

**UNIVERSITÄT BIELEFELD**  
Fakultät für Psychologie und Sportwissenschaften  
Abteilung für Psychologie

**Untersuchung der Reagibilität der Hirndurchblutung bei Schlafapnoe-  
Behandlung und unter Koffein-Einwirkung mit funktioneller  
transkranieller Dopplersonographie (fTCD)**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften  
an der Fakultät für Psychologie und Sportwissenschaft  
der Universität Bielefeld

Eingereicht von  
Cornelia Cirila Macek  
aus Hamm in Westfalen

Betreuer und Erstgutachter: Prof. Dr. Wolfgang Hartje  
Zweitgutachter: PD Dr. Michael Bulla-Hellwig

Bielefeld, September 2005

## **Danksagung**

Ich danke meinen Eltern für ihr Vertrauen und ihren Glauben an mich und das, was ich tue.

Meinem Bruder Dr. Marc Andrej Macek danke ich für die medizinisch fundierte Beratung.

Ein besonders herzlicher Dank gilt meinem lieben Partner Dirk Nagel, für seine zusprechenden Worte, seine Geduld und seine darüber hinausgehenden, vielfältigen Unterstützungen.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Wolfgang Hartje danke ich überaus für den wissenschaftlichen Gedankenaustausch, die konstruktiven Anregungen und die wertvollen Ratschläge.

Ich bedanke mich bei Chefarzt Dr. Tillmanns, Leiter des Schlaflabors Krankenhaus Halle in Westfalen, für die Ermöglichung der Datenerhebung und bei Frau Gottwald und Frau Löwenstein für die freundliche Kooperation.

An meine Kollegen richte ich meinen Dank für die nützlichen Ideen und das ausgesprochen nette Miteinander, das die Zeit der Promotion zu einem wertvollen Abschnitt meines Lebens gemacht hat.

Einen ganz herzlichen Dank an Silke Adam, die diese Arbeit für mich Korrektur gelesen hat.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>IV</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>VII</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>IX</b>
<b>FORMELVERZEICHNIS</b> .....	<b>XI</b>
<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....
	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>THEORETISCHE UND EMPIRISCHE GRUNDLAGEN</b> .....
	<b>3</b>
2.1	FUNKTIONELLE TRANSKRANIELLE DOPPLERSONOGRAPHIE (fTCD).....
	3
2.1.1	<i>Methodische Aspekte der fTCD</i> .....
	5
2.1.1.1	<i>Physikalische Grundlagen zum Ultraschallverfahren</i> .....
	5
2.1.1.1.1	Doppler-Effekt .....
	5
2.1.1.1.2	Beschallungswinkel und Beschallungstiefe.....
	6
2.1.1.1.3	Gepulst sendende Dopplergeräte.....
	6
2.1.1.2	<i>Anatomischer Verlauf, Versorgungsgebiet, Hämodynamik des Blutkreislaufs</i> .....
	7
2.1.1.3	<i>Positionierung der Ultraschallsonden</i> .....
	9
2.1.1.4	<i>Validierung des Dopplerverfahrens</i> .....
	10
2.1.1.5	<i>Arten der Erhebung einer Baseline</i> .....
	13
2.1.1.6	<i>Körperliche Aspekte bei der fTCD</i> .....
	14
2.1.2	<i>Andere zu berücksichtigende Faktoren und Besonderheiten bei der fTCD</i> .....
	14
2.1.2.1	<i>Alterseffekt bei der fTCD</i> .....
	14
2.1.2.2	<i>Geschlechtseffekte bei der fTCD</i> .....
	15
2.1.2.3	<i>Händigkeit und Hemisphärendominanz</i> .....
	16
2.1.2.4	<i>Funktionelle Hemisphärenasymmetrie</i> .....
	16
2.2	AUFGABEN ZUR KOGNITIVEN STIMULATION .....
	20
2.2.1	<i>Aufmerksamkeit</i> .....
	20
2.2.1.1	<i>Alertness</i> .....
	22
2.2.1.2	<i>Geteilte Aufmerksamkeit</i> .....
	22
2.2.1.3	<i>Arbeitsgedächtnis</i> .....
	23
2.2.2	<i>Anatomische Grundlagen von Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis</i> .....
	26
2.2.2.1	<i>Anatomische Grundlagen zu Aufmerksamkeitsfunktionen</i> .....
	26
2.2.2.2	<i>Anatomische Grundlagen zur Aufmerksamkeitsaktivierung</i> .....
	26
2.2.2.3	<i>Anatomische Grundlagen zum Arbeitsgedächtnis</i> .....
	27
2.3	ZEREBRALE AKTIVIERUNG DURCH KOGNITIVE STIMULATION.....
	28
2.3.1	<i>Durchblutungsveränderungen bei Aufmerksamkeitsprozessen</i> .....
	28
2.3.2	<i>Durchblutungsveränderungen bei Arbeitsgedächtnis</i> .....
	30
2.4	SCHLAF UND OBSTRUKTIVES SCHLAFAPNOE-SYNDROM .....
	30
2.4.1	<i>Gesunder Schlaf</i> .....
	31
2.4.2	<i>Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)</i> .....
	34

2.4.2.1	<i>Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms</i> .....	36
2.4.2.2	<i>Überprüfung der subjektiven Tagesmüdigkeit</i> .....	37
2.4.2.3	<i>Auswirkungen von OSAS auf kognitive Leistungsfähigkeit</i> .....	38
2.4.2.3.1	Leistungseinbußen im Bereich der Aufmerksamkeit.....	40
2.4.2.3.2	Leistungseinbußen im Bereich der Gedächtnisfunktionen .....	42
2.4.3	<i>Effekte des OSAS auf physiologische Prozesse</i> .....	43
2.4.4	<i>Polysomnographie</i> .....	44
2.5	KOFFEIN ALS PSYCHOAKTIVE SUBSTANZ .....	46
2.5.1	<i>Wirkung von Koffein auf physiologische Prozesse</i> .....	46
2.5.2	<i>Einfluss von Koffein auf die Leistungsfähigkeit</i> .....	51
2.5.3	<i>Koffein und Schlaf</i> .....	56
2.6	FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN .....	58
<b>3</b>	<b>METHODE</b> .....	<b>62</b>
3.1	FUNKTIONELLE TRANSKRANIELLE DOPPLER-SONOGRAPHIE (fTCD).....	62
3.1.1	<i>TCD-Hardware</i> .....	62
3.1.2	<i>Datenverarbeitung</i> .....	65
3.1.3	<i>Analyse und Auswertung der fTCD-Daten</i> .....	66
3.2	KOGNITIVE STIMULATION .....	68
3.2.1	<i>Alertness (TAP)</i> .....	68
3.2.2	<i>Geteilte Aufmerksamkeit (GETAU)</i> .....	69
3.2.3	<i>Block-Tapping-Tests</i> .....	72
3.3	SCHLAFAPNOE-STUDIE.....	74
3.3.1	<i>Stichprobe der Schlafapnoe-Patienten</i> .....	74
3.3.2	<i>Versuchsdesign zur Schlafapnoe-Studie</i> .....	75
3.3.3	<i>Versuchsaufbau der Schlafapnoe-Studie</i> .....	75
3.3.4	<i>Versuchsablauf bei der Schlafapnoe-Studie</i> .....	76
3.3.5	<i>Missings von fTCD-Werten bei der Schlafapnoe-Stichprobe</i> .....	77
3.3.6	<i>Polysomnographie</i> .....	77
3.4	KOFFEIN-STUDIE .....	78
3.4.1	<i>Soziodemographischer Fragebogen zur Koffein-Studie bei Gesunden</i> .....	78
3.4.2	<i>Koffein-Stichprobe</i> .....	79
3.4.3	<i>Versuchsdesign zur Koffein-Studie</i> .....	79
3.4.4	<i>Versuchsaufbau der Koffein-Studie</i> .....	80
3.4.5	<i>Versuchsablauf bei der Koffein-Studie</i> .....	80
3.4.6	<i>Missings von fTCD-Werten bei der Koffein-Stichprobe</i> .....	81
3.5	STATISTISCHE DATENANALYSE.....	81
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>83</b>
4.1	SCHLAFAPNOE-STUDIE.....	83
4.1.1	<i>Hirndurchblutungsveränderungen durch die nCPAP-Therapie</i> .....	83
4.1.1.1	<i>Durchblutungsgeschwindigkeit in den Ruhephasen von OSAS-Patienten</i> .....	84

4.1.1.2	<i>Hirndurchblutungsveränderungen von Ruhephasen zu Aufgabenausschnitten vor und nach nCPAP-Behandlung</i> .....	86
4.1.1.3	<i>Durchblutungsveränderungen im Verlauf der Aufgabenbearbeitungen bei Schlafapnoe</i> .....	89
4.1.1.4	<i>Hemisphäreneffekte in den Durchblutungsänderungen vor und nach der nCPAP-Therapie</i> .....	91
4.1.1.5	<i>Auswirkung der nCPAP-Therapie auf die zerebrale Hirndurchblutungsveränderung</i> .....	93
4.1.2	<i>Bewältigung kognitiver Leistungsanforderungen vor und nach nCPAP-Therapie</i> .....	95
4.1.2.1	<i>Effekte von Alter, Bildung und Therapie-Compliance auf die Leistungen</i> .....	95
4.1.3	<i>Die Polysomnographie-Daten als mögliche Prädiktoren für subjektive Tagesmüdigkeit</i> .....	96
4.1.4	<i>Zusammenhang zwischen Leistung, CBFV und Polysomnographie-Daten</i> .....	97
4.2	<b>KOFFEIN-STUDIE</b> .....	98
4.2.1	<i>Hirndurchblutungsveränderungen ohne und mit Koffein</i> .....	98
4.2.1.1	<i>Durchblutungsniveau in den Ruhephasen der fTCD bei gesunden Studierenden</i> .....	99
4.2.1.2	<i>Hirndurchblutungsveränderung von Ruhephasen zu Aufgabenausschnitten unter Placebo und Koffein</i> . 102	
4.2.1.3	<i>Durchblutungsveränderungen im Verlauf der Aufgabenbearbeitung bei Gesunden</i> .....	105
4.2.1.4	<i>Hemisphärenspezifität und Reagibilität der Durchblutung unter Placebo und Koffein</i> .....	107
4.2.1.5	<i>Auswirkung von Koffein auf die zerebrale Hirndurchblutungsveränderung</i> .....	109
4.2.2	<i>Kognitive Leistungsveränderung unter Stimulation durch Koffein</i> .....	110
4.3	<b>PARALLELEN UND UNTERSCHIEDE ZWISCHEN SCHLAFAPNOE- UND KOFFEIN-STUDIE</b> .....	111
4.3.1	<i>Hirndurchblutungsveränderung: Vergleich zwischen den beiden Stichproben</i> .....	111
4.3.2	<i>Leistungsaspekte der beiden Stichproben</i> .....	114
4.3.2.1	<i>Reaktionsschnelligkeit für beide Stichproben</i> .....	114
4.3.2.2	<i>Stichprobenvergleiche hinsichtlich der Aufgabe GETAU (<math>\mu</math>-Score)</i> .....	115
4.3.2.3	<i>Vergleich von Gedächtnisaspekten bei den unterschiedlichen Stichproben</i> .....	116
5	<b>DISKUSSION</b> .....	117
5.1	<b>DISKUSSION ZUR SCHLAFAPNOE-STUDIE</b> .....	117
5.2	<b>DISKUSSION ZUR KOFFEIN-STUDIE</b> .....	120
5.3	<b>DISKUSSION ZU PARALLELEN UND UNTERSCHIEDEN HINSICHTLICH DER DURCHGEFÜHRTEN STUDIEN</b> .....	122
6	<b>FAZIT UND AUSBLICK</b> .....	124
7	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	125
8	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	130
9	<b>ANHANG</b> .....	147

**ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

**Abbildung 2.8:** Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms mit einer nCPAP-Maske. Aus Digitaler Atlas der Schlafstörungen der DGSM, S. 892 ..... 36

**Abbildung 4.2:** Durchblutungsgeschwindigkeit über die Ruhephasen der gesamten Untersuchung mit rechter und linker Ableitung der ACM vor und nach der nCPAP-Therapie..... 85

**Abbildung 4.3:** Durchblutungsgeschwindigkeit über die Ruhephasen der gesamten Untersuchung einschließlich linearer Trendlinien vor und nach der nCPAP-Therapie ..... 86

**Abbildung 4.4:** Ausschnittsvergleiche (A, B, C) für die Aufgaben Alertness, Single-Task visuell, Single-Task auditiv und Dual-Task aus der GETAU vor und nach der nCPAP-Behandlung der Schlafapnoe-Patienten. Die Abszisse ist zudem in die Darstellungen für die rechten und linken Aktivierungen geteilt worden. Die Ordinate zeigt die proportionale Veränderung der Durchblutungsgeschwindigkeit im Vergleich zur vorhergehenden Ruhephase ..... 90

**Abbildung 4.5:** Ausschnittsvergleiche (A, B, C) für die Aufgaben Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT während der Schlafapnoe-Untersuchung. Die Abszisse ist zudem in die Darstellungen für die rechten und linken Aktivierungen geteilt worden. Die Ordinate zeigt die proportionale Veränderung der Durchblutungsgeschwindigkeit im Vergleich zur vorhergehenden Ruhephase..... 91

**Abbildung 4.6:** Gegenüberstellende Darstellung der prozentualen Durchblutungsaktivierungen in der rechten und linken Hemisphäre während der Aufgaben Alertness, GETAU Single-Task visuell, GETAU Single-Task auditiv, GETAU Dual-Task, Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT vor der nCPAP-Behandlung der Schlafapnoe-Patienten ..... 92

**Abbildung 4.7:** Gegenüberstellende Darstellung der prozentualen Durchblutungsaktivierungen in der rechten und linken Hemisphäre während der Aufgaben Alertness, GETAU Single-Task visuell, GETAU Single-Task auditiv, GETAU Dual-Task, Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT vor der nCPAP-Behandlung der Schlafapnoe-Patienten ..... 92

**Abbildung 4.8:** Prozentuale Durchblutungsaktivierung für die Aufgaben Alertness, GETAU Single-Task visuell, GETAU Single-Task auditiv, GETAU Dual-Task, Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT vor und nach der nCPAP-Behandlung der Schlafapnoe-Patienten ..... 94

**Abbildung 4.9:** Durchblutungsgeschwindigkeit über die verschiedenen Aufgaben mit dazwischen liegenden Ruhephasen unter Placebo und mit Koffein. Die verschiedenen Ausschnittsbereiche der fTCD-Ableitung am Anfang, in der Mitte und am Ende jeder Aufgabe sind mit A, B, und C gekennzeichnet..... 99

**Abbildung 4.10:** Durchblutungsgeschwindigkeit über die Ruhephasen der gesamten Untersuchung mit rechte und linker Ableitung der ACM für die Versuchsbedingungen mit Placebo und Koffein..... 100

**Abbildung 4.11:** Durchblutungsgeschwindigkeit über die Ruhephasen der gesamten Untersuchung mit linearen Trendlinien für die Versuchsbedingungen Placebo und Koffein ..... 102

**Abbildung 4.12:** Ausschnittsvergleiche (A, B, C) für die Aufgaben Alertness, GETAU Single-Task visuell, GETAU Single-Task auditiv, GETAU Dual-Task unter den Bedingungen Placebo (ohne Koffein) und mit Koffein. Die Abszisse ist zudem in die Darstellungen der rechten und linken Aktivierungen geteilt worden. Die Ordinate zeigt die proportionale Veränderung der Durchblutungsgeschwindigkeit im Vergleich zur vorhergehenden Ruhephase ..... 106

**Abbildung 4.13:** Ausschnittsvergleiche (A, B, C) für die Aufgaben Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT während der Untersuchung der Probanden der Koffein-Studie. Die Abszisse ist zudem in die Darstellungen für die rechten und linken Aktivierungen geteilt worden. Die Ordinate zeigt die proportionale Veränderung der Durchblutungsgeschwindigkeit im Vergleich zur vorhergehenden Ruhephase..... 107

**Abbildung 4.14:** Gegenüberstellende Darstellung der prozentualen Durchblutungsaktivierungen in der rechten und linken Hemisphäre während der Aufgaben Alertness, GETAU Single-Task visuell, GETAU Single-Task auditiv, GETAU Dual-Task Darbietungsgeschwindigkeit 10 und 8, Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT unter Placebo..... 108

**Abbildung 4.15:** Gegenüberstellende Darstellung der prozentualen Durchblutungsaktivierungen in der rechten und linken Hemisphäre während der Aufgaben Alertness, GETAU Single-Task visuell, GETAU Single-Task auditiv, GETAU Dual-Task Darbietungsgeschwindigkeit 10 und 8, Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT unter Koffein-Einfluss..... 109

**Abbildung 4.16:** Prozentuale Durchblutungsaktivierung für die Aufgaben Alertness, GETAU Single-Task visuell, GETAU Single-Task auditiv, GETAU Dual-Task Darbietungsgeschwindigkeit 10 und 8, Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT unter Placebo und Koffein. Die Werte für jede Aufgabe wurden über die Ausschnittsbereiche (A, B, C) und die Werte der rechten und linken Ableitung gemittelt ..... 110

**Abbildung 4.17:** Gegenüberstellung der Verläufe der absoluten Durchblutungsgeschwindigkeiten für die Ruhephasen der Schlafapnoe- und Koffeinstudie. Als Treatment wurde bei der Schlafapnoe-Studie die nCPAP-Therapie eingesetzt, bei der Koffein-Studie bestand das Treatment in der Verabreichung von Koffein ..... 112

**Abbildung 4.18:** Gegenüberstellung der prozentualen, zerebralen Durchblutungsbeschleunigung (Reagibilität) der Schlafapnoe-Stichprobe versus der Koffein-Probanden. Die Probanden der Koffeinstudie bearbeiteten dabei die auf der Abszisse aufgeführten Aufgaben Alertness, GETAU Single-Task visuell, GETAU Single-Task auditiv, GETAU Dual-Task 10 und 8, Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT, während die Schlafapnoe-Stichprobe die Aufgabe GETAU Dual-Task 8 mit der Darbietungsgeschwindigkeit 800 ms nicht bearbeitete..... 113

---

<b>Abbildung 4.19:</b> Vergleich der Reaktionsschnelligkeit für beide Stichproben unter den je verschiedenen Treatment-Bedingungen zu der Aufgabe Alertness. Der numerische Wert gibt das arithmetische Mittel für die Reaktionszeit je Bedingung an.....	114
<b>Abbildung 4.20:</b> Vergleich der proportionalen Leistungswerte ( $\mu$ -Score) der Aufgabe GETAU für richtige Reaktionen und Reaktionszeiten mit beiden Stichproben zu je beiden Bedingungen.....	115
<b>Abbildung 4.21:</b> Block-Tapping-Aufgaben vorwärts, rückwärts und RSAT für die Stichproben Schlafapnoe-Patienten und studentische Koffein-Stichprobe mit den beiden Treatment-Bedingungen .....	116

## TABELLENVERZEICHNIS

<b>Tabelle 2.1:</b> Mittelwerte für den ESS-Gesamtscore für verschiedene Diagnosegruppen unterschiedlichen Alters (Johns, 1991) .....	38
<b>Tabelle 2.2:</b> Üblicher Koffeingehalt in verschiedenen Lebensmitteln .....	46
<b>Tabelle 3.1:</b> Geforderte Reaktionsmuster bei der Dual-Task Aufgabe GETAU .....	70
<b>Tabelle 3.2:</b> Beschreibung der Schlafapnoe-Stichprobe.....	75
<b>Tabelle 3.3:</b> Markersetzung am DWL MultiDop® T während der Testdurchführungen.....	76
<b>Tabelle 3.4:</b> Vergleich der Tagesmüdigkeit und der polysomnographischen Daten vor und nach nCPAP-Therapie.....	78
<b>Tabelle 3.5:</b> Beschreibung der studentischen Stichprobe der Koffein-Studie.....	79
<b>Tabelle 4.1:</b> Prüfung der Haupteffekte und Interaktion für die Faktoren Treatment (vor/nach nCPAP) und Pause (1bis 8) anhand der Durchblutungsgeschwindigkeit während der Pausen und der relativen Veränderung der Durchblutungsbeschleunigung zwischen den Pausen.....	86
<b>Tabelle 4.2:</b> Aktivierung der Durchblutungsgeschwindigkeit von Ruhephase im Vergleich zur jeweiligen Aufgabe (Ausschnitt A der fTCD-Ableitung) mit Seiteneffekten und Interaktionen zwischen den Faktoren Aktivierung und Seite vor der nCPAP-Therapie .....	87
<b>Tabelle 4.3:</b> Aktivierung der Durchblutungsgeschwindigkeit von Ruhephase im Vergleich zur jeweiligen Aufgabe (Ausschnitt A der fTCD-Ableitung), Seiteneffekte und Interaktion zwischen den Faktoren Aktivierung und Seite nach der nCPAP-Therapie.....	88
<b>Tabelle 4.4:</b> Aktivierung der Durchblutungsgeschwindigkeit von Ruhephase im Vergleich zur jeweiligen Gedächtnisaufgabe hier zum Ausschnitt C der fTCD-Ableitung vor der nCPAP-Behandlung ...	89
<b>Tabelle 4.5:</b> Aktivierung der Durchblutungsgeschwindigkeit von Ruhephase im Vergleich zur jeweiligen Gedächtnisaufgabe hier zum Ausschnitt C der fTCD-Ableitung nach der nCPAP-Behandlung .	89
<b>Tabelle 4.6:</b> Prüfung der Haupteffekte mit dem GLM für die Faktoren Treatment (vor/nach nCPAP), Ausschnittseffekte (A,B,C) und Seite der Ableitung (rechts/links) für die durchgeführten Aufgaben .....	90
<b>Tabelle 4.7:</b> Behandlungs-Effekt mit nCPAP-Maske und Effekt der Aktivierung in der rechten und linken ACM bei den durchgeführten Aufgaben .....	93
<b>Tabelle 4.8:</b> Vergleich der Leistungsergebnisse vor und nach nCPAP-Therapie (T-Test) .....	95
<b>Tabelle 4.9:</b> Vergleich der Tagesmüdigkeit und der polysomnographischen Daten von vor der nCPAP-Therapie mit den Daten nach der nCPAP-Therapie .....	96
<b>Tabelle 4.10:</b> Korrelation verschiedener Personen-Daten mit polysomnographischen Daten vor der nCPAP-Behandlung .....	97
<b>Tabelle 4.11:</b> Ergebnisse der Koffeinanalyse im Urin analysiert vom Medizinischen Institut Bremen.....	98
<b>Tabelle 4.12:</b> Auflösung der Wechselwirkung zwischen Treatment und Seite zur Durchblutungsgeschwindigkeit während der Pausen .....	100
<b>Tabelle 4.13:</b> Vergleich der Durchblutungsgeschwindigkeit zwischen der Bedingung Placebo und Koffein in den Pausen (Ruhephasen), getrennt für die rechte und linke Ableitung der ACM mit anschließender $\alpha$ -Adjustierung.....	101

<b>Tabelle 4.14:</b> Prüfung der Haupteffekte und Interaktion für die Faktoren Treatment (Placebo/Koffein) und Pause (1 bis 9) anhand der Durchblutungsgeschwindigkeit während der Pausen und der relativen Veränderung der Durchblutungsbeschleunigung zwischen den Pausen.....	102
<b>Tabelle 4.15:</b> Aktivierung der Durchblutungsgeschwindigkeit von Ruhephase im Vergleich zur jeweiligen Aufgabe (Ausschnitt A der fTCD-Ableitung) mit Seiteneffekten und Interaktionen zwischen den Faktoren Aktivierung und Seite unter der Placebo-Bedingung .....	103
<b>Tabelle 4.16:</b> Aktivierung der Durchblutungsgeschwindigkeit von Ruhephase im Vergleich zur jeweiligen Aufgabe (Ausschnitt A der fTCD-Ableitung) mit Seiteneffekten und Interaktionen zwischen den Faktoren Aktivierung und Seite unter der Koffein-Bedingung.....	104
<b>Tabelle 4.17:</b> Aktivierung der Durchblutungsgeschwindigkeit von Ruhephase im Vergleich zur jeweiligen Aufgabe (Ausschnitt C der fTCD-Ableitung) mit Seiteneffekten und Interaktionen zwischen den Faktoren Aktivierung und Seite unter der Placebo-Bedingung .....	104
<b>Tabelle 4.18:</b> Aktivierung der Durchblutungsgeschwindigkeit von Ruhephase im Vergleich zur jeweiligen Aufgabe (Ausschnitt C der fTCD-Ableitung) mit Seiteneffekten und Interaktionen zwischen den Faktoren Aktivierung und Seite unter der Koffein-Bedingung.....	105
<b>Tabelle 4.19:</b> Prüfung der Haupteffekte mit dem GLM für die Faktoren Treatment (Placebo/Koffein), Ausschnittseffekte (A,B,C) und Seite der Ableitung (rechts/links) für die durchgeführten Aufgaben .....	106
<b>Tabelle 4.20:</b> Treatment-Effekt und Seiten-Effekt bei den unterschiedlichen Aufgaben.....	108
<b>Tabelle 4.21:</b> Vergleich der Leistungsergebnisse unter den Bedingungen Placebo versus Koffein (T-Test) ..	111
<b>Tabelle 4.23:</b> Überblick über die Differenzen der Durchblutungsgeschwindigkeit der Ruhephasen und die prozentuale Veränderung der Aufgaben-Durchblutungsgeschwindigkeit zur vorherigen Ruhephase je Stichprobe und Bedingung .....	114

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
ACA	Arteria Cerebri Anterior
ACM	Arteria Cerebri Media
ACP	Arteria Cerebri Posterior
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ARAS	Aufsteigendes Reticuläres Aktivierungssystem
BET	Berufseignungstest
BFV	Blood Flow Velocity/Blutflussgeschwindigkeit
BT	Block-Tapping
$c$	Schallgeschwindigkeit im Gewebe (cm/s)
CBFV	Cerebral Blood Flow Velocity/zerebrale Blutflussgeschwindigkeit
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
$\cos \alpha$	Winkel zwischen Schallstrahl und Blutströmungsrichtung (Beschallungswinkel)
CPT	Continuous Performance Task
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition
DT	Dual-Task
EEG	Elektroencephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulographie
ESS	Epworth Sleepiness Scale/Epworth-Schläfrigkeits-Skala
$f$	Frequenz als Maßeinheit für die Anzahl der Perioden pro Sekunde in Hertz
$f_0$	Mittelwert der Sendefrequenz
fMRI	Funktional Magnetic Resonance Imaging/funktionelle Magnetresonanztomographie
fTCD	Funktional Transcranial Dopplersonographie/funktionelle Transkranielle Dopplersonographie
GLM	General Linear Model/lineares Modell Messwiederholung
GETAU	Geteilte Aufmerksamkeit von AS-Reha
Hz	Hertz

---

ICD-10	International Classification of Diseases – Tenth Edition/internationales Klassifikationssystem psychischer Störungen
IQ	Intelligenzquotient
nCPAP	nasal Continuous Positive Airway Pressure
OSAHS	Obstruktives Schlafapnoe-/Hypopnoe-Syndrom
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom
oz	Maßeinheit der Masse: 1 fluid ounce $\approx$ 29,57 Milliliter; z. B.: Getränkedose mit 12 fl oz /355ml Inhalt
PET	Positron Emission Tomography
PSG	Polysomnographie
RDI	Respiratory Disturbance Index = Summe von Apnoen und Hypopnoen pro Schlafstunde
REM	Rapid Eye Movement
SaO <sub>2</sub>	arterial blood oxygen saturation Sauerstoffsättigung im Blut
ST	Single-Task
T	Periode bzw. Schwingungsdauer in Sekunden
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
UARS	Upper Airways Resistance Syndrome
VigiMouse	computergestützter visueller Reaktionszeit- und Leistungstest
Vmca	mean cerebral blood flow velocity/mittlere zerebrale Blutflussgeschwindigkeit
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised
XeC	Xenon Clearance
$\Delta f$	Frequenzverschiebung in Hertz (Dopplerfrequenz)
$\lambda$	Wellenlänge
$v$	Strömungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen (cm/s)
Vp-Nr.	Versuchspersonennummer

---

**FORMELVERZEICHNIS**

<b>Formel 2.1:</b> Formel zur Berechnung des Dopplereffekts.....	5
<b>Formel 3.1:</b> Mittlere Fließgeschwindigkeit.....	64
<b>Formel 3.2:</b> Reagibilität der Hirndurchblutung.....	67
<b>Formel 3.3:</b> Proportionale Pausendurchblutungsveränderung .....	68
<b>Formel 3.4:</b> Proportionale Differenz von Leistung Dual- zur Single-Task der GETAU .....	71
<b>Formel 3.5:</b> $\mu$ -Koeffizient zur Aufgabe GETAU.....	71

## 1 Einleitung

Diese Arbeit befasst sich mit der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Regulation der zerebralen Durchblutungsgeschwindigkeit und der kognitiven Leistungsfähigkeit. In diesem Projekt wird die Hypothese geprüft, dass die mit kognitiven Beanspruchungen verbundenen Aktivierungen von Prozessen der Hirndurchblutung bzw. des Hirnstoffwechsels in einem korrelativen Zusammenhang mit der bei der Aufgabenbewältigung erzielten Leistung stehen und nicht nur – leistungsunabhängig – die kognitive Belastung reflektieren.

Die Untersuchung wird mit dem Verfahren der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie (fTCD) durchgeführt. Die kognitive Beanspruchung erfolgt mit Tests zur Erfassung der Reaktionsschnelligkeit, der Aufmerksamkeitsteilung sowie Tests zur Erfassung der räumlichen Merkspanne und zur Prüfung der Arbeitsgedächtnisleistung.

Die Regulation der Hirndurchblutung im Ruhezustand und unter kognitiver Beanspruchung wird aus zwei Blickwinkeln untersucht.

Zum einen wird eine Gruppe von Schlafapnoe-Patienten untersucht, die seit Jahren mehrfach pro Nacht durch die Obstruktion bedingte Atemstillstände mit resultierender Sauerstoffunterversorgung erleiden und bei denen von einer Beeinträchtigung der zerebrovaskulären Regulation und wahrscheinlich auch der kognitiven Leistungen ausgegangen werden kann. Die Therapie mit einer nasalen Schlafmaske soll eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung des Gehirns gewährleisten. Dies soll eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit bedingen und auch für ein schnelleres und stärkeres Ansprechen der Hirndurchblutung unter kognitiver Belastung sorgen. Dabei spricht man von einer erhöhten Reagibilität des Blutflusses im Gehirn unter kognitiver Beanspruchung.

Zum anderen wird bei gesunden Personen mit ungestörter zerebrovaskulärer Regulation und normalen Leistungen der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses davon ausgegangen, dass die Einnahme einer positiv stimulierenden Substanz wie Koffein die Durchblutungsreagibilität erhöht und eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit zu beobachten ist.

Durch die erste Studie wird untersucht, ob und gegebenenfalls wie deutlich eine Verbesserung eines pathologischen Zustandes durch eine Therapie sich auf hirnphysiologische Aspekte und Leistungsfähigkeit auswirkt. Demgegenüber soll die Studie mit gesunden Probanden Anhaltspunkte liefern, welchen Einfluss eine stimulierende Substanz (Koffein) auf einen gesunden Organismus hinsichtlich der zerebralen Durchblutungsaktivierung und der Leistungsfähigkeit hat.

## **2 Theoretische und empirische Grundlagen**

In diesem Kapitel werden theoretische Einblicke und empirische Ergebnisse zu den verschiedenen Kernbereichen dieser Arbeit gegeben. Zum einen werden die technischen Grundlagen und Funktionsweisen der angewandten funktionellen Dopplersonographie (fTCD) beschrieben und auf die Qualität dieses Verfahrens eingegangen. Weiterhin werden die Arten der kognitiven Stimulationen zur Erzeugung zerebraler Aktivierung beschrieben und die Auswahl der verwendeten Verfahren begründet. Merkmale von gesundem Schlaf, Schlafapnoe und die typischen Symptome der obstruktiven Schlafapnoe werden im nächsten Abschnitt vorgestellt. Das darüber hinaus behandelte Thema dreht sich um die Wirkungsweise von Koffein auf Hirnfunktionen und die Auswirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Darüber hinaus werden die Themen zu einer Gesamtbetrachtung zusammengeführt, wobei mögliche Zusammenhänge und Wechselwirkungen von Koffein und Schlafapnoe erörtert werden. Abschließend werden die Fragestellungen und Hypothesen dieser Arbeit aufgestellt.

### **2.1 Funktionelle Transkranielle Dopplersonographie (fTCD)**

Die Dopplersonographie ermöglicht, neben der Darstellung von inneren Organen und Geweben, auch die Messung der Blutflussgeschwindigkeit in den basalen Hirnarterien. In der Medizin wird diese Methode zur Untersuchung auf Gefäßverengungen oder Embolien angewandt. Die Dopplersonographie bietet auch die Möglichkeit zur funktionellen Untersuchung, denn die Blutflussgeschwindigkeit in den Hirnbasisarterien ist proportional zur neuronalen Aktivität in ihrem Versorgungsgebiet, was in Grenzen Rückschlüsse auf zerebrale Aktivierung erlaubt (Kischka, Wallesch & Wolf, 1997).

Bei dem Verfahren der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie wird mit Hilfe von Ultraschall die zerebrale Durchblutungsgeschwindigkeit in den basalen Hirnarterien gemessen. Die kognitionsbedingte Veränderung in der Blutflussgeschwindigkeit erlaubt Rückschlüsse auf die hemisphärenspezifische und aufgabenspezifische zerebrale Aktivität. Besonders interessant ist dabei die Veränderung der Reagibilität, die die Schnelligkeit und Stärke des Ansprechens der Hirndurchblutung unter kognitiver Beanspruchung angibt.

Die funktionelle transkranielle Dopplersonographie, die eine kontinuierliche und nicht-invasive Messung der Blutflussgeschwindigkeit in den zerebralen Arterien unter spezifischen Stimulationsbedingungen ermöglicht, wurde erstmalig von Aaslid und Mitarbeitern beschrieben (Aaslid, Markwalder & Nornes, 1982). Diese Technik, die über eine hohe zeitliche Auflösung verfügt, erlaubt die Registrierung der sich schnell verändernden Hirnaktivität im Sinne der arteriellen Durchblutungsgeschwindigkeit (Aaslid, 1987). Die dynamische Adaptation der regionalen Blutversorgung für neuronale Prozesse („neurovaskuläre Kopplung“) basiert auf der Verengung und Erweiterung der kleinen Hirngefäße, die durch die veränderten metabolischen Anforderungen der umgebenden Neurone determiniert wird.

Die enge Kopplung zwischen neuronaler Aktivität und dem Metabolismus im Gehirn erlaubt die Erforschung der Hirnfunktion durch die Parameter der regionalen zerebralen Hirndurchblutung (Logothetis, Pauls, Augath, Trinath & Oeltermann, 2001). Der zugrunde liegende Regulationsmechanismus ist recht komplex und schließt verschiedene biochemische Mediatoren wie  $K^+$ ,  $H^+$  und Adenosin mit ein (Hamann & del Zoppo, 1994; Kuschinsky, 1991; Villringer & Dirnagl, 1995).

Im Gegensatz zu den kleinen Gefäßen bleibt der Durchmesser der großen zerebralen Arterien unter veränderten Stimulationsbedingungen anfänglich unverändert (Giller, Bowman, Dyer, Mootz & Krippner, 1993; Huber & Handa, 1967; Kontos, 1989; Radu & du Boulay, 1976). Aufgrund dieser Tatsache kann geschlossen werden, dass Änderungen in der Blutflussgeschwindigkeit der großen basalen Hirnarterien nicht das Ergebnis deren eigener vasomotorischen Aktivität sind, sondern die Veränderung in der Blutanforderung in den umgebenden Territorien widerspiegeln und es auf diese Weise zu einer Veränderung im lokalen neuronalen Aktivitätsmuster kommt (Duschek & Schandry, 2003a). Die Blutflussgeschwindigkeit wird von Faktoren wie Blutdruck, Pulsfrequenz, intrakranieller Druck, Medikamenten,  $CO_2$ -Spiegel bzw. Säurebasehaushalt beeinflusst.

## 2.1.1 *Methodische Aspekte der fTCD*

### 2.1.1.1 *Physikalische Grundlagen zum Ultraschallverfahren*

Mit Ultraschall lassen sich Gewebe, Gefäße, innere Organe und deren Bewegung bildhaft und akustisch darstellen. Die Schallwelle transportiert Energie, die durch die Parameter Periode (T) bzw. Schwingungsdauer in Sekunden, Wellenlänge ( $\lambda$ ) in Metern für die räumliche Ausdehnung einer Periode und durch die Frequenz (f) als Maßeinheit für die Anzahl der Perioden pro Sekunde in Hertz (Hz) ausgedrückt wird.

#### 2.1.1.1.1 Doppler-Effekt

Mit Hilfe von Ultraschall ist es möglich, die Geschwindigkeit von Objekten zu messen. Werden bewegte Objekte, z. B. rote Blutkörperchen/Erythrozyten, beschallt, reflektieren sie die Schallwellen mit einer höheren oder niedrigeren Frequenz. Die Differenz zwischen ausgesandter und empfangener Frequenz wird Doppler-Frequenzverschiebung oder Doppler-Effekt genannt. Aus der gemessenen Frequenzverschiebung kann (unter Berücksichtigung der verwendeten Ultraschallfrequenz, der Schallgeschwindigkeit innerhalb des Gewebes und des Beschallungswinkels) die Geschwindigkeit und die Richtung des bewegten Objekts berechnet werden. Je höher die Geschwindigkeit des sich bewegenden Objektes ist, desto größer ist die Differenz zwischen der ausgesendeten und zurückgesendeten Frequenz. Bewegt sich ein Objekt in die Richtung der Schallquelle, so ist die reflektierte Frequenz höher, während die Frequenz niedriger ist, wenn sich das Objekt von der Schallquelle weg bewegt (**Formel 2.1**).

*Formel 2.1: Formel zur Berechnung des Dopplereffekts*

$$\text{Doppler-Formel: } v = \frac{\Delta f \cdot c}{2 \cdot f_0 \cdot \cos \alpha}$$

$v$  = Strömungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen (cm/s)

$\Delta f$  = Frequenzverschiebung in Herz (Dopplerfrequenz)

$c$  = Schallgeschwindigkeit im Gewebe (cm/s)

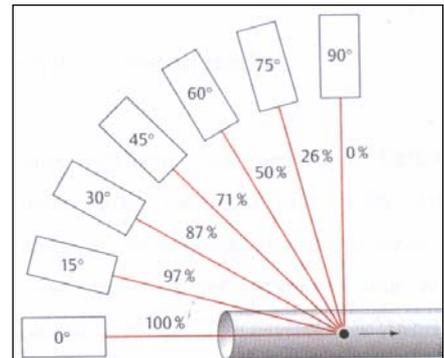
$f_0$  = Mittelwert der Sendefrequenz

$\cos \alpha$  = Winkel zwischen Schallstrahl und Blutströmungsrichtung (Beschallungswinkel)

Da nicht alle Erythrozyten die gleiche Strömungsgeschwindigkeit haben, werden eine Vielzahl unterschiedlicher Frequenzen vom Empfänger erfasst, und somit wird die Frequenzverschiebung nicht als Ton, sondern als Geräusch dargestellt.

#### 2.1.1.1.2 Beschallungswinkel und Beschallungstiefe

Die Dopplersonden werden für die Untersuchung beidseits an den Ultraschallknochenfenstern angelegt und auf die Tiefe der definierten Hirnarterie (A. cerebri media, ACM) fokussiert. Der Beschallungswinkel ist dabei entscheidend für die Güte des Messergebnisses der Frequenzverschiebung. Da die Bewegung des Reflektors nur in Relation zur Schallquelle gemessen werden kann (Relativbewegung), ergibt sich eine optimale Messung, wenn die Reflektorbewegung und die Schallausrichtung in der gleichen Richtung erfolgen. Je kleiner der Beschallungswinkel, umso besser ist das Messergebnis. Bei  $0^\circ$  entspricht die gemessene Dopplerfrequenz zu 100% der Strömungsgeschwindigkeit (von Büdingen & von Reutern, 1993, 2000). Von  $0-30^\circ$  vermindert sich die gemessene Dopplerfrequenz um 13%, von  $30-60^\circ$  um 37% (**Abbildung 2.1**).



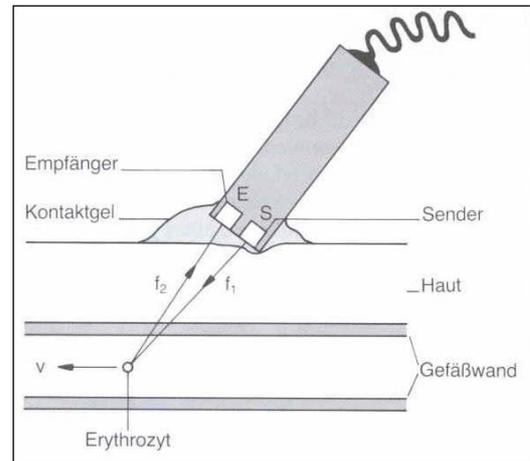
**Abbildung 2.1:** Abhängigkeit der gemessenen Dopplerfrequenz vom Kosinus des Beschallungswinkels (von Büdingen & von Reutern, 1993, 2000), S.11

Die beidseits an den Ultraschallknochenfenstern angelegten Dopplersonden (2-MHz Sonden) müssen auf die Tiefe der definierten Hirnarterie fokussiert und eingestellt werden – für die hier beschallte A. cerebri media meist um die 50 mm.

#### 2.1.1.1.3 Gepulst sendende Dopplergeräte

Es gibt kontinuierlich sendende und gepulst sendende dopplersonographische Geräte. Die Ultraschallsonden dienen also als Schallsender und Empfänger. Mit der gepulsten Dopplersonographie wird die überlagerungsfreie Messung in einem wählbaren Tiefenbereich ermöglicht. Bei diesem Verfahren gibt es nur ein Ultraschallelement, das

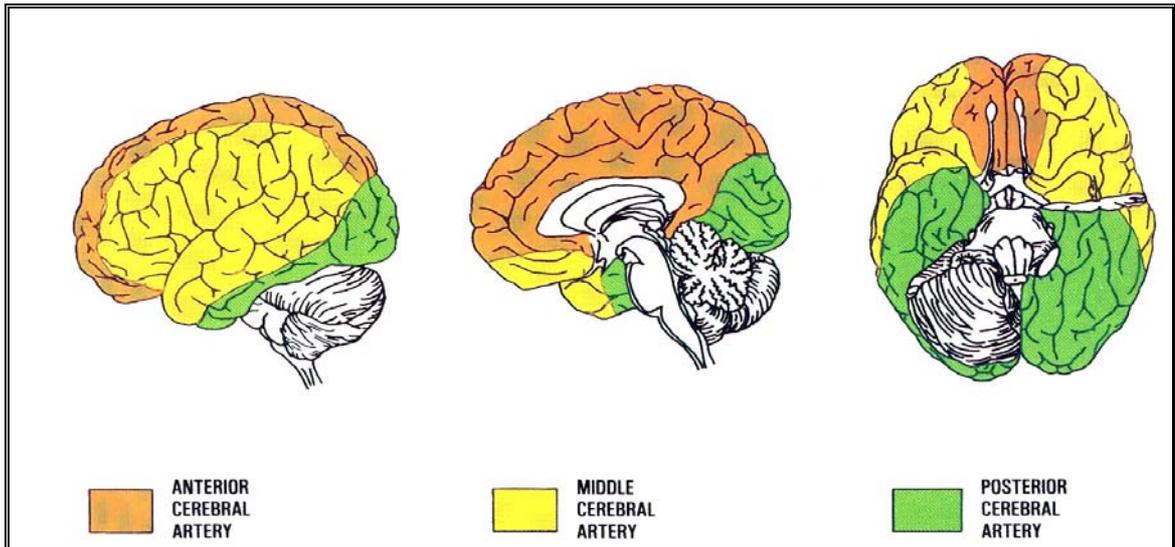
abwechselnd Sendepulse abgibt und empfängt (**Abbildung 2.2**). Die Schallsonde sendet Ultraschallwellen mit einer Frequenz  $f_1$  aus und nimmt sie, nach Rückstreuung von den mit der Geschwindigkeit  $v$  fließenden Blutkörperchen, mit der Frequenz  $f_2$  wieder auf. Die Differenz zwischen  $f_1$  und  $f_2$  wird als Dopplerfrequenz akustisch und optisch in Form von Strömungspulskurven wiedergegeben. Die Laufzeit des Sendepulses zu einem bewegten Reflektor und zurück ist ein Maß für die Entfernung desselben von der Sonde (von Büdingen & von Reutern, 1993, 2000). Bei der kontinuierlichen Dopplertechnik wird ununterbrochen gesendet und empfangen; es werden also getrennte Sende- und Empfangselemente benötigt. Der Vorteil hierbei ist eine verbesserte Reproduzierbarkeit der Messung, da der gesamte Strömungsverlauf berücksichtigt wird.



