 436-454.

Duschek, S., Weisz, N. & Schandry, R. (2003). Reduced cognitive performance and prolonged reaction time accompany moderate hypotension. *Clinical Autonomic Research*, 13 (6), 427-432.

Elbert, T., Rockstroh, B., Canavan, A., Birbaumer, N., Lutzenberger, W., v. Bulow, I. & Linden, A. (1991). Self-regulation of slow cortical potentials and its role in epileptogenesis. In J.G. Carlson & A.R. Seifert (eds.): *International perspectives on self-regulation and health* (65-94). New York: Plenum Press.

Elbert, T., Roberts, L.E., Lutzenberger, W. & Birbaumer, N. (1992). Modulation of slow cortical potentials by instrumentally learned blood pressure responses. *Psychophysiology*, 29, 154-164.

Elmstahl, S. & Rosén, I. (1997). Postural hypotension and EEG variables predict cognitive decline: results from a 5-year follow-up of healthy elderly women. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 8, 180-187.

Engleman, K. & Braunwald, E. (1974). Hypotension and the shock syndrome. In M.M. Win-trobe, G.W. Thorn, R. Adams, E. Braunwald, K. Isselbacher & R.G. Petersdorf (eds.): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New-York: McGraw-Hill.

Fahrenberg, J. (1975). Die Freiburger Beschwerdenliste. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 4 (2), 79-100.

Fattaposta, F., Floris, R., Sanarelli, L., Terribile, P. & Tilia, G. (1984). Changes in slow cerebral potentials (CNV) subsequent to midazolam administration. Double-blind study. *Rivista di Neurologia*, 54, 289-298.

Fleishman, E.A. (1967). Performance assessment based on an empirically derived task taxonomy. *Human Factors*, 9, 349-366.

Fleishman, E.A. (1972). Structure and measurement of psychomotor abilities. In R.N. Singer (ed.): *The psychomotor domain* (78-196). Philadelphia: Lea & Febiger.

Fleishman, E.A. & Ellison, G.D. (1962). A factor analysis of fine manipulative performance. *Journal of Applied Psychology*, 46, 96-105.

Flöel, A., Knecht, S., Lohmann, H., Deppe, M., Sommer, J., Dräger, B., Ringelstein, E.B. & Henningsen, H. (2001). *Neurology*, 57, 1018-1024.

Fog, M. (1937). Cerebral circulation. Reaction of pial arteries to fall in blood pressure. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 37, 351-364.

Fog, M. (1939). Cerebral circulation. II. Reaction of pial arteries to increase in blood pressure. Archives of Neurology and Psychiatry, 41, 260-268.

Folkow, B. (1964). Description of the myogenic hypothesis. Circulation Research, 15 (suppl. 1), 279-287.

Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R. (1975). Mini Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research, 12, 189-198.

Fox, P.T., Raichle, M.E. (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 83, 1140-1144.

Fox, P.T. & Raichle, M.E., Mintun M.A. & Dence, C. (1988). Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. Science, 241, 462-464.

Fredrikson, M. & Matthews, K.A. (1990). Cardiovascular responses to behavioral stress and hypotension: a meta-analytic review. Annals of Behavioral Medicine, 12, 30-39.

Fredrikson, M., Edmann, G., Levander, S.E., Schalling, D., Svensson, J. & Tuomisto, M. (1990). Electrodermal responsivity in young hypotensive and hypertensive men. Psychophysiology, 27 (6), 649-655.

Friederici, A. (2003). Neurobiologische Grundlagen der Sprache. In H.O. Karnath & P.Thier: Neuropsychologie (367-377).

Frostig, R.D., Lieke, E.E., Ts'o, D.Y. & Grinvald, A. (1990). Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. Protocols of the National Academy of Sciences of the U.S.A, 87, 6082-6086.

Gaillard, A.W.K. & v. Beijsterveldt, C.E.M. (1991). Slow brain potentials elicited by a cue signal. Journal of Psychophysiology, 5, 337-348.

Gemba, H., Sasaki, K. & Tsujimoto, T. (1990). Cortical field potentials associated with hand movements triggered by warning and imperative stimuli in the monkey. Neuroscience Letters, 113, 275-280.

Gevins, A.S. & Cutillo, B.A. (1986). Signals of cognition. In F.H. Lopes da Silva, W. Storm v. Leeuwen & A. Remond (eds.): Clinical applications of computer analysis of EEG and other neurophysiological signals. Handbook of encephalography and clinical neurophysiology, vol. 2 (335-371). Amsterdam: Elsevier.

Giller, C.A., Bowman, G., Dyer, H., Mootz, L. & Krippner, W. (1993). Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. Neurosurgery, 32, 737-741.

Goeschen, K. & Behrens, O. (1988). Hypotonie in der Schwangerschaft. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgemeinschaft.

- Gratton, G., Coles, M.G.H. & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 55, 468-484.
- Groll-Knapp, E., Ganglberger, J.A. & Haider, M. (1970). Relations between thalamic, cortical and subperiosteal derivations of expectancy waves and orienting potentials. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 28, 324-325.
- Gronwall, D. (1977). Paced Auditory Serial Addition Task: a measure of recovery from concussion. Perception and Motor Skills, 44, 367-373.
- Grossman, P., Stemmler, G. & Meinhardt, E. (1990). Paced respiratory sinus arrhythmia as an index of cardiac parasympathetic tone during varying behavioral tasks. Psychophysiology, 27 (4), 404-416.
- Grünwald-Zuberbier, E., Grünwald, G., Rasche, A. & Netz, J. (1978). Contingent negative variation and alpha attenuation responses in children with different abilities to concentrate. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 44, 37-47.
- Guilford, J.P. (1956). The structure of intellect. Psychological Bulletin, 53, 267-293.
- Guo, Z., Viitanen, M., Fratiglioni, L. & Winblad, B. (1996). Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. British Medical Journal, 312, 805-808.
- Haider, M., Ganglberger, J.A. & Groll-Knapp, E. (1972). Computer analysis of subcortical and cortical evoked potentials and of slow potential phenomena in humans. Confinia Neurologica, 34, 224-229.
- Haider, J., Ganglberger, J., Groll-Knapp, E. & Schmidt, H. (1979). Averaged cortical and subcortical potentials during stereotactic operations in humans. In H. Caspers & E.J. Speckmann (eds.): Origin of cerebral field potentials (141-150). Stuttgart: Thieme.
- Hajdu, M.A. & Baumbach, G.L. (1994). Mechanisms of large and small cerebral arteries in chronic hypertension. American Journal of Physiology, 35, H1027-H1033.
- Hakim, A.M. & Shoubridge, E.A. (1989). Cerebral acidosis in focal ischemia. Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews, 1, 115-132.
- Hamster, W. (1980). Die motorische Leistungsserie – MLS. Handanweisung. Mödling: Schuhfried.
- Harris, R.J. & Symon, L. (1984). Extracellular pH, potassium, and calcium activities in progressive ischemia of rat cortex. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 4, 178-186.
- Harsanyi, J. & Kiss, D. (1985). Hypotonie in der Schwangerschaft. Zentralblatt für Gynäkologie, 107 (6), 363-369.
- Hartje, W. & Sturm, W. (2002). Amnesie. In W. Hartje & K. Poeck (Hrsg.): Klinische Neuropsychologie. (248-295). Stuttgart: Thieme.
- Hatt, G. (1992). What is low blood pressure? The Lancet, 339, 1049.