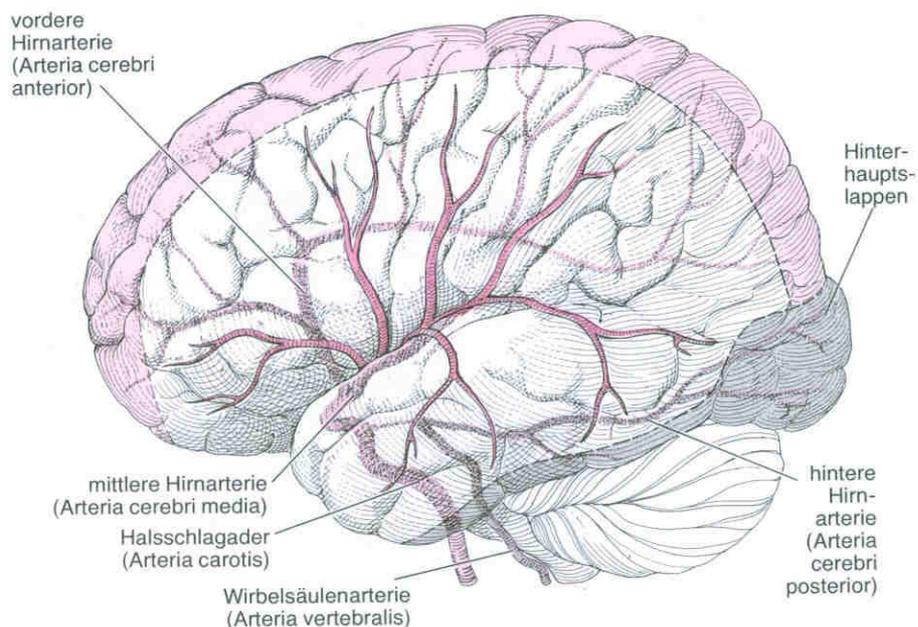
**Abbildung 2.2:** Erzeugung und Aufnahme des Doppler-Effekts (von Büdingen & von Reutern, 1993, 2000), S. 11

### 2.1.1.2 Anatomischer Verlauf, Versorgungsgebiet, Hämodynamik des Blutkreislaufs

Mit dem TCD-Verfahren können Ableitungen an den großen basalen Hirnarterien, der Arteria cerebri anterior (ACA), Arteria cerebri media (ACM) und Arteria cerebri posterior (ACP) vorgenommen werden (**Abbildung 2.3** und **2.4**). Jede dieser Arterien versorgt einen bestimmten Hirnbereich (Edvinsson, MacKenzie & McCulloch, 1993; Lassen, Ingvar & Skinhoj, 1980). Die ACA versorgt den größten Anteil des medialen Bereiches beider Hemisphären, während die ACM die lateralen Bereiche versorgt (Duschek & Schandry, 2003a). Die ACP versorgt die posteriore basomediale Region, die den visuellen Kortex umfasst (Angevine & Cotman, 1981).



**Abbildung 2.3:** Korticale Versorgungsgebiete der Hirnarterien (Edvinson, MacKenzie & McCollod 1993), S. 24



**Abbildung 2.4:** Anatomie der basalen Hirnarterien ACA, ACM und ACP (Lassen et al., 1980), S. 137

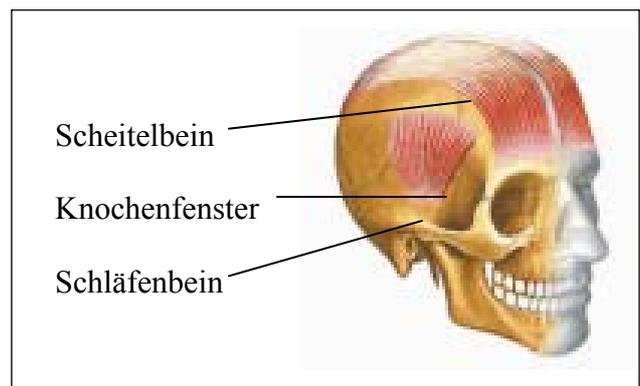
Die Arteria cerebri media (mittlere Hirnarterie) ist der größte Ast der A. carotis interna, am „Kerotis-T“, als deren unmittelbare Fortsetzung im Sulcus lateralis verlaufend. Die ACM versorgt den lateralen Frontallappen, den lateralen Anteil des Parietallappens sowie Teile des Temporallappens, der Capsula interna, Capsula externa, Capsula extrema, der Corona radiata und der Basalganglien.

Die ACM liefert 80% des Blutflusses in jeder Hemisphäre, kann bei den meisten Personen gut für eine Ableitung gefunden werden und zeigte bei einer Vielzahl von Studien eine signifikante Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit während verschiedenster kognitiver Aufgaben. Ebenso konnten bereits bei einer Vielzahl von Studien signifikante aufgabenabhängige Asymmetrien in der Blutflussgeschwindigkeit der ACM gemessen werden (Stroobant & Vingerhoets, 2000).

Wenn höhere kognitive Prozesse untersucht werden sollen, bei denen erwartet wird, dass parieto-okzipito-temporale oder frontale Bereiche aktiviert werden, wird meist die Durchblutungsgeschwindigkeit in der ACM gemessen (Hartje, Ringelstein, Kisting, Fabianek & Willmes, 1994).

### 2.1.1.3 Positionierung der Ultraschallsonden

Für die notwendige sichere Fixierung der Ultraschallsonden wird die marc600 Kopfhalterung von SPENCER TECHNOLOGIES verwendet, die es erlaubt, die Sonde zielgerichtet vor dem oberen Ohransatz und unterhalb der Schläfe zu positionieren und eine weitere grobe Einstellung nach oben oder unten, vorne oder hinten vorzunehmen. Ein Kugelgelenk ermöglicht die Feinjustierung des Beschallungswinkels. Die



**Abbildung 2.5:** Anatomische Merkmale des menschlichen Schädels zur Ableitung der ftCD

Ultraschallsonden werden an den Schädelnähten zwischen Scheitel- und Schläfenbein, das so genannte Knochenfenster oder Ultraschallfenster (siehe **Abbildung 2.5**), positioniert, das aufgrund der geringeren Knochendichte eine höhere Durchlässigkeit für den Ultraschall bietet. Jede der basalen Hirnarterien (ACA, ACM, ACP) kann von diesem Fenster aus beschallt und abgeleitet werden. Das zu untersuchende Gefäß kann anhand bestimmter Charakteristika zugeordnet werden. Die Tiefe der Sonographie, die Fließrichtung des Blutstroms und die Position der Sonde am Ultraschallfenster gelten als Hauptindikatoren für die Gefäßbestimmung.

Die Ultraschallsonde wird in nahezu rechtem Winkel an den Schläfen so positioniert, dass sie durch das Knochenfenster die Arteria cerebri media beschallen kann. Hat man ein eindeutiges, sauberes Signal gefunden, kann die Sonde in der Position fixiert werden. Die gemessenen Daten werden auf dem Multi-Dop® T von DWL Elektronische Systeme GmbH angezeigt. Auf dem Gerätedisplay wird, getrennt für die rechte und linke Seite, die aktuelle Strömungskurve der Blutflussmessung in abgestuften Farben je nach Intensität des Ultraschallsignals angezeigt. Auf dem Display ist auf der horizontalen Achse die Zeit abgetragen, die Strömungsgeschwindigkeit auf der vertikalen Achse. Die Signalintensität wird durch die Farbe oder Helligkeit eines Punktes angezeigt. Die Flussrichtung wird durch die positive oder negative Amplitude ausgedrückt. Zusätzlich wird eine Umhüllungskurve angezeigt. Diese Linie repräsentiert die maximale Fließgeschwindigkeit, dem Herzkreislauf folgend. Von dieser Hüllkurve kann die systolische und diastolische Geschwindigkeit genauso wie ein mittlerer Geschwindigkeits-Index ermittelt werden. Zusätzlich können die pulsierenden Strömungsgeräusche über Lautsprecher für die rechte und linke Ableitung separat eingespielt und die Qualität des Audiodopplersignals beurteilt werden.

#### *2.1.1.4 Validierung des Dopplerverfahrens*

Ein entscheidender Vorteil der fTCD ist, dass es sich dabei um ein nicht-invasives Verfahren handelt, das leicht zu handhaben ist. Das Verfahren erfordert einen geringen personellen und finanziellen Aufwand und beinhaltet keine Risiken für einzelne oder wiederholte Untersuchungen am Patienten (Kischka et al., 1997; von Büdingen & von Reutern, 1993, 2000). Die zeitliche Auflösung ist sehr gut und liegt im Millisekundenbereich. Die funktionell bedingten Blutflussveränderungen sind aber erst nach etwa fünf Sekunden voll ausgeprägt, sodass die effektive zeitliche Auflösung im Sekundenbereich liegt, was durchaus auch noch als eine recht hohe Auflösung gewertet werden kann.

Eine Einschränkung der fTCD-Technik ist in der geringen räumlichen Auflösung zu sehen, welche durch die Größe des kortikalen Versorgungsgebietes der Arterie determiniert ist und so keine Zuordnung zu anatomischen Substrukturen zulässt. Besonderheiten in den anatomischen Gegebenheiten, die Probleme bei der Ableitung bereiten, sind recht häufig. Zu nennen wären anatomische Variationen der Hirnbasisarterien oder fehlende

Ultraschallknochenfenster im Schläfenbereich bei ein bis fünf Prozent der zu untersuchenden Personen. Auch bei guter Ableitung der Blutflussgeschwindigkeit lassen sich bei Funktionsuntersuchungen mit wachen Menschen zusätzliche zur geprüften Aufgabe kortikale Aktivierungen, durch z. B. Emotionen oder freie Assoziationsfähigkeit, nie sicher ausschließen. Im Gegensatz zu jungen Probanden kann es bei älteren Personen (bis zu 10%) vorkommen, dass das Ultraschallfenster fehlt bzw. nicht frei und durchlässig ist, und eine Ableitung somit nicht möglich ist (Duschek & Schandry, 2003a). Besonders bei dieser Altersgruppe können pathologische Gefäßbedingungen, wie Gefäßverengungen oder Verschluss einer Arterie, die Ergebnisse beeinflussen.

Der geringe apparative Aufwand erlaubt es, eine große Vielzahl von verschiedenen Stimulusbedingungen und Reaktionserfassungen durchzuführen. Die Anwendung der fTCD stellt eine geringe Belastung für die Probanden dar. Die Personen müssen nicht still für den Zeitraum der gesamten Untersuchung in einem Scanner liegen. Das leicht transportable Untersuchungsinstrument erlaubt es auch, bestimmte Patientengruppen zur Untersuchung aufzusuchen.

Die Güte der Wiederholbarkeit der Messungen wurde anhand des Lateralitätsindexes geprüft, der die Seitendifferenz zwischen der relativen Fließgeschwindigkeitsveränderung in der rechten und linken ACM innerhalb eines bestimmten Zeitabschnitts (Epoche) angibt. Nach Knecht und Mitarbeitern (Knecht et al., 1998b) ist die Reproduzierbarkeit des Lateralitätsindexes, der bei einer Wortgenerierungsaufgabe mit fTCD bestimmt wurde, sehr hoch. Die Retest-Reliabilität (Pearson Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient) liegt bei 0.95 ( $p < .0001$ ).

Knecht und Mitarbeiter stellten außerdem einen Vergleich zwischen fTCD und dem Wada Test an (Knecht et al., 1998a; Wada & Rasmussen, 1960). Sie prüften einerseits, ob mittels fTCD eine ereignisbezogene Veränderung in der zerebralen Durchblutungsgeschwindigkeit aufgedeckt werden kann, und ob der Vergleich von rechter und linker Hemisphäre ein entsprechendes Ausmaß an Lateralität der hemisphärischen Durchblutung liefert. Um die sprachdominante Hemisphäre zu bestimmen, wurde die Durchblutungsgeschwindigkeit an der ACM gemessen, während eine einfache Wortflüssigkeitsaufgabe bewältigt wurde. Der Lateralitätsindex, der mit dem Wada Test

bestimmt wurde, zeigte eine hohe Korrelation mit dem durch fTCD bestimmten Lateralitätsindex ( $r = 0.92$ ,  $p < 0.0001$ ).

Bay-Hansen, Ravn und Knudsen (1997) evaluierten die Inter- und Intra-Rater-Reliabilität (Reproduzierbarkeit) der TCD-Geschwindigkeitsmessung nach wiederholter bilateral simultaner Messung an der ACM. Zwischen den Beobachtern korrelierten die Werte zur absoluten Blutflussgeschwindigkeit in der ACM zu 0.92 ( $p < 0.001$ ). Bei der Prüfung der Reliabilität über die Zeit eines 2-monatigen Intervalls lag die Intra-Rater-Korrelation bei  $r = 0.8$  ( $p < 0.001$ ).

Zur Validierung der fTCD-Technik wurden außerdem Vergleichsstudien mit anderen diagnostischen Methoden durchgeführt. Schmidt und Mitarbeiter (Schmidt et al., 1999) nahmen eine Kreuzvalidierung der fTCD-Technik mit der fMRI-Technik (functional Magnetic Resonance Imaging) vor, indem sie die kognitive Hemisphärenlateralisierung unter der gleichen Aufgabenstellung mit beiden Verfahren prüften. Die Teilnehmer hatten eine visuelle Diskriminationsaufgabe zu lösen, von der vermutet wurde, dass sie als Indikator für rechtshemisphärische Wahrnehmungsgeschwindigkeit zu betrachten ist. Die Messung der bilateralen fTCD zeigte eine relative Veränderung der Fließgeschwindigkeit in der ACM verglichen mit der Ruhebedingung (Baseline); diese war signifikant stärker in der rechten als in der linken ACM. Die fMRI-Aufnahme zeigte als hämodynamische Veränderung eine bilaterale Aktivität im superioren parietalen Lappen an, ebenfalls mit einer klaren Dominanz auf der rechten Seite. Die Korrelation zwischen der Blutflussgeschwindigkeit in der ACM und der Stärke der Aktivierung (fMRI) zeigte einen deutlichen, signifikanten Zusammenhang zwischen den individuellen Rechts-Links-Unterschieden (Spearman's Rangkorrelation  $r_s = 0.54$ ,  $p = 0.02$ ).

Deppe et al. (2000) untersuchten mit fTCD und fMRI die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit hinsichtlich hemisphärenspezifischer Sprachlateralisierung. An gesunden Probanden wurde durch Einsatz einer Sprachgenerierungsaufgabe die Veränderung des zerebralen Blutflusses in der rechten und linken ACM untersucht. Der erhaltene Lateralitätsindex stimmte bei fTCD und fMRI überein. Darüber hinaus zeigte eine Regressionsanalyse einen engen linearen Zusammenhang zwischen beiden Lateralitätsindizes ( $r = 0.95$ ,  $p < 0.0001$ ). Insofern ergab sich, dass beide Verfahren

übereinstimmend die sprachdominante Hemisphäre bestimmen und den Grad der Lateralisierung erfassen.

Eine umfassende Rezension der fTCD-Methode zur Erfassung der zerebralen Blutflussveränderung während kognitiver Leistungen findet sich bei Stroobant und Vingerhoets (2000). Ihre Übersicht über die bis dahin veröffentlichten Studien zeigt meist zufrieden stellende Ergebnisse bei den Reproduktions-Studien im Bereich von  $r = 0.71$  bis  $0.95$  (Baumgartner, Mathis, Sturzenegger & Mattle, 1994; Bay-Hansen, Ravn & Knudsen, 1997; Maeda et al., 1990; Totaro, Marini, Cannarsa & Prencipe, 1992).

#### 2.1.1.5 *Arten der Erhebung einer Baseline*

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, eine Baseline zur Veränderungsprüfung des Blutflusses zu erheben. Das gebräuchlichste Verfahren ist, vor jeder mentalen Aufgabe eine Ruhephase aufzunehmen, um die proportionale Blutflussbeschleunigung unter kognitiver Beanspruchung im Vergleich zum Ruhezustand zu erhalten. Eine andere Möglichkeit besteht darin, das Mittel aller Ruhephasen zu bilden und auf der Grundlage dessen die Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit zu jeder kognitiven Aufgabe zu berechnen (Droste, Harders & Rastogi, 1989a, 1989b). Ein Vorteil der „gemittelten“ Baseline ist die erhöhte Reliabilität durch die größere, in den Vergleich eingehende Datenmenge. Der Einfluss von vorübergehenden Fluktuationen bei der Ableitung wird dadurch reduziert (Stroobant & Vingerhoets, 2000). Eine weitere Möglichkeit liegt darin, einen Teil jeder Ruhephase als Baseline für die folgende kognitive Aufgabe zu wählen, wie zum Beispiel bei Bulla-Hellwig, Vollmer, Götzen, Skreczek und Hartje (1996) oder Hartje et al. (1994). Ein entscheidender Vorteil dieser Möglichkeit ist darin zu sehen, dass Ruhephase und Aktivationsphase zeitlich eng beieinander liegen, und so allenfalls kleinere Variationen der physiologischen oder psychologischen Datenerhebung zwischen den beiden Aufnahmen auftreten. Ein weiterer Vorteil dieses Vorgehens besteht darin, dass eventuell auftretende Ausreißer in einer der Ruhephasen nicht zu invaliden Werten für die gesamte Messreihe führen.

### 2.1.1.6 *Körperliche Aspekte bei der fTCD*

Körperliche Prozesse können Einfluss auf den hämodynamischen Prozess im Gehirn haben und somit die Messungen mit fTCD verzerren. Untersuchungen der Auswirkungen der autonomen Systeme auf die intrakraniellen Fließparameter fanden keinen relevanten Einfluss der potentiellen Störgrößen. Die Kontrolle von Blutdruck, Herzrate und Atemfrequenz bei emotionaler und visueller Stimulation erbrachten keine signifikanten Veränderungen der mittleren Fließgeschwindigkeit (Stoll, Hamann, Mangold, Huf & Winterhoff-Spurk, 1999; Sturzenegger, Newell & Aaslid, 1996). Sturzenegger et al. (1996) berichteten, dass auch keine signifikante Veränderung des CO<sub>2</sub>-Gehaltes im Atemvolumen während visueller Stimulation beobachtet wurde.

Eine Beeinflussung der fTCD-Messung ist jedoch durch eine bewusste oder unbewusste Veränderung der Atmung, z. B. durch körperliche Anstrengung oder Entspannung, provozierbar, kann aber durch Schaffung und Kontrolle einer ruhigen, gleich bleibenden Versuchsbedingung weitestgehend verhindert werden (Evers, Dannert, Rodding, Rotter & Ringelstein, 1999).

## 2.1.2 *Andere zu berücksichtigende Faktoren und Besonderheiten bei der fTCD*

### 2.1.2.1 *Alterseffekt bei der fTCD*

Mit fortschreitendem Alter verringert sich die Blutflussgeschwindigkeit im Ruhezustand (Droste et al., 1989a). Dies kann als verminderte arterielle Fähigkeit zur schnellen Anpassung an Veränderungen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit verstanden werden (Lou, Edvinsson & MacKenzie, 1987).

Vergleichbare altersabhängige Veränderungen im Sinne einer generellen Reduzierung der Reagibilität der Durchblutungsgeschwindigkeit wurde bei der Bearbeitung einfacher motorischer Aufgaben gefunden (Orlandi & Murri, 1996). Bei älteren Probanden (mittleres Alter von 67 Jahren) war der durch die Aufgabe induzierte prozentuelle Anstieg der Durchblutungsgeschwindigkeit im Vergleich zu jüngeren Probanden (mittleres Alter 26 Jahre) signifikant geringer. Das Maximum der Fließgeschwindigkeit trat bei älteren

Probanden später auf und kehrte langsamer zur basalen Fließgeschwindigkeit zurück als bei den jüngeren Probanden.

Droste et al. (1989b) untersuchten die Blutflussgeschwindigkeit in der ACM bei älteren Menschen unter Ruhebedingungen und während kognitiver Aufgaben. Speziell bei der rechten ACM wurde eine geringere Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit unter kognitiver Beanspruchung im Vergleich zu jüngeren Probanden beobachtet. Dies wurde durch die besondere Rolle der rechten Hemisphäre bei Erregung, Stress und negativen Emotionen erklärt. Nach der Interpretation der Autoren bearbeiten ältere Menschen diese Aufgaben gefasster und langsamer, sodass die rechte Hemisphäre weniger beansprucht wird.

Vingerhoets und Stroobant (1999a) untersuchten drei Altersgruppen (< 30 Jahre, < 50 Jahre und < 65 Jahre). Sie fanden einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bei verschiedenen Aufgaben (syntaktische Satzkonstruktion, visuell-räumliche Würfelkonstruktion, verbale Wortpaar-Ähnlichkeiten, alphanumerische mentale Rotation, syntaktische Satzvergleiche, mentale Figurenrotation, visuelles Suchen und Computerspiele). Die mittlere Blutflussgeschwindigkeit über das gesamte Experiment (Mittel von 13 Pausen und 13 Aufgabenbedingungen über beide Hemisphären) hinweg lag bei 67.3 cm/s bei den unter 30-Jährigen, bei 60.7 cm/s bei den unter 50-Jährigen und bei 56.6 cm/s bei den unter 65-Jährigen. Diese Mittelwerte unterschieden sich signifikant voneinander ( $p = 0.002$ ). Eine genauere Untersuchung der Daten zeigte aber, dass die relative Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit bzw. Reagibilität der Durchblutung (Aufgabenbearbeitung versus Pause) immer am höchsten in der ältesten Gruppe war. Dabei gab es jedoch keine signifikante Wechselwirkung zwischen Alter und Hemisphäre.

### 2.1.2.2 *Geschlechtseffekte bei der fTCD*

Verschiedene fTCD-Studien zeigen, dass Frauen eine signifikant höhere Blutflussgeschwindigkeit haben als gleichaltrige Männer (Arnolds & von Reutern, 1986; Vriens, Kraaijer, Musbach, Wieneke & van Huffelen, 1989). Dieser Befund ist jedoch nicht völlig einheitlich. So wurde zumindest in zwei Studien berichtet, dass es keine Geschlechtereffekte gab (Droste et al., 1989b; Harders, 1989). Die Messung der Blutflussgeschwindigkeit in der ACM bei Männern und Frauen während der Durchführung

von Aufgaben zur räumlichen Wahrnehmung und mentalen Rotation ergab, dass Frauen generell eine signifikant höhere Durchblutungsgeschwindigkeit hatten (Walter, Roberts & Brownlow, 2000). Rihs et al. (1995) fanden eine stärkere Aktivierung der Durchblutungsgeschwindigkeit bei Frauen als bei Männern während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben; der Unterschied trat aber nur in der rechten Hemisphäre auf. Die Studie von Walter et al. (2000) fand beim Vergleich zwischen Frauen und Männern einen entsprechenden Hemisphärenunterschied mit Dominanz der rechten Hemisphäre ebenfalls nur bei Frauen, aber nur bei einer Wortfindungsaufgabe und einer räumlich-kognitiven Aufgaben (aber nicht allen).

### 2.1.2.3 *Händigkeit und Hemisphärendominanz*

Die Händigkeit der Probanden spielt eine besonders starke Rolle bei Untersuchungen zur Sprachdominanz. Bei Rechtshändern liegt die Sprachdominanz meist in der linken Hemisphäre, während bei Linkshändern oft eine geringer ausgeprägte Spezialisierung der Hemisphären vorliegt oder sich ein umgekehrtes Muster zeigt. Bei bilateraler Messung der CBFV kann die Dominanz der Hemisphären für bestimmte Aufgaben festgestellt werden, wobei die Händigkeit stets mit berücksichtigt werden muss. Wichtig ist ebenfalls, mit welcher Hand eine Aufgabe bearbeitet wird, da die kontralaterale Hemisphäre allein aufgrund der motorischen Aktivität eine Blutflussbeschleunigung erfährt (Droste et al., 1989b; Floel et al., 2001; Gur et al., 1994; Johnsrude, Owen, Crane, Milner & Evans, 1999; Klingelhöfer et al., 1997; Knecht, Deppe, Backer, Ringelstein & Henningsen, 1997; Knecht et al., 1996; Orlandi & Murri, 1996; Rihs et al., 1995; Vingerhoets & Stroobant, 1999a).

### 2.1.2.4 *Funktionelle Hemisphärenasymmetrie*

An dieser Stelle soll keine umfassende Darstellung der Hemisphärenasymmetrie erfolgen, sondern vielmehr einige grundlegende Hinweise zur Lateralität gegeben werden, die das Verständnis der späteren Ausführungen erleichtern sollen.

Ausgangspunkt ist, dass mit der Methode der fTCD in der Regel eine bilaterale Ableitung erfolgt, die eine getrennte Beobachtung der Veränderung des Blutflusses in der rechten

gegenüber der linken Hemisphäre erlaubt. Das Verfahren ermöglicht zwar keine genaue Zuordnung von Funktionen zu speziellen Hirnregionen, kann aber durch die getrennt bilaterale Ableitung recht sicher die zerebrale Dominanz des untersuchten Funktionsaspektes anzeigen. So wurde die fTCD auch oft zur Feststellung funktioneller Hemisphärenasymmetrie eingesetzt.

Springer und Deutsch erörtern die Auswirkungen der Asymmetrie der Hemisphären und beschreiben das Konzept der Lateralität („Hemisphärität“) mit der typischen Ausprägung von lateralisierten Funktionen (Springer & Deutsch, 1995). Allgemein anerkannte Erkenntnisse sind, dass die linke Hemisphäre als in der Regel sprachdominante Hemisphäre anzusehen ist, und die rechte Hemisphäre eher eine Dominanz für nonverbale Funktionen aufweist, insbesondere für die Verarbeitung räumlicher Informationen und Aufmerksamkeitsleistungen. Bestimmte Aufmerksamkeitsfacetten sind aber eher bilateral repräsentiert. Gedächtnisfunktionen sind vorwiegend beidseitig repräsentiert, wobei mnestiche Prozesse für visuell-räumliche Informationen wiederum vorwiegend rechts verarbeitet werden.

Stroobant und Vingerhoets (2000) stellten eine Fülle von Studien vor, bei denen eine lateralisierte Aktivität in der linken Hemisphäre für verbale Aufgaben gefunden wurde (Bulla-Hellwig, Vollmer, Gotzen, Skreczek & Hartje, 1996; Droste et al., 1989b; Hartje et al., 1994; Knecht et al., 1998a; Markus & Boland, 1992; Rihs et al., 1995; Silvestrini, Cupini, Matteis, Troisi & Caltagirone, 1994; Vingerhoets & Stroobant, 1999a). Die Untersuchungen zur mutmaßlichen Spezialisierung der rechten Hemisphäre für nichtverbale, visuell-räumliche Aufgaben sind sehr heterogen. In einer Studie von Hartje et al. (1994) bei der zwei visuell-räumliche Aufgaben, die eine mentale Rotation von komplexen Figuren erforderten, zeigte sich keine überwiegende rechtsseitige Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit. Auch bei der Ableitung der für den visuellen Bereich vermutlich relevanteren posterioren Hirnarterien (ACP) wurde keine asymmetrische Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit während visuell-räumlichen Aufgaben wie Figurenvergleichen und Würfelvergleichen gefunden (Bulla-Hellwig et al., 1996). Für eine visuelle Vorstellungsaufgabe mit räumlicher Komponente und mentaler Rotation fanden Silvestrini und Mitarbeiter (1994) eine signifikante Dominanz der rechten Hemisphäre. Die Komplexität der visuellen Aufgabenstellung hat keinen Effekt auf die Asymmetrie zwischen den Hemisphären (Sitzer, Diehl & Hennerici, 1992).

Klingelhöfer et al. (Klingelhöfer et al., 1997) untersuchten Seitenunterschiede in der zerebralen Hirndurchblutung während verschiedener taktiler räumlich-kognitiver Aufgaben. Alle Aufgaben führten zu einer signifikanten bilateralen Erhöhung der Fließgeschwindigkeit. Insgesamt war aber die Reaktivität in der rechten ACM höher, was zeigt, dass für Aufgaben mit ausgeprägt räumlich-kognitiven Komponente die rechte Hemisphäre funktionell dominant ist. In einer ähnlichen Studie (Kelley, Chang, Suzuki, Levin & Reyes-Iglesias, 1993) sollten bestimmte Gegenstände nur durch Berührung erkannt und benannt werden. Dabei kam es ebenfalls zu einer rechtshemisphärisch betonten Durchblutungsbeschleunigung.

Die unterschiedliche Dominanz der Hemisphären für verbale und nichtverbale kognitiver Prozesse wurde durch eine fTCD-Studie von Floel und Mitarbeitern (Floel et al., 2001) belegt. Die Untersuchung wurde an Personen mit typischer linkshemisphärischer Sprachdominanz und an Personen mit atypischer rechtshemisphärischer Sprachdominanz durchgeführt. Als räumliche Aufgabe wurde eine Linienhalbierungsaufgabe durchgeführt, als verbale Aufgabe wurde eine Wortgenerierungsaufgabe eingesetzt. Erwartungsgemäß konnte anhand bilateraler Messung des Blutflusses an der ACM die Sprachleistung eindeutig der Dominanz der linken und die räumliche Leistung der Dominanz der rechten Hemisphäre zugeordnet werden. Bei vier von zehn Probanden mit atypischer rechtshemisphärischer Sprachdominanz war auch die Aktivierung durch die räumliche Aufgabe in der rechten Hemisphäre dominant. Dieser Befund zeigt, dass bei solchen Probanden dieselbe Hemisphäre zugleich für die Bearbeitung von sprachlichen und räumlichen Informationen dominant sein kann.

O'Dell, Roberts und McKinney (O'Dell, Roberts & McKinney, 1992) untersuchten verschiedene Gedächtnisprozesse (Kurzzeitgedächtnis, episodisches Langzeitgedächtnis, semantisches Gedächtnis). Für alle Aufgaben fand sich, bei Ableitung der ACM, eine Erhöhung der CBFV während der Aufgabe im Vergleich zur Baseline. Jedoch ließen sich im Vergleich zwischen den verschiedenen Gedächtnisaufgaben keine aufgabenspezifischen Unterschiede in der Stärke der Blutflussveränderung und insgesamt auch keine Hemisphärenasymmetrie feststellen.

Im Unterschied hierzu fanden Klingelhöfer und Mitarbeiter (1997) in der Lernphase einer räumlich-visuellen Gedächtnisaufgabe in der rechten ACM eine etwas stärkere

Blutflussbeschleunigung als in der linken. Bei der einfachen Wiedererkennung des Materials war die Dominanz der rechten Seite besonders deutlich. Diese Befunde sprechen dafür, dass für Lernen und Wiedererkennen unterschiedliche Strukturen verantwortlich sind. Die Beobachtung stimmt mit dem HERA-Modell (Hemispheric Encoding/Retrieval Asymmetry) überein, wonach Enkodierung zu linkshemisphärischer und der Abruf von Informationen zu rechtshemisphärischer Aktivierung führt (Habib, Nyberg & Tulving, 2003). Die erhöhte Fließgeschwindigkeit in der rechten MCA während der Abrufphase im Vergleich zur Einprägephase kann auch als Indiz für eine spezifische Funktion der rechten Hemisphäre für den visuellen Gedächtnisabruf gesehen werden (Duschek & Schandry, 2003a).

Bragoni und Mitarbeiter (Bragoni et al., 2000) fanden eine Bestätigung für diese Annahme in einer fTCD-Untersuchung an rechtshemisphärisch und linkshemisphärisch geschädigten Schlaganfallpatienten vier Wochen nach dem Insult. Bearbeitet wurde eine Gedächtnisaufgabe, bei der bekannte Gegenstände gelernt und nach fünf Minuten wieder erkannt werden mussten. Nach zwei Monaten Rehabilitation wurden die Patienten in neurologisch gut Erholte und Patienten mit schlechter Genesung eingeteilt und erneut dopplersonographisch untersucht. Während der Wiedererkennungsaufgabe zeigte sich bei einer Kontrollgruppe von Gesunden eine bilaterale Erhöhung der CBFV im Vergleich zur Ruhebedingung. Die Patienten mit gutem Rehabilitationsergebnis hatten im Vergleich zur Erstmessung eine höhere bilaterale Blutflussgeschwindigkeit, auf dem Niveau der Gesunden. Die Patienten mit einer schlechten Genesung zeigten nur eine Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit in der zur Läsion kontralateralen Hemisphäre. Die Leistungen in der Wiedererkennungsaufgabe waren für die vier Patientengruppen vergleichbar. Folglich sollte für eine ausreichende Genesung nach einem Schlaganfall die Fortsetzung funktionaler Aktivierung in der betroffenen Hemisphäre trotz vorhandener Läsion bestehen. Der Anstieg der CBFV während Gedächtnisaufgaben könnte als Prädiktor für neurologische Erholung gesehen werden.

## 2.2 Aufgaben zur kognitiven Stimulation

Zur Erforschung von Veränderungen in der Hirndurchblutung wurden kognitive Aufgaben durchgeführt, die die Hirnaktivierung beeinflussen sollen. Über die mit der fTCD gemessene Hirnaktivierung wird die proportionale Zunahme der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit unter den spezifischen Anforderungsbedingungen im Vergleich zu Ruhebedingungen ermittelt.

An dieser Stelle soll nur auf die Hintergründe der in der vorliegenden Arbeit zum Einsatz gekommenen Aufgaben zur kognitiven Stimulation eingegangen werden, das heißt, Aufgaben aus dem Bereich der Aufmerksamkeitsfunktionen und des Arbeitsgedächtnisses. Beim Aufmerksamkeitsbereich handelt es sich um einen kognitiven Bereich, bei dem es nach Schädigung des Gehirns oft zu Leistungseinbußen kommt; insofern ist davon auszugehen, dass dieser Leistungsbereich sensibel auch auf langsam beginnende, einschleichende kognitive Leistungsbeeinträchtigungen reagiert und Defizite aufdeckt. Aufgaben aus dem Bereich des Arbeitsgedächtnisses stellen recht komplexe Anforderungen an die kognitive Leistungsfähigkeit; Tests in diesem Bereich erfassen entsprechende Störungen in sehr sensibler Weise und differenzieren auf einem recht hohen Niveau.

Im Folgenden sollen kurz Konzepte, empirische Befunde und anatomische Korrelate zu den ausgewählten kognitiven Funktionsbereichen beschrieben werden.

### 2.2.1 *Aufmerksamkeit*

Die Aufmerksamkeit wird nicht als einheitliche Funktion, sondern als ein Mehrkomponentenmodell dargestellt (Posner & Boies, 1971; Posner & Rafal, 1987). Inzwischen werden vier Aufmerksamkeitsfunktionen unterschieden. Die Alertness bzw. Aufmerksamkeitsaktivierung, die längerfristige Aufmerksamkeit oder Daueraufmerksamkeit, die selektive bzw. fokussierte Aufmerksamkeit und die geteilte Aufmerksamkeit. Als Schlüsselmerkmale von Aufmerksamkeit wurden die Dimensionen Intensität und Selektivität eingeführt (van Zomeren & Brouwer, 1994). Der Intensitätsaspekt subsumiert die Aspekte Alertness, Daueraufmerksamkeit und Vigilanz.

Alertness wird wiederum in tonische und phasische Aktivierung unterteilt. Die tonische Aufmerksamkeitsaktivierung beschreibt den physiologischen Zustand des Organismus, der z. B. durch die Tageszeit beeinflusst wird. Die phasische Aufmerksamkeitsaktivierung drückt die plötzliche Zunahme der Aufmerksamkeit unmittelbar nach einem Warnreiz aus (Posner, 1975). Beide Komponenten der Alertness werden mit Reaktionsschnelligkeitstest auf einfache Stimuli gemessen. Die Daueraufmerksamkeit beschreibt die Fähigkeit zur längerfristigen Aufmerksamkeitszuwendung. Zur Untersuchung dieses Aspektes muss die Aufmerksamkeit über lange Zeiträume ununterbrochen einer oder mehreren Informationsquellen zugewandt werden, um kleine Veränderungen der dargebotenen Information zu entdecken und darauf zu reagieren (Davies, Jones & Taylor, 1984). Vigilanz stellt eine spezielle Variante der Daueraufmerksamkeit dar, bei der die Aufmerksamkeit über einen sehr langen Zeitraum aufrecht erhalten werden muss und die relevanten Stimuli in nur sehr unregelmäßigen Intervallen und mit einer sehr geringen Häufigkeit zwischen einer großen Menge von irrelevanten Stimuli vorkommen. Eine typische Vigilanzleistung wird z. B. bei Radarbeobachtung oder bei Qualitätsbeobachtungen am Fließband erbracht.

Der Selektivitätsaspekt umfasst selektive und geteilte Aufmerksamkeit. Bei der selektiven Aufmerksamkeit müssen bestimmte Merkmale einer Aufgabe fokussiert und Reaktionen auf irrelevante Merkmale unterdrückt werden. Dieser Aspekt der Aufmerksamkeit wird oft mit Wahl-Reaktions-Aufgaben oder Orientierungsreaktionen im Raum untersucht. Für die geteilte Aufmerksamkeit wird die Verteilung der Aufmerksamkeit auf mehrere Aufgaben verlangt und die gleichzeitige Bearbeitung dieser Aufgaben gefordert. Untersucht wird die geteilte Aufmerksamkeit mit Dual-Task-Aufgaben, bei denen simultan verschiedene Informationskanäle überwacht werden müssen; bei relevantem Ereignis muss mit der richtigen Antworttaste so schnell wie möglich reagiert werden. Die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit schnell zwischen verschiedenen Informationsquellen wechseln zu lassen, wird als Aufmerksamkeitsflexibilität bezeichnet (Sturm, 2000).

Zu beachten ist jedoch, dass eine exakte Abgrenzung zwischen einem Teil der Aufmerksamkeitsfunktionen und Leistungen des Arbeitsgedächtnisses aufgrund ihrer engen Kopplung und Interaktion schwierig ist (Zimmermann & Fimm, 1994).

### 2.2.1.1 *Alertness*

Die Aufmerksamkeitsaktivierung (*Alertness*) beschreibt, wie schon erwähnt, die allgemeine Wachheit eines Individuums, also eine Art Grundaktivierung für eine generelle Reaktionsbereitschaft. Eine Störung der tonischen Aktivierung besteht bei einer Verlangsamung aller psychischen und motorischen Abläufe. Dagegen sind Hinweise für eine Störung der phasischen Aktivierung verlangsamte Reaktionen in Situationen, in denen eine kurzfristige Erhöhung der Aufmerksamkeit nach einem Warnreiz erwartet wird. Als wichtigstes Maß zur Untersuchung der Fähigkeit, für eine Aufgabe ein optimales Maß an Aufmerksamkeitsaktivierung zur Verfügung zu stellen („intrinsische *Alertness*“), muss jedoch die Reaktionsgeschwindigkeit ohne Vorgabe eines Warnreizes angesehen werden (Sturm & Zimmermann, 2000). Für diese Untersuchung wurde die einfache Reaktionszeit als zuverlässiger Indikator für tonische Aktivierung und als reliabler Indikator zur Beurteilung des Wachheitsniveaus erhoben (Weess et al., 2000). Die Aufmerksamkeitsaktivierung wird in dieser Arbeit mit dem Untertest „*Alertness*“ der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) von Zimmermann und Fimm (1994) untersucht.

### 2.2.1.2 *Geteilte Aufmerksamkeit*

Die geteilte Aufmerksamkeit bezieht sich auf die Fähigkeit, gleichzeitig mehrere Aufgaben zu bearbeiten und mehr als eine Reizquelle beachten zu können. Es beinhaltet die Fähigkeit, flexibel mit konkurrierenden Informationen umzugehen und das richtige Antwortschema auszuwählen. Diese Aufmerksamkeitskomponente wird stark von der für die Verarbeitung von Informationen zur Verfügung stehenden Kapazität beeinflusst. Die Fähigkeit zur Aufmerksamkeitssteilung wird u. a. mit Hilfe der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Untertest „*Geteilte Aufmerksamkeit*“ geprüft (Zimmermann & Fimm, 1994). Bei diesem Untertest muss gleichzeitig auf eine Abfolge wechselnder visueller Muster und eine Abfolge zweier Töne geachtet werden. Für jede Abfolge ist ein „kritischer Reiz“ definiert, auf den mit einem Tastendruck reagiert werden muss. Der visuelle und der auditive kritische Reiz treten niemals simultan auf, sodass die Reaktion stets nur mit ein und derselben Taste erfolgt. Diese Besonderheit schränkt die Komplexität der Aufgabe ein und entspricht nicht ganz den Anforderungen, die häufig im

Alltag an die Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsteilung gestellt werden. Wallat und Mitarbeiter (Wallat, Hartje & Wilmes, 1995) entwickelten zur differenzierten Erfassung der geteilten Aufmerksamkeit ein vorläufiges Computerprogramm (Wallat, 1992). Die vor einigen Jahren erstmals erprobte Aufgabe wurde von Macek (2002) erneut angewandt und unter dem Aufgabenkürzel „GETAU“ von der Firma AS-REHA Software programmiert.

### 2.2.1.3 *Arbeitsgedächtnis*

Für das Arbeitsgedächtnis (working memory) wird meist mehr als ein System diskutiert, das der temporären Speicherung und Manipulation von nicht mehr sensorisch zur Verfügung stehenden Informationen dient, um diese Informationen dann für die Handlungssteuerung einzusetzen (Buchner, 2003). Das Arbeitsgedächtnis bezieht sich auf die Zeitspanne, über die Informationen, die sich außerhalb des unmittelbaren Aufmerksamkeitsfokus befinden, für kurzfristige kognitive Verarbeitungsprozesse zur Verfügung stehen. Die Arbeitsgedächtnisleistung wird den anterograden Gedächtnisprozessen, d. h. dem Neugedächtnis zugeordnet.

Nach Baddeley ist die Speicherung (storage) bzw. das Festhalten von Informationen und die Verarbeitung (processing) bzw. das Arbeiten mit diesen Informationen für das Arbeitsgedächtnis charakteristisch (Baddeley, 1986, 1992). Die Zwischenspeicherung von phonologischen und visuell-räumlichen Informationen geschieht mit zwei Subsystemen, der phonologischen Schleife und dem visuell-räumlichen Skizzenblock (phonological loop und visuo-spatial sketch pad) (Baddeley, 1995, 1998a, 1998b; Cowan, Nugent, Elliott, Ponomarev & Saults, 1999). Baddeley und Hitch beschreiben ihr Arbeitsgedächtnis-Modell als ein System mit begrenzter Kapazität, das neben einer zentralen Verarbeitungskomponente, der sogenannten zentralen Exekutive, untergeordnete Speichereinheiten umfasst. Die „artikulatorische Schleife“ (phonological/articulatory loop) nimmt phonologisch kodierte Inhalte auf (Baddeley & Hitch, 1974). Die Funktion des sprachlich-auditiven Kurzzeitgedächtnisses besteht also darin, verbale Informationen, die zur Lösung von Problemen notwendig sind, präsent zu halten. Der visuell-räumliche Skizzenblock stellt die zweite Subkomponente dar. Diesem visuellen, nicht-sprachlichen Kurzzeitgedächtnis wird in der Arbeitsgedächtnistheorie eine wichtige Rolle für das räumliche Vorstellungsvermögen zugewiesen (Baddeley, 1981, 1986, 1992; Baddeley & Hitch, 1974). Die zentrale Exekutive steuert und kontrolliert Prozesse des

Informationsaustausches zu den und aus den beiden Subsystemen und kontrolliert die Wechselwirkung zwischen Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis (Meiser, 1997). Zusätzlich ist die zentrale Exekutive in die Kontrolle von Aufmerksamkeit beanspruchenden Gedächtnisprozessen eingebunden (Talsma, Wijers, Klaver & Mulder, 2001). Das Arbeitsgedächtnis wird eng mit den Exekutivfunktionen assoziiert (Ullsperger & von Cramon, 2003).