Heijer, T., Skoog, I., Oudkerk, M., de Leeuw, F.E., de Groot, J.C., Hofman, A. & Breteler, M.M. (2003). Association between blood pressure levels over time and brain atrophy in the elderly. Neurobiology of Aging, 24 (2), 307-313.

Henderson, L.A., Macey, P.M., Macey, K.E., Frysinger, R.C., Woo, M.A., Harper, R.K., Alger, J.R., Yan-Go, F.L. & Harper, R.M. (2002). Brain responses associated with the Valsalva maneuver revealed by functional magnetic resonance imaging. Journal of Neurophysiology, 88, 3477-3486.

Hennighausen, E., Heil, M. & Rosler, F. (1993). A correction method for DC drift artifacts. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 86, 199-204.

Higuchi, S., Watanuki, S., Yasukouchi, A. & Sato, M. (1997a). Effects of changes in arousal level by continuous light stimulus on contingent negative variation (CNV). Applied Human Science, 16, 55-60.

Higuchi, S., Watanuki, S., & Yasukouchi, A. (1997b). Effects of reduction in arousal level caused by long-lasting task on CNV. Applied Human Science, 16, 29-34.

Hoffmann, J. (1993). Vorhersage und Erkenntnis. Göttingen: Hogrefe.

Hogan, D.B., Eby, E.M. & Rockwood, K. (1997). Weight, blood pressure, osmolarity, and glucose levels across various stages of Alzheimer's disease and vascular dementia. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 8 (3), 147-151.

Honda, M., Barrett, G., Yoshimura, N., Ikeda, A., Nagamine, T. & Shibasaki, H. (1996). Event-related potentials during paired associate memory paradigm. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 100, 407-421.

Horn, W. (1983). LPS. Leistungsprüfsystem. Göttingen: Hogrefe.

Iadecola, C., Pellegrino, D.A., Moskowitz, M.A. & Lassen, N.A. (1994). Nitric oxide synthase inhibition and cerebrovascular regulation. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 14, 175-192.

Igler, F.O., Donegan, J.H., Hoo, K.C., Korn, M.E. & Kampine, J.P. (1981). Chronic localized hypotension and resetting of carotid sinus baroreceptors. Electrophysiological and histological studies in the dog. Circulation Research, 49, 649-654.

Jahanshahi, M. & Hallett, M. (2003). The Bereitschaftspotential. New York: Plenum Publishers.

Jänig, W. (1995). Vegetatives Nervensystem. In R.F. Schmidt & G. Thews (Hrsg.): Physiologie des Menschen. (498-561). Berlin: Springer.

James, W. (1890). The principles of psychology, vol. 1. New York: Holt and Co.

Jansen, W. (1981). Vergleichende Untersuchung zur Wirksamkeit von Amezinium und Etilefrin bei Alterspatienten mit hypotonen Kreislaufregulationsstörungen. Die Medizinische Welt, 32, 1491-1496.

Jansen, C., Sturm, W. & Willmes, K. (1992). Sex specific "activation"-dominance of the left hemisphere for choice reactions: an experimental study regarding lateralization of attention functions. Zeitschrift für Neuropsychologie, 3, 44-51.

Jasper, H.H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 10, 371-375.

Jelcic, N., Weisz, N. & Schandry, R. (2000). Spontaneous EEG activity and hypotension: reduced cortical activation during relaxation. Clinical Autonomic Research, 10 (6), 381.

Jennings, J.R. (2003). Autoregulation of blood pressure and thought: preliminary results of an application of brain imaging to psychosomatic medicine. Psychosomatic Medicine, 65, 384-395.

Jing-Han, W. & Lian-Xing, Z. (1987). Appearance of two-level CNV and extrication wave and the explanation of psychological factors of CNV. International Journal of Neuroscience, 32, 747-756.

Johnson, P.C. (1980). The myogenic response. In American Physiological Society (ed.): Handbook of Physiology. Section 2. Washington D.C.: American Physiological Society.

Jokeit, H., Ebner, A., Holthausen, H., Markowitsch, H.J., Moch, A., Pannek, H., Schulz, R. & Tuxhorn, I. (1997). Individual prediction of change in delayed recall of prose passages after left-sided anterior temporal lobectomy. Neurology, 49, 481-487.

Jorgensen, L.G., Perko, G. & Secher, N.H. (1992a). Regional cerebral-artery mean flow velocity and blood-flow during dynamic exercise in humans. Journal of Applied Physiology, 73, 1825-1830.

Jorgensen, L.G., Perko, M., Hanel, B., Schroeder, T.V. & Secher, N.H. (1992b). Middle cerebral-artery flow velocity and blood-flow during exercise and muscle ischemia in humans. Journal of Applied Physiology, 72, 1123-1132.

Kandel, E.R., Schwartz, J.H. & Jessell, T.M. (1996). Neurowissenschaften. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.