Bei der Erforschung der Kapazität des visuell-nichtsprachlichen Kurzzeitgedächtnisses wurde festgestellt, dass sich Patienten mit rechtshemisphärischen Läsionen im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen bei einer nonverbalen räumlichen Prüfung der Merkspanne (Corsi-Block-Tapping-Aufgabe) nur halb so viele nacheinander gezeigte Positionen von Blöcken merken konnten (De Renzi & Nichelli, 1975). Nach der Beschriftung der insgesamt neun Blöcke mit Ziffern als sprachliche Information stieg die Leistung der rechtshemisphärisch Geschädigten deutlich an. Dieses Ergebnis galt als Nachweis der Dissoziation der beiden Systeme als unabhängige Bestandteile des Kurzzeitgedächtnisses. Die Autoren zeigten außerdem, dass eingeschränkte Leistungen bei der Corsi-Block-Tapping-Aufgabe auch bei intakter visueller Raumwahrnehmung auftraten und somit Beeinträchtigungen des visuell-nichtsprachlichen Kurzzeitgedächtnisses von der visuellen Raumwahrnehmung unabhängig sind.

Smith und Jonides nahmen eine Erweiterung des Arbeitsgedächtnismodells von Baddeley vor (Smith & Jonides, 1997). Aufgrund von Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren beschreiben sie drei verschiedene Arbeitsgedächtnissysteme. Die Ergebnisse ihrer Untersuchungen weisen auf ein Arbeitsgedächtnissystem für räumliche, objektbezogene und verbale Informationen hin, die in unterschiedlichen Hemisphärenbereichen angeordnet sind.

Bower sieht die Aufgabe des Arbeitsgedächtnisses in der Beschreibung des „settings“, also des Kontextes (Bower, 1975). Das Arbeitsgedächtnis enthält hierarchisch gegliederte Pläne, um ein bestimmtes Ziel zu erreichen. Auch hier wird dem Arbeitsgedächtnis eine prozesshafte Aufgabe zugeschrieben.

Das Kurzzeitgedächtnis wird vom Arbeitsgedächtnis deutlich unterschieden (La Berge, 1976). Das Kurzzeitgedächtnis hat eine klar eingegrenzte Gedächtnisspanne mit begrenzter

Kapazität von  $7 \pm 2$  Einheiten (Miller, 1956). Das Arbeitsgedächtnis ist der aktive Teil des Langzeitgedächtnisses ohne eindeutiges Kapazitätslimit. Items im Kurzzeitgedächtnis sind nach La Berge immer im Arbeitsgedächtnis, aber nicht umgekehrt. Kurzzeitgedächtnis, Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis unterscheiden sich nicht in der Lokalisation im Gehirn, sondern in den Zuständen der Aktiviertheit der Informationen (Baeriswyl, 1989).

Zur Untersuchung der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisleistung steht seit 2002 – orientiert am Corsi-Block-Tapping-Test (Corsi, 1972; Milner, 1971; Schellig, 1997; Schellig & Hättig, 1993) – eine elektronische Version des Block-Tapping-Brettes zur Verfügung (Macek, 2002). Die bis dahin übliche Prüfung der Arbeitsgedächtnisleistung erfolgte über die umgekehrte Reproduktion einer zuvor gezeigten Serie von Blöcken (Blockreproduktion rückwärts). Diese Art der Prüfung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses ergibt jedoch oftmals eine kaum von der einfachen Merkspanne (Blockreproduktion vorwärts) zu unterscheidende Leistung. Die Einführung der komplexeren und schwierigeren Aufgabe durch ein Suppressionsparadigma, bei dem gefordert wird, von einer vorgegebenen räumlichen Reizabfolge nur jeden zweiten Block zu reproduzieren und folglich den jeweils anderen Block zu unterdrücken, stellt eine höhere Anforderung an das räumliche Arbeitsgedächtnis (Beblo, Klaver, Wachowius, Grubich & Hermann, 1995). Von dieser Anforderung wird vermutet, dass sie die Funktion des Arbeitsgedächtnisses, frei von Konfundierungen mit anderen Leistungsbereichen, wie z. B. Rechenleistungen, sprachlichen Fähigkeiten oder Erkennen von geometrischen Figuren, beansprucht.

Für die Untersuchung des sprachlichen Arbeitsgedächtnisses werden häufig das Zahlennachsprechen rückwärts und die Brown-Peterson-Technik verwendet (Lezak, 1995). Bei der letzteren Aufgabe sollen kurz präsentierte Informationen nach einigen Sekunden abgefragt werden; in der Behaltenszeit ist eine Ablenkungsaufgabe zu bearbeiten, die das stille innerliche Wiederholen der Informationen unterbindet (Peterson & Peterson, 1959).

## 2.2.2 *Anatomische Grundlagen von Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis*

### 2.2.2.1 *Anatomische Grundlagen zu Aufmerksamkeitsfunktionen*

Störungen von Aufmerksamkeitsfunktionen sind nach vielen unterschiedlichen Arten von Hirnschädigungen zu beobachten und lassen sich nicht ohne weiteres einer Hirnregion zuordnen. Bei der Steuerung sind mehrere, auch weit gestreute Hirnsysteme beteiligt (Netzwerktheorie). Bezüglich der Häufigkeit und Schwere der Defizite ist neuroanatomisch von einer gewissen Dominanz der rechten Hemisphäre auszugehen. Bei Störungen der geteilten Aufmerksamkeit sind besonders die Strukturen des präfrontalen Kortex (bilateral) und die vorderen Abschnitte des Cingulums des Netzwerkes betroffen (Sturm & Zimmermann, 2000).

Läsionen des dorsolateralen präfrontalen Kortex und der vorderen Abschnitte des Cingulums stehen in Bezug mit Störungen der Aufmerksamkeitsteilung. Patienten mit Defiziten in dieser Aufmerksamkeitskomponente können sich jeweils nur auf eine Aufgabe konzentrieren und sind sogar bei der gleichzeitigen Bearbeitung von einfachsten Aufgaben überfordert. Auch Alzheimer-Patienten zeigen oft eine Verminderung der Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsteilung (Baddeley, Baddeley, Bucks & Wilcock, 2001). Neben Infarkten im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media, sind vor allem diffuse Schädigungen (z. B. zerebrale Hypoxie, schweres Schädelhirntrauma) und Rupturen von Aneurysmen der Arteria comunicans anterior für die Beeinträchtigung der Aufmerksamkeitsteilung verantwortlich (Sturm & Zimmermann, 2000).

### 2.2.2.2 *Anatomische Grundlagen zur Aufmerksamkeitsaktivierung*

Für die Aufrechterhaltung von Wachsamkeit und Vigilanz ist ein Netzwerk verantwortlich, für dessen Funktionieren der rechte parietale und frontale Kortex von entscheidender Bedeutung sind (Rueckert & Grafman, 1996, 1998). Die Aufrechterhaltung eines optimalen tonischen Erregungsniveaus wird weiter als Funktion des aufsteigenden reticulären Aktivierungssystems (ARAS) des Hirnstamms gesehen. Zur phasischen Aktivierung bedarf es hingegen eines Zusammenspiels von Formatio reticularis, Thalamus und dem parietalen und frontalen Kortex. Vor dem theoretischen Hintergrund eines limitierten Aufmerksamkeits-Kontrollsystems beschreibt Birbaumer ein Medio-thalamo-

frontocortikales System der Aufmerksamkeitssteuerung, bestehend aus präfrontalem Kortex (“Entscheidungsinstanz”) und (rechtem) inferior-parietalem Assoziationskortex sowie mesencephaler reticulärer Formation und dem Nucleus reticularis thalami (Birbaumer, 1991). Letzterem wird die als “Gating” (“Schleusen”) bezeichnete Auswahl ankommender Information zugesprochen. Man bezeichnet den Nucleus reticularis des Thalamus daher auch als “Tor” zum Kortex. Das rückwirkende Informationssystem verläuft über die Basalganglien.

Zu Störungen in der Aktivierung kommt es überwiegend nach Läsionen der Formatio reticularis im Hirnstamm, aber auch nach Schädigungen der rechten Gehirnhälfte, besonders im inferioren Parietallappen (Mesulam, 1985). Dem noradrenergen System, das im Locus coeruleus im Hirnstamm entspringt, wird eine besondere Bedeutung für die Aufmerksamkeitsaktivierung zugeschrieben (Posner & Petersen, 1990). Durch eine PET-Studie wurde gezeigt, dass ein kortikales und subkortikales, nahezu ausschließlich rechtshemisphärisches Netzwerk der Kontrolle und Aufrechterhaltung der Alertness dient. Bei der Durchführung einer einfachen visuellen Reaktionsaufgabe wurde die Aktivierung eines ausgedehnten Netzwerkes in der rechten Hemisphäre beobachtet (Sturm et al., 1999), mit frontalen (anterioren Gyrus cinguli, dorsolateraler Kortex), inferior-parietalen und thalamischen (Pulvinar und N. reticularis) und Hirnstamm-Strukturen (ponto-mesencephales Tegmentum).

### 2.2.2.3 *Anatomische Grundlagen zum Arbeitsgedächtnis*

Der präfrontale Kortex spielt eine bedeutende Rolle in der Funktion des Arbeitsgedächtnisses (Markowitsch, 2003). Nach dem domänenspezifischen Modell von Goldman-Rakic (Goldman-Rakic, 1996) ist die funktionell-anatomische Organisation des präfrontalen Kortex durch die Art der Informationen determiniert, d. h. alle präfrontalen Regionen erfüllen ähnliche Aufgaben des Haltens und gegebenenfalls auch Manipulierens von Informationen, mit Spezialisierung für verschiedene Informationsmodalitäten. Aufgrund von Läsionsstudien und Einzelzelleableitungen postuliert sie, dass Areale dorsal des Sulcus principalis auf die Verarbeitung visuell-räumlicher Informationen spezialisiert sind („delayed matching-to-sample tasks“). Ventral vom Sulcus principalis gelegene Areale des präfrontalen Kortex verarbeiten nicht-räumliche, objektbezogene

Informationen, wie Objekt- oder Gesichtererkennung und taktile Informationen (Thier, 2003).

Das funktionsspezifische Modell besagt, dass der präfrontale Kortex polymodal arbeitet, jedoch einzelne Areale auf bestimmte kognitive Funktionen spezialisiert sind (Owen et al., 1998; Petrides, 1996). Nach einer Metaanalyse von Studien mit Daten bildgebender Verfahren zeigten sich sowohl nach räumlichen als auch nach nicht-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben Aktivierungen im Bereich des Gyrus frontalis medius des präfrontalen Kortex. Außerdem wurden die beiden Hauptfunktionen des Arbeitsgedächtnisses, das Halten (maintenance) und das Manipulieren (manipulation) von Informationen verglichen. Das Halten von Informationen ist eher mit Aktivierungen im Bereich des frontolateralen Kortex (auch ventrolateraler präfrontaler Kortex), die Manipulation von Informationen ist zusätzlich mit Aktivierungen im Areal oberhalb des Sulcus frontalis inferior, meist im Bereich des Gyrus frontalis medius (grob dorsolateraler präfrontaler Kortex), assoziiert (Thier, 2003). Untersuchungen, die die beiden Modelle prüfen, liefern allerdings widersprüchliche Befunde, was vermuten lässt, dass sich derart komplexe kognitive Funktionen nicht nur auf eines der beiden Modelle zurückführen lassen. Bei einer angenommenen Verschmelzung der Modelle könnte man vermuten, dass bestimmte präfrontale Areale sich hinsichtlich der Gewichtung der verarbeiteten Informationsdomänen und der ausgeführten kognitiven Funktionen unterscheiden.

## **2.3 Zerebrale Aktivierung durch kognitive Stimulation**

### **2.3.1 *Durchblutungsveränderungen bei Aufmerksamkeitsprozessen***

Für das Ziel der vorliegenden Arbeit sind Befunde zur Durchblutungsveränderung bei den Aufmerksamkeitsprozessen der Alertness und geteilten Aufmerksamkeit besonders relevant.

Bäcker und Mitarbeiter (Bäcker, Deppe, Zunker, Henningsen & Knecht, 1994) untersuchten die Reaktionsschnelligkeit auf taktilen Stimulus an der Fingerspitze, die nahe der Wahrnehmungsgrenze lagen, während simultaner bilateraler Ableitung der Blutflussgeschwindigkeit an der ACM. Fünf Sekunden vor Darbietung des taktilen Stimulus wurde ein Warnton dargeboten. In der zum Stimulus kontralateralen Hemisphäre zeigte sich drei

Sekunden vor dem Stimulus eine Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit in der ACM. Da die Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit schon drei Sekunden vor dem Stimulus einsetzte, wurde dies als Indikator der kortikalen Aktivierung infolge von Aufmerksamkeitsprozessen gesehen.

Eine ähnliche Untersuchung untergliederte das Experiment in drei Bedingungen: mit Warnton und taktilem Stimulus nahe der Wahrnehmungsgrenze, mit Stimulus unterhalb der Wahrnehmungsgrenze ohne Warnton und mit nur akustischem Stimulus (Knecht et al., 1997). Für die erste (Antizipations-)Bedingung konnte eine Zunahme der Fließgeschwindigkeit um 5-7% auf der zum Stimulus kontralateralen Seite festgestellt werden, wobei die Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit ab dem Warnton erfolgte. Daraus wurde gefolgert, dass die kortikale Aktivierung bei kognitiver Antizipation des Stimulus höher ist als diejenige, die durch den Stimulus selbst ausgelöst wird. Hingegen konnten keine signifikanten Fließgeschwindigkeitsveränderungen in der MCA unter der zweiten und dritten Bedingung festgestellt werden.

Bäcker und Mitarbeiter (Bäcker et al., 1999) experimentierten mit der Abhängigkeit der Fließgeschwindigkeit von der Intensität der Stimuli anhand der bereits von Knecht und Mitarbeitern (1997) eingesetzten Aufgabe der Antizipation taktile Stimuli nach einem Warnton. Während der Antizipation des taktilen Reizes wurde immer eine signifikant stärkere Erhöhung der CBFV in der rechten Hemisphäre als in der linken gefunden, auch wenn der taktile Stimulus am rechten Finger erwartet wurde. Auch sie stellten fest, dass die Antizipation eines Stimulus zu einer höheren Fließgeschwindigkeit führt als der direkte Stimulus. Diese Befunde zeigten außerdem, dass die vorbereitende Aktivierung der kortikalen Aktivität von der erwarteten Stimulusintensität abhängt. Dies interpretierten die Autoren als Ausdruck einer höheren Anforderung an Aufmerksamkeitsressourcen.

Die Untersuchung der CBFV während einer Wortflüssigkeitsaufgabe (Knecht et al., 1996) zeigte eine Fließgeschwindigkeitszunahme in der rechten Hemisphäre (ACM) jeweils vor Erscheinen des Stimulusbuchstabens, und dies sowohl bei einer Bedingung mit als auch ohne Warnton vor dem Stimulusbuchstaben. Während der Wortgenerationsphase war eine erhöhte Fließgeschwindigkeit in der linken Hemisphäre zu beobachten. Die Befunde sprechen dafür, dass rechtshemisphärische Aufmerksamkeitsprozesse verbaler Aktivierung vorangehen. Insbesondere bei der Bedingung mit vorherigem Warnton könnte die

rechtsseitige Aktivierung auf dem Aspekt „phasischer Alertness“ von Aufmerksamkeit beruhen.

Schnittger und Mitarbeiter (Schnittger, Johannes & Münte, 1996) untersuchten die Blutflussgeschwindigkeit in der ACP während der Bearbeitung einer visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsaufgabe mit simultaner bilateraler Darbietung von je zwei Stimuli im rechten und linken Gesichtsfeld. Die Probanden hatten Gleich-Ungleich-Entscheidungen zwischen den Gesichtsfeldstimuli zu treffen, wobei ein Hinweisreiz (Pfeil) das für die Entscheidung relevante Gesichtsfeld anzeigte. Eine Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit ließ sich in beiden Hemisphären beobachten; die erwartete Lateralisierung infolge der Richtung des Hinweisreizes bzw. der Ausrichtung der Aufmerksamkeit wurde aber nicht gefunden.

### **2.3.2 *Durchblutungsveränderungen bei Arbeitsgedächtnis***

Bereits Jonides und Mitarbeiter (Jonides et al., 1993) untersuchten die Hirndurchblutung in einer PET-Studie (Positronen Emissions Tomographie) an Gesunden während der Bearbeitung einer Aufgabe zum räumlichen Arbeitsgedächtnis und fanden eine Aktivierung im rechtshemisphärischen präfrontalen, occipitalen, parietalen und prämotorischen Kortex.

Auch Cupini und Mitarbeiter (Cupini et al., 1996) fanden eine signifikant stärkere Blutflussbeschleunigung in der rechten ACM im Vergleich zur linken während der Bearbeitung einer visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe. Für das verbale Arbeitsgedächtnis fanden Paulesu und Mitarbeiter (Paulesu, Frith & Frackowiak, 1993) hingegen eine stärkere linkshemisphärische Aktivierung.

## **2.4 Schlaf und obstruktives Schlafapnoe-Syndrom**

Der Schlaf gehört zu den Grundbedürfnissen des Menschen und ist ein wichtiger Bestandteil der Regeneration des Geistes und Körpers. Die Leistungsfähigkeit des Menschen kann durch ungenügenden Schlaf deutlich herabgesetzt werden. Oftmals geht Schlafmangel mit einer erhöhten Reizbarkeit, Fahrigkeit und Unkonzentriertheit einher.

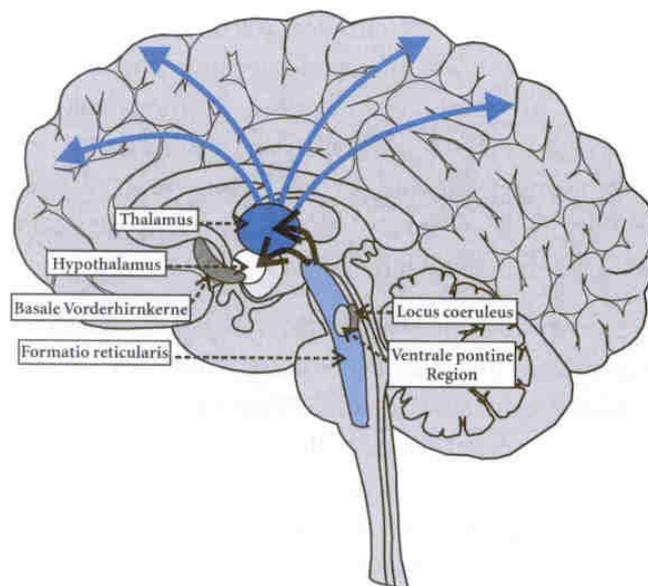
Wichtig ist dabei nicht nur die Dauer, sondern auch die Qualität des Schlafes. Schlafstörungen werden gegliedert in Störungen des Einschlafens und des Durchschlafens (Insomnien), Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus und vermehrte Schlafneigungen (Hypersomnien). Das hier behandelte Schlafapnoe-Syndrom zählt zu den primären Schlafstörungen. Da die Patienten oftmals keine Einschlafschwierigkeiten und subjektiv keine Durchschlafschwierigkeiten haben, wird diese Störung häufig von den Patienten selbst nicht erkannt. Dennoch wird die normale Schlafarchitektur durch die nächtlichen Apnoen gestört und der Schlaf durch wiederholtes kurzes Aufwachen fragmentiert. Eine der am häufigsten beklagten Folgen ist die Tagesmüdigkeit, die die Einschlafneigung am Tag deutlich erhöht. Diese hat wichtige Implikationen z. B. für die Fahrtüchtigkeit von Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (Findley, Weiss & Jabour, 1991; Stoohs, Bingham, Itoi, Guilleminault & Dement, 1995; Stoohs, Guilleminault & Dement, 1993). Zum besseren Verständnis der Störung wird zunächst kurz der Ablauf der gesunden Schlafstruktur beschrieben.

#### **2.4.1      *Gesunder Schlaf***

Die natürliche Schlafphysiologie des Menschen ist durch das Auftreten verschiedener Schlafstadien mit jeweils unterschiedlichen Merkmalen, Ausprägungen und Bedeutungen für den Organismus gekennzeichnet. Ein erwachsener Mensch schläft etwa 7 bis 8 Stunden täglich. Die charakteristische Schlafstruktur kann grob in REM- und Non-REM-Phasen eingeteilt werden. Im Wachzustand zeigt die elektrische Aktivität des Gehirns Beta-Wellen, die sich bei Entspannung in langsamere und regelmäßige Alpha-Wellen verwandeln. Im Übergangsstadium oder Halbschlaf ist das EEG durch einen typischen Alpha-Rhythmus (8-12,5 Hz) gekennzeichnet, wobei noch Augenbewegungen und eine hohe Muskelspannung auftreten. Nach einigen Minuten setzt das Einschlafstadium (Stadium 1) ein. Der Alpha-Rhythmus des wachen Gehirns wird allmählich durch langsamere, kleinere Theta-Wellen (3-7 Hz) abgelöst. Das EOG zeigt pendelförmige, rollende Augenbewegungen an, die eindeutig signalisieren, dass der Einschlafvorgang eingeleitet wird (SEM = Slow Eye Movement). Durch das Entspannen der Muskulatur im Leichtschlaf können krampfartige Muskelzuckungen auftreten. Das Bewusstsein ist in diesem Übergangsstadium noch bei weitem nicht abgeschaltet. Dieser Schlafmodus ist Anfangs- bzw. Endpunkt des in der Nacht mehrmals wiederkehrenden Schlafzyklus. Zehn Prozent der Nacht verbringt der Mensch im Zustand des Wachens und im Stadium 1,

das durch ein Frequenzgemisch aus niedrig amplitudigen Alpha-, Beta- und Theta-Wellen gekennzeichnet ist. Der leichte Schlaf (Stadium 2) zeigt ein verändertes Hirnstrombild. Es erscheinen höhere Wellen, die von sporadisch auftretenden raschen Wellen, sog. Schlafspindeln (12-14 Hz), überlagert werden. Zwischendurch treten im Kurvenbild des Stadiums 2 vereinzelte hohe und langsame Ausschläge auf, sog. K-Komplexe (Hirnstromfrequenz von 2-4 Hz). Die Augen bewegen sich in diesem Stadium kaum noch, und die Augenlider sind aktiv geschlossen. Der Muskeltonus hat sich gegenüber dem Wachsein deutlich verringert. Dieses Stadium kann als der eigentliche Schlafbeginn angesehen werden, dennoch ist man noch relativ leicht weckbar. In diesem leichten Schlafstadium verbringt man ungefähr die Hälfte der gesamten Schlafzeit. Schlafstadien 3 und 4 werden dem Tiefschlaf, einem Zustand vollständiger körperlicher Entspannung zugeordnet. Die immer höher und langsamer werdenden EEG-Wellen sind Delta-Wellen (0,5 bis 3,5 Hz). Der Unterschied zwischen Stadium 3 und 4 ist lediglich quantitativ und bezieht sich auf die prozentuale Verteilung der Delta-Wellen pro Registrierzeit. Die Augen sind ruhig, der Muskeltonus signalisiert tiefe Entspannung, der Blutdruck fällt ab, Atmung und Herzschlag werden langsamer. In diesem Stadium ist die Weckschwelle hoch, und die Körperfunktionen sind insgesamt heruntergeregelt bzw. auf Regeneration eingestellt. Der Tiefschlaf gilt als maßgeblich an der körperlichen Erholung beteiligt. Aus dem Tiefschlaf heraus fällt das Aufwachen am schwersten, oft braucht man Minuten, um sich wieder zurechtzufinden. Hiernach schläft man leicht wieder ein und erinnert sich oft gar nicht, wach geworden zu sein. Der erwachsene Mensch verbringt ungefähr 20% der Nacht in diesem Stadium. Im Alter nimmt dieser Anteil deutlich ab. Der REM-Schlaf (REM = Rapid Eye Movement) oder auch „Traumschlaf“ beginnt ca. 80 bis 100 Minuten nach dem Einschlafen und beendet den Tiefschlaf ziemlich abrupt, meistens begleitet von einer Veränderung der Körperstellung. Nach dieser kurzen Bewegungsepisode folgt einige Minuten lang wiederum das Stadium 2. Doch plötzlich, innerhalb von Sekunden, verändert sich das Kurvenbild nochmals vollständig. Die Muskelspannung verschwindet fast völlig, die Gehirnströme sind, ähnlich wie beim Einschlafen, klein und schnell. Im EOG treten vereinzelte oder ganze Salven rascher Augenbewegungen auf. Die vorherige vegetative Ruhe ist vorbei: Herzschlag, Blutdruck und Atmung werden schneller und unregelmäßiger. Während dem Tiefschlaf weitgehend die Aufgabe einer körperlichen Regeneration zugeschrieben wird, scheint es so, dass der REM-Schlaf für die psychische Erholung notwendig ist. Viele Ergebnisse bestätigen Zusammenhänge zwischen dem REM-Schlaf,

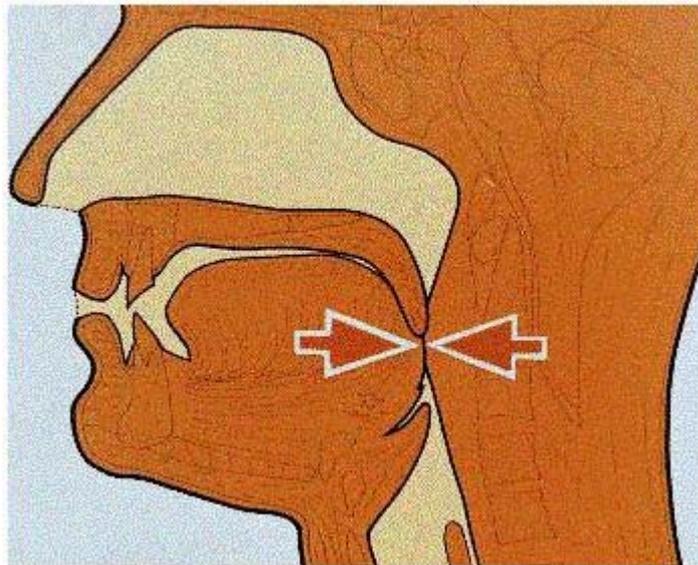
der Gedächtnisfestigung und der Stimmung. Die Schlafphasen werden in zyklischer Abfolge durchlaufen, wobei jeder Zyklus etwa 90 Minuten dauert (Schandry, 2003). Hinsichtlich der anatomische Grundlagen des gesunden Schlafes ist Folgendes bekannt: Die *Formatio reticularis* spielt eine ganz wesentliche Rolle bei der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus. Die im Inneren des Hirnstamms liegende, stark vernetzte Struktur steuert auch das Arousal, einen Zustand erhöhter Wachheit und Verarbeitungsbereitschaft oder eine Weckreaktion. Die Steuerung der Arousal-Reaktion erfolgt entweder über einen dorsal gelegenen Pfad über den Thalamus zum Kortex oder über eine ventral lokalisierte Verbindung zum lateralen Hypothalamus und zum basalen Vorderhirn (besonders zum Nucleus basalis von Meynert). Die basalen Vorderhirnkerne haben zahlreiche Verbindungen zu kortikalen und subkortikalen Zentren, vor allem zum Hippocampus. Die REM-Schlaf-Produktion wird stark mit der ventral vom Locus coeruleus gelegenen ventralen pontinen Region assoziiert. Der häufig zur *Formatio reticularis* gezählte Locus coeruleus wirkt ebenfalls aktivierungsmodulierend. Die von dort ausgehenden noradrenergen Neurone führen zum Neokortex, dem Hippocampus, dem Thalamus, von dort zur Kleinhirnrinde, zu weiteren Kernen der Pons und zur Medulla oblongata (**Abbildung 2.6**).



**Abbildung 2.6:** *Formatio reticularis* und aufsteigende Bahnen. Von der *Formatio Reticularis* aufsteigende Bahnen versorgen zahlreiche Regionen des Gehirns mit aktivitätssteigernden Impulsen. Diese laufen zum einen Teil über den Thalamus, zum anderen Teil über den Hypothalamus (Schandry, 2003), S.404

### 2.4.2 *Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)*

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom wird von den Betroffenen oft gar nicht selber wahrgenommen. Meist ist es die Partnerin oder der Partner, die/der als erstes auf Apnoen aufmerksam macht. Im Gegensatz zum regelmäßigen und häufig harmlosen Schnarchen nimmt beim obstruktiven Schnarchen der Atemwegswiderstand in den oberen Luftwegen entscheidend zu und kann bereits zu Weckreaktionen führen (**Abbildung 2.7**). Die gehäuften Weckreaktionen stören die Schlafarchitektur nachhaltig; man spricht hierbei vom „Upper Airways Resistance Syndrome“, kurz UARS genannt (Karrer & Reimers, 2003).



**Abbildung 2.7:** Der Schlaf führt zu einer Muskelverspannung im ganzen Körper. Bei den Menschen mit obstruktiver Schlafapnoe kommt es dadurch zur Verengung des Rachens. Die Zunge und die Rachenhinterwand verschließen den Raum für den Luftfluss, ein Atemstillstand im Schlaf (obstruktive Schlafapnoe) tritt auf. Nur durch ein Verlassen des Schlafs (Schlafunterbrechung) wird die Muskulatur wieder gespannt, der verschlossene Raum wird zu Atmung wieder freigegeben, so wie es am Tage im Wachzustand auch der Fall ist. Aus Digitaler Atlas der Schlafstörungen der DGSM, S. 892

Ein klinisch relevantes obstruktives Schlafapnoe-Syndrom liegt dann vor, wenn ein mehr als 10 Sekunden dauernder Atemstillstand einsetzt, der mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 10% einhergeht. Die Schlafapnoephasen sollten dabei 10-mal oder häufiger pro Stunde Schlafzeit auftreten. Das EEG ist abgeflacht und verlangsamt. Im EMG der Interkostalmuskulatur setzen die Aktionspotentiale aus. Röntgenkinematographisch hat man eine Atonie der Mundbodenmuskulatur und einen

Pharynxkollaps (Schlund) mit frustranen Atembewegungen festgestellt. Die apnoebedingte Atemunterbrechung ist von Zyanose (Hautblaufärbung) und Bradykardie (Herzschlagverlangsamung), auch von myoklonischen Zuckungen begleitet und wird jeweils von einigen unregelmäßigen, tiefen schnarchenden Atemzügen unterbrochen. Das EEG zeigt einen periodischen Wechsel von mittlerer Schlaftiefe und Aktivierung, der auf einem CO<sub>2</sub>-Arousal-Mechanismus beruht. Der Weckeffekt des CO<sub>2</sub> verhindert auch das Auftreten von Tiefschlafstadien (Poeck & Hacke, 2001). Man kann von einer koordinierten Störung der Regulation von Schlaf-Wach-Rhythmus und Atmung sprechen. Kurzdauerndes Einschlafen über Tag bei mehr oder weniger monotonen Tätigkeiten ist nicht selten.

Prädisponierend für die Schlafapnoe sind primäre Veränderungen des pharyngealen Raums und genetische Faktoren. Alkohol und Sedativa verstärken das Syndrom. Ein weiteres Kardinalsymptom ist die Minderbelüftung des Alveolarraumes mit Herabsetzung des Sauerstoffgehaltes des arteriellen Blutes (Hypoxie), Hyperkapnie<sup>1</sup> und kompensatorischer Vermehrung von Erythrozyten (Polyglobulie<sup>2</sup>), Rechtsherzvergrößerung (Cor pulmonale<sup>3</sup>) mit konsekutiver Rechtsherzinsuffizienz. Im Spätstadium entwickelt sich eine Enzephalopathie mit psychoorganischer Veränderung. Diese soll die Folge der häufigen zerebralen Hypoxien sein. Nächtliche lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen sind häufig. Die Inzidenz von Herzinfarkt und Schlaganfall ist bei den Patienten hoch (Poeck & Hacke, 2001).

Als häufige Begleitsymptome finden sich morgendliche Abgeschlagenheit, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Depression und Libidoverlust. Oftmals leiden OSAS-Patienten an deutlichem Übergewicht. Die übermäßige Adipositas kann Ursache der alveolären Hypoventilation sein (früher: Pickwick-Syndrom). Die Prävalenzschätzungen sind mit 1-2% bei Frauen und 2-4% bei Männern, jeweils im mittleren bis höheren Lebensalter, sehr hoch (Poeck & Hacke, 2001). Bei teilweisem Verschluss der oberen Luftwege spricht man von Hypopnoen, bei denen eine Reduktion des Atemgasstroms um

---

<sup>1</sup> Ein CO<sub>2</sub>-Partialdruck über 0,06 bar im arteriellen Blutsystem wird als Hyperkapnie bezeichnet.

<sup>2</sup> Auch Hyperglobulie, Vermehrung der roten Blutkörperchen im Blut mit entsprechender Zunahme des Hämoglobinwertes; u. a. bei Sauerstoffmangel.

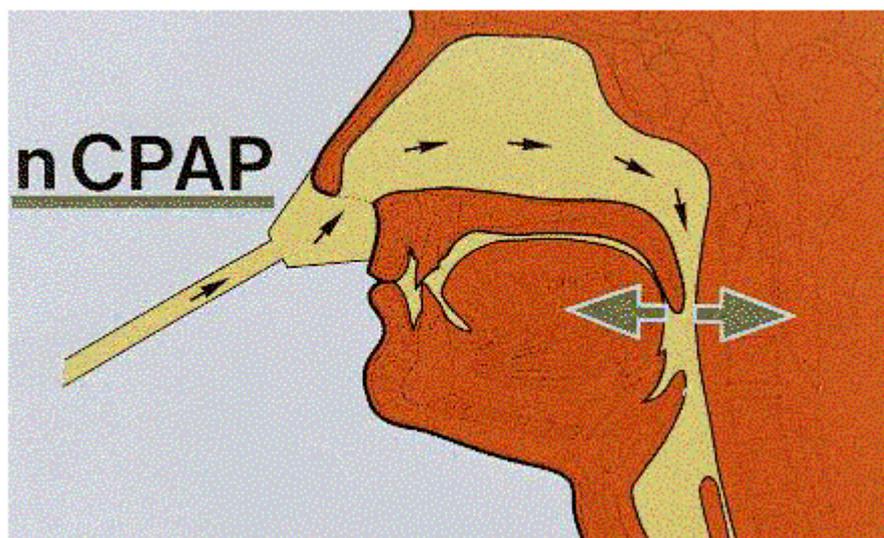
<sup>3</sup> Der nächtliche Sauerstoffmangel führt in der Lunge zu Gefäßverengungen; nachfolgend zu Erhöhung des pulmonalen Widerstandes und letztendlich zur Rechtsherzvergrößerung und Rechtsherzschwäche, dem so genannten Cor pulmonale.

mehr als 50% des Ausgangswertes während der Dauer von mindestens 10 Sekunden auftritt.

Verschiedene Faktoren sind dafür verantwortlich, dass die Diagnose des obstruktiven Schlafapnoe-Hypopnoe-Syndroms (OSAHS) bei Frauen seltener als bei Männern gestellt wird. Diese unterschiedliche Prävalenz des OSAHS hängt insbesondere mit geschlechtsspezifischen Unterschieden der Anatomie und Funktion der oberen Atemwege, der Körperfettverteilung sowie der respiratorischen Kontrollmechanismen bei Frauen und Männern zusammen. Diese Unterschiede prädisponieren Männer für die Entwicklung des OSAHS.

#### 2.4.2.1 Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms

Die am häufigsten angewandte, erfolgreiche Therapie erfolgt mittels Beatmung über eine Nasenmaske im Schlaf (nasal Continuous Positive Airway Pressure – nCPAP) siehe **Abbildung 2.8**. Bei dieser nasalen Ventilationstherapie wird mit dem Beatmungsgerät ein kontinuierlicher positiver Luftdruck auf die oberen Atemwege ausgeübt, sodass ein nächtlicher Verschluss der Atemwege verhindert wird. Im Schlaflabor wird die Maske genau angepasst, sodass keine Luft an den Seiten herausströmen kann. Der Luftdruck wird individuell angepasst, damit es zu keiner Apnoe mehr kommt, aber auch das Ausatmen gegen den positiven Atemwegsdruck keine größeren Schwierigkeiten bereitet.



**Abbildung 2.8:** Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms mit einer nCPAP-Maske. Aus Digitaler Atlas der Schlafstörungen der DGSM, S. 892

Die bestmögliche Anpassung von Beatmungsgerät und Maske erhöht auch die Compliance, die für eine erfolgreiche Therapie unerlässlich ist. Typische Begleiterscheinungen wie Austrocknen und Anschwellen der nasalen Schleimhäute sowie der Reizung der Augen können durch den Einsatz von Warmluftbefeuchtern erheblich reduziert werden.

OSAS-Patienten leiden oft am meisten unter exzessiver Tagesschläfrigkeit, die sowohl von dem fragmentierten Schlaf als auch von der nächtlichen Hypoxämie herrühren kann. Für beide Faktoren gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass sie zu neuropsychologischen Defiziten beitragen. Die Ursache für diese Defizite wird von einigen als Folge der Tagesmüdigkeit gedeutet. Andere vermuten, dass der Hauptfaktor in einem schädlichen Effekt der nächtlichen Hypoxämie zu finden ist. Im Folgenden wird genauer auf diese Frage eingegangen.

#### 2.4.2.2 *Überprüfung der subjektiven Tagesmüdigkeit*

Die Patienten klagen über das Gefühl des Unausgeschlafenseins nach dem Aufstehen und starker, anhaltender Müdigkeit, bis hin zur Einschlafneigung bei bestimmten Tätigkeiten, wie z. B. Zeitung lesen, Fernsehen, Autofahren usw.

Die Epworth-Schläfrigkeits-Skala (Epworth Sleepiness Scale, ESS) ist ein kurzer Fragebogen, der die subjektive Einschlafneigung am Tage erfasst. Die ESS erfragt retrospektiv die Einschlafneigung in acht typischen Alltagssituationen. Die Patienten sollen die Wahrscheinlichkeit ihrer Einschlafneigung auf einer vierstufigen Skala, gestuft von 0 (gar nicht) bis 3 (hoch), einschätzen. Die Einzelergebnisse werden zu einem Summenscore zwischen 0 und 24 Punkten addiert. Eine Normierung der ESS liegt noch nicht vor, jedoch wurde von Johns die in **Tabelle 2.1** angeführten Werte zu verschiedenen Diagnosegruppen veröffentlicht (Johns, 1991).

**Tabelle 2.1:** Mittelwerte für den ESS-Gesamtscore für verschiedene Diagnosegruppen unterschiedlichen Alters (Johns, 1991)

Diagnose	N	RDI	ESS-Gesamtscore	SD	Range
Gesunde Kontrollen	30	-	5.9	2.2	2 - 10
Primäres Schnarchen	32	-	6.5	3.0	0 - 11
OSAS	55	-	11.7	4.6	4 - 23
leichtes OSAS		8.8	9.5	3.3	4 - 16
mittleres OSAS		21.1	11.5	4.2	5 - 20
schweres OSAS		49.5	16.0	4.4	8 - 23
Idiopathische Hypersomnie	14	-	17.9	3.1	12 - 24
Narkolepsie	13	-	17.5	3.5	13 - 23
PLMD	18	-	9.2	4.0	2 - 16
Insomnie	18	-	2.2	2.0	0 - 6

Bei vielen Studien wird ein Summenscore von 9 Punkten als pathologischer Tagesmüdigkeitswert angenommen. Dieses reliable und valide Instrument lässt sich ökonomisch als Screening-Verfahren zur globalen Erfassung der subjektiv erlebten Tagesschläfrigkeit einsetzen (Johns, 1991, 1992, 1994).

In einer Studie von Ferini-Strambi und Mitarbeiter (Ferini-Strambi et al., 2003) wurde berichtet, dass sich die Tagesmüdigkeit, gemessen am ESS-Score, nach 15-tägiger Therapie mit Atemmaske (nCPAP) signifikant verbessert hat. Das Niveau der angegebenen Tagesmüdigkeit hat sich nach dem 4-monatigen Follow-up noch weiter verbessert, wobei der Unterschied zur ersten Nachuntersuchung allerdings nicht mehr signifikant wurde.

#### 2.4.2.3 *Auswirkungen von OSAS auf kognitive Leistungsfähigkeit*

Mit OSAS-Patienten wurden viele verschiedene neuropsychologische Untersuchungen durchgeführt, die das gesamte Spektrum der kognitiven Leistungsfähigkeit abdecken (Alchanatis et al., 2005; Bedard, Montplaisir, Richer, Rouleau & Malo, 1991; Decary, Rouleau & Montplaisir, 2000; Engleman, Kingshott, Martin & Douglas, 2000; Ferini-Strambi et al., 2003; Feuerstein, Naegele, Pepin & Levy, 1997; Greenberg, Watson & Deptula, 1987; Kotterba, Rasche, Widdig, Blombach et al., 1998; Kotterba, Rasche, Widdig, Duscha et al., 1998; Salorio, White, Piccirillo, Duntley & Uhles, 2002; Valencia-

Flores, Bliwise, Guilleminault, Cilveti & Clerk, 1996; Verstraeten, Cluydts, Pevernagie & Hoffmann, 2004; Verstraeten, Cluydts, Verbraecken & De Roeck, 1996).

Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen werden bei OSAS-Patienten der oftmals auftretenden Tagesmüdigkeit zugeschrieben. Häufig auftretende Defizite in den exekutiven und motorischen Funktionen hingegen werden der dauerhaften nächtlichen Sauerstoffunterversorgung zugeordnet. Dennoch ist die Befundlage der verschiedenen Studien heterogen. So finden sich oft uneinheitliche Beziehungen zwischen dem Schweregrad des OSAS und dem Ausmaß kognitiver Beeinträchtigungen. Ein Erklärungsansatz bietet die Theorie kognitiver Reserven. Sie beschreibt die Fähigkeit eines Individuums, zunehmende pathologische Veränderungen der Gehirnstruktur eine gewisse Zeit lang kompensieren zu können und so symptomfrei zu bleiben. Somit können interindividuelle Unterschiede im Grundniveau der generellen kognitiven Leistungsfähigkeit das Auftreten neuropsychologischer Auffälligkeiten maßgeblich beeinflussen.

Dieser Theorie folgend konzipierten Alchanatis et al. (2005) ein Versuchsdesign, in dem die Kontroll- und Experimentalgruppe nach einem Intelligenztest in zwei IQ-Gruppen aufgeteilt wurden. Die „normal intelligenten“ OSAS-Patienten erbrachten schlechtere Leistungen hinsichtlich Alertness, selektiver Aufmerksamkeit und Daueraufmerksamkeit vor der nCPAP-Therapie als Kontrollprobanden. Die Autoren konnten nachweisen, dass „hoch intelligente“ Patienten sich weder vor noch nach der nCPAP-Behandlung von „hoch intelligenten“ Kontrollprobanden unterschieden. Weiterhin zeigten die Autoren, dass „normal intelligente“ Patienten vor der Behandlung schwächere Leistungen als „normal intelligente“ Kontrollpersonen aufwiesen. Nach der nCPAP-Behandlung wurden keine signifikanten Leistungsunterschiede zwischen diesen Patienten und ihrer Kontrollgruppe mehr gefunden.

Decary et al. (2000) machten kritisch darauf aufmerksam, dass Untersuchungen bis dahin verschiedene neuropsychologische Aspekte mit oft unterschiedlichen Testverfahren untersucht haben oder das gleiche Testverfahren zur Untersuchung unterschiedlicher Leistungskomponenten eingesetzt haben.

In der vorliegenden Studie sollten ausschließlich die grundlegende Aufmerksamkeit (Alertness), die geteilte Aufmerksamkeit sowie das räumliche Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis als kognitive Leistungskomponenten untersucht werden. Diese Leistungsbereiche werden als kognitive Funktionsbereiche erachtet, die früh kognitive Beeinträchtigungen anzeigen.