Karnath, H.O. & Sturm, W. (2002). Störungen von Planungs- und Kontrollfunktionen. In W. Hartje & K. Poeck (Hrsg.): Klinische Neuropsychologie. (393-411). Stuttgart: Thieme.

Kelley, R.E., Chang, J.Y., Scheinman, N.J., Levin, B.E., Duncan, R.C. & Lee, S.C. (1992). Transcranial Doppler assessment of cerebral flow velocity during cognitive tasks. Stroke, 23, 9-14.

Kerns, K.K. & Mateer, C.A. (1996). Walking and chewing gum: the impact of attentional capacity on everyday activities. In R.J. Sbordone & C.J. Long (eds.): Ecological validity of neuropsychological testing (147-169). Delray Beach: GR Press, St. Lucie Press.

Kety, S.S. & Schmidt, C.F. (1948). The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. Journal of Clinical Investigations, 27, 476-483.

King, A.B., Menon, R.S., Hachinski, V., & Cechetti, D.F. (1999). Human forebrain activation by visceral stimuli. Journal of Comparative Neurology, 413, 572-582.

Klingelhöfer, J., Wittich, I., Sander, D. & Conrad, B. (1992). Latencies of visually evoked perfusion changes in the posterior cerebral artery territory. Journal of Neurology, 239, 23.

Klingelhöfer, J., Matzander, G., Wittich, I., Sander, D. & Conrad, B. (1996). Intrakranielle Strömungsparameter bei zerebralen Funktionsänderungen und kognitiven Hirnleistungen. Nervenarzt, 67, 283-293.

Knecht, S., Henningsen, H., Deppe, M., Huber, T., Ebner, A. & Ringelstein, E.B. (1996). Successive activation of both cerebral hemispheres during cued word generation. Neuro-report, 7, 820-824.

Knecht, S., Deppe, M., Ringelstein, E.B., Wirtz, M., Lohmann, H., Drager, B., Huber, T. & Henningsen, H. (1998a). Reproducibility of functional transcranial Doppler sonography in determining hemispheric language lateralization. Stroke, 29, 1155-1159.

Knecht, S., Deppe, M., Ebner, A., Henningsen, H., Huber, T., Jokeit, H. & Ringelstein, E.B. (1998b). Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial Doppler sonography: a comparison with the Wada test. Stroke, 29, 82-86.

Knight, R.T., Staines, W.R., Swick, D. & Chao, L.L. (1999). Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks. Acta Psychologica, 101, 159-178.

Koch, E.R., Klopffleisch, R. & Maywald, A. (1986). Die Gesundheit der Nation. Köln: Kiepenheuer & Witsch.

Kolb, B. & Wishaw, I.Q. (1995). Fundamentals of human neuropsychology. New York: Freeman.

Kontos, H.A. (1989). Validity of cerebral arterial blood flow calculations from velocity measurements. Stroke, 20, 1-3.

Kontos, H.A., Wei, E.P., Raper, A.J. Rosenblum, W.I., Navari, R.M. & Patterson, J.L. (1978a). American Journal of Physiology, 234, H582-H591.

Kontos, H.A., Wei, E.P., Navari, R.M., Levasseur, J.E., Rosenblum, W.I. & Patterson, J.L. (1978b). Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. American Journal of Physiology, 234, H371-H383.

Kornhuber, H.H. & Deecke, L. (1965). Hirnpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen. Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. Pflügers Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere, 284, 1-17.

Kotani, Y. & Aihara, Y. (1999). The effect of stimulus discriminability on stimulus-preceding negativities prior to instructive and feedback stimuli. Biological Psychology, 50, 1-18.

Künzel, W. (1972). Der Zusammenhang zwischen Durchblutung und Gefäßwiderstand des Uterus. In E. Saling & J.W. Dudenhausen (Hrsg.): Perinatale Medizin, Band 2, Stuttgart: Thieme.

Kuschinsky, W. (1991). Coupling of function, metabolism, and blood flow in the brain. Neurosurgical Review, 14, 163-168.

Kuschinski, W. & Wahl, M. (1978). Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance. Physiological Reviews, 58, 656-689.

Lacey, J.I. (1992). The visceral systems in psychology. In S. Koch & D.E. Leary (eds.): A century of psychology as science (721-736). American Psychological Association.

Larsen, F.S., Olsen, K.S., Hansen, B.A., Paulson, O.B., & Knudsen, G.M. (1994). Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. Stroke, 25, 1985-1988.

Larson, C.L., Davidson, R.J., Abercrombie, H.C., Ward, R.T., Schaefer, S.M., Jackson, D.C., Holden, J.E. & Perlman, S.B. (1998). Relations between PET-derived measures of thalamic glucose metabolism and EEG alpha power. Psychophysiology, 35, 162-169.

Lassen, N.A. (1959). Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiological Reviews, 39, 183.

Lavie, N. (1995). Perceptual load as a necessary condition for selective attention. Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 21, 451-468.

Lennox, W.G. & Gibbs, E.L. (1932). The blood flow in the brain and the leg of man and the changes induced by alternation of blood gases. Journal of Clinical Investigation, 11, 1155-1177.

Lim, C.L., Barry, R.J., Gordon, E., Sawant, A., Rennie, C. & Yiannikas, C. (1996). The relationship between quantified EEG and skin conductance level. International Journal of Psychophysiology, 21, 151-162.

Loewy, A.D. (1990). Central autonomic pathways. In A.D. Loewy & K.M. Spyer (eds.): Central Regulation of Autonomic Functions (88-103). New York: Oxford University Press.

Logothetis, N., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T. & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature, 412, 150-157.

Luft, D. (1981). Diagnose und Therapie der Hypotonie. Medical Tribune, 16, 39.

Madden, D.J., Turkington, T.G., Provenzale, J.M., Hawk, T.C., Hoffman, J.M. & Coleman, R.E. (1997). Selective and divided visual attention: age related changes in regional cerebral blood flow measured by H2150 PET. Human Brain Mapping, 5, 389-409.

Markowitsch, H.J. (2003). Neuroanatomie und Störungen des Gedächtnisses. In H.O. Karnath & P. Thier: Neuropsychologie (468-483). Berlin: Springer.

Marmot, M.G., Davey-Smith, G., Stansfeld, S., Patel, C., North, F., Head, J., White, I., Brunner, E. & Feeney, A. (1991). Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. The Lancet, 337, 1387-1393.



Mathias, C.J., Mallipeddi, R. & Bleasdale-Barr, K. (1999). Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. Journal of Neurology, 246, 893-898.

McCall, M.L. (1953). Cerebral circulation and metabolism in toxemia of pregnancy. Observations on the effects of Veratrum viride and apresoline (1-hydrazinophthalazine). American Journal of Obstetrics and Gynaecology, 66, 1015-1030.

McCallum, W.C. (1973). Some psychological, psychiatric and neurological aspects of the CNV. In A. Fessard & G. Lelord (eds.): Activit es evoc es et leur conditionnement chez l'homme normale et en pathologie mentale (295-326). Tours: Colloque INSERM.

McCallum, W.C. (1988). Potentials related to expectancy, preparation and motor activity. In T.W. Picton (ed.): EEG handbook, vol.3. Human event-related potentials (427-533). Amsterdam: Elsevier.

McCarron, J. & Halpern, W. (1990). Potassium dilates rat cerebral arteries by two independent mechanisms. American Journal of Physiology, 259, H902-H905.

McClelland, D. (1995). Human Motivation. Cambridge: University Press.

McHenry, L.C., West, J.W., Cooper, E.S., Goldberg, H.I. & Jaffe, M.E. (1974). Cerebral autoregulation in man. Stroke, 5, 695-706.

Meiser, T. & Klauer, K.C. (1999). Working memory and changing-state hypothesis. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 25, 1272-1299.

Mesulam, M.M. (1985). Attention, confusional states, and neglect. In M.M. Mesulam: Principles of Behavioral Neurology. Philadelphia: Davis.

Mialet, J.P., Jacobs, A. & Bisserbe, J.C. (1995). Computerized attentional and cognitive efficiency battery: preliminary results. European Journal of psychological assessment, 11 (suppl. 1), 111.

Molhoek, P.G., Wesseling, K.H., Arntzenius, A.C., Settels, J.J., v. Vollenhoven, E., Weeda, H. & de Wit, B. (1983). Initial results of noninvasive measurement of finger blood pressure according to Penaz. Automedica, 4(4), 241-246.

Moosbrugger, H. & Oehlschl gel, J. (1996). Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (FAIR). Bern: Huber.

Morita, Y., Hardebo, J.E. & Bouskela, E. (1994). Influence of cerebrovascular parasympathetic nerves on resting cerebral blood flow, spontaneous vasomotion, autoregulation, hypercapnic vasodilatation and sympathetic vasoconstriction. Journal of the Autonomic Nervous System, 49, S9-S14.

Morris, M.C., Scherr, P.A., Hebert, L.E., Bennett, D.A., Wilson, R.S., Glynn, R.J. & Evans, D.A. (2000). The cross-sectional association between blood pressure and Alzheimer's disease in a biracial community population of older persons. Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 55, M130-M136.

- Morris, M.C., Scherr, P.A., Hebert, L.E., Bennett, D.A., Wilson, R.S., Glynn, R.J. & Evans, D.A. (2002). Association between blood pressure and cognitive function in a biracial community population of older persons. Neuroepidemiology, 21, 123-130.
- Moyer, J.H., Morris, G. & Smith, C. (1954). Cerebral hemodynamics during controlled hypotension induced by the continuous infusion of ganglionic blocking agents (hexamethonium, pendiomide and arfonad). Journal of Clinical Investigations, 33, 1081-1088.
- Müller, H. (2003). Funktionen und Modelle der selektiven Aufmerksamkeit. In H.O. Karnath & P. Thier: Neuropsychologie (245-257). Berlin: Springer.
- Neafsey, E.J. (1990). Prefrontal cortical control of the autonomic nervous system: anatomical and physiological observations. Progress in Brain Research, 85, 147-165.
- Neuwirth, W. (2002). Motorische Leistungsserie. Version 23.00. Mödling: Schuhfried.
- Newell, D.W., Aaslid, R., Lam, A., Mayberg, T.S. & Winn, H.R. (1994). Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. Stroke, 25, 793-797.
- Ng, P.H. & Walters, W.A. (1992). The effect of chronic maternal hypotension during pregnancy. The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 32 (1), 14-16.
- Ngai, A.C., Ko, K.R., Morii, S. & Winn, H.R. (1988). Effect of sciatic nerve stimulation on pial arterioles in rats. American Journal of Physiology, 254, H133-H139.
- Niedermeyer, E (1987). The normal EEG in the waking adult. In E. Niedermeyer & F. Lopes da Silva (eds.): Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields. (97-117). Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
- Nisimaru, N., Okahara, K. & Yanai, S. (1998). Cerebellar control of the cardiovascular responses during postural changes in conscious rabbits. Neuroscience Research, 32, 267-271.
- Novak, V., Novak, P., Spies, J.M. & Low, P.A. (1998). Autoregulation of cerebral blood flow in orthostatic hypotension. Stroke, 29, 104-111.
- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia, 9, 97-113.
- Olesen, J. (1973). Quantitative evaluation of normal and pathologic cerebral blood flow regulation to perfusion pressure. Changes in man. Archives of Neurology, 28, 143-148.
- Olsen, K.S., Svenden, L.B., Larsen, F.S. & Paulson, O.B. (1995). Effect of labetalol on cerebral blood flow, oxygen metabolism and autoregulation in healthy humans. British Journal of Anaesthesiology, 75, 51-54.
- Olsen, K.S., Svendsen, L.B. & Larsen, F.S. (1996). Validation of transcranial near-infrared spectroscopy for evaluation of cerebral blood flow autoregulation. Journal of Neurosurgical Anaesthesiology, 8, 280-285.

Oppenheimer, S.M., Gelb, A., Girvin, J.P. & Hachinski, V.C. (1992). Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. Neurology, 42, 1727-1732.

Oswald, W.D. & Roth, E. (1987). Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT) - Ein sprachfreier Intelligenz-Test zur Messung der "kognitiven Leistungsgeschwindigkeit". Göttingen: Hogrefe.