#### 2.4.2.3.1 Leistungseinbußen im Bereich der Aufmerksamkeit

Zur neuropsychologischen Evaluation der Verbesserungen bestehender kognitiver Dysfunktionen bei Schlafapnoe setzten Ferini-Strambi et al. viele verschiedene Verfahren ein. Die anhaltende Aufmerksamkeit wurde mit einem Reaktionszeittest (TR2) gemessen und die visuelle selektive Aufmerksamkeit mit einem Zahlen-Durchstreich-Test (Attentive Matrices). Die Reaktionsleistung bei der Daueraufmerksamkeitsaufgabe war bei den OSAS-Patienten signifikant schlechter als bei den Kontrollpersonen. Nach 15-tägiger bzw. 4-monatiger nCPAP-Therapie zeigten sich signifikante Leistungsverbesserungen. Für den Zahlen-Durchstreich-Test war weder der Unterschied zu den Kontrollpersonen, noch eine Veränderung durch die Therapie signifikant.

Oftmals wurde die Vigilanz als spezielle Aufmerksamkeitskomponente in Verbindung mit der übermäßigen Tagesmüdigkeit untersucht. Jokinen und Mitarbeiter (Jokinen, Salmi, Ylikoski & Partinen, 1995) entwickelten z. B. einen neuen computergestützten visuellen Reaktionszeit- und Leistungs-Test (VigiMouse) und fanden, dass die Anzahl der apnoebedingten Bewegungs-Arousals in der Nacht von OSAS-Patienten positiv mit der allmählichen Leistungsverschlechterung bei einer Aufgabe korreliert.

Für die Continuous Performance Task (CPT), die anhaltende Aufmerksamkeit verlangt und als sensitiv für Schläfrigkeit erachtet wird, konnte gezeigt werden, dass OSAS-Patienten schwächere Leistungen erbrachten als Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung ohne Schlafapnoe (Roehrs et al., 1995).

Bedard et al. (1991) verglichen gesunde Personen, Patienten mit leichter Schlafapnoe und Patienten mit stark ausgeprägter Schlafapnoe hinsichtlich verschiedener allgemeiner intellektueller Funktionen. Beide Apnoe-Gruppen zeigten bei vielen kognitiven Funktionen Schwierigkeiten, wobei die Gruppe mit der am stärksten ausgeprägten Schlafapnoe die

größten Schwierigkeiten hatte. Darüber hinaus zeigten die Patienten mit einem stark ausgeprägten OSAS schlechtere Ergebnisse auch bei Aufgaben, bei denen die Patienten mit einem moderaten OSAS normale Leistungen erbrachten. Dies lässt eine Diskontinuität der neuropsychologischen Defizite beim Fortschreiten der Schlafapnoe vermuten. Weitere Analysen deckten auf, dass Reduktionen der allgemeinen Intelligenz ebenso wie schwächere Ergebnisse hinsichtlich der Funktion der zentralen Exekutive und schlechteres Abschneiden bei psychomotorischen Aufgaben auf die Stärke der Hypoxämie zurückführbar waren, während andere Aufmerksamkeits- und Gedächtnisdefizite mit Vigilanzbeeinträchtigungen assoziiert wurden. Die Vermutung der Autoren geht dahin, dass die Vigilanzbeeinträchtigungen und die nächtliche Hypoxämie unterschiedlich zu den kognitiven Dysfunktionen bei OSAS beisteuern.

Auch Decary et al. (2000) beschrieben eine Reihe von häufig auftretenden kognitiven Defiziten, die mit dem Schlafapnoe-Syndrom assoziiert sind. Die von ihnen besonders hervorgehobenen Störungen befinden sich im Bereich des allgemeinen intellektuellen Funktionierens, bei Aufmerksamkeitsfunktionen, Kurzzeitgedächtnis, Langzeitgedächtnis (episodisch und prozedural) und exekutiven Funktionen.

Die Untersuchung einer Gruppe von starken Schnarchern zeigte, dass ein Absinken der Sauerstoffsättigung im Blut ( $\text{SaO}_2$ ) um 4% unter das Normalniveau negativ mit dem IQ nach der Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) korreliert war (Berry, Webb, Block, Bauer & Switzer, 1986). Auch Studien an Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ergaben, dass die intellektuelle Funktionsfähigkeit signifikant durch schwere Hypoxämie beeinträchtigt wird (Decary et al., 2000; Krop, Block & Cohen, 1973; Prigatano, Parsons, Wright, Levin & Hawryluk, 1983; Stuss, Peterkin, Guzman, Guzman & Troyer, 1997).

Cheshire und Mitarbeiter (Cheshire, Engleman, Deary, Shapiro & Douglas, 1992) betonen, dass die Häufigkeit von Atemunregelmäßigkeiten und das Ausmaß von sowohl Schlafunterbrechungen als auch nächtlicher Hypoxämie wichtige Determinanten für kognitive Funktionstüchtigkeit bei OSAS sind. Sie fanden jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen objektiver Tagesschläfrigkeit und den Parametern der nächtlichen Polysomnographie.

Nach der Mehrzahl aller Beobachtungen geht OSAS aber fast immer mit einer erhöhten Schläfrigkeit einher, und so verwundert es nicht, dass oft Aufmerksamkeitsleistungen wie Konzentration oder längerfristige Aufmerksamkeitszuwendung schwer fallen. Die Pathogenese für diese Aufmerksamkeitsdefizite ist nach wie vor nicht völlig geklärt. Zum einen werden die beobachteten Aufmerksamkeitsdefizite durch die Hypoxie erklärt (Findley et al., 1986; Greenberg et al., 1987), während andererseits die Tagesmüdigkeit als Grund für die Schwierigkeiten herangezogen wird (Bedard et al., 1991; Naegele et al., 1995).

#### 2.4.2.3.2 Leistungseinbußen im Bereich der Gedächtnisfunktionen

Die Gedächtnisaspekte fanden in den neuropsychologischen Untersuchungen von OSAS-Patienten bisher nicht ganz so viel Beachtung wie die Aufmerksamkeitsaspekte.

Die von Ferini-Strambi et al. (2003) zur neuropsychologischen Evaluation eingesetzten Verfahren umfassten unter anderem die Zahlenmerkspanne vorwärts (verbales Kurzzeitgedächtnis), die Corsi-Block-Tapping-Aufgabe (räumliches Kurzzeitgedächtnis), die Zahlenmerkspanne rückwärts (Arbeitsgedächtnis), das Merken von Texten (verbales Langzeitgedächtnis) und eine über die Merkspanne hinausgehende Corsi-Block-Tapping-Aufgabe (räumliche Lernfähigkeit). Die Gedächtnisleistung der OSAS-Patienten zeigte im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe nur bei der räumlichen Lernfähigkeit eine auffällige Schwäche. Nach 15-tägiger und 4-wöchiger nCPAP-Therapie zeigten sich signifikante Verbesserungen bei der über die Merkspanne hinausgehenden Behaltensleistung für räumliches Material. Decary et al. (2000) berichteten, dass bisher noch keine spezifischen Defizite im Bereich speziell des Arbeitsgedächtnisses bei OSAS-Patienten gefunden wurden.

Feuerstein et al. (1997) beobachteten eine verminderte Leistung beim Zahlennachsprechen, neben signifikant verringerten Leistungen beim Initiieren neuer mentaler Prozesse, bei der Inhibition von automatischen Prozessen und von Tendenzen zu Wiederholungsfehlern. Nach einer 4- bis 6-monatigen nCPAP-Therapie normalisierten sich die meisten Defizite der kognitiven Exekutive und Lernfähigkeiten, bis auf die Kurzzeitgedächtnisleistungen, die unverändert blieben. Diese Beobachtung wurde auch von Naegele und Mitarbeitern (Naegele et al., 1998) beschrieben.

Die Veränderung in exekutiven Leistungen könnten aber im Hinblick auf Leistungen des Arbeitsgedächtnisses doch relevant sein, da das Arbeitsgedächtnis als eine Schlüsselkomponente der zentralen Exekutive gilt (Baddeley, 1992).

### 2.4.3 *Effekte des OSAS auf physiologische Prozesse*

Duchna und Mitarbeiter (Duchna et al., 2000) überprüften als erste die Reaktivität der Gefäße bei OSAS-Patienten. Mit Hilfe der Handrückenvenen-Compliancetechnik (Handrückenvenen-Nachgiebigkeits-Technik), mit der man in vivo eine dosisabhängige Kurve anzeigen kann, wurde die Ansprechbarkeit der Gefäße z. B. auf Bradykinin<sup>4</sup> geprüft. Die maximale Gefäßerweiterung nach einer Gabe von Bradykinin ist bei OSAS-Patienten signifikant geringer als bei den Kontrollpersonen. Die Autoren fanden bei den Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der geringeren Gefäßreaktion auf Bradykinin und der Sauerstoffanreicherung des Blutes während des Schlafens. Patienten mit stärkerem Sauerstoffmangel im Blut (Hypoxämie) benötigten signifikant höhere Bradykinin-Dosen, um die Hälfte der maximalen Gefäßantwort zu zeigen. Nach durchschnittlich 63 Tagen Therapie mit nCPAP für durchschnittlich 5.4 Stunden/Nacht normalisierte sich der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI). Die maximale Venenausdehnung nach Gabe von Bradykinin war signifikant stärker nach der Behandlung mit nCPAP (121.4% versus 60.3%).

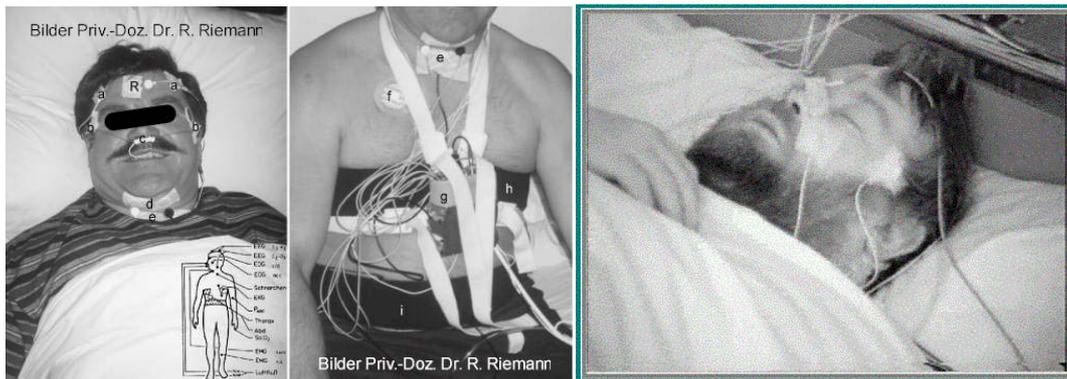
Placidi und Mitarbeiter (Placidi, Diomedi, Cupini, Bernardi & Silvestrini, 1998) konnten eine klare Beziehung zwischen einem erhöhten Schlaganfallrisiko und Schlafapnoe nachweisen, wobei aber die pathophysiogenetischen Zusammenhänge noch ungeklärt sind. Die fTCD-Untersuchung der hämodynamischen Veränderung bei OSAS-Patienten im Wachzustand ergab eine beeinträchtigte vaskuläre Aktivität auf Hyperkapnie, d. h. eine reduzierte Vasodilatoren-Reserve (vor allem morgens). Diese Reduktion der Adaptation der zerebralen Blutgefäße auf Stimulation wurde auf eine Hyposensitivität der zerebrovaskulären Chemorezeptoren infolge der Belastung durch die kontinuierliche nächtliche Hyperkapnie zurückgeführt.

---

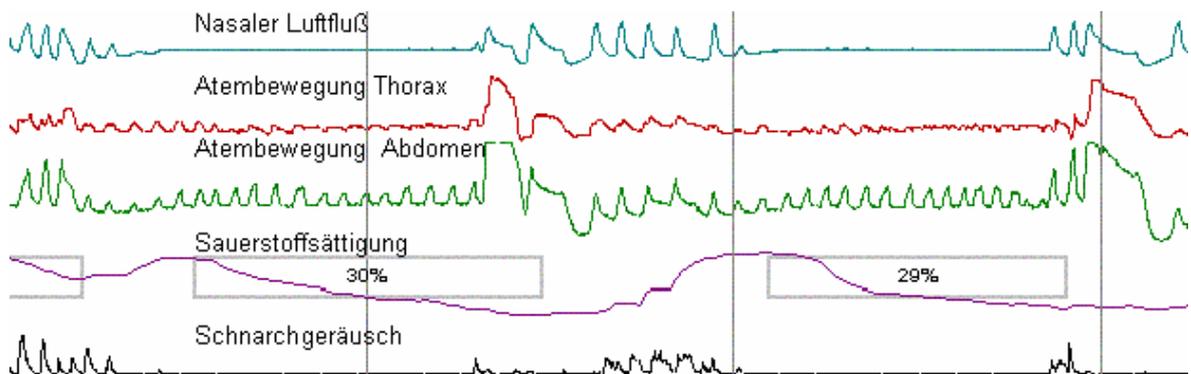
<sup>4</sup> Gewebshormon ([Kinin](#)), ein Nonapeptid, das an glatten Muskeln eine langsame Kontraktion auslöst, das aber auch den Blutdruck senkt und die Kapillarpermeabilität steigert.

#### 2.4.4 *Polysomnographie*

Die Polysomnographie ist eine umfangreiche Untersuchung des Schlafes. Mit dieser Technik werden kontinuierlich während der ganzen Nacht mehrere verschiedene Körperfunktionen gemessen. Aufgezeichnet werden elektrophysiologische Parameter wie das Elektroencephalogramm (EEG), anhand dessen man geringe elektrische Ströme des Gehirns mit Elektroden an der Kopfhaut erfassen und die nächtliche Hirnaktivität messen kann. Mit der Elektromyographie (EMG) wird die Muskelspannung an Kinnmuskeln abgeleitet. Durch jeweils zwei Elektroden wird zum Nachweis eventueller nächtlicher Beinbewegungen auch die Muskelspannung an den Unterschenkeln registriert. Mit der Elektrooculographie (EOG) werden alle Augenbewegungen in der Nacht registriert, was wichtig zur Prüfung des REM-Schlafs ist. Anhand des Elektrokardiogramms (EKG) wird der nächtliche Rhythmus des Herzschlages protokolliert. Mit kleinen Atemfühlern wird der nasale Atemfluss vor Mund und Nase gemessen. Zwei elastische Gürtel mit Dehnungssensoren registrieren die thorakalen und abdominalen Atembewegungen. Ein Infrarotklipp am Zeigefinger misst pulsoxymetrisch den Sauerstoffgehalt im Blut. Das Schnarchgeräusch wird durch ein kleines Mikrophon, das am Kopf befestigt wird aufgezeichnet. Darüber hinaus wird der Patient in aller Regel videoüberwacht, um mögliche Komplikationen sofort zu erkennen und eingreifen zu können. Aus den aufgezeichneten Daten wird am nächsten Morgen ein individuelles Schlafprofil erstellt. Erst die Gesamtschau aller dieser polysomnographischen Aufzeichnungen erlaubt eine sichere Diagnose. Anhand dieser speziellen Daten kann häufig bereits eine präzise Diagnose gestellt werden. Die **Abbildung 2.9** zeigt die Verkabelung für eine nächtliche Polysomnographie. In **Abbildung 2.10** ist ein Ausschnitt einer polysomnographischen Aufzeichnung eines OSAS-Patienten dargestellt.



**Abbildung 2.9:** Polysomnographie. Elektroencephalographie (EEG), Elektrooculographie (EOG), oronasaler Flow, Kinn-Elektromyographie (EMG1), Mikrofon, Elektrokardiographie, „junction box“ mit Lagesensor, thorakale Ausdehnung, abdominale Ausdehnung, Referenzelektrode. Die eingefügte Graphik zeigt schematisch die abgeleiteten Kanäle (<http://www.frankfurt-hno.de/Spektrum/Polysomnographie.htm> und DGSM-Lern-CD-Rom)



**Abbildung 2.10:** Kurzer zeitlicher Ausschnitt einer nächtlichen polysomnographischen Aufzeichnung eines OSAS-Patienten, mit Darstellungen der Verlaufskurven zum nasalen Luftstrom, der Atembewegung im Thorax, der Atembewegung im Abdomen, der Sauerstoffsättigung des Blutes und dem Schnarchgeräusch des Patienten (aus DGSM-Lern-CD-Rom)

## 2.5 Koffein als psychoaktive Substanz

Koffein ist eine Substanz, die zu den so genannten Genuss-Drogen zählt und weltweit wegen der anregenden Wirkung konsumiert wird. Je nach Dosis erlangt man eine milde Anregung, die die „Gedanken schärft“, bis hin zur Aufputschung, bei der die Gedanken fähig und zusammenhangslos werden. Auch Koffein weist die drogentypischen Merkmale auf, wie das Erfüllen einer gezielten Wirkung. Als Nebenwirkungen sind Zustände allgemeiner Nervosität, Schlafstörungen, unregelmäßiger Puls und zunehmende Schmerzen in der Herzgegend bekannt. Adaptationsvorgänge und Abhängigkeitsmerkmale sind auch bei Koffein gegeben (Schmidbauer & vom Scheidt, 1997).

Normaler Kaffee hat 0.96 bis 2.10 Prozent Koffein. Entkoffeinierter Kaffee hat noch 0.03 Prozent Koffein. Mit einer Tasse handelsüblichem Kaffee nehmen wir z. B. ca. 60-100 mg Koffein zu uns (siehe **Tabelle 2.2**).

**Tabelle 2.2:** Üblicher Koffeingehalt in verschiedenen Lebensmitteln

Kaffeetyp/ Getränk	Größe der Tasse	Koffeingehalt (in mg)
Instant (gehäufter Teelöffel)	jede Größe	50 - 60
Filterkaffee	mittel (125 ml)	60 - 100
Kaffeefiltermaschine	mittel (125 ml)	60 - 100
Espresso	klein (80 ml)	70 - 80
Entkoffeinierter Kaffee	mittel-groß (125-200 ml)	2 - 4
Tee	mittel (125 ml)	30 - 60
Cola	330 ml Dose	40 - 45

Nutrition & Food Sciences (Papadopoulos, 1993)

### 2.5.1 Wirkung von Koffein auf physiologische Prozesse

Der Wirkstoff Koffein ist ein 1.3.7-Trimethylxanthin und kommt in einer Vielzahl von Genussmitteln vor. Koffein ist enthalten in Kaffee, Cola, schwarzem Tee, Schokolade, Kakao, Maté, Colanuss und Guaranà. Koffein blockiert den Effekt des inhibierenden Neuromodulators Adenosin (Snyder & Sklar, 1984). Genauer gesagt, hemmt Koffein das Enzym Phosphodiesterase; hierdurch wird die Umwandlung des zyklischen Adenosin

Monophosphats (cyclo-AMP) in seine inaktiven Endprodukte (AMP) verzögert. Die resultierende Erhöhung des zyklischen AMP führt zu einer Erhöhung der Glucoseproduktion in den Zellen. Dies macht mehr Energie verfügbar, welche die höhere zelluläre Aktivität erlaubt (Julien, 2004). Koffein scheint ebenfalls über die Phosphorylierung von DARPP-32 zu wirken. Das Protein ist in den Basalganglien besonders konzentriert vorhanden. Dort kommt anscheinend die aktivierende Wirkung des Koffeins zustande (Lindskog et al., 2002).

Kaffee oder Tee, die als Wachmacher eingesetzt werden, erfüllen dabei durchaus eine psychopharmakologische Funktion. Bei regelmäßiger und vor allem höher dosierter Anwendung ist die Entwicklung einer Toleranz die Regel; es entstehen nach Ansicht mancher Pharmakologen auch Abhängigkeiten im Sinne einer Sucht mit "Koffeinismus". Im Entzug treten dabei besonders Kopfschmerzen auf, die sich durch erneuten Koffeinkonsum rasch verbessern. Kopfschmerzen bei Einstellung des Koffeinkonsums treten nach Studien bei etwa 0,4 % der Bevölkerung mit auf. Der mittlere Kaffeekonsum betrug in einer Studie bei diesen Patienten 4,7 Tassen/Tag. Die Kopfschmerzen besserten sich schnell nach Koffeinkonsum (Sjaastad & Bakketeig, 2004). Auch andere Entzugssymptome wie Erschöpfung, Energieverlust, verminderte Wachsamkeit, Schläfrigkeit, herabgesetzte Zufriedenheit, depressive Stimmung, Konzentrationsstörungen, Reizbarkeit und das Gefühl, keine klaren Gedanken fassen zu können, grippeähnliche Symptome, Muskelschmerzen/-steifheit, Übelkeit und Erbrechen können nach 12 bis 24 Stunden Entzug auftreten. Eventuelle Entzugssymptome lassen nach ein bis 2 Tagen nach und sind meist nach 1 Woche bis 10 Tagen verschwunden. Je höher die Dosis des Koffeinkonsums, umso wahrscheinlicher und heftiger ist der Entzug (Juliano & Griffiths, 2004). Höhere Dosen (etwa 300 mg, enthalten in 5-6 Tassen Kaffee) rufen akut u. a. Hände zittern und Beschwerden in der Herzgegend hervor. Bei längerer Anwendung kann es zu nervöser Übererregbarkeit, Schlafstörungen, Muskelzittern und Extrasystolen des Herzens kommen.

Nach üblicher oraler Aufnahme wird Koffein innerhalb von 30-45 Minuten vom Körper so weit resorbiert, dass bereits nennenswerte Konzentrationen im Blutplasma nachweisbar sind. Die maximale Blutplasmakonzentration ist nach ca. zwei Stunden erreicht. Koffein ist wasser- und fettlöslich und kann so auch die Bluthirnschranke passieren. Der Metabolismus findet hauptsächlich in der Leber statt, und die Ausscheidung erfolgt über

die Nieren, sodass Koffein auch gut im Urin nachweisbar ist. Der Abbau ist konzentrationsabhängig, mit einer Halbwertszeit von ca. 3,5 bis 5 Stunden. Die Halbwertszeit von Koffein im Magen-Darm-Trakt ist bei Frauen 20-30% kürzer als bei Männern, da die weibliche Biotransformation schneller vonstatten geht (James, 1991). Dennoch gibt es widersprüchliche Befunde zum metabolischen Spiegel bei Männern und Frauen (Johnson-Kozlow, Kritz-Silverstein, Barrett-Connor & Morton, 2002).

Bei normalem Konsum blockiert Koffein die Adenosin-Rezeptoren in der Peripherie und im ZNS. Die Adenosin-Rezeptoren haben die Funktion, Entspannung und Erholung zu vermitteln, die durch die Anbindung von Koffein verhindert wird. Auf diese Weise wird die stimulierende Wirkung erzielt. Die Müdigkeit wird unterdrückt, die Aufmerksamkeit gesteigert, der Gedankenfluss beschleunigt und somit die Leistungsfähigkeit erhöht. Außerdem kommt es zu vielfältigen vegetativen Veränderungen, wie z. B. der Erhöhung der Herzschlagfrequenz und Steigerung des Blutdrucks. Die motorische Aktivität wird hingegen nicht bedeutend erhöht.

Bei regelmäßigem und lang anhaltendem Genuss von koffeinhaltigen Substanzen kommt es besonders im zerebralen Kortex zu einer Erhöhung der Dichte der Adenosin-Rezeptoren. Als weitere Adaptationsprozesse werden die Dichten von serotonergen, cholinergen und GABAergen Rezeptoren hochreguliert, um sich der dauernden Verfügbarkeit des Koffeins anzupassen. Beim Ausbleiben der Koffeinzufuhr kommt es dann auch zu Entzugserscheinungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Konzentrations-schwierigkeiten und allgemeines Unwohlsein. Oft kommt es hier auch nach längerem Verzicht als üblich zum Craving, d. h. zu einem gesteigerten Verlangen, die Substanz wieder einzunehmen.

Koffein wirkt im mesolimbischen Belohnungssystem, wie andere Drogen auch. Es bewirkt eine erhöhte Dopaminfreisetzung aus dem Nucleus accumbens, wahrscheinlich indirekt durch die Reduktion der adenosinvermittelten Hemmung der dopaminergen Aktivität (Pritzel, Brand & Markowitsch, 2003). Im Gegensatz zu anderen Substanzen ist jedoch die Wirkung von Koffein auf das Belohnungsgefühl und die Wachheit nur sehr schwach ausgeprägt, sodass der suchtauslösende Effekt fraglich ist (Juliano & Griffiths, 2004).

Eine halbe Stunde nach Koffeinaufnahme verringert sich die mit TCD gemessene Blutflussgeschwindigkeit signifikant gegenüber einer vorausgegangenen Abstinenzphase. Zwei Stunden nach der Koffeinaufnahme nähert sich der Wert der Blutflussgeschwindigkeit wieder der Baseline an (Couturier, Laman, van Duijn & van Duijn, 1997). Mit einer PET-Studie wurde der quantitative Effekt von Koffein auf das gesamte Gehirn und die regionale zerebrale Blutflussgeschwindigkeit beim Menschen erforscht (Cameron, Modell & Hariharan, 1990). Eine Dosis von 250 mg Koffein bewirkte eine annähernd 30%-ige Reduktion der Blutflussgeschwindigkeit im gesamten Gehirn, wobei keine regionalen Unterschiede beobachtet wurden. Koffein reduziert den CO<sub>2</sub>-Druck und erhöht den systolischen Blutdruck, wobei die Veränderung des CO<sub>2</sub>-Drucks nicht die Veränderung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit erklären kann.

Perod und Mitarbeiter (Perod, Roberts & McKinney, 2000) zeigten in ihrer TCD-Studie, dass eine kleinere Menge Koffein (45 mg/12 oz in Cola) keinen signifikanten Effekt auf die globale Blutflussgeschwindigkeit in der ACM nach sich zieht, eine Menge von 117 mg/8 oz in Kaffee jedoch eine Erniedrigung der Blutflussgeschwindigkeit in der ACM um 5.8% bewirkt.

Ein Vergleich der koffeininduzierten Veränderung der zerebralen Hirndurchblutung und der Blutflussgeschwindigkeit in der mittleren zerebralen Arterie (ACM) zwischen Gesunden und Schlaganfallpatienten haben Lunt und Mitarbeiter durchgeführt (Lunt, Ragab, Birch, Schley & Jenkinson, 2004). Die Studie knüpft an die Erkenntnis an, dass Koffeinaufnahme eine akute Reduktion der CBF verursacht (Cameron et al., 1990; Mathew & Wilson, 1985b). Die bilateralen Messungen der zerebralen Hirndurchblutung mit Xenon Clearance (XeC) und der Blutflussgeschwindigkeit in der ACM mit TCD wurden vor und nach oraler Aufnahme von 250 mg Koffein bzw. Placebo vorgenommen. Da keine signifikanten Unterschiede zwischen der vom Schlaganfall betroffenen und nicht betroffenen Seite bei den Patienten gefunden werden konnten, wurden die Ergebnisse der rechten und linken Ableitung zusammengefasst. Insgesamt reduzierte Koffein bei der Patientengruppe die zerebrale Durchblutung um 23.7% und die Blutflussgeschwindigkeit in der ACM um 15.5%. Bei der Kontrollgruppe gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen rechter und linker Hirnhälfte, daher wurden die Ergebnisse auch hier zusammengefasst; insgesamt reduzierte Koffein bei den Kontrollen die zerebrale Durchblutung um 18.9% und die Blutflussgeschwindigkeit um 11.2%. Die Ergebnisse

waren bei Patienten und Gesunden nicht unterschiedlich. Nach den Überlegungen von Lunt et al. hängt die Blutflussgeschwindigkeit vom Blutdruck und peripheren Gefäßwiderstand ab; insofern muss Koffein entweder den Blutdruck verringern oder den peripheren Widerstand erhöhen oder auch beides. Koffein bewirkt jedoch nur einen Abfall des systolischen Drucks um 1.4% und des diastolischen Drucks um 0.7%, was nicht ausreichen würde, um den beobachteten ca. 22%-igen Abfall der Blutflussgeschwindigkeit zu erklären. Folglich muss Koffein eine Erhöhung des peripheren Widerstandes und die damit einhergehende Gefäßveränderung bewirken. Insofern kann Koffein als vasoaktive Substanz verstanden werden, die den Durchmesser der ACM verändert (wobei die Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit nicht notwendigerweise den mit XeC gemessenen zerebralen Blutfluss widerspiegelt). Analysen auf der Basis von „Poiseuille flow“ in den Arteriolen legen nahe, dass Koffein den Arteriolen-Durchmesser um 5.9% und den ACM-Durchmesser um 4.3% reduziert (Lunt et al., 2004).

Haase und Mitarbeiter (Haase, Becka, Kuhlmann & Wensing, 2005) beobachteten nach der Gabe von Koffein bei Gesunden mit TCD-Messung eine Abnahme der minimalen Durchblutungsgeschwindigkeiten um 13% in der linken und 9% in der rechten Hemisphäre. Kognitive Stimulation durch eine Merkaufgabe führte unter Placebo zu einer leichten Erhöhung der Durchblutungsgeschwindigkeit um etwa 4%. Dieser Effekt wurde jedoch durch die Wirkung von Koffein überdeckt. Kognitive Stimulation unter Koffein verringerte die minimale Geschwindigkeit um 11% links und um 4% rechts. Diese Befunde entsprechen auch den Ergebnissen der Arbeit von Perod und Mitarbeitern (Perod et al., 2000).

Personen, die seltener koffeinhaltige Getränke zu sich nehmen, zeigen nach Koffeinaufnahme signifikant mehr Aktivität im autonomen Nervensystem als Personen, die einen regelmäßigen hohen Koffeinkonsum haben. Koffein erhöht die Hautleitfähigkeit, wobei sich der Effekt sofort nach Konsumierung des Getränkes zeigt. Dieser Effekt hat sein Maximum 20-30 Minuten nach der Aufnahme und ist nach einer Stunde bereits stark reduziert (Zahn & Rapoport, 1987).

Die Befunde hinsichtlich des Zusatzes von Milch im Kaffee oder Tee sind uneinheitlich (Quinlan, Lane & Aspinall, 1997). Zusätzliche Milch hat keinen anhaltenden physiologischen Effekt. Allerdings bewirkt Kaffee oder Tee ohne Milch eine größere

Veränderung der Herzrate und der Hautleitfähigkeit im Vergleich zu derselben Menge mit Milch; die Gründe hierfür sind allerdings noch nicht ganz klar.

### 2.5.2 *Einfluss von Koffein auf die Leistungsfähigkeit*

Haase und Mitarbeiter (Haase et al., 2005) benutzten neben der TCD-Methode Merkaufgaben und fanden je nach Aufgabe eine Aktivierung in der rechten, linken oder beiden Hemisphären. Die Autoren beschrieben zwar eine Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit auf der linken und auf der rechten Seite; jedoch hatte die Gabe von Koffein keinen signifikanten Einfluss auf die individuelle Testleistung.

Ein Überblick über verschiedene Befunde zur Wirkung von Koffein, u. a. zum Zusammenhang von Koffein und kognitiver Leistungsfähigkeit (sowie Koffein und Schlaf), wurde von Smith (Smith, 2002) gegeben. Koffeinkonsum während des Tages reduziert den Leistungsabfall der Reaktionszeit über den Tag hinweg, was nahe legt, dass Koffein die Leistungsfähigkeit bei der Arbeit aufrecht erhält (Brice & Smith, 2001). Effekte auf komplexere kognitive Aufgaben wie z. B. Gedächtnis (Battig, Buzzi, Martin & Feierabend, 1984; Clubley, Bye, Henson, Peck & Riddington, 1979) und auf die Feinmotorik (Bovim, Naess, Helle & Sand, 1995; Lieberman, Wurtman, Emde, Roberts & Coviella, 1987) sind nicht klar belegt; möglicherweise spielen hier Persönlichkeitsfaktoren und tageszeitlich bedingte Schwankungen eine entscheidende Rolle. Nach Anderson (Anderson, 1994) ist die Leistung bei der Bearbeitung von Aufgaben eine Interaktionsfunktion aus Aufgabenschwierigkeit, Koffeinspiegel und Impulsivität. Bei einer einfachen Durchstreichaufgabe wurde die Leistung mit Erhöhung der Koffeindosis bei allen Probanden gesteigert. Während bei einer schwierigeren Aufgabe impulsive Versuchspersonen von Koffein profitierten, stieg die Leistung der nicht-impulsiven zwar zunächst an, flachte dann aber wieder ab. Die Ergebnisse anderer Studien passen allerdings nicht zu diesem Muster.

Der Erwartungseffekt hinsichtlich einer Leistungssteigerung scheint bei Koffein eine große Rolle zu spielen. Fillmore und Mitarbeiter sowie Smith (Fillmore & Vogel-Sprott, 1992, 1994, 1995; Smith, 2002) demonstrierten, dass vermeintliche Koffeineffekte von der Erwartungshaltung der Probanden abhängen (Placeboeffekt). In vielen Experimenten

wurde dieser Faktor nicht berücksichtigt, wodurch sich vielleicht gegensätzliche Ergebnisse in der Literatur erklären lassen.

Zu den Auswirkungen des „gewohnten“ Koffeinkonsums gibt es wenige Studien. Manche Untersuchungen ergaben, dass Probanden, die generell viel Koffein zu sich nehmen, die besten Testleistungen erbringen (Loke, 1988), während Personen, die sonst gar kein Koffein konsumieren, am schlechtesten abschneiden, wenn Koffein experimentell verabreicht wird (Jacobson & Thurman-Lacey, 1992). Die Dosierung von Koffein wurde in den Studien sehr unterschiedlich gewählt. Die Auswirkung der Dosis wurde von Jarvis (Jarvis, 1993) in einer groß angelegten Untersuchung geprüft. Es fand sich ein dosierungsabhängiger Trend zur Leistungssteigerung, mit einem Optimum von 400 mg Koffein am Tag über verschiedene Aufgaben hinweg. Am stärksten ausgeprägt war der Effekt für Personen, die über viele Jahre lang einen hohen Koffeinkonsum angaben. Andere Studien konnten diese Ergebnisse nicht einheitlich replizieren (Hogervorst, Riedel, Schmitt & Jolles, 1998; Rogers & Derroncourt, 1998).

Die Effekte des Entzugs von Koffein auf die Leistungsfähigkeit sind etwas uneinheitlich. Yeomans und Mitarbeiter sowie Zahn und Rapoport (Yeomans, Ripley, Davies, Rusted & Rogers, 2002; Zahn & Rapoport, 1987) untersuchten die Wirkung von zweitägigem Koffeinentzug auf die Leistungsfähigkeit. Zur Überprüfung wurde die Rapid Visual Information Processing Task (RVIP) eingesetzt, ein zweimal 5-minütiger Test, bei dem schnellstmöglich unter wechselnden Ziffern drei Zielkombinationen entdeckt werden sollten und bei dem die Reaktionszeit, die Treffer und die Auslassungen erfasst wurden. Nachdem die Probanden dann zum ersten Mal wieder Koffein verabreicht bekamen, zeigten sie schnellere Reaktionen als in der vorangegangenen Baseline-Testung. Der Koffeinkonsum zum zweiten Einnahmezeitpunkt, eine Stunde später, zeigte keinen Effekt mehr auf die Reaktionsschnelligkeit. Andere Studien (James, 1998; Robelin & Rogers, 1998) kamen zu den gleichen Ergebnissen, was insgesamt die These unterstützt, dass Koffein nicht an sich leistungssteigernd wirkt, sondern nur verminderte Leistungsfähigkeit regeneriert.

James konnte zeigen, dass der Koffeinabbau einen negativen Effekt auf Kurzzeitgedächtnisleistungen hat – wobei die erneute Koffeinaufnahme jedoch keine Auswirkung auf die Leistung zeigte (James, 1998). Smith berichtete von einer Steigerung der

Aufmerksamkeitsleistungen nach Koffeinkonsum bei Versuchspersonen, die entweder für kurze Zeit oder über sieben Tage hinweg kein Koffein zu sich genommen hatten. In dieser Studie führte jedoch der Entzug zu keiner Leistungsver schlechterung (Smith, 1995). Wiederum andere Studien sprechen dafür, dass Koffein entzug nur die Stimmung beeinträchtigt, nicht aber die Leistung bei verschiedenen Aufgaben.

Foreman und Mitarbeiter (Foreman, Barraclough, Moore, Mehta & Madon, 1989) prüften die Wirkung von Koffein (kein Koffein, 125 mg und 250 mg Koffein) auf freien Wortlisten-Abruf, auf Reaktionszeit bei einer Reaktionsaufgabe und auf Leistungen bei einer Zahlen-Stroop-Aufgabe. Bei dem Wortlisten-Abruf und der Antwortgeschwindigkeit zeigten sich keine Gruppenunterschiede. Jedoch waren Probanden mit der höchsten Koffeindosis bei der Stroop-Aufgabe stark beeinträchtigt und gaben teilweise nur langsam Antwort. Koffein hat also hier evtl. einen nachteiligen Effekt bei schnellen Prozessen, bei mehrdeutigen oder verwirrenden Stimuli, die besonders bei dem Stroop-Test deutlicher werden als bei anderen bisher benutzten kognitiven Tests.

Scott und Mitarbeiter (Scott et al., 2002) untersuchten die Wirkung von Koffein bzw. Placebo auf verschiedene Tests, die u. a. mathematisches Basiswissen, einfache Antworten, logisches Begründen, Hand-Augen-Koordination, räumliche Fähigkeiten und konstruktive Fähigkeiten prüfen, an Personen, die nicht mehr als drei Tassen koffeinhaltige Getränke in der Woche tranken. Bei keiner der Aufgaben ließ sich eine signifikante Auswirkung auf Leistung feststellen, außer bei der peripheren Wahrnehmungs-Aufgabe (Hand-Auge-Koordination).

Koffein verbessert die Leistung bei längerer Bearbeitungsdauer von Aufgaben (Temple et al., 2000). Temple und Mitarbeiter untersuchten, ob dieser Effekt, der bei einer 30-minütigen Vigilanz-Testung auftritt, auch bei einer verkürzten 12-minütigen computergestützten Vigilanzaufgabe festzustellen ist. Bei der verkürzten Version wurde ebenfalls der typische Signal-Salienz-Effekt gefunden, der auch bei den 30-minütigen Vigilanz-Testungen auftrat. Auch die Leistung bei der 12-minütigen Vigilanzaufgabe wurde verbessert. Koffein scheint also Faktoren zu beeinflussen, die die Effizienz der Signal-Entdeckung kontrollieren.

Brice und Smith (Brice & Smith, 2001) weisen darauf hin, dass die Wirkung von Koffein besonders dann auffällt, wenn die Aufmerksamkeit reduziert ist. Die Autoren überprüften die Wirkung von 3 mg Koffein/kg Körpergewicht an der alltagsnahen Aufgabe der Lenkungsakkuratheit während einer einstündigen Fahrsimulation. Dabei zeigten sich positive Auswirkungen bei dieser anhaltenden Aufmerksamkeitsaufgabe.

Babkoff und Mitarbeiter (Babkoff, French, Whitmore & Sutherlin, 2002) fanden bei ihrer Untersuchung der Wirkung von Koffein in der Nacht schnellere Wahl-Reaktionszeiten bei den Bedingungen unter Koffein als bei der Bedingung mit Placebo. Dieser Effekt wurde besonders in dem Zeitabschnitt zwischen 4:30 und 8:30 Uhr durch die Betrachtung der schnellsten Reaktionen deutlich. Bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (letter cancellation), wurden unter Koffein die wenigsten falschen Alarme verzeichnet.

Lieberman und Mitarbeiter (Lieberman, Tharion, Shukitt-Hale, Speckman & Tulley, 2002) untersuchten die Wirkung von Koffein auf unterschiedliche Leistungsparameter (z. B. Alertness, Vigilanz, Lernen- und Gedächtnis) über einen Zeitraum von acht Stunden. Der stärkste Effekt wurde dabei eine Stunde nach Koffeinaufnahme erreicht und wies auch nach acht Stunden noch eine signifikante Leistungsverbesserung auf.

Der Effekt von gewohnheitsmäßigem Koffeinkonsum auf die im Alter nachlassende kognitive Leistungsfähigkeit wurde von van Boxtel et al. (van Boxtel, Schmitt, Bosma & Jolles, 2003) in einer Longitudinalstudie untersucht. Dazu wurde eine Gruppe von 24- bis 81-jährigen Probanden mit einer Batterie von Aufgaben zum Gedächtnis und zur Reaktionsschnelligkeit getestet und der übliche Koffeinkonsum erfragt. Nach sechs Jahren standen 75.6% der Probanden erneut zur Verfügung. Die Autoren fanden einen geringen aber signifikanten Zusammenhang zwischen dem insgesamt geschätzten Koffeinkonsum und der nach 6 Jahren veränderten Bewegungsgeschwindigkeit bei der Mehrfachwahl-Reaktionsaufgabe. Der früher gefundene Zusammenhang zwischen Koffeinkonsum und verbaler Gedächtnisleistung wurde in der Longitudinalstudie nicht gefunden. Die Ergebnisse dieser Studie implizieren, dass die Effekte von gewohnheitsmäßigem Koffeinkonsum beschränkt sind und keine wesentliche altersbezogene kognitive Verschlechterung kompensieren.

Untersuchungen zur Wirkung von Koffein in verschiedenen Altersgruppen von Johnson-Kozlow und Mitarbeitern (Johnson-Kozlow et al., 2002) zeigte hingegen, dass Koffein besonders effektiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit älterer Menschen (Durchschnittsalter untersuchter Frauen: 73 Jahre, Durchschnittsalter untersuchter Männer: 73 Jahre) wirkt. Dass Koffein besonders effektiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit älterer Menschen wirkt, entspricht auch Befunden anderer Studien und lässt sich dahingehend erklären, dass Koffein gerade auf den Neurotransmitter Acetylcholin und cholinerge Rezeptoren wirkt, die im Alter nicht mehr so optimal abgestimmt sind (Riedel & Jolles, 1996). Besonders bei Frauen ließen sich positive Auswirkungen wie auch ein stärkeres Ansprechen auf toxische Wirkungen bei Überdosierung von Koffein auf kognitive Leistungsfähigkeit feststellen (Carrillo & Benitez, 1996). Diskutiert wird in dem Zusammenhang, dass die Gehirne älterer Frauen auch empfänglicher für die cholinergen Eigenschaften von Koffein sind als die der Männer (Johnson-Kozlow et al., 2002).

Hayashi et al. (Hayashi, Masuda & Hori, 2003) fanden, dass kurzer Schlaf (15 Minuten) leistungsfördernde Auswirkungen hat und dieser Effekt durch Koffeineinnahme vor dem Schlaf noch gesteigert werden kann. Reyner und Horne (Reyner & Horne, 1997) untersuchten, wie gut sich die Kombination von Koffein mit einem kurzen „Nickerchen“ auf die Schlafunterdrückung von Autofahrern bei einer zweistündigen monotonen Autofahrt im Simulator auswirken. Die Untersuchung zeigte, dass Koffein (200 mg) und weniger als 15 Minuten Schlaf für eine Stunde effektiv die Schläfrigkeit von Fahrern reduziert. Dies bestätigte auch einen vorherigen Befund, dass Koffein und ein „Nickerchen“ die Fahrbeeinträchtigung vermindert (Horne & Reyner, 1996). Zwischen Koffein allein oder „Nickerchen“ allein berichteten Hayashi et al. keine Unterschiede; auch wenn sie beschrieben, dass der wachmachende Effekt von 150 mg ähnlich dem von 200 mg sei, ist der Effekt von Koffein generell dennoch dosisabhängig. Eine andere Studie von Kaplan und Mitarbeitern (Kaplan et al., 1997) ergaben, dass sich höhere Dosen Koffein sogar kontraproduktiv auf die Leistungsfähigkeit auswirken, da sie von belästigenden Nebenwirkungen begleitet sind. Das Nachmittagstief wurde signifikant durch Koffein reduziert und durch die Kombination von Schlaf mit Koffein eliminiert.