Owens, P.E. & O'Brien, E.T. (1996). Hypotension: a forgotten illness? Blood Pressure Monitoring, 2, 3-14.

Owens, P.E., Lyons, S.P. & O'Brien, E.T. (2000). Arterial hypotension: prevalence of low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring. Journal of Human Hypertension, 14, 243-247.

Pacy, P. & Dodson, P. (1984). Hypertension and wellbeing. British Medical Journal, 288 (6413), 327.

Parasuraman, R. (1998). The attentive brain: issues and prospects. Cambridge: MIT Press.

Pardo, J.V., Fox, P.T. & Raichle, M.E. (1991). Localisation of a human system for sustained attention by positron emission tomography. Nature, 349, 61-64.

Paulson, O.B. (2002). Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow. European Neuropsychopharmacology, 12, 495-501.

Paulson, O.B., Waldemar, G., Anderson, A.R., Barry, D.I., Pedersen, E.V., Schmidt, J.F. & Vorstrup, S. (1988). Role of angiotensin in autoregulation of cerebral blood flow. Circulation, S1, 55-58.

Paulson, O.B., Strandgaard, S. & Edvinsson, L. (1990). Cerebral autoregulation. Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews, 2, 161-192.

Paus, T., Zatorre, R.J., Hofle, N., Caramanos, Z., Gorman, J., Petrides, M. & Evans, A.C. (1997). Time-related changes in neural systems underlying attention and arousal during the performance of an auditory vigilance task. Journal of Cognitive Neuroscience, 9, 392-408.

Pemberton, J. (1989). Does constitutional hypotension exist? British medical Journal, 298, 660-662.

Penaz, J., Voigt, A. & Teichmann, W. (1976). Beitrag zur fortlaufenden indirekten Blutdruckmessung. Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete, 31, 1030-1033.

Peyrin, L., Pequignot, J.M., Lacour, J.R. & Fourcade, J. (1987). Relationship between catecholamine or 3-methoxy 4-hydroxy phenylglycol changes and the mental performance under submaximal exercise in man. Psychopharmacology, 93 (2), 188-192.

Pfeuty, M., Ragot, R. & Pouthas, V. (2003a). Processes involved in tempo perception: a CNV analysis. Psychophysiology, 40, 69-76.

Pfeuty, M., Ragot, R. & Pouthas, V. (2003b). When time is up: CNV time course differentiates the roles of the hemispheres in the discrimination of short tone durations. Experimental Brain Research, 151, 372-379.

Pickering, T.G. & Blank, S.G. (1989). The measurement of blood pressure. In N. Schneiderman, S.M. Weiss & P. Kaufman (eds.): Handbook of research methods in cardiovascular behavioral medicine (69-79). New York: Plenum Press.

Picton, T.W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S.A., Johnson, R., Miller, G.A., Ritter, W., Ruchkin, D.S., Rugg, M.D. & Taylor, M.J. (2000). Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. Psychophysiology, 37, 127-152.

Pilgrim, J.A. (1994). Psychological aspects of high and low blood pressure. Psychological Medicine, 24, 9-14.

Pilgrim, J.A., Stansfield, S. & Marmot, M. (1992). Low blood pressure, low mood? British Medical Journal, 304, 75-78.

Pollatos, O. & Schandry, R. (2002). Die Erfassung subjektiver Beschwerden bei der essentiellen Hypotonie mit der Hypotonie-Beschwerde-Liste (HBL). Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation, 15 (57), 57-64.

Posner, M.I. & Boies, S.J. (1971). Components of attention. Psychological Review, 78 (5), 391-408.

Posner, M.I., Walther, J.A., Friedrich, F.J. & Rafal, R.D. (1984). Effects of parietal lobe injury on covert orienting. Journal of Neuroscience, 4, 1863-1874.

Posner, M.I., Imhoff, A., Friedrich, F.J. & Cohen, A. (1987). Isolating attentional systems: a cognitive-anatomical analysis. Psychobiology, 15, 107-121.

Posner, M.I. & Rafal, R.D. (1987). Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits. In M.J. Meier, A.L. Benton & L. Diller (eds.): Neuropsychological Rehabilitation (182-201). Edinburgh: Churchill Livingstone.

Posner, M.I. & Petersen, S.E. (1990). The attention system of the human brain. Annual Review of Neuroscience, 13, 25-42.

Posner, M.I. & Raichle, M.E. (1996). Bilder des Geistes. Hirnforscher auf den Spuren des Denkens. Heidelberg: Spektrum.

Rau, H., Pauli, P., Brody, S., Elbert, T. & Birbaumer, N. (1993). Baroreceptor stimulation alters cortical activity. Psychophysiology, 30, 322-325.

Raven, J. (2000). The Raven's Progressive Matrices: Change and stability over culture and time. Cognitive Psychology, 41, 1-48.

Rebert, C.S. & Lowe, R.C. (1980). Task-related hemispheric asymmetry of contingent negative variation. In H.H. Kornhuber & L. Deecke (eds.): Motivation, motor and sensory

processes of the brain. Electrical potentials, behavior and clinical use. Progress in brain research, vol. 54 (776-781). Amsterdam: Elsevier.

Rockstroh, B., Elbert, T., Birbaumer, N. & Lutzenberger, W. (1982). Slow brain potentials and behavior. Baltimore: Urban & Schwarzenberg.

Rockstroh, B., Elbert, T., Canavan, A., Lutzenberger, W. & Birbaumer, N. (1989). Slow cortical potentials and behavior. Baltimore: Urban & Schwarzenberg.

Rockstroh, B., Cohen, R., Berg, P. & Klein, C. (1997). The postimperative negative variation following ambiguous matching of auditory stimuli. International Journal of Psychophysiology, 25, 155-167.

Rohrbaugh, J. W., Sydulko, K. & Lindsley, D.B. (1976). Brain wave components of the contingent negative variation in humans. Science, 191, 1055-1057.

Rohrbaugh J.W. & Gaillard, A.W.K. (1983). Sensory and motor aspects of the contingent negative variation. In A.W.K. Gaillard & W. Ritter (eds.): Tutorials in events-related potentials research: endogenous components (269-310). Amsterdam: North-Holland.

Rosahl, S.K. & Knight, R.T. (1995). Role of prefrontal cortex in generation of the contingent negative variation. Cerebral Cortex, 5, 123-134.

Pschyrembel, W. (2002). Klinisches Wörterbuch. Berlin: De Gruyter.

Richter-Heinrich, E., Borys, M., Sprung, H. & Läuter, J. (1971). Psychophysiologische Reaktionsprofile von Hypo- und Hypertonikern. Das Deutsche Gesundheitswesen, 32, 1481-1489.

Rizzo, P.A., Amabile, G., Caporali, M., Spadaro, M., Zanasi, M. & Morocutti, C. (1978). A CNV study in a group of patients with traumatic head injuries. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 45, 281-285.

Rizzo, P.A., Caporali, M., Pierelli, F., Spadaro, M., Zanasi, M., Morocutti, C. & Albani, G. (1984). Pain influence on brain preparatory sets. In R. Karrer, J. Cohen & P. Tueting (eds.): Brain and information: event-related potentials (676-680). New York: New York Academy of Sciences.

Robbins, J.M., Korda, H. & Shapiro, M.F. (1982). Treatment of a nondisease: the case of low blood pressure. Social Science and Medicine, 16, 27-33.

Rockstroh, B., Elbert, T., Birbaumer, N. & Lutzenberger, W. (1982). Slow brain potentials and behavior. Baltimore: Urban & Schwarzenberg.

Roland, P. E. & Friberg, L. (1985). Localization of cortical areas activated by thinking. Journal of Neurophysiology, 53, 1219-1243.

Rosengren, A., Tibblin, G. & Wilhelmsen, L. (1993). Low systolic blood pressure and self perceived wellbeing in middle aged men. British Medical Journal, 306, 243-246.

- Roy, C. & Sherrington, C. (1890). On the regulation of the blood supply of the brain. Journal of Physiology, 11, 85-108.
- Rueckert, L., Lange, N., Partiot, A., Appollonio, I., Litvar, I., LeBihan, D. & Grafman, J. (1996). Visualizing cortical activation during mental calculation with functional MRI. Neuro-Image, 3, 97-103.
- Ruitenbergh, A., Skoog, I., Ott, A., Aevansson, O., Witteman, J.C., Lernfelt, B., v. Harskamp, F., Hofman, A. & Breteler, M. (2001). Blood pressure and risk of dementia. Results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 study. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 12, 33-39.
- Schandry, R. (1996). Lehrbuch der Psychophysiologie. Körperliche Indikatoren psychischen Geschehens. Weinheim: Psychologische Verlagsunion.
- Schandry, R. (1999). Die Verbesserung der subjektiven Befindlichkeit bei orthostatischer Hypotonie unter dem Einfluss blutdrucksteigernder Therapie. Die Medizinische Welt, 50, 160-165.
- Schandry, R. (2003). Biologische Psychologie. Weinheim: Beltz.
- Schmidt, P., Krings, T., Willmes, K., Roessler, F., Reul, J. & Thron, A. (1999). Determination of cognitive hemispheric lateralization by "functional" transcranial Doppler cross-validated by functional MRI. Stroke, 30, 939-945.
- Schneider, W. & Shiffrin, R.M. (1977). Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search and attention. Psychological Review, 84, 1-66.
- Schoppe, K.J. (1974). Das MLS-Gerät. Ein neuer Testapparat zur Messung feinmotorischer Leistungen. Diagnostica, 20, 43-46.
- Schuhfried, G. (1995). Wiener Testsystem. Computergestützte Verfahren zur Leistungs- und Persönlichkeitsdiagnostik. Mödling: Schuhfried GmbH.
- Schwab, P. (1992). Der hypotonische Beschwerdenkomplex. Göttingen: Hogrefe.
- Shaikh, K.A., Fischer, J.E., Steurer, J. & Bachmann, L.M. (2001). Tests und Kriterien in der Diagnostik der chronischen Hypotonie - Ein Systematic Review. Schweizerische Rundschau für Medizin, 90, 613-626.
- Shapiro, D., Miller, R.E., King, H.E., Ginchereau, E.H. & Fitzgibbon, K. (1982). Behavioral consequences of mild hypertension. Hypertension, 4, 355-360.
- Shaw, J.C. & McLachlan, K.R. (1968). The association between alpha rhythm propagation time and level of arousal. Psychophysiology, 4, 307-310.
- Shiffrin, R.M. & Schneider, W. (1977). Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory. Psychological Review, 84, 127-190.

- Shiokawa, O., Sadoshima, S., Kusuda, K., Nishimura, Y., Ibayashi, S. & Fujishima, M. (1986). Cerebral and cerebellar blood flow autoregulations in acutely induced cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats – transtentorial remote effect. Stroke, *17*, 1309-1313.
- Skoog, I., Andreasson, L.A., Landahl, S. & Lernfeld, B. (1998). A population-based study on blood pressure and brain atrophy in 85-year-olds. Hypertension, *32* (3), 404-409.
- Smirni, P., Villardita, C. & Zappala, G. (1983). Influence of different paths on spatial memory performance in the block-tapping test. Journal of Clinical Neuropsychology, *5*, 355-359.
- Smith, A. (1984). Symbol Digit Modalities Test Manual - Revised. Los Angeles: Western Psychological.
- Smith, E.E. & Jonides, J. (1997). Working memory: a view from neuroimaging. Cognitive Psychology, *33*, 5-42.
- Sohlberg, M.M. & Mateer, C.A. (1987). Effectiveness of an attention training program. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, *9*, 117-130.
- Sokolov, Y.N. (1963). Perception and the conditioned reflex. New York: MacMillan.
- Sokrad, T.E., Kalimo, H., Olsson, Y. & Johansson, B.B. (1988). Transient hypertensive opening of the blood-brain barrier can lead to brain damage. Acta Neuropathologica, *75*, 557-565.
- Spektrum der Wissenschaft: verständliche Forschung (1988). Gehirn und Nervensystem. Heidelberg: Spektrum der Wissenschaft.
- Spyer, K.M. (1999). Central nervous control of the cardiovascular system. In C.J. Mathias & R. Bannister (eds.): Autonomic failure: a Textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system (44-55). Oxford: Oxford University Press.
- Stansfeld, S. & Marmot, M. (1992). Social class and minor psychiatric disorder in British civil servants: a validated screening survey using the General Health Questionnaire. Psychological Medicine, *22* (3), 739-749.
- Stegagno, L., Angrilli, A., Costa, M. & Palomba, D. (1996). Deficit cognitivi e ipotensione arteriosa: un'indagine cronopsicofisiologica. Giornale Italiano di Psicologia, *23*, 837-859.
- Stennett, R.G. (1956). The relationship of alpha amplitude to the level of palmar conductance. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, *9*, 131-138.
- Steriade, M., Deschenes, M., Domich, L. & Mulle, C. (1985). Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from Nucleus reticularis thalami. Journal of Neurophysiology, *54*, 1473-1497.
- Stern, R.M., Ray, W.J. & Quigley, K.S. (2001). Psychophysiological recording. New York: Oxford University Press.