### 2.5.3 *Koffein und Schlaf*

Die Auswirkungen von Koffein auf den Schlaf unterliegen großen interindividuellen Unterschieden. In der Regel führt Koffeinkonsum vor dem Schlafengehen zu Schlafstörungen, was experimentell belegt ist. Dabei verkürzt Koffein die Dauer des Schlafes und verschiebt den Zeitpunkt des Ermüdens am Abend bzw. erschwert das Einschlafen. Die gewöhnlich konsumierte Menge an Koffein hat hierauf sicher einen größeren Einfluss (erhöhte Toleranz gegenüber Koffein). Erstaunlicherweise verändert sich der Schlaf von Versuchspersonen mit gewöhnlich hohem Koffeinkonsum nicht, wenn sie ihn absetzen; Effekte auf die Stimmung am nächsten Tag sind nicht belegt. Hicks et al. (Hicks, Hicks, Reyes & Cheers, 1983) fanden eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen täglichem Koffeinkonsum und gewöhnlicher Schlafdauer, aber keinen Zusammenhang zwischen Koffeinkonsum und Schlafzufriedenheit. Lee et al. (Lee, Strauss, Adams & Redline, 1999) befragten 760 Krankenschwestern nach ihren Konsum- und Schlafgewohnheiten. Es zeigte sich, dass familiäre- und Altersfaktoren mehr Auswirkungen auf den Schlaf haben als der Koffeinkonsum.

Die Untersuchung der Wirkung von Koffein nach Schlafentzug (Magill et al., 2003) bei gesunden Männern ergab, dass Koffein die durch Schlafmangel entstandene Reaktionsverzögerung bis fast auf das Basisniveau reduzierte. Dabei waren Leistungssteigerungen nach 1.5 und 5.5 Stunden nach Koffeinaufnahme (300 mg Koffein/70 kg Körpergewicht als Kapsel) wirksam. Der Schlafentzug von rund 32.5 Stunden hatte sich auf die Reaktionszeiten und die Bearbeitungsgenauigkeit nachteilig ausgewirkt. Für die Bereiche Arbeitsgedächtnis, logisches Denken, mathematisches Denken, visuelle Vigilanz zeigte sich eine signifikante Leistungsverbesserung eineinhalb Stunden nach Koffeinnahme im Vergleich zu den Tests unmittelbar vor der Verabreichung von Koffein.

Bardwell und Mitarbeiter (Bardwell et al., 2000) untersuchten u. a. den Einfluss von Koffein auf Schlafapnoe. Eine Vermutung war, dass Schlafapnoe-Patienten ihre ständige Müdigkeit mit einem höheren Kaffeekonsum zu kompensieren versuchen. Sie fanden heraus, dass Patienten mit OSAS knapp dreimal so viel Koffein zu sich nehmen wie nicht Schlafapnoe-Patienten. Der Koffeinkonsum korrelierte außerdem positiv mit dem Respiratory Disturbance Index (RDI) und der Norepinephrin-Konzentration im Urin,

jedoch nicht signifikant mit dem mittleren arteriellen Blutdruck. Die selbst eingeschätzte Schläfrigkeit am Tage (ESS-Score) unterschied sich trotz des erhöhten Koffeinkonsums nicht signifikant zwischen OSAS-Patienten und Nicht-Patienten. Es war auch keine signifikante Korrelation zwischen den ESS-Werten und dem Koffeinkonsum oder dem RDI zu finden. Eine Erklärung dafür, dass sich die subjektive Tagesmüdigkeit nicht zwischen den untersuchten Gruppen unterschied, wurde darin gesehen, dass der ESS-Wert bei OSAS-Patienten niedriger ist, gerade weil sie so viel mehr Koffein zu sich nehmen.

## 2.6 Fragestellungen und Hypothesen

Im Rahmen der Studien dieser Promotion, die sich mit dem Schlafapnoe-Syndrom und der Wirkung von Koffein bei Gesunden beschäftigte, gab es zwei Hauptfragestellungen zu beiden Untersuchungen.

Die eine Fragestellung bezog sich auf die Veränderung der zerebralen Hirndurchblutung während unterschiedlicher kognitiver Beanspruchung. Bezüglich der zerebralen Hirndurchblutung wurde für die Schlafapnoe-Behandlung angenommen, dass durch die nächtliche Beatmungstherapie das Gehirn wieder kontinuierlich mit ausreichend Sauerstoff versorgt wird.

Aufgrund dieser Normalisierung des Sauerstoffwechselprozesses im Gehirn kann angenommen werden, dass die Reagibilität der Hirndurchblutung, die die Ansprechbarkeit bzw. die Durchblutungsbeschleunigung auf Grund kognitiver Beanspruchung beschreibt, sich verbessert. Das heißt, unter kognitiven Beanspruchungen kommt es nach Therapie zu einer Durchblutungsaktivierung, die dem Anforderungsniveau der Aufgabe angemessen ist. Die Verhältnisse sollten dann denen entsprechen, wie man sie bei gesunden Personen findet.

Alternativ könnte auch spekuliert werden, dass die Reagibilität der Hirndurchblutung, nach der Therapie geringer ist, da sich die Patienten allgemein wieder in einem erholten Zustand befinden und somit weniger Anstrengung bzw. Ressourcen zur Lösung der Aufgaben mobilisieren müssen.

Von der Koffein-Einwirkung bei Gesunden wird angenommen, dass sie sich stimulierend auf die Durchblutungsgeschwindigkeit auswirkt und dass sich ein deutlicher Unterschied zu der Bedingung unter Placebo zeigt. Es wird davon ausgegangen, dass aufgrund der stimulierenden Wirkung des Koffeins eine Verbesserung der Reagibilität der Hirndurchblutung auftritt.

Die zweite Fragestellung bezog sich auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit hinsichtlich Aufmerksamkeits- und Gedächtnisaspekten unter Treatmenteinwirkung. Die Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms mit der

nCPAP-Maske, die zum einen die obstruktionsbedingten Sauerstoffunterversorgungen mit den nächtlichen Weckreaktionen (Arousals) verhindert und zum anderen gewährleistet, dass eine normale Schlafstruktur wieder hergestellt wird, sollte die kognitive Leistungsfähigkeit steigern. Angenommen wurde, dass sich dies besonders in der basalen Aufmerksamkeitskomponente Alertness oder der komplexeren Fähigkeit zur geteilten Aufmerksamkeit sowie bei räumlichen Merkfähigkeitsaufgaben bzw. den anspruchsvolleren Anforderungen an das räumliche Arbeitsgedächtnis zeigen würde.

In Bezug auf die Wirkung von Koffein bei Gesunden ist anzunehmen, dass Leistungsverbesserungen durch die Substanz Koffein erreicht werden. Erwartet wird, dass sich die Wirkung des Koffeins besonders gut in den Leistungsbereichen der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses zeigt.

Die Möglichkeit der parallelen Durchführung von kognitiven Leistungstests während der Ableitung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit erlaubt außerdem die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen erbrachter kognitiver Leistung und Parametern der Reagibilität der Hirndurchblutung.

Weiterhin wurden verschiedene Nebenfragestellungen bearbeitet, die sich auf Aspekte beider Studien oder die separate Betrachtungen einer Stichprobe bezogen. An beiden Stichprobendaten wurde der Einfluss der Anforderung innerhalb der Aufgaben auf die Hirndurchblutung untersucht. Die leistungsabhängigen Hirndurchblutungsveränderungen sollten sich zwischen den verschiedenen Anforderungsmerkmalen der Aufgaben (gleich bleibende Aufmerksamkeitsanforderungen versus steigende Gedächtnisanforderungen) deutlich unterscheiden. Bei den Aufmerksamkeitsaufgaben wurde ein sofortiger Anstieg der Durchblutungsgeschwindigkeit auf ein bestimmtes Niveau vermutet, welches während der Aufgabe gehalten wird. Denkbar wäre allerdings auch eine Habituation an die Aufgabe, die sich in einem Abfall der Durchblutungsbeschleunigung im Verlauf der Aufgabenbearbeitung zeigen würde. Die Gedächtnisaufgaben sollten im Unterschied hierzu – wegen der zunehmend größer werdenden Anzahl von zu merkenden Informationen – eine kontinuierlich steigende Durchblutungsgeschwindigkeit hervorrufen, die erst gegen Ende der Aufgabe ihr Maximum erreicht.

Da die Ableitung der zerebralen Durchblutungsgeschwindigkeit stets bilateral für die rechte und linke Seite separat aufgezeichnet wurde, konnte die Hemisphärenasymmetrie überprüft werden. Auftretende Links-Rechts-Asymmetrien für die Aufmerksamkeits- und Gedächtnisaufgaben wurden in Form einer rechtshemisphärischen Dominanz für Aufmerksamkeitsaufgaben erwartet. Da es sich bei den Gedächtnisaufgaben um räumliche Aufgaben handelt, wurde auch für diese Aufgaben von einer rechtshemisphärischen Dominanz ausgegangen.

Bei Schlafapnoe-Patienten ist die Akzeptanz der nCPAP-Maske oft stark unterschiedlich, da diese Behandlung für einige Patienten eine Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeutet. Da die Compliance mit der Behandlung (Regelmäßigkeit der Anwendung der Therapie mit der nCPAP-Maske) oft recht unterschiedlich ist, wurden zwei Gruppen gebildet und miteinander verglichen. Die in Patienten mit hoher und niedriger Compliance eingeteilte Teilstichproben sollten sich demnach sowohl hinsichtlich der erwarteten kognitiven Leistungsverbesserung als auch der Veränderung der Reagibilität der zerebralen Hirndurchblutung unterscheiden. Die durch die Polysomnographie überprüften physiologischen Parameter sollten sich nach der Behandlung mit der nCPAP-Maske von den pathologischen Werten hin zu denen gesunder Personen angenähert haben.

Anhand der Koffein-Stichprobe konnten Geschlechtereffekte für die angewandten Aufgaben untersucht werden. Insbesondere für die Aufgabe zur Untersuchung der geteilten Aufmerksamkeit wurde eine Überlegenheit der weiblichen Probanden hinsichtlich der Leistungsparameter erwartet. Für die räumlichen Gedächtnisaufgaben wurden bessere Leistungsergebnisse bei den männlichen Probanden erwartet. Die zerebrale Durchblutung sollte jeweils dort stärker sein, wo eine stärkere Anstrengung erbracht werden musste.

Eine die beiden Studien (Schlafapnoe und Koffeinwirkung bei Gesunden) übergreifende Gegenüberstellung von Befunden wurde zur groben Orientierung hinsichtlich der Alterseffekte durchgeführt. Auch hier erstreckte sich der Quasivergleich über die zerebrale Durchblutungsaktivierung und die Bewältigung der kognitiven Leistungsanforderungen. Die Hypothese war, dass sich studentische Probanden sowohl unter Placebo als auch unter Koffeineinfluss deutlich hinsichtlich kognitiver Leistungsfähigkeit von den OSAS-Patienten vor und nach der Therapie unterscheiden würden. Auch die zerebrale

Hirndurchblutung sollte bei den studentischen Probanden ein höheres Niveau in der Durchblutungsgeschwindigkeit aufweisen.

Die oben dargelegten Hypothesen hinsichtlich der Veränderung der Reagibilität der Hirndurchblutung unter kognitiven Belastungen sind bisher noch kaum untersucht worden. Insbesondere bei Studien zur Schlafapnoe wird eine kombinierte Prüfung der Beziehungen zwischen den polysomnographischen Parametern, der Tagesmüdigkeit, der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Hirndurchblutung bisher vermisst. Die hier formulierten Erwartungen betreffen insofern „Neuland“ und bauen nicht auf bereits bekannten Fakten auf.

Bezüglich der Wirkung von Koffein als psychoaktives Stimulans gibt es eine Vielzahl von Untersuchungen, die sich neben der subjektiven Befindlichkeit auch mit Fragen der objektiven Leistungsfähigkeit befasst haben. Mehrere Studien untersuchten auch die Effekte von Koffein auf die Hirndurchblutung mit der Methode der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie; die Resultate sind aber insgesamt betrachtet hinsichtlich der Effekte auf die Leistungsfähigkeit sehr uneinheitlich. Hinsichtlich der Veränderung der Durchblutungsgeschwindigkeit unter Koffeineinwirkung zeichnet sich allerdings überwiegend das Ergebnis einer zerebralen Gefäßverengung mit resultierender Reduktion der Blutflussgeschwindigkeit ab. Weitgehend unberücksichtigt ist dabei aber die Frage geblieben, ob sich trotz dieser allgemeinen Reduktion nicht doch eine relative koffeinbedingte Erhöhung der Reagibilität der Durchblutungsregulation unter kognitiver Belastung einstellt. Von dieser Erwartung wurde in der vorliegenden Untersuchung ausgegangen.

## 3 Methode

### 3.1 Funktionelle transkranielle Doppler-Sonographie (fTCD)

Die Erfassung der ereignisbezogenen Gehirnaktivierungsänderung wurde mit der Methode der funktionellen transkraniellen Doppler-Sonographie (fTCD) untersucht. Hierbei wurde die Veränderung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) in der mittleren Hirnarterie (ACM) gemessen.

#### 3.1.1 TCD-Hardware

Zur Messung wurde das Doppler-Ultraschall-Gerät DWL MultiDop® T von DWL Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen, Deutschland<sup>5</sup>, mit 2-MHz-Ultraschall-Sonden für die rechte und linke Ableitung eingesetzt (**Abbildung 3.1**). Mit Hilfe der Kopfhalterung marc600 von SPENCER TECHNOLOGIES<sup>6</sup> wurden die Ultraschallsonden so an der rechten und linken Schläfenregion am Kopf positioniert, dass der Ultraschall über das temporale Knochenfenster in den Schädel eintritt. Dort wird der Schall teilweise zurück in die Sonde reflektiert (**Abbildung 3.2**).

Die Doppler-Sonographie der ACM ist auf eine Beschallungstiefe von 50 mm voreingestellt. Für ein deutlicheres Signal war bei einigen Personen eine Veränderung der Beschallungstiefe auf minimal 44 mm oder maximal 56 mm notwendig. Zur Reduzierung von Reflexionen an der Hautoberfläche wird das ULTRASOUND TRANSMISSION GEL<sup>7</sup> als Kontaktgel aufgetragen (**Abbildung 3.3**). Für eine optimale Messung ist es wichtig, die Sonde in einem geeigneten Winkel zu positionieren. Der effektive Beschallungswinkel hängt stark vom Verlauf der Arterie und dem Messvolumen der Ultraschallsonde ab. Bei einer tief liegenden Arterie wurde ein Beschallungswinkel von ca. 15° gewählt, bei einer etwas höher liegenden Arterie ein Winkel von ca. 50° (siehe **Abbildung 3.4**).

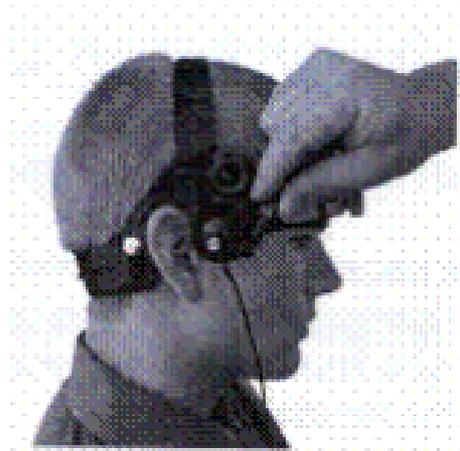
---

<sup>5</sup> Medizinelektronik Scholz GmbH, Rumbachtal 53A, 45470 Mülheim an der Ruhr

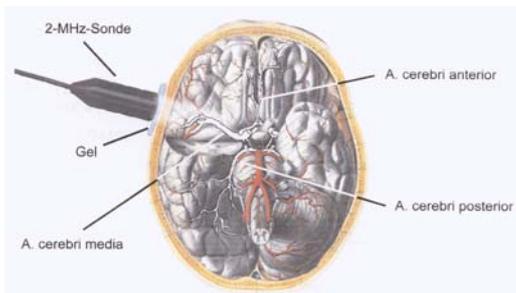
<sup>6</sup> SPENCER TECHNOLOGIES, 701 – 16th Avenue, Seattle, Washington 98122, [www.spencertechnologies.com](http://www.spencertechnologies.com)



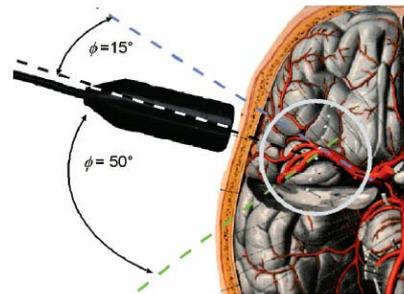
**Abbildung 3.1:** Doppler-Ultraschall-Gerät DWL MultiDop® T von DWL Elektronische Systeme GmbH



**Abbildung 3.2:** Kopfhaltung mit Ultraschallsonde SPENCER TECHNOLOGIES)



**Abbildung 3.3:** Messung der Blutflussgeschwindigkeit der Arteria cerebri media mittels Ultraschall (Deppe, 2000), S. 6

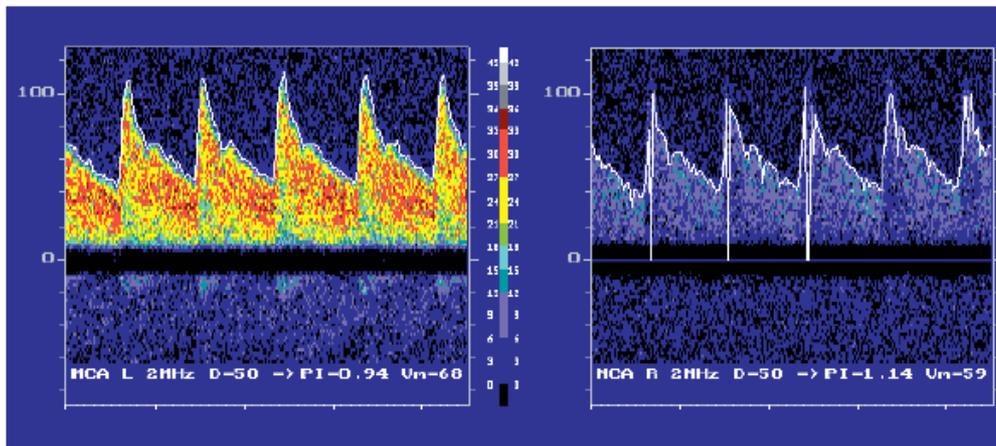


**Abbildung 3.4:** Beschallungswinkel der Ultraschallsonde am Kopf (Deppe, Ringelstein & Knecht, 2004), S. 4

Die Ableitung bzw. Aufnahme der Blutflussgeschwindigkeit der ACM erfolgt für beide Hemisphären simultan. Das DWL Multi-Dop® zeichnet die Dopplersignale während der Messung spektralanalysiert und als Hüllkurve auf. Die Intensität des Doppler-Signals wird am DWL MultiDop® T farbkodiert wiedergegeben (siehe **Abbildung 3.5**). Zum Finden des bestmöglichen Beschallungssignals kann zusätzlich eine akustische Wiedergabe des Strömungsgeräusches, für beide Hemisphären getrennt, eingespielt werden. Auf der Ordinate werden die unterschiedlichen Dopplerfrequenzen abgetragen, bei denen jeweils

<sup>7</sup> Aquasonic®100, ULTRASOUND TRANSMISSION GEL, HYPOALLERGENIC, water soluble contact medium for ultrasound Transmission, PARKER Laboratories, INC., ORANGE, N.J. 07050

die Blutflussgeschwindigkeit (cm/s) angegeben ist. Die Abszisse entspricht einem Zeitintervall von 4,5 Sekunden.



**Abbildung 3.5:** Dopplerfrequenzspektrum der linken und rechten ACM. Die Abszisse beschreibt den zeitlichen Verlauf, auf der Ordinate ist die Blutflussgeschwindigkeit in cm/s abgetragen. Die Maximalgeschwindigkeit ist weiß hervorgehoben, die Farbgebung repräsentiert die Intensität des Doppler-Signals (Deppe et al., 2004), S. 7

Die Hüllkurve des Dopplersignals wurde mit einer Abtastrate von 28.7 Hz gespeichert. Dies bedeutet, dass für die gesamte Untersuchung 28.7 Messwerte pro Sekunde erfasst worden sind. Die aufgezeichneten Messwerte können in einer Trenddarstellung am DWL MultiDop® graphisch als Gesamtschau dargestellt werden. In dieser Darstellung werden auch die von der Versuchsleiterin manuell gesetzten Marker angezeigt.

In der Trenddarstellung wird die mittlere Durchblutungsgeschwindigkeit ( $V_{\text{mean}}$ ) dargestellt. Die mittlere Fließgeschwindigkeit wird durch den Quotient aus dem Fluss  $F$  und dem Umfang  $A$  der Arterie berechnet (**Formel 3.1**).

**Formel 3.1:** Mittlere Fließgeschwindigkeit

$$V_{\text{mean}} = \frac{F}{A}$$

Das angewandte Dopplerverfahren ist ein CW-Verfahren (continuous wave), bei dem ein zeitlich kontinuierlicher Schallstrahl zum Senden verwendet wird. Das Messvolumen ist hierbei hauptsächlich durch die Geometrie von Sende- und Empfangsstrahl definiert,

welches wiederum von dem verwendeten Schallkopf und der Sendefrequenz abhängig ist (Deppe et al., 2000).

### 3.1.2 *Datenverarbeitung*

Die aufgezeichneten Dateien werden am DWL MultiDop® im Dateiformat TMA gespeichert. Diese enthalten die Daten aus drei Kanälen, nämlich die Durchblutungsgeschwindigkeiten, die mit der rechten Sonde gemessen wurde, die Durchblutungsgeschwindigkeiten, die mit der linken Sonde gemessen wurde, und den Markerkanal mit den von Hand gesetzten Markern. Um die TMA-Dateien später am PC weiterverarbeiten zu können, müssen die Daten mit dem Programm XTPRO am DWL Multi-Dop® in das Format von ASCII-Dateien transformiert werden. Das ASCII-Dateiformat<sup>8</sup> ermöglicht eine Darstellung der drei aufgenommenen Kanäle mit den gemessenen numerischen Einzelwerten der CBFV für die rechte und linke ACM und die Marker. Das ASCII-Dateiformat kann an einem herkömmlichen PC im Editor geöffnet und auch bearbeitet werden.

Da die in dieser Studie mehr als 20 Minuten dauernde Aufnahmezeit nicht mehr in einem Fenster der Trenddarstellung angezeigt werden konnte, musste jede TMA-Datei in zwei ASCII-Dateien geschnitten und gespeichert werden. Die am DWL MultiDop® erstellten und auf den PC kopierten ASCII-Dateien wurden im Editor wieder passgenau zusammengefügt. Die zusammengefügte ASCII-Datei enthielt so die Daten einer kompletten Untersuchung. Dateien in ASCII-Format können dann mit dem Programm AVERAGE (Deppe, Knecht, Papke, Henningsen & Ringelstein, 1999) geöffnet und weiter bearbeitet werden.

---

<sup>8</sup> „American Standard Code for Information Interchange“ (dt.: Amerikanischer Standard-Code für den Informationsaustausch).

### 3.1.3 *Analyse und Auswertung der fTCD-Daten*

Die fTCD-Datenanalyse wurde mit dem Computerprogramm AVERAGE (Version 1.80) vorgenommen (Deppe et al., 2000). AVERAGE<sup>9</sup> ist eine Software zur Analyse ereignisbezogener Veränderungen der CBFV (Deppe et al., 1997) innerhalb der Hirnarterien. Grundlage der Analyse sind die Hüllkurven des Doppler-Frequenzspektrums (siehe **Abbildung 3.5**). Mit Hilfe des Programms wurden entsprechend der von Hand gesetzten Marker, die jeweils zu Beginn und zum Ende einer jeden Aufgabe gesetzt worden sind, die kritischen Bereiche für die jeweiligen Pausen und Aufgaben ermittelt.

Die ausgewählten Zeitintervalle für die Pausenbereiche betragen immer 50 Sekunden. Bei den kognitiven Leistungsaufgaben wurden stets drei Ausschnittsbereiche so gewählt, dass jeweils 20 Sekundenausschnitte am Anfang, in der Mitte und am Ende der jeweiligen Aufgabenbearbeitung ausgewählt wurden (Ausschnittsbereiche A, B und C). Mit dieser Auswahl der drei Ausschnittsbereiche sollte eine Veränderung der CBFV innerhalb der Bearbeitungszeit einer Aufgabe bei den verschiedenen Aufgabentypen (gleich bleibende Aufmerksamkeitsanforderungen innerhalb einer Aufgabe versus schwerer werdende Gedächtnisanforderungen während einer Aufgabe) überprüft werden. Da der vollständige Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit mit einer geringen Verzögerung von etwa 5 Sekunden angezeigt wird (Aaslid, 1987), wurden die Ausschnitte am Anfang der Aufgaben etwa 5 Sekunden nach dem Marker gewählt. Um auch eventuelle Verzögerungen bei der Markersetzung von Hand zu berücksichtigen, wurde auch bei der Auswahl des am Ende der Aufgabe befindlichen Ausschnittes darauf geachtet, den Ausschnitt so zu wählen, dass er sich 5 Sekunden vor dem gesetzten „Ende“-Marker befand (siehe **Tabelle 3.3**). Ebenso wurde bei der Auswahl der 50-Sekunden-Ausschnitte in den Pausen verfahren. Bei Artefakten, die durch Kieferbewegungen, Räuspern oder Verrutschen der Sonden zustande kamen, wurde die Auswahl des Ausschnittes abweichend von den genannten Vorgaben geringfügig variiert.

Für jedes Intervall wurde in AVERAGE mit der entsprechenden Funktion das arithmetische Mittel ermittelt und in eine EXCEL-Tabelle kopiert. Auf diese Weise wurden die arithmetischen Mittel der CBFV aus den kontinuierlich gemessenen CBFV-

---

<sup>9</sup> Eine ausführliche Beschreibung des Softwarepakets AVERAGE findet sich in Deppe et al. (1997a)(Deppe, Knecht, Henningsen & Ringelstein, 1997)

Kurven zeitlich korrespondierend zu den jeweiligen Pausen und für die kognitiven Stimulationsabschnitte mit den Ausschnittsbereichen A, B und C für jede Aufgabe berechnet und zusammengetragen.

Zur Untersuchung der Aktivierung des Blutflusses der ACM, d. h. der Veränderung in der Beschleunigung des Blutflusses, wurden zu Beginn, zwischen allen Aufgaben und am Ende der Untersuchung, Ruhephasen durchgeführt, bei denen sich die Probanden ruhig und entspannt verhalten sollten, um eine Baseline der individuellen Blutflussgeschwindigkeit im Ruhezustand zu bekommen. Die individuelle Baseline wurde als Referenz zur Berechnung der Aktivierung bei jeder der verschiedenen Aufgaben ausgewählt. Berechnet wurde die proportionale Steigerung im Vergleich zur vorhergehenden Pause (Ruhezustand) je Versuchsperson. Diese Aktivierung oder relative Durchblutungsveränderung bzw. Reagibilität der CBFV wird in Prozent ausgedrückt und mit folgender **Formel 3.2** berechnet:

**Formel 3.2:** *Reagibilität der Hirndurchblutung*

$$\text{relative Durchblutungsveränderung} = \frac{\text{Aufgabenmittelwert} - \text{vorheriger Pausenmittelwert}}{\text{vorheriger Pausenmittelwert}} \cdot 100$$

Die Auswahl der vorherigen Pause als Referenz wurde der Verwendung einer Gesamt-Baseline vorgezogen. Bei einer über alle Pausen des Untersuchungszeitraums gemittelte Baseline können sich über den Messzeitraum hinweg auftretende Schwankungen verzerrend auf das zu berechnende Intervall auswirken. Dies kann durch die Nutzung der jeweils vorherigen Pause als Referenz für das anschließende Aufgabenintervall verhindert werden.

Da sich die gemessene absolute Blutflussgeschwindigkeit zwischen den Gefäßen und den Hemisphären deutlich unterscheiden kann, wird zur spezifischen Vergleichbarkeit zwischen rechter und linker ACM getrennt die relative Veränderung berechnet. So erhält man die relative Durchblutungsveränderung, die spezifisch ist für die Person, die Aufgabe, die Aufgabenausschnitte und die Hemisphäre.

Für die Betrachtung der relativen Veränderung des Blutflusses zwischen den insgesamt neun Ruhezuständen (Durchblutungsveränderung von Pause zu Pause) wurde ebenfalls die proportionale Änderung in Prozent berechnet **Formel 3.3**:

*Formel 3.3: Proportionale Pausendurchblutungsveränderung*

$$\text{proportionale Pausendurchblutungsveränderung} = \frac{\text{aktuelle Pause} - \text{vorherige Pause}}{\text{vorherige Pause}} \cdot 100$$

Die sich auf die zerebrale Durchblutungsgeschwindigkeit auswirkende Herzrate kann mit dem AVERAGE-Programm korrigiert werden. Eine Herzzyklus-Integration soll die durch den Herzschlag bedingte Pulsatilität der Hüllkurve vermindern. Versuche zur Auswirkung der Herzzyklusraten-Integration mittels AVERAGE haben für die vorliegenden Daten aber ergeben, dass eine Korrektur keine bedeutsame Veränderung der Durchblutungsgeschwindigkeitsmittelwerte ergibt, und so wurde hier auf die Herzzyklus-Integration verzichtet.

## 3.2 Kognitive Stimulation

Zur Untersuchung der Effekte der kognitiven Stimulation wurden die tonische Aufmerksamkeitsaktivierung, die Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsteilung, die einfache räumliche Merkspanne und die räumliche Arbeitsgedächtnisleistung untersucht. Für die Studien wurden folgende neuropsychologischen Testverfahren angewandt. Bei den drei ausgewählten Aufgaben zur Messung der Reaktionsschnelligkeit (TAP-Alertness), Aufmerksamkeitsteilung (GETAU) und Arbeitsgedächtnisleistung (RSAT) handelt es sich um basale Fähigkeiten, die von vielen Menschen täglich ohne besondere Anstrengung geleistet werden.

### 3.2.1 Alertness (TAP)

Als Aufgabe mit kontinuierlich gleichbleibender Aufgabenschwierigkeit wurde der Untertest Alertness ohne Warnton (tonische Aktivierung) aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Zimmermann & Fimm, 1994) durchgeführt. Bei diesem

Test wird in zeitlich unregelmäßigen Abständen in der Bildschirmmitte ein kleines Kreuz kurz eingeblendet, auf das so schnell wie möglich durch Drücken einer Reaktionstaste reagiert werden soll. Die einfache Reaktionsgeschwindigkeit gilt als zuverlässiger Indikator für die elementare, tonische Aufmerksamkeitsaktivierung.

### 3.2.2 *Geteilte Aufmerksamkeit (GETAU)*

Zur differenzierten Erfassung der geteilten Aufmerksamkeit wurde die Aufgabe GETAU (Programm GETAU, Version 1.0, AS-REHA Software), von Hartje und Ast (Hartje & Ast, 2000) eingesetzt. Durch eine Modifikation der Aufgabe wurde erreicht, dass zusätzlich zu den Ergebnissen in Prozent richtig gelöster Itembeantwortungen auch die Reaktionszeiten erfasst wurden.

Bei der Untersuchung wurde zunächst die visuelle Einzelaufgabe (Single-Task visuell – „nur Bild“) durchgeführt. Der visuelle Stimulus besteht aus einer minimal 5 cm bis zu maximal 15 cm langen gelben vertikalen Säule, die sich in der Mitte des Bildschirms zwischen zwei fixen roten horizontalen Begrenzungslinien befindet. Die Säule verlängert oder verkürzt sich in regelmäßig zeitlichen Intervallen in kleinen Sprüngen vertikal nach oben oder unten. Insgesamt sind sechs unterschiedliche Säulenlängen und 15 verschiedene Säuleneinstellungen möglich. Sobald die Säule die obere Begrenzungslinie nach oben oder die untere Begrenzungslinie nach unten überschreitet (2,5 mm über die Linie tritt), ist so schnell wie möglich die Taste ‚B‘ auf der Schreibtastatur des Computers zu drücken.

Bei der auditiven Einzelaufgabe (Single-Task auditiv – „nur Ton“) bestehen die auditiven Stimuluskomponenten aus sieben verschiedenen Tönen, die in unregelmäßigen Tonintervallen nacheinander dargeboten werden. Folgen unmittelbar aufeinander zwei gleiche Töne, soll die Taste ‚N‘ der Schreibtastatur gedrückt werden. Die Bearbeitung der Aufgabe ist gut mit einer Hand zu bewältigen, da die beiden Reaktionstasten auf der Schreibtastatur direkt nebeneinander liegen.

Die Dual-Task der GETAU (visuell plus auditiv – „Bild und Ton“) verlangt die Aufteilung der Aufmerksamkeit auf die hier simultan abfolgenden visuellen und auditiven Stimuli, die mit den beiden entsprechenden Reaktionstasten ‚B‘ für „Begrenzungslinienübertritt“ und ‚N‘ für „gleiche Note/Ton direkt hintereinander“ richtig bedient werden müssen. Die

**Tabelle 3.1** verdeutlicht die Art und Häufigkeit der bei der Dual-Task Aufgabe geforderten Reaktionsmuster.

**Tabelle 3.1:** Geforderte Reaktionsmuster bei der Dual-Task Aufgabe GETAU

Häufigkeit (bei 180 Itemvorgaben)	visuell/Säule	auditiv/Ton	Code
	Taste B	Taste N	
108	nicht reagieren	nicht reagieren	1
36	nicht reagieren	<b>reagieren</b>	2
24	<b>reagieren</b>	nicht reagieren	3
12	<b>reagieren</b>	<b>reagieren</b>	4

Aus den Reaktionsmustern lassen sich vier Kombinationsmöglichkeiten, im folgenden Codes genannt, ableiten, die eine Sorgfaltsleistung über die richtigen Reaktionen angeben. Code 1 sind die richtig nicht gegebenen Antworten, also ein Maß dafür, dass nicht relevante Reize tatsächlich unbeantwortet blieben. Code 2 ist die prozentuale Angabe, wie viele richtige Reaktionen auf die kritischen auditiven Reize gegeben wurden. Code 3 ist entsprechend die Angabe für die visuelle Komponente. Code 4 gibt die prozentuale Richtigkeit an, mit der auf simultan dargebotene kritische Reize im auditiven und visuellen Modus (Ton und Bild), dem verlangten Anforderungsmodus entsprechend, mit beiden Reaktionstasten reagiert wurde.

Die Aufgabe GETAU wurde bei der studentischen Stichprobe des Koffein-Experiments nacheinander mit zwei Taktfrequenzen vorgegeben. Die zunächst durchgeführte langsamere Version hatte ein Interstimulusintervall von 1000 ms. Danach wurde die schnellere GETAU-Aufgabe mit einem 800 ms Interstimulusintervall durchgeführt.

Die modifizierte Version 2002 liefert Maße der Sorgfalt in Prozent und der Geschwindigkeit von Reaktionen (richtigen Reaktionen je Antwortmodus in Prozent und die dazugehörigen Reaktionszeiten). Um eine Gesamtbeurteilung der Leistung bei der Dual-Task Aufgabe unter Berücksichtigung der Qualität der Bearbeitung der beiden Single-Task Aufgaben zu ermöglichen, wurde ein weiterer Score berechnet. Der  $\mu$ -Score, der von Baddeley und Mitarbeitern vorgeschlagen wurde (Baddeley et al., 2001), gibt die Güte der Leistung in der Dual-Task Aufgabe im Vergleich zum Single-Task Niveau wieder. So erhält man ein einziges Maß zur Beurteilung der Leistung, in das die Ergebnisse beider Modalitäten gleichermaßen einfließen. Eine Vernachlässigung einer Komponente

bei der Dual-Task Aufgabe zu Gunsten der anderen Teilaufgabe schlägt sich in einem reduzierten Gesamtwert nieder. Herangezogen wird die Differenz bzw. die proportionale Veränderung der Leistung für die visuelle und auditive Aufgabe von der Single- zur Dual-Task, die die besondere Belastung unter der Dual-Task Bedingung anzeigt.

Die Berechnung der proportionalen Differenz (Leistungsverschlechterung) von der Single- zur Dual-Task (Dual-Task im Verhältnis zur Single-Task) erfolgte nach der **Formel 3.4**:

**Formel 3.4:** Proportionale Differenz von Leistung Dual- zur Single-Task der GETAU

$$\text{proportionale Differenz} = \frac{\text{Ergebnis}_{\text{Dual-Task}} - \text{Ergebnis}_{\text{Single-Task}}}{\text{Ergebnis}_{\text{Single-Task}}}$$

Die Berechnung des  $\mu$ -Scores, der einen prozentualen Wert für die proportionale Leistungsverschlechterung von den Single-Tasks zur Dual-Task angibt, erfolgte mit der **Formel 3.5**:

**Formel 3.5:**  $\mu$ -Koeffizient zur Aufgabe GETAU

$$\mu = \frac{[1 - (p_a + p_v)]}{2} \cdot 100$$

$p_a$  = proportionaler Leistungsverlust bei der auditiven Aufgabe der GETAU Ton

$p_v$  = proportionaler Leistungsverlust bei der visuellen Aufgabe der GETAU Bild

Bei einem Gesamtwert von 100 % hat der Proband die Dual-Task-Aufgabe ebenso gut beantwortet wie die Single-Task Aufgabe. Je mehr der Wert von 100 % nach unten abweicht, umso stärker ist die Leistung aufgrund der höheren Anforderung durch die Dual-Task Bedingung abgefallen.

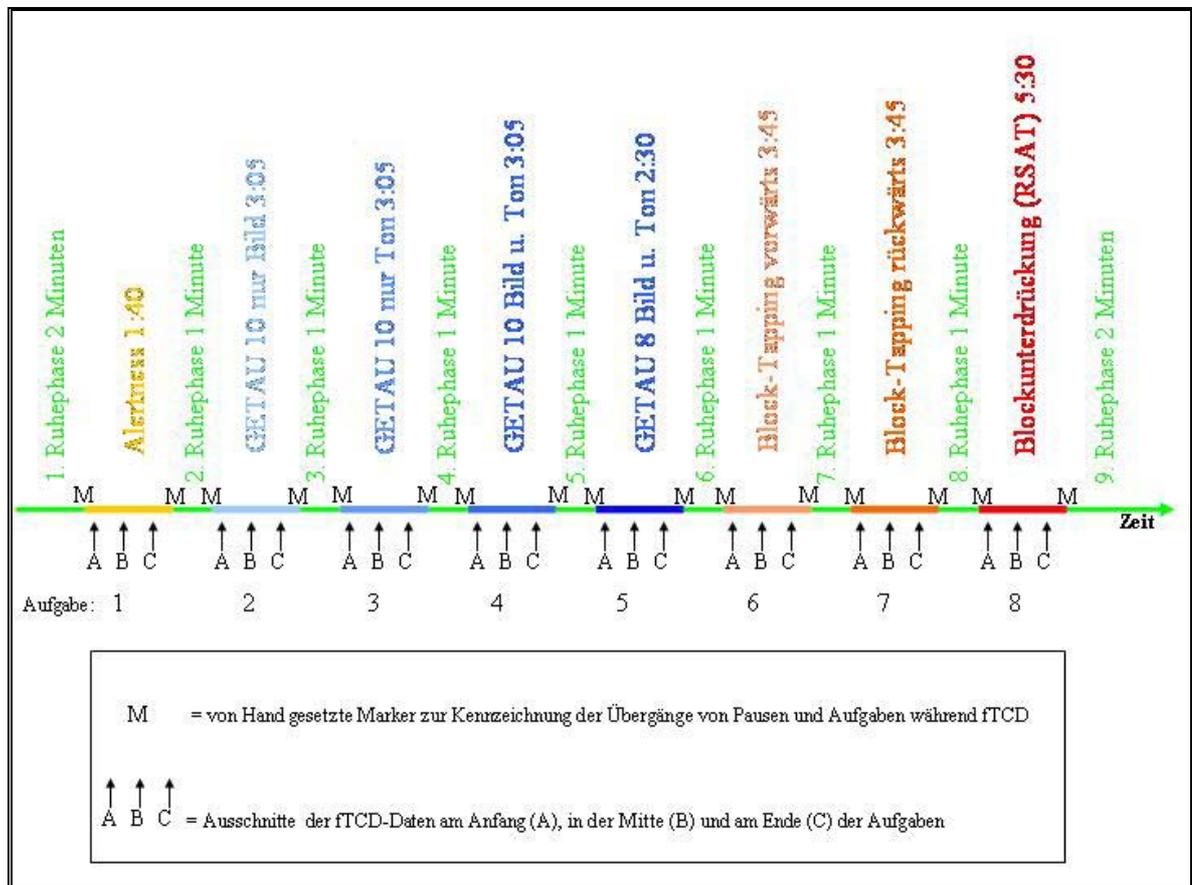
### 3.2.3 *Block-Tapping-Tests*

Zur Prüfung der Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisleistung wurden die computergestützten Aufgaben am elektronischen Block-Tapping-Test Board, Blocknachtippen vorwärts, Blocknachtippen rückwärts und der Räumliche-Suppressions-Arbeitsgedächtnis-Test RSAT verwendet. Diese Aufgaben wurden von Macek, Brinkers und Beblo et al. (Beblo, Macek, Brinkers, Hartje & Klaver, 2004; Brinkers, 2002; Macek, 2002) erprobt. Der RSAT wurde zu dem Zeitpunkt noch Block-Suppressions-Test (BST) benannt. Auf dem Board (27,2 cm Breite mal 22,3 cm Höhe mal 5 cm Dicke) sind neun Drucktasten mit einer Grundfläche von je 2,5 cm mal 2,5 cm zufällig angeordnet, die nacheinander aufleuchten und danach durch Andrücken einen Kontakt protokollieren. Gesteuert wird das elektronische Board mit Hilfe eines auf dem Betriebssystem DOS (Disk Operating System) basierten Computerprogramms Experimental Run Time System (ERTS, Version 3.32, BeriSoft Cooperation, (Beringer, 2000)). Der Beginn einer Blockvorgabe wird jeweils mit einem hohen Ton angekündigt. Ein Block bzw. die Drucktaste leuchtet 500 ms lang auf; das Interstimulusintervall liegt ebenfalls bei 500 ms. Jede Stimulusvorlage wird mit einem tiefen Ton abgeschlossen, der dem Probanden signalisiert, dass er nun mit der Blockreproduktion beginnen soll. Es werden jeweils zwei Blocksequenzen gleicher Länge, also gleicher Schwierigkeit vorgegeben. Wenn der Proband beide Aufgaben der gleichen Schwierigkeit falsch oder nicht beantwortet, gilt dies als Abbruchkriterium. Bei der Aufgabe Blocknachtippen vorwärts soll die vorgegebene Blocksequenz in der gleichen Reihenfolge nachgetippt werden. Bei der Aufgabe Blocknachtippen rückwärts soll die vorgegebene Sequenz in genau umgekehrter Reihenfolge nachgetippt werden. Beim Räumlichen-Suppressions-Arbeitsgedächtnis-Test (RSAT) soll von der vorgegeben Blocksequenz nur jeder zweite Block – beginnend mit dem ersten – eingepägt und reproduziert werden, d. h. der zweite, vierte, sechste usw. Block muss unterdrückt werden.

Bei den Block-Tapping-Aufgaben ergibt sich aus der Art der Aufgabe ein Anstieg der Aufgabenschwierigkeit mit zunehmendem Fortschritt der Testleistung der Probanden.

Die **Abbildung 3.6** zeigt alle zur Prüfung der Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistungen eingesetzte Aufgaben in Form eines Zeitstrahls des Versuchsablaufs. Die Aufgaben wurden stets in der gleichen Reihenfolge vorgegeben und bearbeitet. Diese Übersicht bezieht sich auf die Koffein-Studie. Für die Schlafapnoe-Studie wurde auf die Aufgabe

GETAU mit dem 800 ms Interstimulusintervall (Dual-Task 8) verzichtet; somit ergaben sich für diese Studie auch nur 8 statt 9 Ruhephasen.



**Abbildung 3.6:** Zeitstrahl-Übersicht zum Versuchsablauf der Koffein-Studie. GETAU 10 nur Bild = Single-Task visuell, GETAU 10 nur Ton = Single-Task auditiv, GETAU 10 Bild und Ton = Dual-Task. Für die Schlafapnoe-Studie gilt der gleiche Versuchsablauf, wobei auf die Aufgabe GETAU 8 Bild und Ton verzichtet wurde

### 3.3 Schlafapnoe-Studie

#### 3.3.1 Stichprobe der Schlafapnoe-Patienten

Die Rekrutierung der Patientenstichprobe erfolgte im Schlaflabor des Krankenhauses Halle in Westfalen. Eingeschlossen wurden Männer und Frauen über 18 Jahre, die ein polysomnographisch gesichertes obstruktives Schlafapnoe-Syndrom hatten (Apnoedauer von mindestens 10 Sekunden und/oder eine minimale Sauerstoffsättigung unter 90%). Als Ausschlusskriterien wurden zentrale Atemstörungen, neurologische Erkrankungen, Abhängigkeiten von Medikamenten, Alkohol und fehlende Kooperation festgesetzt.