Stoll, M., Hamann, G.F., Mangold, R., Huf, O. & Winterhoff-Spurk, P. (1999). Emotionally evoked changes in cerebral hemodynamics measured by transcranial Doppler sonography. Journal of Neurology, 246, 127-133.

Strandgaard, S. (1976). Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. Circulation, 53 (4), 720-727.

Strandgaard, S., Olesen, J., Skinhoj, E. & Lassen, N.A. (1973). Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. British Medical Journal, 1, 507-510.

Stroobant, N. & Vingerhoets, G. (2000). Transcranial Doppler ultrasonography monitoring of cerebral hemodynamics during performance of cognitive tasks: a review. Neuropsychology Review, 10, 213-231.

Sturm, W. (2000). Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie. Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie. Lisse: Swets & Zeitlinger.

Sturm, W. (2002). Aufmerksamkeitsstörungen. In W. Hartje & K. Poeck (Hrsg.): Klinische Neuropsychologie. (372-392). Stuttgart: Thieme.

Sturm, W. & Büssing, A. (1985). Ergänzende Normierungsdaten und Retest-Reliabilitätskoeffizienten zur Motorischen Leistungsserie nach Schoppe. Diagnostica, 31, 234-245.

Sturm, W. & Büssing, A. (1986). Einfluss der Aufgabenkomplexität auf hirnorganische Reaktionsbeeinträchtigungen - Hirnschädigungs- oder Patienteneffekt. European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences, 235, 214-220.

Sturm, W., Reul, J. & Willmes, K. (1989). Is there a generalized right hemisphere dominance for mediating activation? Evidence from a choice reaction experiment with lateralized simple warning stimuli. Neuropsychologia, 27, 747-751.

Sturm, W., Willmes, K. & Horn, W. (1993). LPS 50+. Leistungsprüfsystem für 50 - 90-jährige. Göttingen: Hogrefe.

Sturm, W., de Simone, A., Krause, B.J., Specht, K., Hesselmann, V., Radermacher, I., Herzog, H., Tellmann, L., Müller-Gärtner, H.W. & Willmes, K. (1999). Functional anatomy of intrinsic alertness: evidence for a fronto-parietal-thalamic-brainstem network in the right hemisphere. Neuropsychologia, 37, 797-805.

Stuss, D.T. & Benson, D.F. (1986). The frontal lobes. New York: Raven Press.

Sugimori, H., Setsuro I., Irie, K., Ooboshi, H., Nagao, T., Fujii, K., Sadoshima, S. & Fujishima, M. (1994). Cerebral hemodynamics in hypertensive patients compared with normotensive volunteers. Stroke 25, 1384-1389.

Szilagyi, J.E., Taylor, A.A. & Skinner, J.E. (1987). Cryoblockade of the ventromedial cortex reverses hypertension in the rat. Hypertension, 9, 576-581.

Tecce, J.J. (1971). Contingent negative variation and individual differences. a new approach in brain research. Archives of General Psychiatry, 24, 1-16.



Tecce, J.J. (1972). Contingent negative variation (CNV) and psychological processes in man. Psychological Bulletin, *77*, 73-108.

Tecce, J.J. & Scheff, N.M. (1969). Attention reduction and suppressed direct-current potentials in the human brain. Science, *164*, 331-333.

Tecce, J.J. & Hamilton, B.T. (1973). CNV reduction by sustained cognitive activity (distraction). In W.C. McCallum & J.R. Knott: Event-related potentials of the brain. their relations to behaviour. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, suppl. *33*, 229-237.

Tecce, J.J., Savignano-Bowman, J. & Cole, J.O. (1978). Drug effects on contingent negative variation and eye blinks: The distracting arousal hypothesis. In M.A. Lipton, A. Di Mascio & K.F. Killiam (eds.): Psychopharmacology (945-758). New York: Raven.

Tecce, J.J. & Cattanach, L. (1993). Contingent negative variation. In E. Niedermeyer & F. Lopes da Silva (eds.): Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields. (657-679). Baltimore: Urban & Schwarzenberg.

Tewes, U. (1991). HAWIE-R, Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991. Bern: Huber.

Thefeld, W., Stolzenberg, H. & Bellach, B.M. (1999). Bundes-Gesundheitssurvey: Response, Zusammensetzung der Teilnehmer und Non-Responder-Analyse. Gesundheitswesen, *61* (Sonderheft 2), S57-S61.

Thomas, C. & Harer, C. (1993). Simultaneous Bihemispherical assessment of cerebral blood flow velocity changes during a mental arithmetic task. Stroke, *24*, 614-615.

Thurstone, L.L. (1938). Primary and mental abilities. Chicago: The University of Chicago Press.

Tibblin, G., Tibblin, B., Peciva, S., Kullman, S. & Svärdsudd, K. (1990). The Göteborg quality of life instrument. An assessment of well-being and symptoms among men born 1913 and 1923. Methods and validity. Scandinavian Journal of Primary Health Care (Suppl. 1), 33-38.

Treisman, A.M. (1960). Contextual cues in selective listening. Quarterly Journal of Experimental Psychology, *12*, 242-248.

Trepel, M. (1999). Neuroanatomie: Struktur und Funktion. München: Urban und Fischer.

Ullsperger, M & v. Cramon, D.Y. (2003). Funktionen frontaler Strukturen. In H.O. Karnath & P. Thier (Hrsg.): Neuropsychologie (195-514). Berlin: Springer.

Vaitl, D. & Gruppe, H. (1991). Baroreceptor stimulation and changes in EEG and vigilance. In P.B. Perssons & H.R. Kirchheim (eds.): Baroreceptor reflexes: integrative functions and clinical aspects (293-313). Berlin: Springer.

Vaitl, D. & Schandry, R. (1995). From the heart to the brain: the psychophysiology of circulation-brain interaction. Frankfurt a.M.: Europäischer Verlag der Wissenschaften.

Villringer, A. & Dirnagl, U. (1995). Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews, 7, 240-276.

v. Boxtel, G.J.M., v.d. Boogaart, B. & Brunia, C.H.M. (1993). The contingent negative variation in a choice reaction time task. Journal of Psychophysiology, 7, 11-23.

v. Cramon, D.Y., Mai, N. & Ziegler, W. (1993). Neuropsychologische Diagnostik. Weinheim: VCH.

v. Kerekjarto, M. (1973). Psychosomatische Beschwerden bei Hypotonie. Der Internist, 14, 521-542.

v. Kerekjarto, M., Meyer, A.E. & v. Zerssen, D. (1972). The HHM complaint list in patients of an internistic outpatient clinic. Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychoanalyse, 18 (1), 1-16.

v. Zerssen, D. (1976a). Die Beschwerdenliste. Weinheim: Beltz.

v. Zerssen, D. (1976b). Klinische Selbstbeurteilungs-Skalen aus dem Münchner Psychiatrischen Informations-System (PSYCHIS). Die Befindlichkeitsskala. Weinheim: Beltz.

v. Zomeran, A.H., Brouwer, W.H. & Deelman, B.G. (1984). Attentional deficits: the riddles of selectivity, speed and alertness. In N. Brooks (ed.): Closed Head Injury. Oxford: Oxford University Press.

v. Zomeran, A.H. & Brouwer, W.H. (1994). Clinical neuropsychology of attention. New York: Oxford University Press.

Wada, W. & Rasmussen, T. (1960). Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. Journal of Neurosurgery, 17, 266-282.

Wagner, M., Rendtorff, N., Kathmann, N. & Engel, R.R. (1996). CNV, PINV and probe-evoked potentials in schizophrenics. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 98, 130-143.

Waldemar, G., Schmidt, J.F., Andersen, A.R., Vorstrup, S., Ibsen, H. & Paulson, O.B. (1989). Angiotensin converting enzyme inhibition and cerebral blood flow autoregulation in normotensive and hypertensive man. Journal of Hypertension, 7, 229-35.

Waldstein, S.R., Ryan, C.M., Manuck, S.B., Parkinson, D.K. & Bromet, E.J. (1991). Learning and memory function in men with untreated blood pressure elevation. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 59, 513-517.

Walter, W.G., Cooper, R., Aldridge, V.J., McCallum, W.C. & Winter, A.L. (1964). Contingent negative variation. An electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. Nature, 203, 380-384.

Warland, J. & McCutcheon, H. (2002). Is there an association between maternal hypotension and poor pregnancy outcome?: a review of contemporary literature. Australian College of Midwives Incorporated, 14 (4), 22-26.

- Warkentin, S. & Passant, U. (1993). Functional activation of the frontal lobes. Regional cerebral blood flow findings in normals and in patients with frontal lobe dementia performing a word fluency test. Dementia, 4 (3-4), 188-91.
- Warkentin, S. & Passant, U. (1997). Functional imaging of the frontal lobes in organic dementia. Regional cerebral blood flow findings in normals, in patients with frontotemporal dementia and in patients with Alzheimer's disease, performing a word fluency test. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 8 (2), 105-9.
- Wascher, E., Verleger, R., Jaskowski, P. & Wauschkuhn, B. (1996). Preparation for action: an ERP study about two tasks provoking variability in response speed. Psychophysiology, 33, 262-272.
- Wechsler, D. (1962). Wechsler memory scale. Forma I. Adattamento Italiana di E. Cimino. Firenze: Organizzazioni Speciali.
- Weiß, R.H. & Donat, K. (1982). Arterielle Hypotonie. Fortschritte der Medizin, 30, 1396-1399.
- Weisz, N., Schandry, R., Jacobs, A., Mialet, J. & Duschek, S. (2002). Early contingent negative variation of the EEG and attentional flexibility are reduced in hypotension. International Journal of Psychophysiology, 45 (3), 253-260.
- Wessely, S., Nickson, J. & Cox, B. (1990). Symptoms of low blood pressure: a population study. British Medical Journal, 301, 362-365.
- WHO (1978). Arterial hypertension. Technical Report Series No. 628. Geneva: World Health Organisation.
- Wickens, C.D. (1984). Processing resources in attention. In R. Parasuraman & D.R. Davies (eds.): Varieties of attention. New York: Academic Press.
- Widder, B. (1999). Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien. Berlin: Springer.
- Willmes, K. (2003). Mathematische Leistungen und Akalkulien. In H.O. Karnath & P. Thier: Neuropsychologie (415-435). Berlin: Springer.
- Witzleb, E. (1974). Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen. Scripta medica Merck. Bd. 9. Darmstadt: Merck.
- Yagi, Y., Coburn, K.L., Estes, K.M. & Arruda, J.E. (1999). Effects of aerobic exercise and gender on visual and auditory P300, reaction time, and accuracy. European Journal of Applied Physiology, 80, 402-408.
- Yerkes, R.M., Dodson, J.D. (1908). The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. Journal of Comparative and Neurological Psychology, 18, 459-482.

Zappoli, R., Papini, M., Briani, S., Benvenuti, P. & Pasquinelli, A. (1976). CNV in patients with frontal-lobe lesions and mental disturbances. In W.C. McCallum & J.R. Knott: The responsive brain (158-163). Bristol: John Wright and Sons.

Zimmermann, P. & Fimm, B. (2002). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Version 1.7. Handbuch Teile 1 und 2. Herzogenrath: Psytest.