An der ersten Untersuchung vor der Behandlung mit der nCPAP-Maske nahmen 33 Patienten teil, von denen 8 (24,2%) weiblich waren. Die Frauen waren im Schnitt 64,4 Jahre alt (Range 52-79 Jahre, SD = 8.3) und die Männer durchschnittlich 52,1 Jahre (Range = 38-67 Jahre, SD = 6.3). Von den an der Untersuchung teilnehmenden Patienten hatten 18 den Hauptschulabschluss, 9 die Mittlere Reife und 6 das Abitur. In einer folgenden Überprüfung des Einflusses der Bildung wurden die Personen mit Abitur und Mittlerer Reife zusammengefasst und die Leistungen dieser Gruppe mit den Patienten, die einen Hauptschulabschluss angaben, verglichen.

Ein kurzer Fragebogen erfasste Alter, Geschlecht, Gewicht und Dauer der Beschwerden. Ein vom Schlaflabor des Krankenhauses (Krankenhaus Halle/Westfalen) zur Verfügung gestellter Fragebogen gab Auskunft über Koffein-, Nikotin- und Medikamentenkonsum sowie über verschiedene Schlafgewohnheiten. Außerdem wurde der ESS zur Erfassung der subjektiven Einschlafneigung durchgeführt (siehe Anhang). Die Beschreibung der Stichprobe hinsichtlich Alter, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI) und bisherigem Koffeinkonsum wurde in **Tabelle 3.2** zusammengestellt.

**Tabelle 3.2:** Beschreibung der Schlafapnoe-Stichprobe

	<b>N</b>	<b>Range</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
Alter	33	38 - 79	55.1	8.6
Gewicht in kg	33	72 - 139	98.6	17.6
BMI	33	23 - 43	32.8	5.2
Koffeinkonsum Tassen/Tag	22	0 - 11	4.2	2.4
Maskendruck in mbar	21	5 - 12	8.2	1.8
Untersuchungsabstand in Tagen	33	54 - 210	96.1	32.2
Compliance in %	22	9 - 100	73.5	27.9

Bei der ersten Untersuchung wurde bei diesen behandlungsbedürftigen Patienten der erforderliche Druck der Therapie-Maske (nCPAP) von den im Schlaflabor tätigen Medizinern bestimmt und für den Behandlungszeitraum eingestellt. Den Patienten wurden die nCPAP-Geräte zur regelmäßigen nächtlichen Anwendung mit nach Hause gegeben.

### 3.3.2 *Versuchsdesign zur Schlafapnoe-Studie*

Die Untersuchung wurde als Messwiederholungsdesign konzipiert, bei dem die erste Datenerhebung mit der fTCD nach der ersten zur Diagnosestellung notwendigen Nacht im Schlaflabor mit den Patienten/innen erfolgte, bei denen ein OSAS diagnostiziert wurde. Nach einer ca. dreimonatigen Behandlungsphase wurden die Patienten zur Kontrolle von Sitz und Druck der Maske und der polysomnographischen Parameter etc. erneut ins Schlaflabor einbestellt; bei dieser Kontrolluntersuchung konnte auch die Compliance (Nutzung der nCPAP-Maske pro Nacht in Stunden oder in %) von den Geräten abgelesen bzw. geschätzt werden. Nach dieser Kontrollnacht erfolgte stets die zweite dopplersonographische Untersuchung.

### 3.3.3 *Versuchsaufbau der Schlafapnoe-Studie*

Die Doppleruntersuchung erfolgte in einem separaten abgedunkelten ruhigen Raum, der im Krankenhaus Halle vom Schlaflabor gestellt wurde. Die Patienten saßen zur Bearbeitung der Aufgaben Alertness (TAP) und der Aufgabe GETAU mit einem etwa 50 cm Augen/Bildschirmabstand vor einem Laptop, der die Aufgaben über den DOS-Modus darbot. Rechts neben dem Laptop befand sich das DWL MultiDop® T, an dem die Versuchsleiterin die Messung verfolgte und die Marker vor und nach jeder Aufgabe

manuell setzte (siehe **Tabelle 3.3**), um die Übergänge von Ruhephasen zu den jeweiligen Aufgaben für die spätere Auswertung zu kennzeichnen. Außerdem konnte von der Position auch das Kabel für das elektronische Block-Tapping-Board an das Laptop angeschlossen und die Aufgabe gestartet werden. Die Leistungen der Patienten bei den Block-Tapping-Aufgaben wurden von der Versuchsleiterin auf einem Protokollbogen festgehalten.

**Tabelle 3.3:** Markersetzung am DWL MultiDop® T während der Testdurchführungen

	<b>Dauer (min:sec)</b>	<b>Anfang</b>	<b>Ende</b>
Ruhephase 1	2:00	M 2	
Alertness (TAP)	1:40	M 3	M 3
Ruhephase 2	1:00		
GETAU Single-Task visuell	3:05	M 4	M 4
Ruhephase 3	1:00		
GETAU Single-Task auditiv	3:05	M 6	M 6
Ruhephase 4	1:00		
GETAU Dual-Task Darbietungsgeschwindigkeit 10	3:05	M 7	M 7
Ruhephase 5	1:00		
GETAU Dual-Task Darbietungsgeschwindigkeit 8	2:30	M 8	M 8
Ruhephase 6	1:00		
Block-Tappig-Test vorwärts	3:45	M 2	M 2
Ruhephase 7	1:00		
Block-Tappig-Test rückwärts	3:45	M 3	M 3
Ruhephase 8	1:00		
Räumlicher Suppressions-Arbeitsgedächtnis-Test (RSAT)	5:30	M 4	M 4
Ruhephase 9	2:00		M 6

Anmerkung: M = von Hand gesetzter Marker am DWL MultiDop® T während der Untersuchung

Die verschiedenen Marker (M) in der Tabelle zeigen die Pausen und Aufgabenübergänge an und dienen als Orientierung beim später erfolgenden Zusammenfügen der ASCII-Dateien. In AVERAGE zeigten die Marker dann an, aus welchen Bereichen die jeweiligen Daten für die verschiedenen Pausen oder Aufgaben zu berechnen sind.

### 3.3.4 *Versuchsablauf bei der Schlafapnoe-Studie*

Alle Patienten wurden zu beiden Untersuchungszeitpunkten zwischen 8:00 und 13:00 Uhr nach der diagnostischen bzw. Kontroll-Nacht neuropsychologisch unter fTCD-Registrierung untersucht. Zu Beginn wurden die Patienten über den Ablauf und den Sinn der Untersuchung informiert. Um sicherzustellen, dass die Aufmerksamkeits- und Gedächtnisaufgaben richtig verstanden wurden, wurde nach der Instruktion der jeweiligen Aufgabe stets ein Übungsdurchgang bearbeitet. Den Patienten wurde der besondere Zweck und die Wichtigkeit der Ruhephase erklärt und sie wurden instruiert, auf überflüssige Gesichtsbewegungen, insbesondere Sprechen, während der Dopplersonographie nach

Möglichkeit zu verzichten. Wenn es zum Testablauf keine Fragen von der Seite des Patienten gab, wurden die Ultraschallsonden angelegt.

### 3.3.5 *Missings von fTCD-Werten bei der Schlafapnoe-Stichprobe*

Zum ersten Untersuchungszeitpunkt nahmen 33 Personen an dem Experiment teil. Bei vier der Patienten war eine Ableitung gar nicht möglich bzw. so schwach und unregelmäßig, dass sie komplett aus dem Datensatz herausgenommen werden musste. Die Betrachtung der Daten in AVERAGE erlaubte ein genaueres Aufspüren von Artefakten. Aufgrund zu schlechter Ableitungsergebnisse bei der Durchblutungsgeschwindigkeitsmessung in der linken ACM wurden bei drei Patienten die Werte dieser Ableitung aus dem Datensatz entfernt. Bei einem Patienten wurde ein Datensatz ab der Ruhephase 5 komplett herausgenommen, sodass insgesamt für den ersten Messzeitpunkt 25 vollständige fTCD-Aufnahmen zur Verfügung standen. Zum zweiten Messzeitpunkt gab es einen Drop-Out von 14 Personen, die aus verschiedensten Gründen nicht zur Kontrolluntersuchung erschienen oder bei denen Termine fehlgeleitet wurden. Ein weiterer Grund bestand darin, dass eine brauchbare Ableitung bereits zum ersten Messzeitpunkt nicht möglich war oder eine andere schwerwiegende organische Krankheit festgestellt worden war. Für die beiden Untersuchungen zusammen blieben 14 lückenlose artefaktbereinigte fTCD-Ableitungen aus beiden Untersuchungszeitpunkten übrig.

### 3.3.6 *Polysomnographie*

Die Polysomnographie beinhaltet eine gleichzeitige, kontinuierliche Registrierung verschiedener Parameter im Schlaflabor zur Beurteilung des Schlafes und schlafbezogener Atemregulationsstörungen. Die polysomnographischen Daten wurden im Schlaflabor Krankenhaus Halle in einer nächtlichen Untersuchung zur Diagnosestellung am ersten Termin und zur Kontrolluntersuchung nach etwa drei Monaten Behandlung mit einer nCPAP-Maske abgeleitet, aufgezeichnet und ausgewertet. Für die Studie wurde ein Computerausdruck der ausgewerteten Daten zur Verfügung gestellt. Außerdem standen teils Daten aus weiteren medizinischen Untersuchungen und Daten von Klinikfragebögen zum schlafhygienischen Verhalten mit Angaben u. a. zum Koffeinkonsum zur Verfügung. Die verschiedenen Parameter sind in **Tabelle 3.4** beschrieben. Aufnahmekriterium für die

Studie war ein Respiratory Disturbance Index (RDI), der die Summe aus Apnoen und Hypopnoen pro Schlafstunde angibt oder eine minimale Sauerstoffsättigung von unter 90% in der ersten diagnostischen Nacht.

**Tabelle 3.4:** Vergleich der Tagesmüdigkeit und der polysomnographischen Daten vor und nach nCPAP-Therapie

	vor nCPAP-Therapie				nach nCPAP-Therapie			
	N	Range	M	SD	N	Range	M	SD
Tagesmüdigkeit (ESS)	31	4 - 24	10	4.8	23	2 - 23	7.6	4.7
respiratorischer Störungsindex (RDI)	30	7.4 - 88.1	31.7	19.9	21	0 - 88.0	16.5	22.0
mittlere Herzfrequenz	29	50.2 - 83.7	67.8	8.7	22	50.0 - 85.7	66.3	9.6
mittlere Sauerstoffsättigung	32	85.0 - 95.0	91.7	2.4	25	91.0 - 97.0	94.0	1.6
minimale Sauerstoffsättigung	33	51.0 - 84.0	72.7	8.5	25	64.0 - 92.0	82.9	6.3

### 3.4 Koffein-Studie

#### 3.4.1 *Soziodemographischer Fragebogen zur Koffein-Studie bei Gesunden*

Mit einem kurzen Fragebogen wurden Alter, Geschlecht, Gewicht und Händigkeit erfasst. Darüber hinaus wurde gefragt, welche Medikamente innerhalb der letzten 24 Stunden eingenommen wurden, wie viele Stunden vor der Untersuchung keine koffeinhaltigen Lebensmittel konsumiert wurden, wie oft koffeinhaltige Getränke in der Regel zu sich genommen werden, um welche Menge es sich dabei handelt und wie regelmäßig dies geschieht. Die vertrauliche und anonyme Behandlung der Daten wurde zugesichert. Zur Händigkeitsbewertung wurde der "Fragebogen zur Bestimmung der Händigkeit" durchgeführt (Edinburgh Händigkeits-Inventar). Zur Überbrückung der Wartezeit, in der das Koffein vom Körper aufgenommen wird und wirken kann, wurde die Eigenschaftswörterliste (EWL-K) (Janke & Debus, 1977) eingesetzt, deren Bearbeitung etwa 20 Minuten in Anspruch nahm. Die Fragebögen können im Anhang eingesehen werden.

### 3.4.2 *Koffein-Stichprobe*

An der Studie zur Prüfung der Veränderung von Blutflussgeschwindigkeit und Leistungsfähigkeit nach Koffeinkonsum nahmen studentische Probanden teil, die nach den Ergebnissen der Befragung als Personen mit mäßigem Koffeinkonsum betrachtet werden konnten. Die im Fragebogen erhobenen Daten sind aus **Tabelle 3.5** ersichtlich. An der Untersuchung nahmen 15 Frauen (M = 26.2 Jahre, SD 3.5) und 13 Männer (M = 29.2 Jahre, SD = 8.4) teil. Das Gewicht der weiblichen Probanden lag zwischen 52 und 71 kg (M = 59.9, SD = 5.9), das Körpergewicht der männlichen Probanden reichte von 62 bis 93 kg (M = 75.3, SD = 7.6). Rechtshändigkeit bestand bei 25 Probanden, 3 Personen erwiesen sich als beidhändig. Bei der Rekrutierung der Stichprobe wurde darauf geachtet, dass keine neurologischen Erkrankungen vorliegen und keine beeinträchtigenden Medikamente eingenommen wurden. Den Versuchspersonen wurde für die zwei Termine eine Aufwandsentschädigung von insgesamt 15 Euro gezahlt.

**Tabelle 3.5:** Beschreibung der studentischen Stichprobe der Koffein-Studie

	<b>N</b>	<b>Range</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
Alter	28	21 - 49	27.6	6.3
Gewicht in kg	28	52 - 93	67.0	10.3
Häufigkeit Tassen Kaffee/Woche	28	0 - 14	4.6	3.6
koffeinhaltiges Getränk/Tag	28	1 - 3	1.7	0.8
unregelmäßig/regelmäßig	28	0 - 1	0.6	0.5
Untersuchungsabstand in Tagen	28	1 - 17	5.9	3.4

Anmerkung: Für die Angaben zu den Häufigkeiten und zur Regelmäßigkeit (unregelmäßig = 0; regelmäßig = 1) von Koffeinkonsum wurden neben Kaffee auch koffeinhaltige Tees und Cola sowie andere koffeinhaltige Limonaden mit einbezogen

### 3.4.3 *Versuchsdesign zur Koffein-Studie*

Alle Probanden wurden unter einer Placebo-Bedingung mit entkoffeiniertem Kaffee und unter einer Treatment-Bedingung mit koffeinhaltigem Kaffee untersucht. Hierzu wurden die Versuchspersonen nach der Odd-Even Methode unter Berücksichtigung der Reihenfolge Placebo/Koffein oder Koffein/Placebo auf die Bedingungen verteilt. Zur kognitiven Aktivierung wurden die oben beschriebenen Tests in der gleichen, in **Tabelle 3.3** angegebenen Reihenfolge durchgeführt.

#### 3.4.4 *Versuchsaufbau der Koffein-Studie*

Der Versuch fand in einem fensterlosen, klimatisierten Experimentalraum der Universität Bielefeld statt. Der Kaffee wurde mit zwei Messlöffeln Instant-Pulver mit einer standardisierten Menge Wasser zubereitet. Verwandt wurde NESCAFÉ Classic, der 347.2 mg/l Koffein<sup>10</sup> enthielt und NESCAFÉ Classic Entkoffeiniert, der nur noch 6.3 mg/l Koffein enthielt. Die Versuchspersonen konnten keinen Einblick nehmen, was für eine Art von Kaffee ihnen zubereitet wurde. Die Probanden saßen an einem Tisch vor dem Monitor eines PCs. Rechts neben ihnen befand sich das DWL MultiDop® und links von ihnen war das elektronische Block-Tapping-Board aufgestellt, sodass alle Aufgaben problemlos trotz Kabel vom DWL MultiDop® zu den Sonden an der Kopfhalterung bearbeitet werden konnten. Alle Aufgaben wurden über den PC gesteuert.

#### 3.4.5 *Versuchsablauf bei der Koffein-Studie*

Die Probanden wurden bei der Rekrutierung aufgefordert, mindestens 24 Stunden vor dem Experiment kein koffeinhaltiges Getränk zu sich zu nehmen. Zur Überprüfung der Einhaltung dieser Bedingung wurde als erstes eine Urinprobe verlangt, die auf Koffein- und Kreatinin-Konzentration hin untersucht wurde (siehe **Tabelle 4.11**). Die Kreatinin-Bestimmung gibt Aufschluss über die Konzentration des Urins. Danach bekamen die Probanden das Treatment (koffeinhaltigen Kaffee) bzw. das Placebo (entkoffeinierten Kaffee). Anschließend füllten die Probanden den soziodemographischen Fragebogen, den Händigkeitsfragebogen und die Eigenschaftswörterliste aus. Etwa 20 Minuten nach Einnahme des Kaffees wurden die Ultraschallsonden mit Hilfe der Halterung angebracht und ein rauschfreies optimales Signal der rechten und linken ACM gesucht. Es wurde darauf geachtet, dass mit der TCD Untersuchung erst 30 Minuten nach Einnahme des Kaffees/Placebos begonnen wurde.

---

<sup>10</sup> Die Analyse des Koffeingehaltes wurde im Medizinischen Labor Bremen, Haferwende 12, 28357 Bremen angefertigt.

### 3.4.6 *Missings von fTCD-Werten bei der Koffein-Stichprobe*

Bei der Koffein-Stichprobe gab es keinen Probanden-Drop-Out. Jedoch wurde ein fTCD-Datensatz für die statistische Analyse komplett herausgenommen, da die Hüllkurve bei einem Probanden zu beiden Untersuchungszeitpunkten einen nahezu ununterbrochenen Deckeneffekt aufwies. Bei fünf weiteren Probanden wurden nach der Datenbetrachtung in AVERAGE kleinere Abschnitte der Durchblutungsgeschwindigkeitsmessung aufgrund eindeutiger Artefakte für die Datenanalyse herausgenommen, ohne dass die kompletten Daten verworfen werden mussten. Von den 28 Probanden gingen 22 komplette Datensätze aus beiden Untersuchungszeitpunkten ohne Missings in die statistische Datenanalyse ein.

## 3.5 **Statistische Datenanalyse**

Gemäß des angewandten Messwiederholungs-Designs wurden die erhobenen Daten nach dem allgemeinen linearen Modell (GLM) mit Messwiederholung analysiert. Der erste Faktor wurde „Treatment“ genannt, der die zwei Abstufungen erster und zweiter Messzeitpunkt umfasste (vor und nach der nCPAP-Therapie bzw. unter Placebo- und unter Koffein-Bedingung). Der zweite Faktor wurde als „Aufgaben-Ausschnitt“ bezeichnet, der die drei Ableitungsabschnitte A (am Anfang einer jeden Aufgabe), B (in der Mitte einer jeden Aufgabe) und C (am Ende der Aufgaben) aufwies. Der dritte Faktor bezieht sich auf die Lateralität der Ableitung der Durchblutungsgeschwindigkeit in der ACM und wurde mit „Seite“ bezeichnet; die zwei Stufen geben die rechte und linke Ableitung an.

Mit der Prozedur "GLM - Multivariat" konnte eine Varianzanalyse für mehrere abhängige Variablen mit einer oder mehreren Faktorvariablen oder Kovariaten vorgenommen werden. Die multivariate Prozedur geht ebenfalls von einem allgemeinen linearen Modell aus. So können Nullhypothesen über die Auswirkungen von Faktorvariablen auf die Mittelwerte verschiedener Gruppierungen einer gemeinsamen Verteilung von abhängigen Variablen getestet werden. Dabei werden Auswirkungen einzelner Faktoren und Wechselwirkungen zwischen den Faktoren untersucht. Außerdem können die Auswirkungen von Kovariaten und Wechselwirkungen zwischen Kovariaten und Faktoren berücksichtigt werden. Für eine Regressionsanalyse mit mehreren abhängigen Variablen mit einer oder mehreren Faktorvariablen oder Kovariaten kann ebenfalls die Prozedur "GLM - Multivariat"

angewandt werden. Bei der Regressionsanalyse werden die unabhängigen Variablen (Einflussvariablen) als Kovariaten angegeben. Dies wurde zur Prüfung der Vorhersagbarkeit von CBFV durch polysomnographische Parameter verwendet.

Neben den Haupteffekten kann es bei der Varianzanalyse auch zu Wechselwirkungen zwischen zwei oder mehreren Faktoren kommen, die erforderlichenfalls mit der Berechnung der Simple Effects aufgelöst wurden. Die Wechselwirkung bzw. Interaktion zwischen zwei oder mehreren Faktoren enthält den Varianzanteil der Quadratsummen der Zellen, der weder auf den Faktor A noch auf den Faktor B, sondern auf spezifische Wirkungen der Faktorstufenkombination A und B zurückzuführen ist. Mit der Interaktion wird die wechselseitige Beeinflussung der untersuchten Faktoren hinsichtlich ihrer Wirkung auf die abhängige Variable erfasst.

Für post-hoc Vergleiche wurde der „T-Test bei gepaarten Stichproben“ durchgeführt. Eine Alpha-Adjustierung wurde für Beurteilung signifikanter Resultate vorgenommen.

Die statistische Voraussetzung der Analyseverfahren erforderte die multiple Prüfung auf multivariate Normalverteilung. Da eine multivariate Normalverteilung schwer zu erreichen ist, wurde zudem eine nichtparametrische Überprüfung der Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest vorgenommen.

Da die Untersuchung der hemisphärenspezifischen Dominanz nicht im Vordergrund stand (Lateralitätsindex als Differenz rechter zur linker Aktivierung je Aufgaben-Ausschnitt), wurden die getrennt für die rechte und linke ACM berechneten proportionalen Zunahmen der Blutflussgeschwindigkeit nach einer statistischen Prüfung auf Unterschiedlichkeit gemittelt. Die Überprüfung der Zusammenhänge zwischen der CBFV und den kognitiven Leistungswerten wurde so vereinfacht und die zugrunde liegende Datendichte erhöht.

## 4 Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden für die Schlafapnoe- und Koffein-Studie getrennt ausgewertet und werden entsprechend getrennt beschrieben. Für beide Stichproben wird der Einfluss der Treatments einerseits auf die Hirndurchblutung und andererseits auf die kognitive Leistungsfähigkeit beschrieben. Abschließend wurde ein explorativer Vergleich zwischen beiden Stichproben vorgenommen.

Die Ergebnisse bezüglich der mit fTCD aufgenommenen Daten wurden entsprechend der unter Methode beschriebenen Reihenfolge der Datenreduktion beschrieben. Demzufolge wird erst auf Ausschnitt A, B und C jeder Aufgabe – die die Daten vom Anfang, der Mitte und dem Ende der Aufgaben beinhalten – eingegangen. Dann werden die Ergebnisse zu über die Aufgabe gemittelten Werten beschrieben. Abschließend werden die Ergebnisse zu den zusammengefassten rechten und linken Ableitungsmittelwerten besprochen.

Für die Schlafapnoe-Stichprobe wird zusätzlich auf die Ergebnisse der Polysomnographie eingegangen. Daran anschließend werden die Ergebnisse des explorativen Vergleichs zwischen den Befunden der Schlafapnoe-Studie und der Koffein-Studie beschrieben.

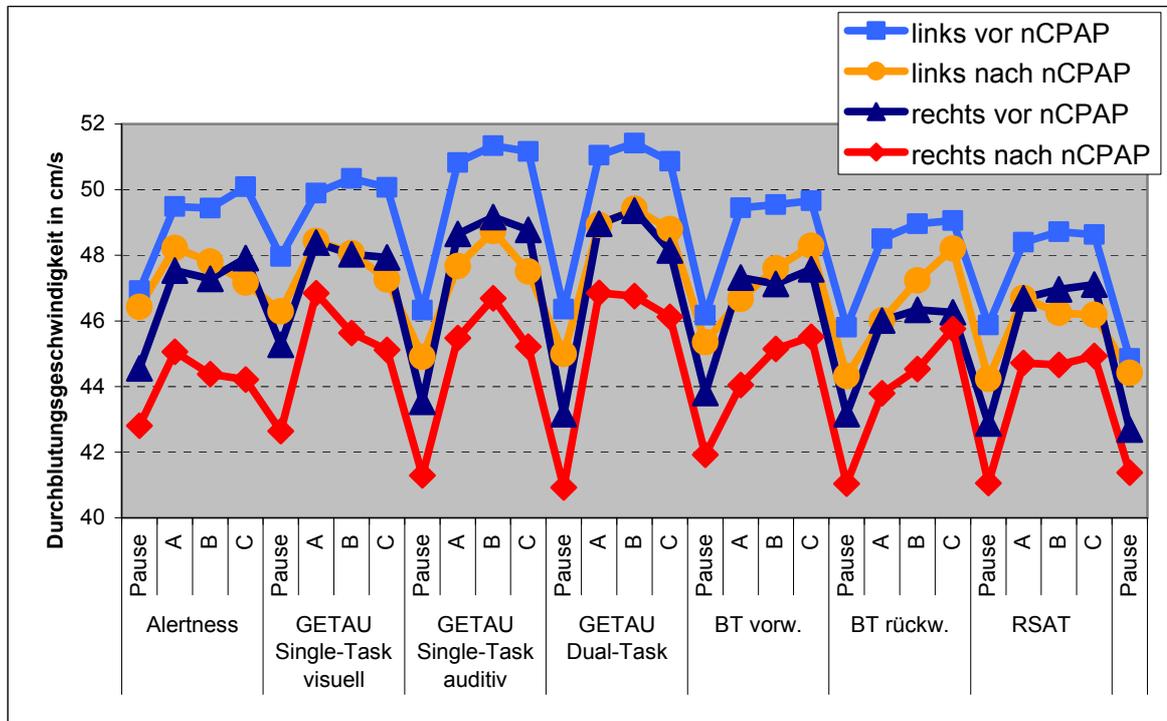
### 4.1 Schlafapnoe-Studie

#### 4.1.1 *Hirndurchblutungsveränderungen durch die nCPAP-Therapie*

Die nichtparametrische Überprüfung der Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest wies eine Normalverteilung für alle Hirndurchblutungsvariablen auf. Ausgenommen sind dabei lediglich die beiden Durchblutungsgeschwindigkeiten unter den Aufgabenbedingungen Blockmerkspanne vorwärts (asymptotische Signifikanz = .015) und Blockmerkspanne rückwärts (asymptotische Signifikanz .040) der ersten Messung, d. h. vor der nCPAP-Behandlung.

Die Prüfung, ob und wie weit eine Zunahme der Hirndurchblutungsgeschwindigkeit durch die kognitive Anstrengung mit Hilfe der verschiedenen Aufmerksamkeits- und Gedächtnisaufgaben hervorgerufen wurde, lässt sich anhand der **Abbildung 4.1** gut

erkennen. Gezeigt wird der Verlauf der absoluten Durchblutungsgeschwindigkeit über die Ruhephasen und verschiedenen Aufgaben hinweg, unter Berücksichtigung der Ausschnittsbereiche A, B und C, anhand der rechten und linken Ableitung zu beiden Erhebungszeitpunkten (vor und nach der nCPAP-Behandlung).



**Abbildung 4.1:** Durchblutungsgeschwindigkeit über die verschiedenen Aufgaben mit dazwischen liegenden Ruhephasen der Schlafapnoe-Patienten vor und nach der Behandlung mit der nCPAP-Maske. Die verschiedenen Ausschnittsbereiche der fTCD-Ableitung am Anfang, in der Mitte und am Ende jeder Aufgabe sind mit A, B und C gekennzeichnet

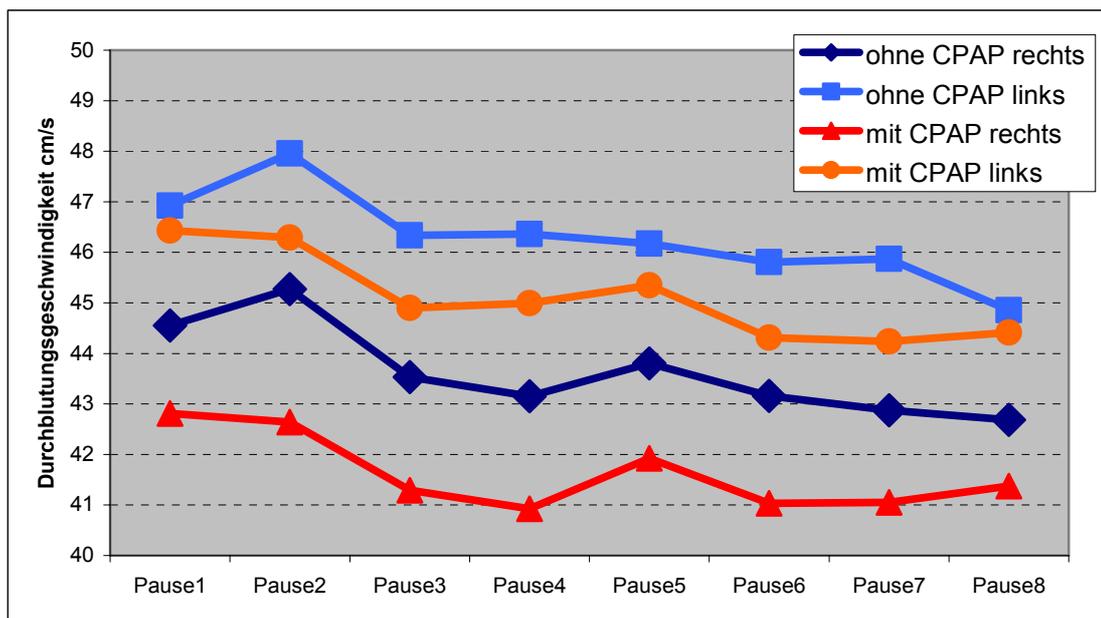
#### 4.1.1.1 Durchblutungsgeschwindigkeit in den Ruhephasen von OSAS-Patienten

Den Ruhephasen kommt als Referenz zur Bestimmung der proportionalen CBFV-Veränderung eine besondere Bedeutung zu. Daher wurde zunächst der Verlauf der CBFV nur über die Ruhephasen betrachtet und auf Unterschiedlichkeit geprüft.

Die Berechnungen zu den gemessenen Durchblutungsgeschwindigkeiten nach dem GLM mit den Faktoren Treatment (2 Stufen, vor und nach der nCPAP-Therapie), Ruhephase (8 Stufen, Pause 1 bis 8), und Seite der Ableitung (2 Stufen, rechts und links) zeigte einen Haupteffekt für den Faktor Ruhephase ( $F = 4.201$ ,  $p = .008$ ). Für den Faktor Treatment konnte lediglich eine Tendenz zum Einfluss festgestellt werden ( $F = 4.394$ ,  $p = .058$ ). Für

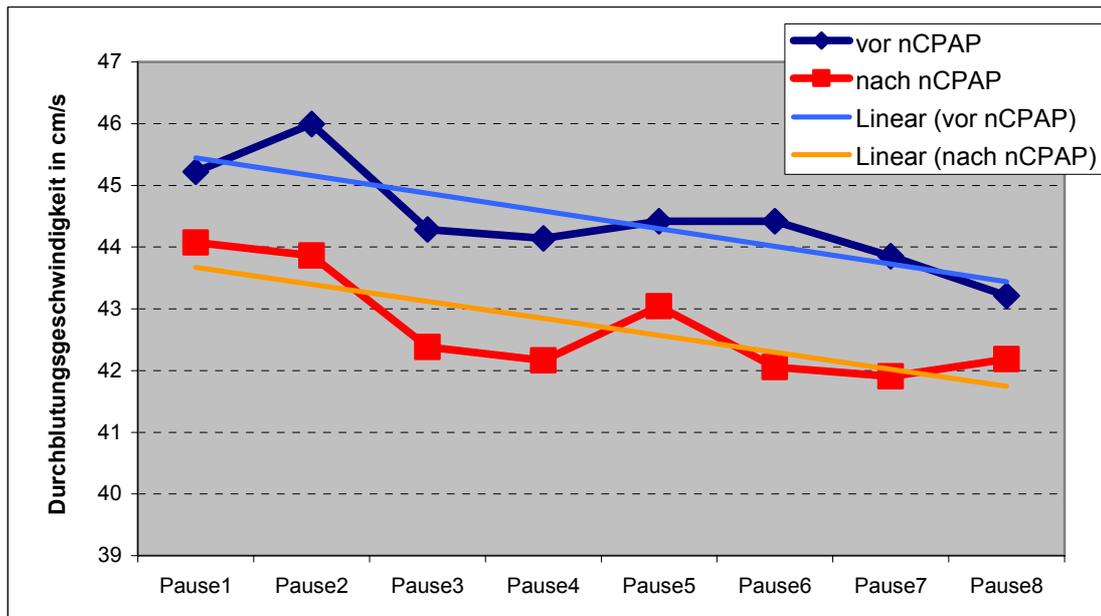
die Seite der Ableitung zeigte sich kein signifikanter Effekt. Es traten keinerlei Wechselwirkungen auf (**Abbildung 4.2**).

Zur Überprüfung der Kontinuität in den Ruhebedingungen wurde die relative Veränderung der Hirndurchblutung einer Pause zur jeweils vorherigen Pause berechnet. Für die relativen Durchblutungsveränderungen zwischen diesen benachbarten Pausen wurde kein signifikanter Haupteffekt gefunden. Weder für das Treatment noch für die Seite der Ableitung trat ein Haupteffekt auf. Es gab auch keine Wechselwirkungen.



**Abbildung 4.2:** Durchblutungsgeschwindigkeit über die Ruhephasen der gesamten Untersuchung mit rechter und linker Ableitung der ACM vor und nach der nCPAP-Therapie

Da es unter den Ruhebedingungen keinen Seiteneffekt (Hemisphärenspezifität) gab, wurden die Durchblutungsgeschwindigkeiten der rechten und linken ACM gemittelt und in **Abbildung 4.3** für beide Bedingungen (vor und nach der Behandlung mit der nCPAP-Therapie) dargestellt. Die linearen Trendlinien für jede Bedingung veranschaulichen die allmähliche Reduktion der Durchblutungsgeschwindigkeit über die Ruhephasen der gesamten Untersuchung hinweg. Die **Tabelle 4.1** zeigt die statistischen Kennwerte der Effekte.



**Abbildung 4.3:** Durchblutungsgeschwindigkeit über die Ruhephasen der gesamten Untersuchung einschließlich linearer Trendlinien vor und nach der nCPAP-Therapie

**Tabelle 4.1:** Prüfung der Haupteffekte und Interaktion für die Faktoren Treatment (vor/nach nCPAP) und Pause (1 bis 8) anhand der Durchblutungsgeschwindigkeit während der Pausen und der relativen Veränderung der Durchblutungsbeschleunigung zwischen den Pausen

	Treatment		Pause		Interaktion	
	F	p	F	p	F	p
<b>CBFV cm/s</b>	6.586	<b>.021</b>	5.811	<b>.002</b>	1.418	.228
<b>Veränderung der CBFV in %</b>	.294	.594	4.871	<b>.005</b>	.483	.688

Anmerkung: Greenhouse-Geisser Korrektur ( $p \leq .05$ ) wurde fett markiert

#### 4.1.1.2 Hirndurchblutungsveränderungen von Ruhephasen zu Aufgabenausschnitten vor und nach nCPAP-Behandlung

Zur Untersuchung der Frage, ob es von der Pause zu den Aufgaben bzw. den verschiedenen Ausschnitten überhaupt zu signifikanten Durchblutungsbeschleunigungen gekommen ist, wurden auf der Basis der absoluten Blutflussgeschwindigkeiten entsprechende Prüfungen vorgenommen. Diese werden im Folgenden beschrieben.

Es wurden zunächst jeweils die Werte der Durchblutungsgeschwindigkeit der Pause mit den Werten der Durchblutungsgeschwindigkeit im Ausschnitt A der folgenden Aufgabe vor der nCPAP-Behandlung verglichen (siehe **Tabelle 4.2**). Bei allen Variablen der

Aufmerksamkeitsaufgaben kam es zu einer signifikanten Hirndurchblutungsaktivierung im Vergleich zum vorherigen Ruhezustand. Für die Gedächtnisaufgaben BT rückwärts und RSAT konnten keine signifikanten Anstiege der CBFV gezeigt werden.

**Tabelle 4.2:** Aktivierung der Durchblutungsgeschwindigkeit von Ruhephase im Vergleich zur jeweiligen Aufgabe (Ausschnitt A der fTCD-Ableitung) mit Seiteneffekten und Interaktionen zwischen den Faktoren Aktivierung und Seite vor der nCPAP-Therapie

Vergleich	Aktivierung		Seite		Interaktion	
	F	p	F	p	F	p
Alertness versus Pause1	29.091	<b>.000</b>	.372	.547	4.771	<b>.039</b>
GETAU Single-Task visuell versus Pause2	32.242	<b>.000</b>	.211	.650	8.298	<b>.008</b>
GETAU Single-Task auditiv versus Paues3	25.413	<b>.000</b>	.394	.536	1.937	.177
GETAU Dual-Task 10 versus Pause4	28.449	<b>.000</b>	.356	.557	3.118	.090
BT vorwärts versus Pause5	9.864	<b>.004</b>	.412	.527	1.935	.177
BT rückwärts versus Pause6	1.196	.285	.651	.428	.086	.771
RSAT versus Pause7	3.210	.086	.157	.696	.818	.375

Anmerkung: Greenhouse-Geisser Korrektur ( $p \leq .05$ ) wurde fett markiert

Analoge Berechnungen der Durchblutungsgeschwindigkeit nach der nCPAP-Behandlung ergaben die in **Tabelle 4.3** zusammengestellten Werte. Auch hier kam es bei allen Variablen der Aufmerksamkeitsaufgaben zu einer signifikanten Hirndurchblutungsbeschleunigung im Vergleich zum vorherigen Ruhezustand. Wiederum konnten für die Gedächtnisaufgaben (BT vorwärts, BT rückwärts und RSAT) keine signifikanten Anstiege der CBFV gezeigt werden.

**Tabelle 4.3:** Aktivierung der Durchblutungsgeschwindigkeit von Ruhephase im Vergleich zur jeweiligen Aufgabe (Ausschnitt A der fTCD-Ableitung), Seiteneffekte und Interaktion zwischen den Faktoren Aktivierung und Seite nach der nCPAP-Therapie

Vergleich	Aktivierung		Seite		Interaktion	
	F	p	F	p	F	p
Alertness versus Pause1	29.176	<b>.000</b>	1.982	.178	1.816	.197
GETAU Single-Task visuell versus Pause2	24.348	<b>.000</b>	1.021	.327	5.367	<b>.034</b>
GETAU Single-Task auditiv versus Paues3	12.413	<b>.003</b>	1.155	.298	2.133	.163
GETAU Dual-Task 10 versus Pause4	26.269	<b>.000</b>	1.081	.314	3.690	.073
BT vorwärts versus Pause5	2.470	.136	1.522	.235	8.081	<b>.012</b>
BT rückwärts versus Pause6	0.241	.630	1.439	.248	5.061	<b>.039</b>
RSAT versus Pause7	1.525	.235	1.165	.296	4.511	<b>.050</b>

Anmerkung: Greenhouse-Geisser Korrektur ( $p \leq .05$ ) wurde fett markiert

Die Besonderheit bei den Gedächtnisaufgaben hängt offensichtlich damit zusammen, dass (wie bei der Beschreibung der verwendeten Aufgaben schon früher hervorgehoben wurde) sich das Anforderungsniveau im Fortgang der Aufgaben kontinuierlich steigert und erst im Zeitausschnitt C ein Maximum erreicht; deshalb wurden für diese Aufgaben weitere Prüfungen zum Vergleich zwischen Pause und Ausschnitt C durchgeführt, wiederum getrennt für die Registrierung vor (**Tabelle 4.4**) und nach nCPAP-Therapie (**Tabelle 4.5**). Obwohl sich hier die erwarteten Aktivierungen teilweise zeigen, ist das Bild nicht einheitlich. Ein ebenfalls nicht ganz einheitliches Bild ergab sich im Übrigen auch bei entsprechenden Berechnungen mit dem Ausschnitt B (auf die hier im Detail nicht eingegangen zu werden braucht). Die teilweise signifikanten Interaktionen zwischen Aktivierung und Seite kommen sehr wahrscheinlich durch den räumlichen (dominant rechtshemisphärischen) Charakter der Gedächtnisaufgaben zustande.

**Tabelle 4.4:** Aktivierung der Durchblutungsgeschwindigkeit von Ruhephase im Vergleich zur jeweiligen Gedächtnisaufgabe hier zum Ausschnitt C der fTCD-Ableitung vor der nCPAP-Behandlung

Vergleich	Aktivierung		Seite		Interaktion	
	F	p	F	p	F	p
BT vorwärts versus Pause5	6.210	<b>.020</b>	.467	.501	1.134	.297
BT rückwärts versus Pause6	1.858	.186	.722	.404	.002	.969
RSAT versus Pause7	3.806	.063	.108	.746	1.031	.320

Anmerkung: Greenhouse-Geisser Korrektur ( $p \leq .05$ ) wurde fett markiert

**Tabelle 4.5:** Aktivierung der Durchblutungsgeschwindigkeit von Ruhephase im Vergleich zur jeweiligen Gedächtnisaufgabe hier zum Ausschnitt C der fTCD-Ableitung nach der nCPAP-Behandlung

Vergleich	Aktivierung		Seite		Interaktion	
	F	p	F	p	F	p
BT vorwärts versus Pause5	7.594	<b>.014</b>	1.364	.260	4.812	<b>.043</b>
BT rückwärts versus Pause6	9.065	<b>.008</b>	1.249	.280	5.799	<b>.028</b>
RSAT versus Pause7	2.296	.149	.723	.408	7.720	<b>.013</b>

Anmerkung: Greenhouse-Geisser Korrektur ( $p \leq .05$ ) wurde fett markiert

#### 4.1.1.3 Durchblutungsveränderungen im Verlauf der Aufgabenbearbeitungen bei Schlafapnoe

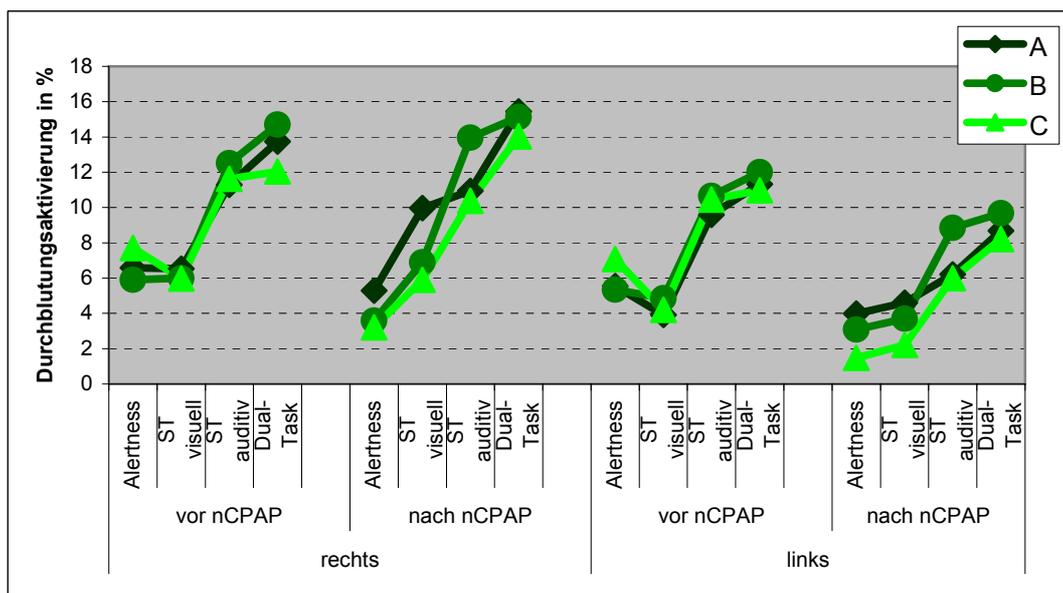
Die Aufgaben-Ausschnittsbereiche A, B und C wurden nach dem GLM mit den Faktoren Treatment, Ausschnitt und Seite geprüft. Für die Aufgaben Alertness aus der TAP, GETAU Single-Task visuell und auditiv, GETAU Dual-Task und den Räumlichen-Suppressions-Arbeitsgedächtnis-Test (RSAT) konnten keine signifikanten Hinweise auf unterschiedliche Ausschnittseffekte gezeigt werden (keine signifikanten Haupteffekte). Bei der Aufgabe GETAU Single-Task visuell, Blocknachtippen vorwärts und Blocknachtippen rückwärts ergaben sich aber signifikante Effekte ( $p < .05$ ) für die Ausschnittsbereiche. Die **Tabelle 4.6** gibt die statistischen Kennwerte wieder.

**Tabelle 4.6:** Prüfung der Haupteffekte mit dem GLM für die Faktoren Treatment (vor/nach nCPAP), Ausschnittseffekte (A,B,C) und Seite der Ableitung (rechts/links) für die durchgeführten Aufgaben

Aufgaben	Treatment		Ausschnitt A, B, C		Seite	
	F	p	F	p	F	p
Alertness	4.006	.065	.835	.430	3.257	.093
GETAU Single-Task visuell	1.232	.286	3.444	<b>.049</b>	9.600	<b>.008</b>
GETAU Single-Task auditiv	2.308	.151	.940	.380	6.644	<b>.022</b>
GETAU Dual-Task	.221	.646	2.001	.164	9.865	<b>.007</b>
Block-Tapping-Test vorwärts	.081	.781	4.559	<b>.023</b>	.642	.437
Block-Tapping-Test rückwärts	.027	.873	8.186	<b>.008</b>	3.881	.071
RSAT	.722	.412	.074	.874	4.707	.051

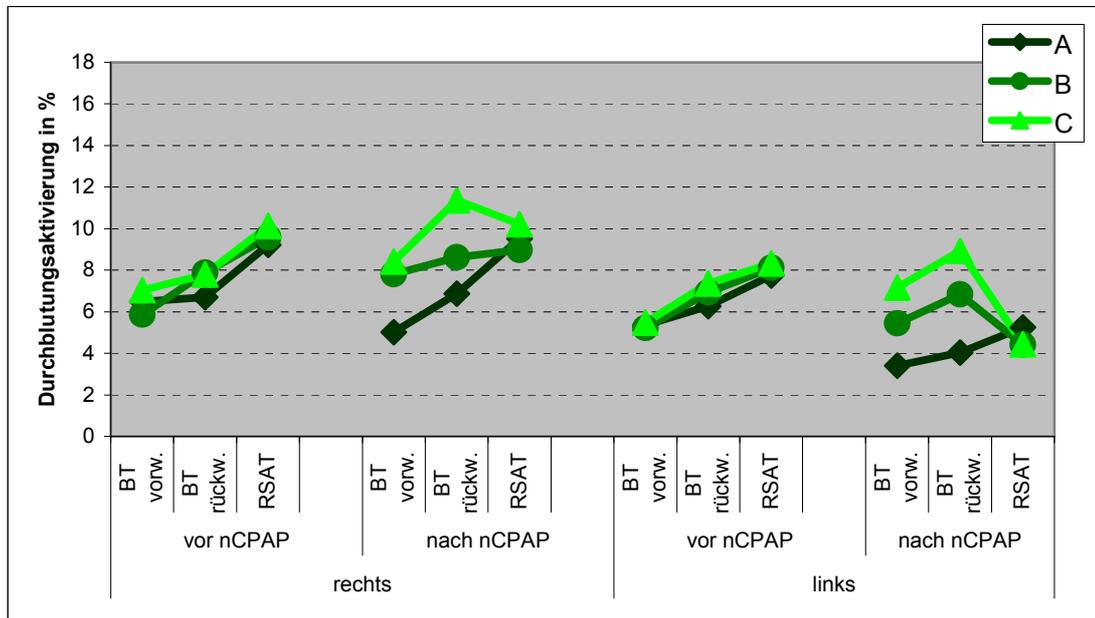
Anmerkung: Greenhouse-Geisser Korrektur ( $p \leq .05$ ) wurde fett markiert. Eine signifikante Interaktion findet sich bei der Aufgabe Alertness zwischen Treatment und Ausschnitt ( $F = 6.319$ ,  $p = .008$ )

Aus der **Abbildung 4.4** lassen sich die Befunde für die Aufmerksamkeitsaufgaben erkennen; die Veränderungen von der Pause zu den einzelnen Ausschnitten unterscheiden sich nicht wesentlich. Im Unterschied hierzu ist aus **Abbildung 4.5** ersichtlich, dass die Aktivierung erst im Vergleich mit den Ausschnitten B oder C deutlicher hervortritt; sie ist jedenfalls in diesen Abschnitten etwas höher als in Abschnitt A. Das Muster ist allerdings nicht ganz konsistent.



**Abbildung 4.4:** Ausschnittsvergleiche (A, B, C) für die Aufgaben Alertness, Single-Task visuell, Single-Task auditiv und Dual-Task aus der GETAU vor und nach der nCPAP-Behandlung der Schlafapnoe-

Patienten. Die Abszisse ist zudem in die Darstellungen für die rechten und linken Aktivierungen geteilt worden. Die Ordinate zeigt die proportionale Veränderung der Durchblutungsgeschwindigkeit im Vergleich zur vorhergehenden Ruhephase



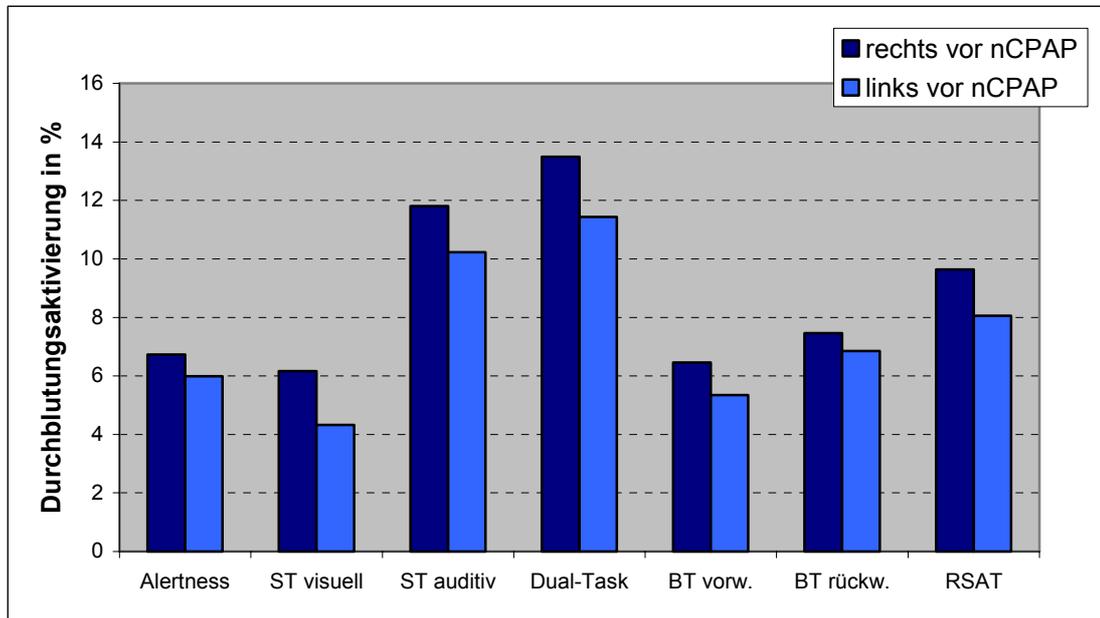
**Abbildung 4.5:** Ausschnittsvergleiche (A, B, C) für die Aufgaben Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT während der Schlafapnoe-Untersuchung. Die Abszisse ist zudem in die Darstellungen für die rechten und linken Aktivierungen geteilt worden. Die Ordinate zeigt die proportionale Veränderung der Durchblutungsgeschwindigkeit im Vergleich zur vorhergehenden Ruhephase

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurde die Entscheidung getroffen, im Folgenden für alle Aufmerksamkeits- und Gedächtnisaufgaben mit dem arithmetischen Mittelwert der drei Ausschnitte zu rechnen.

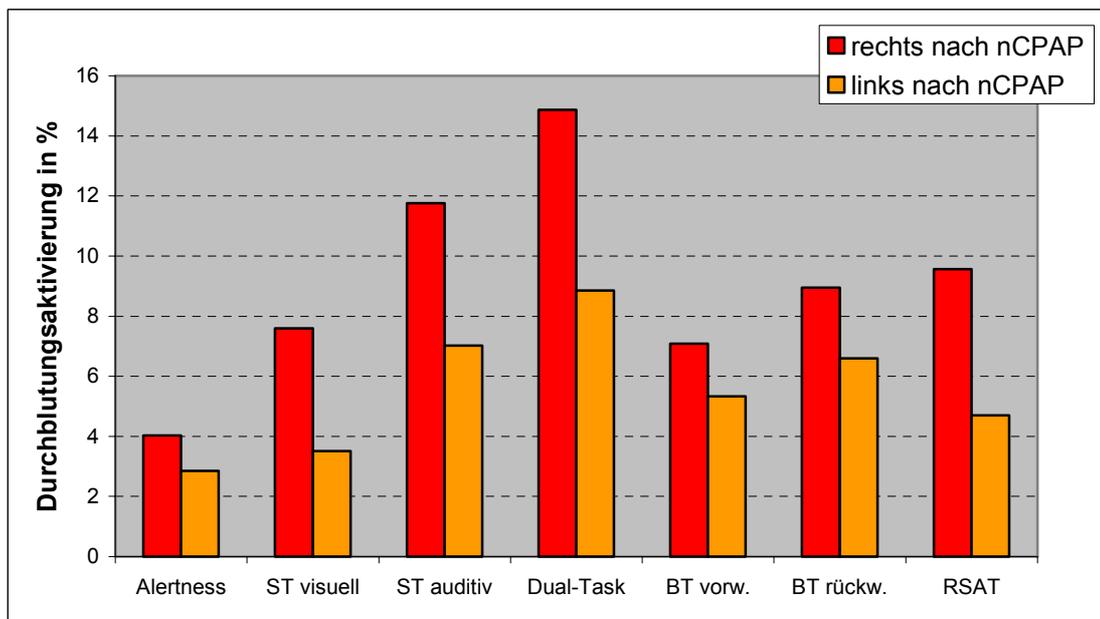
#### 4.1.1.4 Hemisphäreneffekte in den Durchblutungsänderungen vor und nach der nCPAP-Therapie

Die Frage nach den Hemisphäreneffekten steht zwar nicht im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit, soll hier jedoch kurz Beachtung finden. Die in **Tabelle 4.7** dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf das GLM mit den Faktoren Treatment (vor/nach nCPAP) und Ableitungsseite (rechts/links). Zur Veranschaulichung wurden die rechten und linken Ableitungen während der verschiedenen Aufgabenbearbeitungen vor der nCPAP-Behandlung in **Abbildung 4.6** und für die Bedingung nach der Behandlung in **Abbildung**

4.7 gegenübergestellt. Der graphische Vergleich zwischen den Seiten suggeriert eine stärkere Aktivierung auf der rechten Seite.



**Abbildung 4.6:** Gegenüberstellende Darstellung der prozentualen Durchblutungsaktivierungen in der rechten und linken Hemisphäre während der Aufgaben Alertness, GETAU Single-Task visuell, GETAU Single-Task auditiv, GETAU Dual-Task, Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT vor der nCPAP-Behandlung der Schlafapnoe-Patienten



**Abbildung 4.7:** Gegenüberstellende Darstellung der prozentualen Durchblutungsaktivierungen in der rechten und linken Hemisphäre während der Aufgaben Alertness, GETAU Single-Task visuell, GETAU Single-Task auditiv, GETAU Dual-Task, Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT vor der nCPAP-Behandlung der Schlafapnoe-Patienten

Für die Therapie mit der nCPAP-Maske ließ sich bei keiner kognitiven Beanspruchung ein signifikanter Haupteffekt auf die Hirndurchblutungsveränderung finden. Es wird ein Unterschied zwischen der rechten und linken Ableitung für die Variablen GETAU Single-Task visuell, Single-Task auditiv und GETAU Dual-Task deutlich. Der statistische Vergleich der rechten und linken Ableitungen mit dem T-Test für gepaarte Stichproben wies nach der  $\alpha$ -Adjustierung ( $\alpha < .007$ ) allerdings nur einen signifikanten Unterschied zwischen rechter und linker Ableitung auf, bei der Aufgabe GETAU Dual-Task ( $p = .006$ ). Zwischen den Faktoren trat keine Interaktion auf.

**Tabelle 4.7:** Behandlungs-Effekt mit nCPAP-Maske und Effekt der Aktivierung in der rechten und linken ACM bei den durchgeführten Aufgaben

Aufgaben	vor/nach nCPAP		rechts/links	
	F	p	F	p
Alertness	4.006	.065	3.257	.093
GETAU Single-Task visuell	1.232	.286	9.600	<b>.008</b>
GETAU Single-Task auditiv	2.308	.151	6.644	<b>.022</b>
GETAU Dual-Task	.221	.646	9.865	<b>.007</b>
Block-Tapping-Test vorwärts	.081	.781	2.385	.146
Block-Tapping-Test rückwärts	.027	.873	3.881	.071
RSAT	.722	.412	4.707	.051

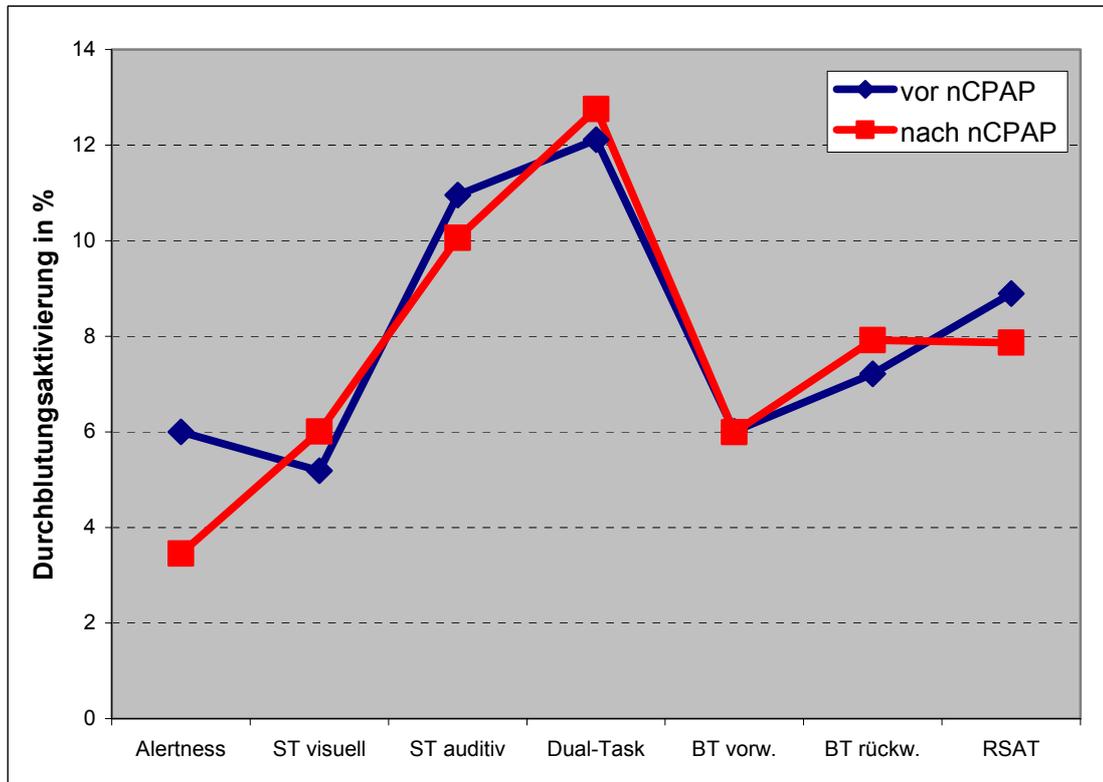
Anmerkung: Greenhouse-Geisser Korrektur ( $p \leq .05$ ) wurde fett markiert

Wegen der allgemein geringen Bedeutsamkeit von Seitenunterschieden im Rahmen der Studie und der Tatsache, dass nur ein einzelner Effekt statistisch abgesichert werden konnte, wurden für die weiteren Analysen die rechten und linken Ableitungen zusammengefasst und gemittelt. So wurde eine größere Datendichte für die anschließenden Berechnungen erreicht.

#### 4.1.1.5 Auswirkung der nCPAP-Therapie auf die zerebrale Hirndurchblutungsveränderung

Eine Übersicht über die Reagibilität je durchgeführter Aufgabe wurde in **Abbildung 4.8** erstellt. Für diese Gesamtschau wurden, wie im Vorigen gesagt, die Ausschnittsbereiche und Seiten der Ableitung je Messzeitpunkt gemittelt. Die Reagibilitäten zu den Aufgaben

sind in der kontinuierlichen Abfolge der Testdurchführung für die Testdurchführungen vor und nach der Behandlung mit der nCPAP-Maske angezeigt.



**Abbildung 4.8:** Prozentuale Durchblutungsaktivierung für die Aufgaben Alertness, GETAU Single-Task visuell, GETAU Single-Task auditiv, GETAU Dual-Task, Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT vor und nach der nCPAP-Behandlung der Schlafapnoe-Patienten

Die Überprüfung der Treatmentwirkung für die nCPAP-Behandlung erbrachte keinen Haupteffekt. Für den Aufgabenfaktor ergab sich ein Haupteffekt ( $F = 8.901$ ,  $p = .000$ ); die Prüfung der Innersubjektkontraste (Kontrasttyp: Helmert<sup>11</sup>) zeigte, dass für Alertness, GETAU Single-Task visuell sowie auditiv und GETAU Dual-Task signifikant stärkere Aktivierungen auftraten als bei den anderen Variablen. Eine Wechselwirkung zwischen Treatment und Aufgabe bestand nicht.

<sup>11</sup> Vergleicht den Mittelwert jeder Stufe des Faktors (bis auf die letzte) mit dem Mittelwert der folgenden Stufen

### 4.1.2 *Bewältigung kognitiver Leistungsanforderungen vor und nach nCPAP-Therapie*

Eine Gesamtübersicht über die Ergebnisse zu den Leistungsdaten vor und nach der Therapie bietet **Tabelle 4.8**. Bei den statistischen Vergleichen der Mittelwerte der Leistungsergebnisse wurde nur für die Variable „ $\mu$ -Wert für richtige Reaktionen“ ( $T = -2.201$ ,  $p = .039$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bedingungen ermittelt, der nach der Alpha-Adjustierung ( $p < .008$ ) allerdings ebenfalls nicht mehr signifikant ist. Trotz der Monate andauernden Therapie mit der nCPAP-Maske und der damit gesicherten nächtlichen Sauerstoffversorgung wurde keine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit beobachtet.

**Tabelle 4.8:** Vergleich der Leistungsergebnisse vor und nach nCPAP-Therapie (T-Test)

	vor nCPAP-Therapie				nach nCPAP-Therapie				p
	N	Range	M	SD	N	Range	M	SD	
Alertness (Mdn)	33	198 - 549	270.1	69.8	22	201 - 338	256.5	36.4	.705
GETAU ( $\mu$ für richtige Reaktionen)	31	19.6 - 98	65.8	21.4	22	33 - 100	73.4	19.1	<b>.039</b>
GETAU ( $\mu$ für RZ)	31	93.0 - 168	121.5	28.3	22	86 - 149	124.1	14.6	.529
BT vorwärts	33	4 - 7	5.5	.9	22	4 - 8	5.6	1.1	.480
BT rückwärts	33	2 - 8	4.6	1.0	22	4 - 7	5.0	1.6	.129
RSAT	33	0 - 10	6.6	2.2	22	3 - 13	7.1	2.8	.139

Anmerkung: Greenhouse-Geisser Korrektur ( $p \leq .05$ ) wurde fett markiert

#### 4.1.2.1 *Effekte von Alter, Bildung und Therapie-Compliance auf die Leistungen*

Zur Überprüfung von altersabhängigen Unterschieden in der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde ein Median-Split bei 53 Jahren vorgenommen. Die beiden Altersgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der erbrachten Leistung, weder vor noch nach der Therapie. Eine Aufteilung der Patientengruppe in Personen mit hoher Bildung (Abitur und Mittlere Reife) und Hauptschulabschluss ergab ebenfalls keine Unterschiede zwischen beiden Teilgruppen, weder vor noch nach der Therapie. Die Aufteilung der Patientengruppe in Personen, die eine hohe Compliance zeigten, d. h. die nCPAP-Maske in über 80% der Nächte eingesetzt haben, und in eine Gruppe, die eine niedrige

Compliance zeigte, wiesen keine unterschiedlichen Erfolge bedingt durch die Behandlung bei den Leistungsaufgaben auf. In keiner Analyse ergab sich ein Hinweis auf Wechselwirkungen derart, dass sich die Therapie in unterschiedlicher Weise auf die Teilgruppen ausgewirkt hätte. Eine Berücksichtigung der verschiedenen Effekte ist insofern für die Beurteilung der zentralen experimentellen Ergebnisse nicht weiterführend.

#### 4.1.3 Die Polysomnographie-Daten als mögliche Prädiktoren für subjektive Tagesmüdigkeit

Die subjektive Selbsteinschätzung der Tagesmüdigkeit (ESS) und die Beschreibung der polysomnographisch erhobenen Daten sind in **Tabelle 4.9** dargestellt. Die Vergleiche der Polysomnographie-Daten zeigten fast durchgehend eine Veränderung vom ersten zum zweiten Erhebungszeitpunkt. Die subjektive Einschätzung der Tagesmüdigkeit verringerte sich, der RDI (Respiratory Disturbance Index = Summe von Apnoen und Hypopnoen pro Schlafstunde) verringerte sich, blieb aber nach wie vor im pathologischen Bereich. Die mittlere Herzfrequenz nahm leicht ab, ohne eine signifikante Veränderung zu erreichen. Die minimale und mittlere Sauerstoffsättigung zeigten einen weniger bedrohlichen Abfall der Sauerstoffkonzentration im Blut als zum ersten Messzeitpunkt vor der Behandlung mit der nCPAP-Maske.

**Tabelle 4.9:** Vergleich der Tagesmüdigkeit und der polysomnographischen Daten von vor der nCPAP-Therapie mit den Daten nach der nCPAP-Therapie

	vor nCPAP-Therapie		nach nCPAP-Therapie		T-Test
	M	SD	M	SD	P
RDI	31.7	19.9	16.5	22.0	<b>.004</b>
Mittlere Sauerstoffsättigung	91.7	2.4	94.0	1.6	<b>.000</b>
Minimale Sauerstoffsättigung	72.7	8.5	82.9	6.3	<b>.000</b>
Mittlere Herzfrequenz	67.8	8.7	66.3	9.6	.052
ESS	10.0	4.8	7.6	4.7	<b>.025</b>

Anmerkung: T-Test für gepaarte Stichproben ( $p \leq .05$ ); signifikante Werte fett markiert

Wie aus **Tabelle 4.10** ersichtlich wird, bestehen zwar wenige korrelative Zusammenhänge der polysomnographischen Werte mit körperlichen Merkmalen (Gewicht und BMI). Während die Einschätzung der subjektiven Tagesmüdigkeit (ESS) mit dem BMI korreliert, steht sie zu keinem der anderen Messwerte in signifikanten Zusammenhang.

**Tabelle 4.10:** Korrelation verschiedener Personen-Daten mit polysomnographischen Daten vor der nCPAP-Behandlung

	Alter	Gewicht	BMI	ESS	RDI	Mherz	Msäti	MinSäti
Alter	1							
Gewicht	<b>-.542</b>	1						
BMI	-.268	<b>.833</b>	1					
ESS	-.020	.270	<b>.379</b>	1				
RDI	.024	.243	.276	.174	1			
Mherz	-.056	.266	<b>.367</b>	.071	.240	1		
Msäti	.050	-.159	-.303	-.049	<b>-.483</b>	-.242	1	
MinSäti	.217	<b>-.403</b>	<b>-.633</b>	-.187	<b>-.450</b>	<b>-.370</b>	<b>.635</b>	1

Anmerkung: Fett gedruckte Werte kennzeichnen substantielle Korrelationen (Pearson's  $r > .30$ ); gelblich hinterlegt sind die verschiedene Personen-Daten Variablen: BMI = Body Mass Index, ESS = Wert der Tagesmüdigkeit; bläulich hinterlegt sind die polysomnographischen Variablen: RDI = Index für Apnoen und Hypopnoen, Mherz = mittlere Herzfrequenz, Msäti = mittlere Sauerstoffsättigung des Blutes, MinSäti = minimaler Sauerstoffsättigungswert

#### 4.1.4 *Zusammenhang zwischen Leistung, CBFV und Polysomnographie-Daten*

Die Berechnung der Korrelationen zwischen Leistung und Durchblutungsaktivierung während der Bearbeitung einer bestimmten, einzelnen Aufgabe ergab keinerlei signifikante systematische Zusammenhänge, weder bei den Daten aus der Untersuchung vor, noch aus der Untersuchung nach der Therapie. Auch eine korrelative Untersuchung der physiologischen Polysomnographie-Daten mit der CBFV-Änderung ergab keine signifikanten Zusammenhänge. Die Reagibilität der Durchblutung bei den verschiedenen Aufgabenbearbeitungen lässt zu beiden Untersuchungszeitpunkten keine Beziehungen zum Schweregrad der polysomnographischen Störungsparameter erkennen.

## 4.2 Koffein-Studie

Der durchschnittliche Koffeinkonsum der gemäßigten Kaffeetrinker, der zu Beginn der Untersuchung erfragt wurde, lag durchschnittlich bei 1.7 Tassen/Tag (SD = 0.8). Die Ergebnisse der Analyse des vor der jeweiligen Untersuchung abgegebenen Urins, die sicher stellen sollte, dass mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung kein Koffein mehr zu sich genommen wurde, sind in **Tabelle 4.11** zusammengestellt. Der angegebene Kreatinin-Wert gibt die Konzentration des Urins an, der für Frauen normal zwischen 1.0-1.3 g/24h Urin und für Männer zwischen 1.5-2.5 g/24-Stunden-Sammelurin liegt. Auf diese Weise kann die Koffeinkonzentration mit der Konzentration des Urins ins Verhältnis gesetzt werden.

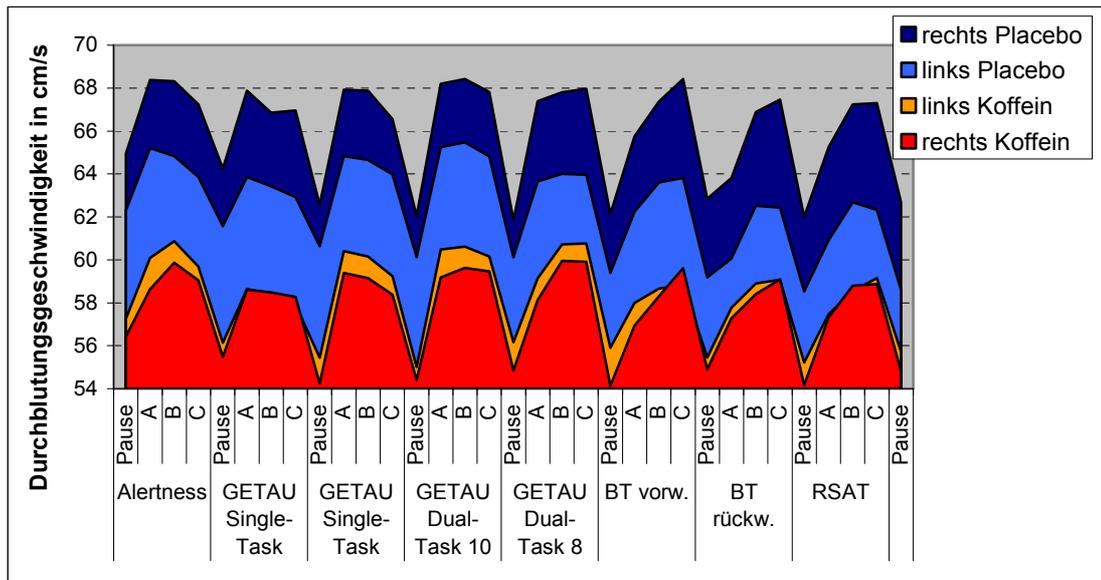
**Tabelle 4.11:** Ergebnisse der Koffeinanalyse im Urin analysiert vom Medizinischen Institut Bremen

	erster Termin			zweiter Termin		
	Kreatinin in g/l	Koffein in mg/l	mg Koffein/ g Kreatinin	Kreatinin in g/l	Koffein in mg/l	mg Koffein/ g Kreatinin
Mittel	1.1	0.3	0.9	0.8	0.3	0.9
Max	3.54	2.09	7.20	2.03	2.27	11.20

Die Analyse bestätigte, dass im Urin nur derart geringe Mengen Koffein nachweisbar waren, dass davon auszugehen ist, dass über einen längeren Zeitraum (sicher für die geforderten 24 Stunden) Koffeinabstinenz bestand.

### 4.2.1 *Hirndurchblutungsveränderungen ohne und mit Koffein*

Die Prüfung, ob und wie weit eine Zunahme der Hirndurchblutungsgeschwindigkeit durch die kognitive Anstrengung im Vergleich zur vorangehenden Pause mit Hilfe der verschiedenen Aufmerksamkeits- und Gedächtnisaufgaben ausgelöst wurde, wird in **Abbildung 4.9** veranschaulicht. Gezeigt wird der Verlauf der absoluten Durchblutungsgeschwindigkeit über die Ruhephasen und verschiedenen Aufgaben hinweg, für die Ableitung der rechten und linken ACM zu beiden Erhebungszeitpunkten (mit Placebo und mit Koffein). Dabei wurden noch die Ausschnittsbereiche A, B und C der Aufgabenbearbeitung berücksichtigt.



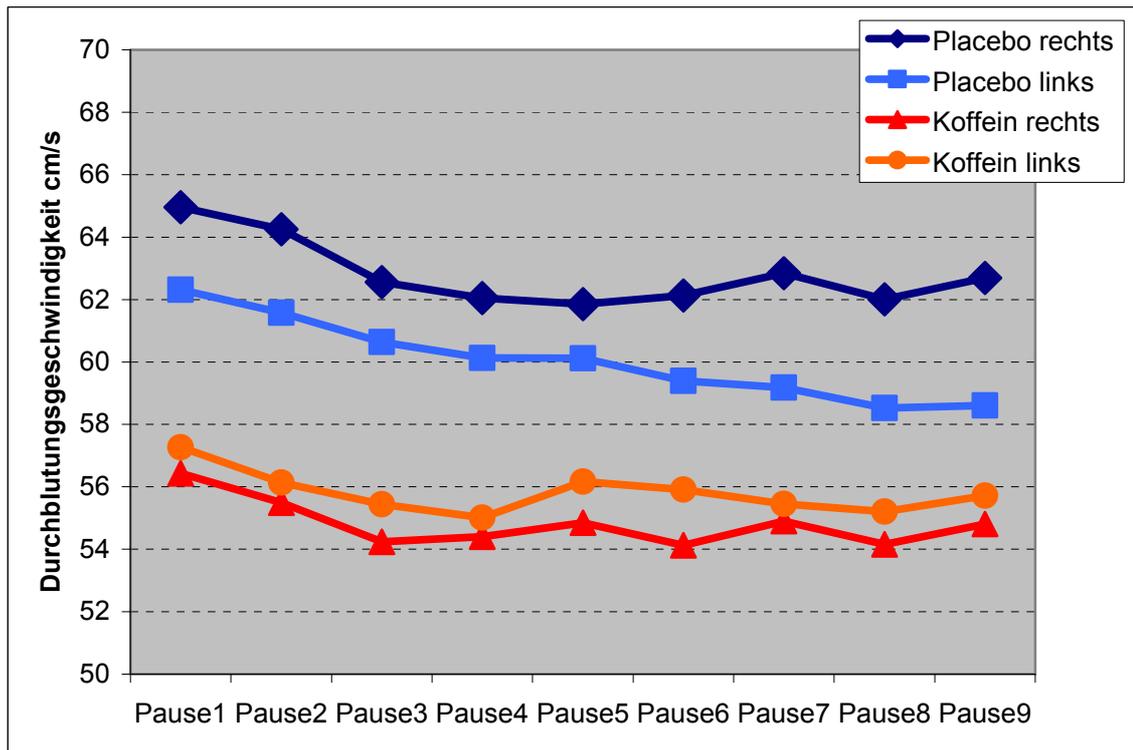
**Abbildung 4.9:** Durchblutungsgeschwindigkeit über die verschiedenen Aufgaben mit dazwischen liegenden Ruhephasen unter Placebo und mit Koffein. Die verschiedenen Ausschnittsbereiche der fTCD-Ableitung am Anfang, in der Mitte und am Ende jeder Aufgabe sind mit A, B, und C gekennzeichnet

#### 4.2.1.1 Durchblutungsniveau in den Ruhephasen der fTCD bei gesunden Studierenden

Analog zum Vorgehen bei der Schlafapnoe-Studie wurde hier der Verlauf der CBFV nur über die Ruhephasen betrachtet und auf Unterschiedlichkeit geprüft. Die Ergebnisse werden nicht mehr in allen Details dargestellt, sondern nur in soweit, wie es für die zentrale Fragestellung und weiterführende Analysen relevant ist. Die Berechnung des GLM mit Messwiederholung mit den Faktoren Treatment (2 Stufen, Placebo und mit Koffein), Pause (9 Stufen, Pause 1-9) und Seite der Ableitung (2 Stufen, rechts und links) zeigte einen Haupteffekt für den Faktor Treatment ( $F = 22.312$ ,  $p = .000$ ) und Pause ( $F = 6.150$ ,  $p = .000$ ), jedoch keinen Haupteffekt für den Faktor Seite. Eine Interaktion wurde zwischen Treatment und Seite angezeigt ( $F = 5.006$ ,  $p = .036$ ). Zur Auflösung der Wechselwirkung wurden die „simple effects“ berechnet (**Tabelle 4.12**). Dabei ergab sich, dass das Treatment einen unterschiedlichen Effekt auf die Durchblutungsgeschwindigkeit in den beiden Arterien ausübte (**Abbildung 4.10**). In der rechten ACM fand sich unter Koffein eine deutlich geringere Blutflussgeschwindigkeit als unter Placebo. In der linken ACM fand sich ein in die gleiche Richtung gehender Effekt, der jedoch wesentlich schwächer ausgeprägt war.

**Tabelle 4.12:** Auflösung der Wechselwirkung zwischen Treatment und Seite zur Durchblutungsgeschwindigkeit während der Pausen

Testung	Faktor	p
Bedingung Placebo: rechts gegen links	Seite	n.s.
Bedingung mit Koffein: rechts gegen links	Seite	n.s.
Rechte Ableitung: Placebo gegen Koffein	Treatment	.001
Linke Ableitung: Placebo gegen Koffein	Treatment	.001



**Abbildung 4.10:** Durchblutungsgeschwindigkeit über die Ruhephasen der gesamten Untersuchung mit rechte und linker Ableitung der ACM für die Versuchsbedingungen mit Placebo und Koffein

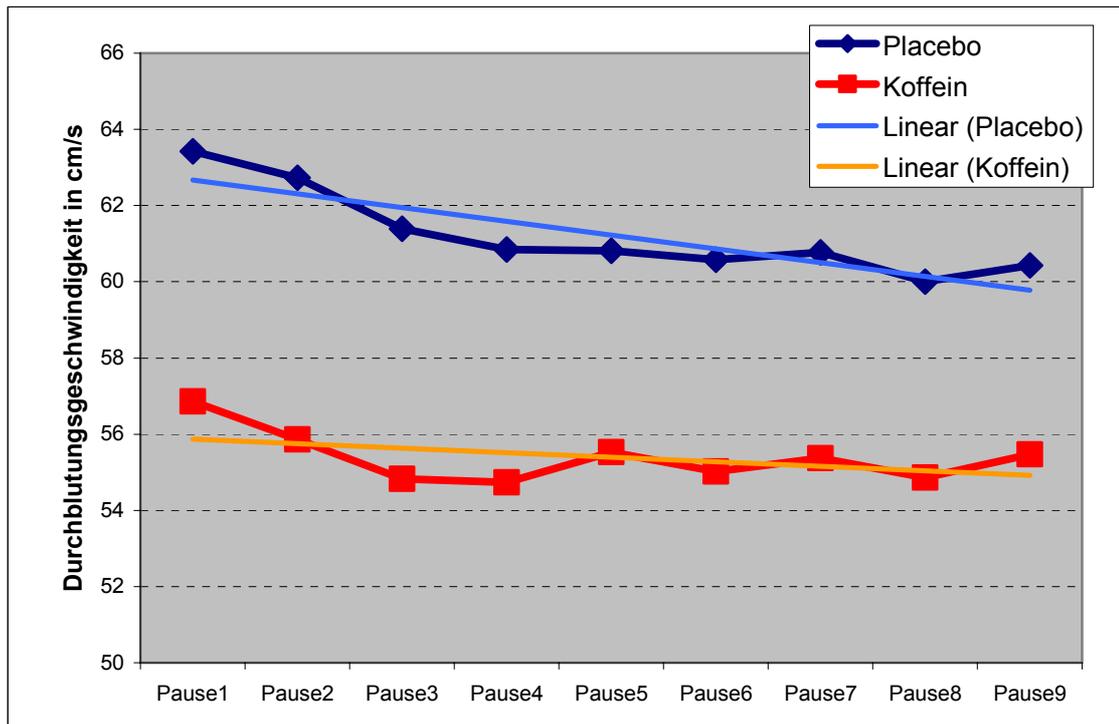
Da sich unter Koffein, besonders in der rechten Hemisphäre, deutliche Durchblutungsreduktionen zeigten, wurden zusätzlich post-hoc Vergleiche zwischen den einzelnen Pausen gerechnet. Die fast ausschließlich signifikanten Unterschiede wurden  $\alpha$ -adjustiert ( $0.05$  ursprüngliches  $\alpha$ -Niveau/ $18$  gerechnete Vergleiche =  $0.0027 \leq .003$  korrigiertes  $\alpha$ -Niveau). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 4.13** zusammengetragen. Die T-Tests bestätigen, dass sich die Durchblutungsgeschwindigkeit unter der Gabe von Koffein stets signifikant für die rechte Ableitung verringerte. Für die linke Ableitung zeigten sich nur einzelne Signifikanzen und einige Tendenzen zur geringeren Durchblutungsgeschwindigkeit unter Koffein. Diese Befunde untermauern den graphischen Eindruck aus **Abbildung 4.10**.

**Tabelle 4.13:** Vergleich der Durchblutungsgeschwindigkeit zwischen der Bedingung Placebo und Koffein in den Pausen (Ruhephasen), getrennt für die rechte und linke Ableitung der ACM mit anschließender  $\alpha$ -Adjustierung

<b>Placebo/Koffein</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>T</b>	<b>df</b>	<b>p</b>	<b><math>\alpha</math>-adjustiert</b>	
Pause1	rechts	8.5	11.0	4.014	26	<b>.000</b>	<b>sign.</b>
	links	5.0	8.0	3.213	25	<b>.004</b>	nicht sign.
Pause2	rechts	8.8	11.4	4.007	26	<b>.000</b>	<b>sign.</b>
	links	5.4	8.4	3.301	25	<b>.003</b>	nicht sign.
Pause3	rechts	8.3	10.2	4.163	25	<b>.000</b>	<b>sign.</b>
	links	5.1	6.7	3.820	24	<b>.001</b>	<b>sign.</b>
Pause4	rechts	7.7	11.5	3.431	25	<b>.002</b>	<b>sign.</b>
	links	5.1	7.1	3.616	24	<b>.001</b>	<b>sign.</b>
Pause5	rechts	7.1	10.8	3.376	25	<b>.002</b>	<b>sign.</b>
	links	4.0	6.9	2.883	24	<b>.008</b>	nicht sign.
Pause6	rechts	8.0	9.9	4.182	26	<b>.000</b>	<b>sign.</b>
	links	3.5	6.6	2.673	25	<b>.013</b>	nicht sign.
Pause7	rechts	7.9	11.1	3.735	26	<b>.001</b>	<b>sign.</b>
	links	4.0	7.0	2.753	22	<b>.012</b>	nicht sign.
Pause8	rechts	7.8	10.1	4.022	26	<b>.000</b>	<b>sign.</b>
	links	3.6	6.7	2.545	22	<b>.018</b>	nicht sign.
Pause9	rechts	7.8	10.6	3.879	26	<b>.001</b>	<b>sign.</b>
	links	3.0	7.2	2.037	22	.054	nicht sign.

Anmerkung: signifikante Unterschiede fett markiert

Obwohl sich bei der Analyse der Durchblutungsgeschwindigkeit während der Pausen ein Unterschied in den rechten und linken Ableitungen zeigte, wurden die Durchblutungsgeschwindigkeiten über die Seiten gemittelt und mit dem Augenmerk auf die Reduktion der Durchblutungsgeschwindigkeit (Trendlinien) über die Ruhephasen der gesamten Untersuchung in **Abbildung 4.11** veranschaulicht. Die Trendlinien lassen sowohl für die Placebo- als auch die Koffein-Bedingung die allmähliche Abschwächung der Blutflussgeschwindigkeit über die aufeinander folgenden Pausen hinweg erkennen. Eine erneute Analyse mit den gemittelten Durchblutungsgeschwindigkeiten belegt die Signifikanz dieses Effektes (**Tabelle 4.14**, CBFV cm/s). Zur Überprüfung der Kontinuität in den Ruhebedingungen wurde zusätzlich die relative Veränderung der Hirndurchblutung einer Pause zur jeweils vorherigen Pause berechnet. Für die relativen Durchblutungsveränderungen zwischen diesen benachbarten Pausen wurde ein signifikanter Haupteffekt gefunden (ohne Haupteffekt für den Faktor Treatment und ohne Wechselwirkung. (**Tabelle 4.14**, Veränderung der CBFV in %).



**Abbildung 4.11:** Durchblutungsgeschwindigkeit über die Ruhephasen der gesamten Untersuchung mit linearen Trendlinien für die Versuchsbedingungen Placebo und Koffein

**Tabelle 4.14:** Prüfung der Haupteffekte und Interaktion für die Faktoren Treatment (Placebo/Koffein) und Pause (1 bis 9) anhand der Durchblutungsgeschwindigkeit während der Pausen und der relativen Veränderung der Durchblutungsbeschleunigung zwischen den Pausen

	Treatment		Pause		Interaktion	
	F	p	F	p	F	p
CBFV cm/s	17.109	<b>.000</b>	8.605	<b>.000</b>	1.238	.297
Veränderung der CBFV in %	.666	.422	2.465	<b>.044</b>	.319	.884

Anmerkung: Greenhouse-Geisser Korrektur ( $p \leq .05$ ) wurde fett markiert

#### 4.2.1.2 Hirndurchblutungsveränderung von Ruhephasen zu Aufgabenausschnitten unter Placebo und Koffein

Analog zum Vorgehen bei der Schlafapnoe-Studie wurde auch hier zunächst die Frage geprüft, ob es von der Pause zu den Aufgaben bzw. den verschiedenen Ausschnitten überhaupt zu signifikanten Durchblutungsbeschleunigungen gekommen ist. Die Ergebnisse dieser Überprüfung werden im Folgenden beschrieben.

Es wurden zunächst jeweils die Werte der Durchblutungsgeschwindigkeit der Pause mit den Werten der Durchblutungsgeschwindigkeit im Ausschnitt A der folgenden Aufgabe unter Placebo verglichen (siehe **Tabelle 4.15**). Bei nahezu allen Variablen der Aufmerksamkeitsaufgaben kam es zu einer signifikanten Hirndurchblutungsaktivierung im Vergleich zum vorherigen Ruhezustand. Für die Gedächtnisaufgaben BT vorwärts und RSAT konnten keine signifikanten Anstiege der CBFV gezeigt werden.

**Tabelle 4.15:** Aktivierung der Durchblutungsgeschwindigkeit von Ruhephase im Vergleich zur jeweiligen Aufgabe (Ausschnitt A der fTCD-Ableitung) mit Seiteneffekten und Interaktionen zwischen den Faktoren Aktivierung und Seite unter der Placebo-Bedingung

Vergleich	Aktivierung		Seite		Interaktion	
	F	p	F	p	F	p
Alertness versus Pause1	8.140	<b>.009</b>	2.379	.136	2.060	.164
GETAU Single-Task visuell versus Pause2	5.914	<b>.023</b>	2.896	.101	5.973	<b>.022</b>
GETAU Single-Task auditiv versus Paues3	6.415	<b>.018</b>	1.772	.196	3.419	.077
GETAU Dual-Task 10 versus Pause4	15.125	<b>.001</b>	1.613	.216	2.311	.142
GETAU Dual-Task 8 versus Pause5	3.544	.071	2.761	.109	1.829	.188
BT vorwärts versus Pause6	0.221	.643	2.929	.100	.330	.571
BT rückwärts versus Pause7	4.250	<b>.050</b>	3.527	.073	1.026	.321
RSAT versus Pause8	0.218	.645	3.835	.062	3.013	.095

Anmerkung: Greenhouse-Geisser Korrektur ( $p \leq .05$ ) wurde fett markiert

Analoge Berechnungen der Durchblutungsgeschwindigkeit unter Koffein ergaben die in **Tabelle 4.16** zusammengestellten Werte. Hier kam es bei allen Variablen der Aufmerksamkeitsaufgaben zu einer signifikanten Hirndurchblutungsbeschleunigung im Vergleich zum vorherigen Ruhezustand. Wiederum konnten für die Gedächtnisaufgaben (BT vorwärts, BT rückwärts und RSAT) keine signifikanten Anstiege der CBFV gezeigt werden.

**Tabelle 4.16:** Aktivierung der Durchblutungsgeschwindigkeit von Ruhephase im Vergleich zur jeweiligen Aufgabe (Ausschnitt A der fTCD-Ableitung) mit Seiteneffekten und Interaktionen zwischen den Faktoren Aktivierung und Seite unter der Koffein-Bedingung

Vergleich	Aktivierung		Seite		Interaktion	
	F	p	F	p	F	p
Alertness versus Pause1	11.272	<b>.003</b>	.330	.571	2.234	.148
GETAU Single-Task visuell versus Pause2	8.754	<b>.007</b>	.050	.825	3.672	.067
GETAU Single-Task auditiv versus Paues3	12.540	<b>.002</b>	.192	.665	.005	.946
GETAU Dual-Task 10 versus Pause4	17.667	<b>.000</b>	.289	.596	.686	.415
GETAU Dual-Task 8 versus Pause5	5.206	<b>.031</b>	.241	.628	.089	.768
BT vorwärts versus Pause6	.829	.372	.229	.637	1.734	.200
BT rückwärts versus Pause7	3.306	.082	.183	.673	.201	.658
RSAT versus Pause8	2.078	.163	.135	.717	.005	.945

Anmerkung: Greenhouse-Geisser Korrektur ( $p \leq .05$ ) wurde fett markiert

Aufgrund der im Zusammenhang mit der Schlafapnoe-Studie bereits erwähnten Besonderheit der Gedächtnisaufgaben wurden für diese Aufgaben weitere Prüfungen zum Vergleich zwischen Pause und Ausschnitt C durchgeführt, wiederum getrennt für die Registrierung unter Placebo (**Tabelle 4.17**) und Koffein (**Tabelle 4.18**). Während sich unter Placebo die erwartete deutliche Aktivierung nur beim BT vorwärts zeigte, fand sich unter Koffein ein einheitlich signifikanter Anstieg der Durchblutungsgeschwindigkeit bei allen drei Gedächtnisaufgaben. Auf die teilweise signifikanten Haupteffekte für die Seite und Interaktionen zwischen Aktivierung und Seite wird hier nicht weiter eingegangen.

**Tabelle 4.17:** Aktivierung der Durchblutungsgeschwindigkeit von Ruhephase im Vergleich zur jeweiligen Aufgabe (Ausschnitt C der fTCD-Ableitung) mit Seiteneffekten und Interaktionen zwischen den Faktoren Aktivierung und Seite unter der Placebo-Bedingung

Vergleich	Aktivierung		Seite		Interaktion	
	F	p	F	p	F	p
BT vorwärts versus Pause6	6.190	<b>.020</b>	3.942	.059	4.159	.053
BT rückwärts versus Pause7	1.098	.305	4.325	<b>.048</b>	5.637	<b>.026</b>
RSAT versus Pause8	1.107	.303	4.412	<b>.046</b>	7.248	<b>.013</b>

Anmerkung: Greenhouse-Geisser Korrektur ( $p \leq .05$ ) wurde fett markiert

**Tabelle 4.18:** Aktivierung der Durchblutungsgeschwindigkeit von Ruhephase im Vergleich zur jeweiligen Aufgabe (Ausschnitt C der fTCD-Ableitung) mit Seiteneffekten und Interaktionen zwischen den Faktoren Aktivierung und Seite unter der Koffein-Bedingung

Vergleich	Aktivierung		Seite		Interaktion	
	F	p	F	p	F	p
BT vorwärts versus Pause6	6.363	<b>.019</b>	.001	.970	.621	.438
BT rückwärts versus Pause7	9.602	<b>.005</b>	.111	.742	.017	.898
RSAT versus Pause8	9.573	<b>.005</b>	.170	.684	.076	.785

Anmerkung: Greenhouse-Geisser Korrektur ( $p \leq .05$ ) wurde fett markiert

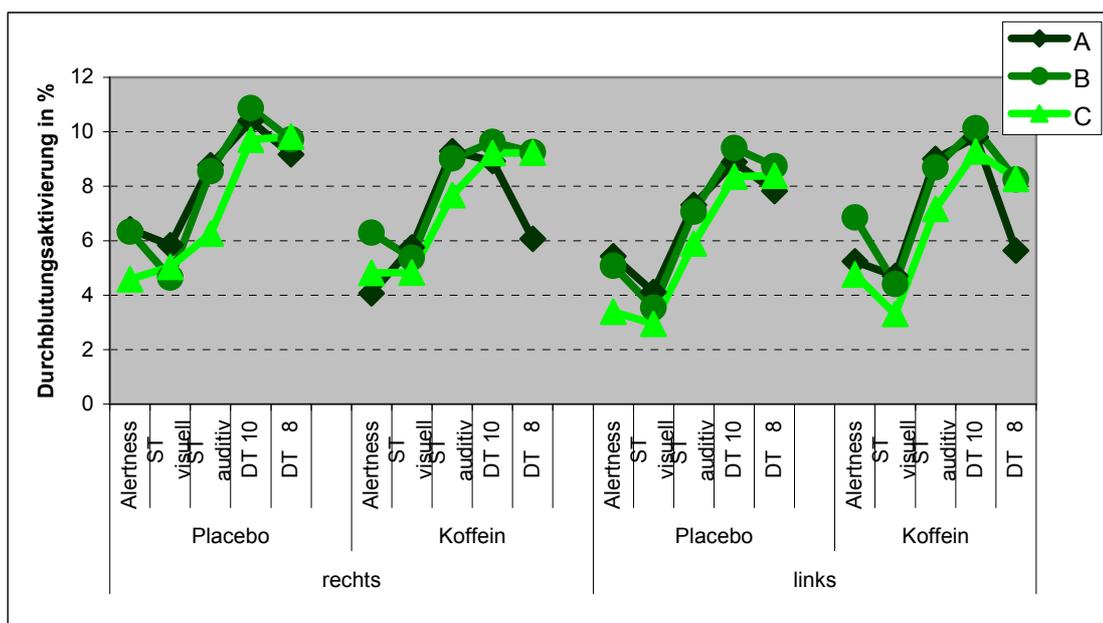
#### 4.2.1.3 *Durchblutungsveränderungen im Verlauf der Aufgabenbearbeitung bei Gesunden*

Zur Analyse der Durchblutungsveränderungen wurde ein GLM mit den Faktoren Ausschnitte (A, B, C), Seite der Ableitung (rechts, links) und Treatment (Placebo, Koffein) berechnet und zwar für jede Aufgabe getrennt. Wie in **Tabelle 4.19** zusammengefasst wurde, ergaben sich keine signifikanten Effekte der Aufgaben-Ausschnittsbereiche bei den Aufgaben Alertness, GETAU Single-Task visuell, GETAU Dual-Task mit dem Interstimulusintervall 1000 ms und 800 ms (Darbietungsgeschwindigkeiten). Bei der Aufgabe GETAU Single-Task auditiv und den räumlichen Gedächtnisaufgaben Blocknachtippen vorwärts und rückwärts und dem Räumliche-Suppressions-Arbeitsgedächtnis-Test (RSAT) hingegen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Ausschnittsbereichen. Somit ergibt sich für die Gedächtnisaufgaben ein einheitlicher Befund dahingehend, dass diese im Fortschreiten der Aufgabenbearbeitung immer schwieriger werdenden Aufgaben eine Entsprechung in der Veränderung der CBFV finden. Diese Befunde zu den aufgabenbezogenen Abschnitten wurden zusätzlich graphisch für die Aufmerksamkeitsaufgaben in der **Abbildung 4.12** und für die Block-Tappig-Aufgaben in der **Abbildung 4.13** dargestellt.

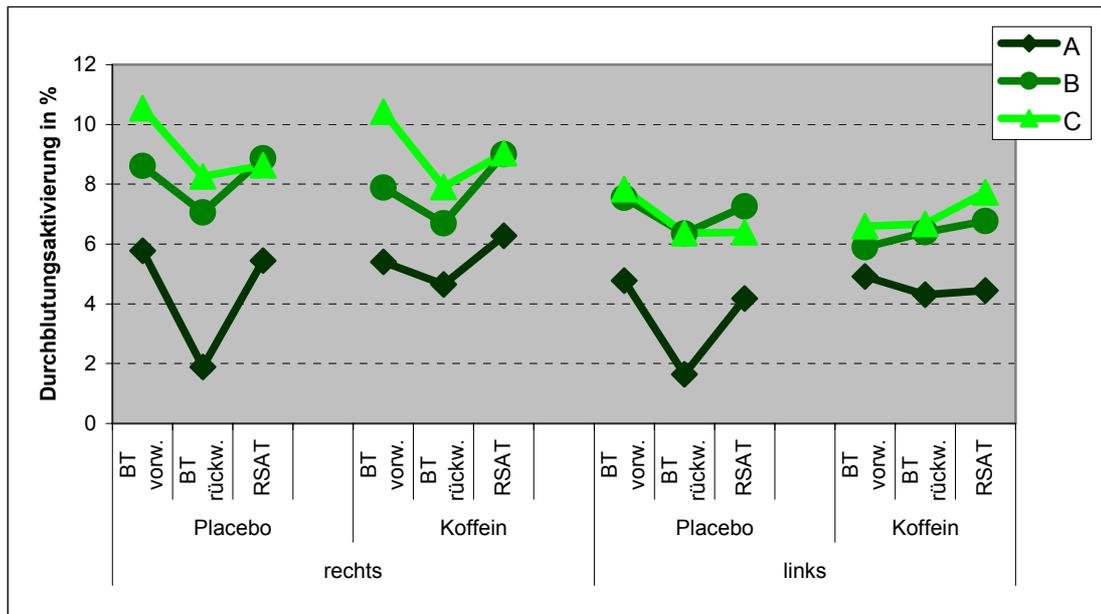
**Tabelle 4.19:** Prüfung der Haupteffekte mit dem GLM für die Faktoren Treatment (Placebo/Koffein), Ausschnittseffekte (A,B,C) und Seite der Ableitung (rechts/links) für die durchgeführten Aufgaben

Aktivierung	Treatment		Ausschnitt A, B, C		Seite	
	F	p	F	p	F	p
Alertness	.021	.885	2.666	.102	.273	.606
GETAU Single-Task visuell	.244	.626	2.086	.143	3.708	.066
GETAU Single-Task auditiv	1.419	.245	5.213	<b>.015</b>	.705	.409
GETAU Dual-Task 10	.078	.782	0.673	.476	.164	.689
GETAU Dual-Task 8	.255	.618	3.344	.062	2.487	.128
BT vorwärts	.239	.629	9.441	<b>.001</b>	8.332	<b>.008</b>
BT rückwärts	.280	.602	7.160	<b>.010</b>	2.604	.121
RSAT	.132	.720	10.239	<b>.000</b>	6.034	<b>.022</b>

Anmerkung: Greenhouse-Geisser Korrektur ( $p \leq .05$ ) wurde fett markiert. Interaktionseffekt für Block-Tapping-Test vorwärts zwischen Ausschnitt und Seite ( $F = 4.523$ ,  $p = .033$ ).



**Abbildung 4.12:** Ausschnittsvergleiche (A, B, C) für die Aufgaben Alertness, GETAU Single-Task visuell, GETAU Single-Task auditiv, GETAU Dual-Task unter den Bedingungen Placebo (ohne Koffein) und mit Koffein. Die Abszisse ist zudem in die Darstellungen der rechten und linken Aktivierungen geteilt worden. Die Ordinate zeigt die proportionale Veränderung der Durchblutungsgeschwindigkeit im Vergleich zur vorhergehenden Ruhephase



**Abbildung: 4.13:** Ausschnittsvergleiche (A, B, C) für die Aufgaben Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT während der Untersuchung der Probanden der Koffein-Studie. Die Abszisse ist zudem in die Darstellungen für die rechten und linken Aktivierungen geteilt worden. Die Ordinate zeigt die proportionale Veränderung der Durchblutungsgeschwindigkeit im Vergleich zur vorhergehenden Ruhephase

Nach Überprüfung dieser Nebenfragestellung wurden die Durchblutungsaktivierungen der drei Ausschnittsbereiche für alle Aufgaben – analog zur Schlafapnoe-Studie – für weitere statistische Analysen gemittelt. Dadurch wurde eine zu hohe Komplexität durch sehr unterschiedliche in die Berechnungen eingehende Faktoren vermieden, was die Interpretierbarkeit der statistischen Analysen erheblich erschwert und von den inhaltlich relevanten Aspekten abgelenkt hätte.

#### 4.2.1.4 Hemisphärenspezifität und Reagibilität der Durchblutung unter Placebo und Koffein

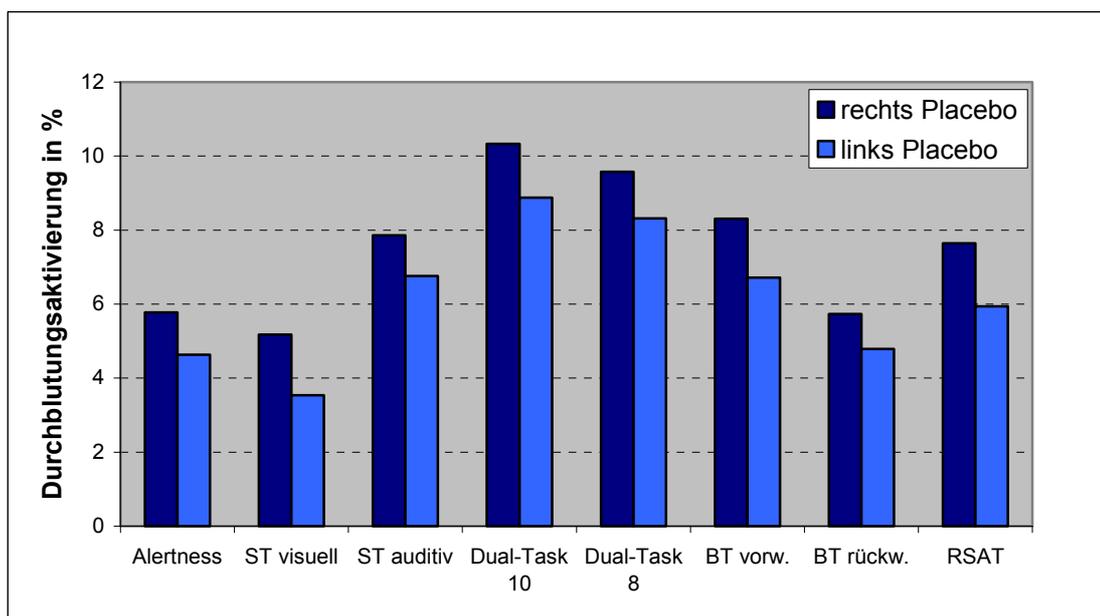
Die Analyse nach dem GLM mit den Faktoren Treatment (Placebo, Koffein) und Seite der Ableitung (rechts, links) für alle Aufgaben erbrachte die in **Tabelle 4.20** dargestellten Ergebnisse. Der Treatment-Faktor zeigte keinen signifikanten Effekt auf die CBFV-Aktivierung während der Aufgabendurchführung. Für die Seite der Ableitung gab es nur eine signifikante Differenz und zwar bei der Aufgabe RSAT. Eine signifikante Interaktion fand sich lediglich beim Block-Tapping-Test vorwärts.

Zur Veranschaulichung wurden die rechten und linken Ableitungen getrennt für beide Bedingungen und je Aufgabe in der **Abbildung 4.14** für die Bedingung mit Placebo und in der **Abbildung 4.15** für die Koffein-Bedingung gegenübergestellt.

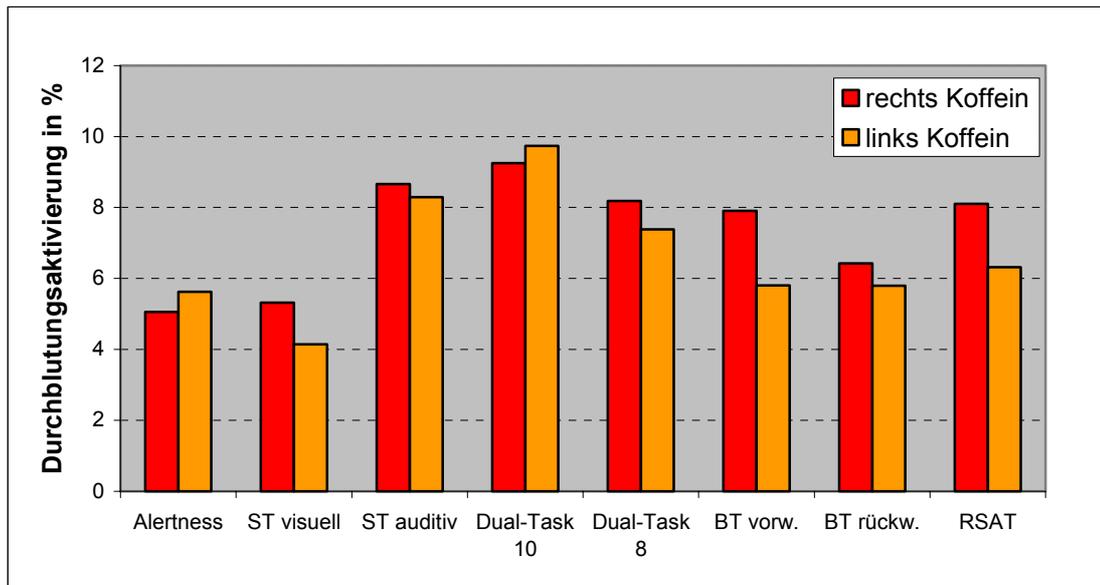
**Tabelle 4.20:** Treatment-Effekt und Seiten-Effekt bei den unterschiedlichen Aufgaben

Aufgaben	Placebo – Koffein		rechts - links	
	F	P	F	p
Alertness	.021	.885	.273	.606
GETAU Single-Task visuell	.244	.626	3.708	.066
GETAU Single-Task auditiv	1.419	.245	.705	.409
GETAU Dual-Task 10	.078	.782	.164	.689
GETAU Dual-Task 8	.255	.618	2.487	.128
Block-Tapping-Test vorwärts	.239	.629	.008	.928
Block-Tapping-Test rückwärts	.280	.602	2.604	.121
RSAT	.132	.720	6.034	<b>.022</b>

Anmerkung: Greenhouse-Geisser Korrektur ( $p \leq .05$ ) wurde fett markiert. Eine signifikante Interaktion fand sich bei Block-Tapping-Test vorwärts zwischen Treatment und Seite ( $F = 8.332$ ,  $p = .008$ )



**Abbildung 4.14:** Gegenüberstellende Darstellung der prozentualen Durchblutungsaktivierungen in der rechten und linken Hemisphäre während der Aufgaben Alertness, GETAU Single-Task visuell, GETAU Single-Task auditiv, GETAU Dual-Task Darbietungsgeschwindigkeit 10 und 8, Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT unter Placebo

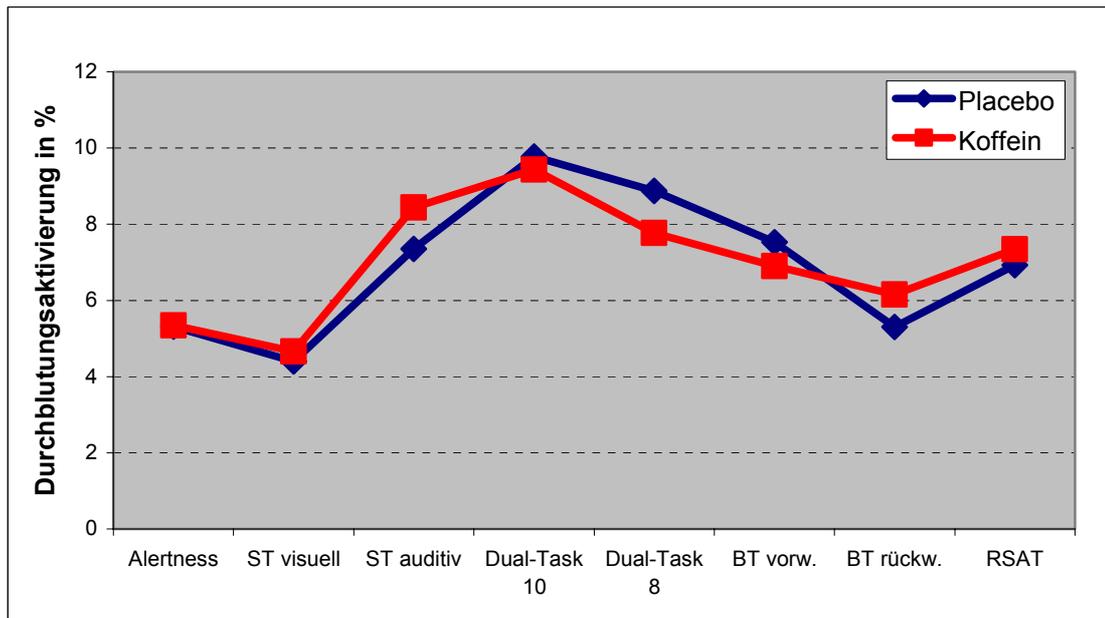


**Abbildung 4.15:** Gegenüberstellende Darstellung der prozentualen Durchblutungsaktivierungen in der rechten und linken Hemisphäre während der Aufgaben Alertness, GETAU Single-Task visuell, GETAU Single-Task auditiv, GETAU Dual-Task Darbietungsgeschwindigkeit 10 und 8, Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT unter Koffein-Einfluss

Da die Betrachtung der Abbildungen numerisch eine stärkere Aktivierung in der rechten als in der linken ACM suggeriert, wurden zur Absicherung T-Test für gepaarte Stichproben gerechnet. Keiner dieser Tests wies nach der  $\alpha$ -Adjustierung ( $\alpha < .006$ ) einen signifikanten Seitenunterschied auf. Daher wurden die Daten der rechten und linken Ableitungen zusammengefasst und gemittelt, um eine größere Datendichte für die weiteren Berechnungen zu bekommen.

#### 4.2.1.5 Auswirkung von Koffein auf die zerebrale Hirndurchblutungsveränderung

Die über die Ausschnittsbereiche der Aufgaben und die Seite der Ableitung gemittelten Daten zur Durchblutungsbeschleunigung unter kognitiver Stimulation (Reagibilität) sind für die Bedingungen Placebo und Koffein in der **Abbildung 4.16** dargestellt. Die Abbildung zeigt die Aktivierungseffekte getrennt für die verschiedenen Aufgaben.



**Abbildung 4.16:** Prozentuale Durchblutungsaktivierung für die Aufgaben Alertness, GETAU Single-Task visuell, GETAU Single-Task auditiv, GETAU Dual-Task Darbietungsgeschwindigkeit 10 und 8, Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT unter Placebo und Koffein. Die Werte für jede Aufgabe wurden über die Ausschnittsbereiche (A, B, C) und die Werte der rechten und linken Ableitung gemittelt

Die Prüfung der Effekte ergab keinen Haupteffekt für das Treatment und keine signifikante Interaktion zwischen Treatment und Aufgabe. Daraus ergibt sich, dass für keine der Aufgaben ein signifikanter Unterschied in der Reagibilität der CBFV unter Placebo versus Koffein bestand. Für den Faktor Aufgabe fand sich ein Haupteffekt ( $F = 6.966$ ,  $p = .000$ ); die Prüfung der Innersubjektkontraste (Kontrasttyp: Helmert) zeigte, dass für Single-Task visuell und Dual-Task (GETAU) mit dem Interstimulusintervall 10 und 8 (1000 bzw. 800 ms Darbietungsgeschwindigkeit) signifikant stärkere Aktivierungen auftraten als bei den anderen Variablen.

#### 4.2.2 *Kognitive Leistungsveränderung unter Stimulation durch Koffein*

Die Leistungsergebnisse unter den Bedingungen Placebo und Koffein sind in **Tabelle 4.21** als Übersicht über alle Aufgaben aufgeführt. Bei den statistischen Vergleichen der Mittelwerte wurde kein signifikanter Effekt auf die Reaktionsschnelligkeit bei der Aufgabe Alertness und kein Effekt auf die  $\mu$ -Scores, die die Beeinträchtigung der Dual-Task-Bedingung im Vergleich zur Single-Task-Bedingung angeben, gefunden. Für die Leistungen bei den drei Block-Tapping-Aufgaben (Blockmerkspanne) konnte ebenfalls

kein signifikanter Effekt von Koffein festgestellt werden. Auch wenn in allen Leistungstests numerische Verbesserungen zu beobachten waren, zeigten jedoch die statistischen Vergleiche keinen signifikanten Effekt für Koffein gegenüber Placebo.

**Tabelle 4.21:** Vergleich der Leistungsergebnisse unter den Bedingungen Placebo versus Koffein (T-Test)

Aufgaben	Placebo				Koffein				p
	N	Range	M	SD	N	Range	M	SD	
Alertness (Mdn)	28	176 - 303	229.00	34.577	28	179 - 299	223.64	35.599	.213
GETAU ( $\mu$ für richtige Reaktionen)	27	46 - 100	85.29	14.578	28	63 - 111	89.63	10.489	.067
GETAU ( $\mu$ für RZ)	27	83 - 150	116.29	15.157	28	88 - 157	114.99	17.482	.501
BT vorwärts	28	4 - 9	6.04	1.427	28	4 - 9	6.32	1.124	.362
BT rückwärts	28	4 - 8	5.64	1.129	28	4 - 8	5.86	1.297	.415
RSAT	28	7 - 12	8.93	1.824	28	5 - 14	9.11	1.912	.551

Für die Aufmerksamkeitsaufgaben gab es keinen Geschlechtseffekte, während die männlichen Probanden bessere Leistungen bei den räumlichen Gedächtnisaufgaben zeigten ( $F = 7.525$ ,  $p = .011$ ).

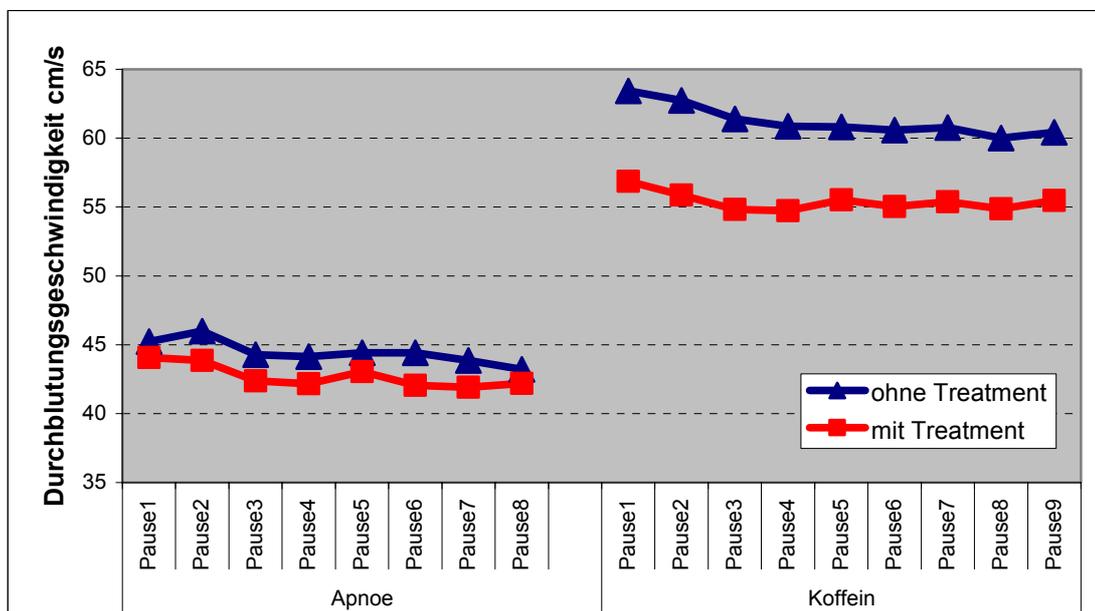
### 4.3 Parallelen und Unterschiede zwischen Schlafapnoe- und Koffein-Studie

In diesem Abschnitt sollen die Ergebnisse aus der Schlafapnoe- und Koffein-Studie gegenübergestellt werden. Eine statistische Vergleichbarkeit ist nur bedingt gegeben, da sich die Gruppen hinsichtlich Alter und Bildung sowie auch im Gesundheitszustand deutlich unterscheiden. In einigen Punkten soll dennoch ein „Quasi-Vergleich“ angestellt werden, um einen Eindruck der Variabilität der CBFV-Parameter, der Reagibilität der Hirndurchblutung und der verschiedenen Leistungsparameter zu bekommen. Auf statistische Prüfungen wurde weitestgehend verzichtet und eher auf graphische Darstellungen zur Beschreibung der Unterschiede in den Daten zurückgegriffen.

#### 4.3.1 Hirndurchblutungsveränderung: Vergleich zwischen den beiden Stichproben

Die absolute Hirndurchblutungsgeschwindigkeit weist ein insgesamt stark unterschiedliches Niveau zwischen den Schlafapnoe-Patienten und der studentischen Stichprobe

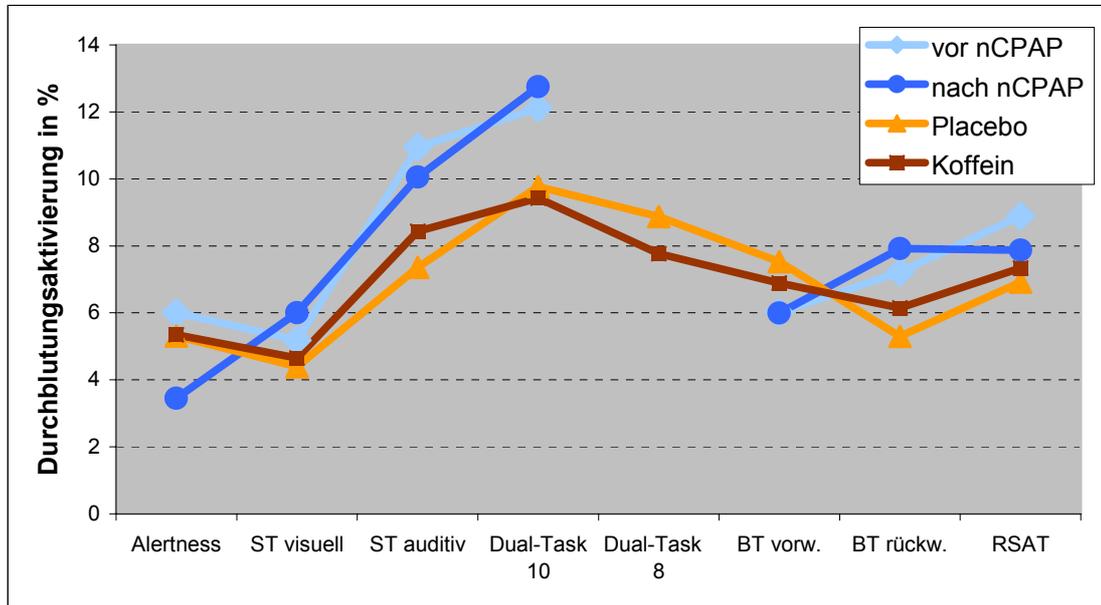
auf. Für die studentische Gruppe bewegt sich das Blutflussvolumen pro Sekunde zwischen 54.1 und 68.4 cm/s und bei der Gruppe der Schlafapnoe-Patienten zwischen 40.9 und 51.4 cm/s, wie in **Abbildung 4.17** dargestellt wurde. Die statistische Überprüfung der absoluten Durchblutungsgeschwindigkeit während der Pausen mit den Faktoren Treatment und Pause und den Stichproben als Zwischensubjektfaktor weisen signifikante Haupteffekte für das Treatment ( $F = 20.380$ ,  $p = .000$ ) und für die Pausen ( $F = 12.191$ ,  $p = .000$ ) auf. Keine der Wechselwirkungen war signifikant. Die beiden Stichproben (Zwischensubjektfaktor) unterschieden sich hinsichtlich der absoluten Durchblutungsgeschwindigkeit im Ruhezustand signifikant voneinander ( $F = 29.049$ ,  $p = .000$ ).



**Abbildung 4.17:** Gegenüberstellung der Verläufe der absoluten Durchblutungsgeschwindigkeiten für die Ruhephasen der Schlafapnoe- und Koffeinstudie. Als Treatment wurde bei der Schlafapnoe-Studie die nCPAP-Therapie eingesetzt, bei der Koffein-Studie bestand das Treatment in der Verabreichung von Koffein

Verglichen wurden außerdem die durch die Aufgabenbearbeitung stimulierten, prozentualen, zerebralen Durchblutungsbeschleunigungen, zwischen der Schlafapnoe-Patienten und den Koffein-Probanden. Diese Daten sind in **Abbildung 4.18** dargestellt (die Lücke in der Aufgabenreihe bei den Schlafapnoe-Patienten entsteht dadurch, dass die Patienten nur die GETAU Dual-Task 10 bearbeiteten). Die Reagibilität der Durchblutungsregulation lag bei den Patienten bei der Mehrzahl der Aufgaben höher als bei den Gesunden, ungeachtet der Treatment-Bedingungen. Die statistische Analyse der Daten mit den Faktoren Treatment und Aufgabe und den Stichproben als

Zwischensubjektfaktor ergab lediglich einen signifikanten Haupteffekt für den Aufgabenfaktor ( $F = 15.161$ ,  $p = .000$ ). Keine der Wechselwirkungen erwies sich als signifikant; insbesondere keine der Wechselwirkungen mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe.



**Abbildung 4.18:** Gegenüberstellung der prozentualen, zerebralen Durchblutungsbeschleunigung (Reagibilität) der Schlafapnoe-Stichprobe versus der Koffein-Probanden. Die Probanden der Koffeinstudie bearbeiteten dabei die auf der Abszisse aufgeführten Aufgaben Alertness, GETAU Single-Task visuell, GETAU Single-Task auditiv, GETAU Dual-Task 10 und 8, Block-Tapping-Test vorwärts, Block-Tapping-Test rückwärts und RSAT, während die Schlafapnoe-Stichprobe die Aufgabe GETAU Dual-Task 8 mit der Darbietungsgeschwindigkeit 800 ms nicht bearbeitete

Um noch einmal deutlich zu machen, dass einerseits die Durchblutungsverhältnisse im Ruhezustand sehr stabil bleiben und andererseits die Bearbeitung der Aufgaben zu deutlichen Durchblutungsbeschleunigungen führt, wurden die entsprechenden Durchblutungsparameter über die verschiedenen Ruhephasen bzw. Aufgaben gemittelt, getrennt nach den Treatmentbedingungen. Die Werte finden sich in **Tabelle 4.23** und lassen auf einen Blick erkennen, dass sich die aufgabeninduzierte Durchblutungsbeschleunigung deutlich von den Ruhephasen unterscheidet, ohne dass besondere Effekte der Stichprobe oder des Treatments auftreten.

**Tabelle 4.23:** Überblick über die Differenzen der Durchblutungsgeschwindigkeit der Ruhephasen und die prozentuale Veränderung der Aufgaben-Durchblutungsgeschwindigkeit zur vorherigen Ruhephase je Stichprobe und Bedingung

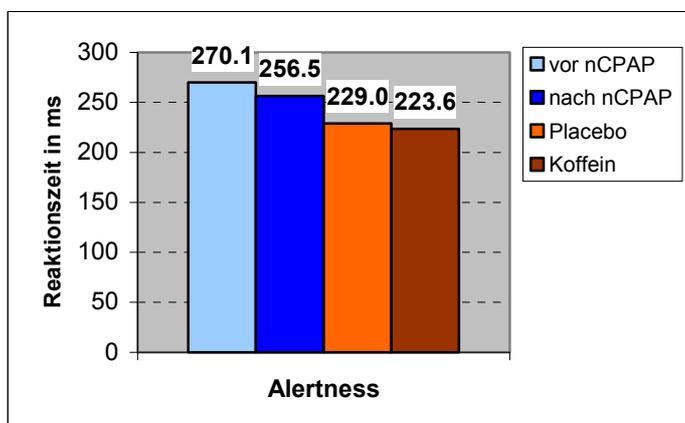
Treatment	Ruhephasen			Reagibilität		
	Mittel	SD	Range	Mittel	SD	Range
vor nCPAP	-0.6	2.1	-3.7 – 2.0	8.1	2.7	5.2 – 12.1
nach nCPAP	-0.5	2.1	-3.7 – 2.8	7.7	3.0	3.5 – 12.8
Placebo	-0.4	0.9	-2.0 – 0.8	6.9	1.9	4.4 – 9.8
Koffein	-0.2	1.3	-1.7 – 1.4	7.0	1.6	4.7 – 9.4

### 4.3.2 Leistungsaspekte der beiden Stichproben

Zur Orientierung wurden die Leistungsparameter für die unterschiedlichen Aufgaben von beiden Stichproben vergleichend graphisch gegenübergestellt. Aufgrund der unterschiedlichen Gesundheits-, Alters- und Bildungsdaten wurden auf statistische Analysen verzichtet.

#### 4.3.2.1 Reaktionsschnelligkeit für beide Stichproben

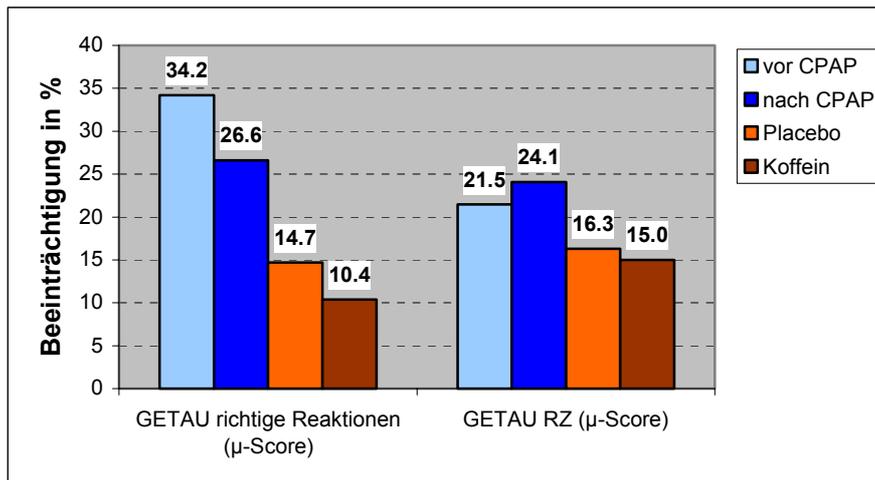
In der **Abbildung 4.19** sind die Reaktionszeiten zur Aufgabe Alertness für die Schlafapnoe-Patienten und die studentischen Probanden zu den je zwei Bedingungen dargestellt.



**Abbildung 4.19:** Vergleich der Reaktionsschnelligkeit für beide Stichproben unter den je verschiedenen Treatment-Bedingungen zu der Aufgabe Alertness. Der numerische Wert gibt das arithmetische Mittel für die Reaktionszeit je Bedingung an

#### 4.3.2.2 Stichprobenvergleiche hinsichtlich der Aufgabe GETAU ( $\mu$ -Score)

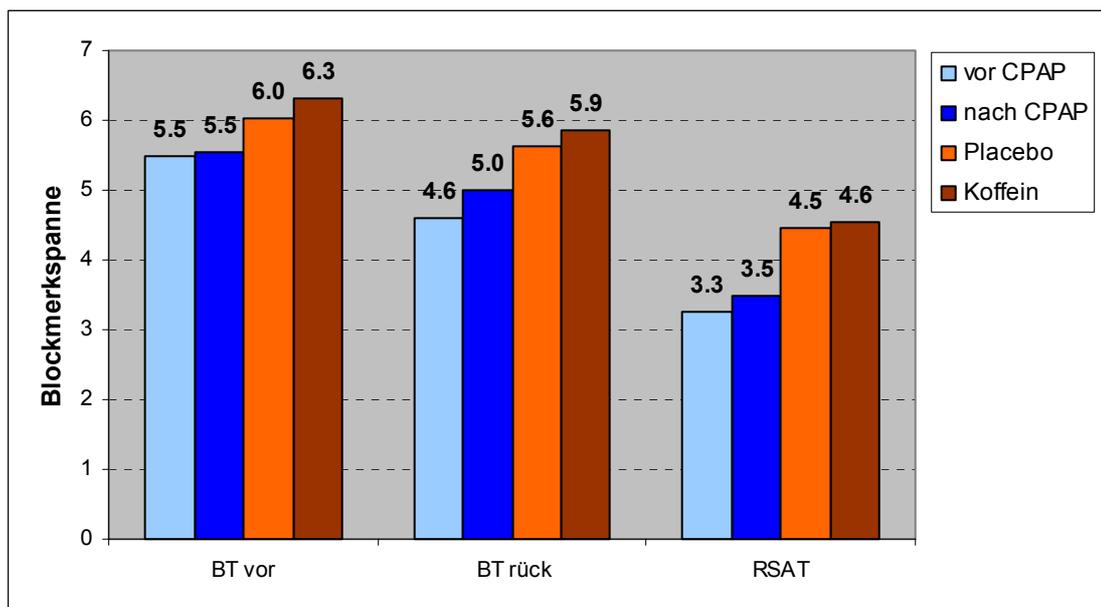
Der Vergleich der proportionalen Leistungswerte der Aufgabe GETAU für die richtigen Reaktionen und Reaktionszeiten wird in **Abbildung 4.20** für beide Stichproben zu beiden Bedingungen dargestellt.



**Abbildung 4.20:** Vergleich der proportionalen Leistungswerte ( $\mu$ -Score) der Aufgabe GETAU für richtige Reaktionen und Reaktionszeiten mit beiden Stichproben zu je beiden Bedingungen

### 4.3.2.3 Vergleich von Gedächtnisaspekten bei den unterschiedlichen Stichproben

Ein Vergleich der Gedächtnisaufgaben am Block-Tapping-Board wurde graphisch in **Abbildung 4.21** hergestellt. Dort sind für die Aufgabe Block-Tapping vorwärts, Block-Tapping rückwärts, die die basale räumliche Merkspanne angeben, und die Ergebnisse für den komplexeren RSAT für beide Stichproben und beide Bedingungen zusammengestellt.



**Abbildung 4.21:** Block-Tapping-Aufgaben vorwärts, rückwärts und RSAT für die Stichproben Schlafapnoe-Patienten und studentische Koffein-Stichprobe mit den beiden Treatment-Bedingungen

## **5 Diskussion**

In der Diskussion werden die beiden Studien, Schlafapnoe-Studie und Koffein-Studie, zunächst separat behandelt. Auch wenn das übergeordnete Ziel der vorliegenden Arbeit die Untersuchung der Reagibilität der kognitiv induzierten Hirndurchblutung unter sich ergänzenden Gesichtspunkten war – einmal im Rahmen einer klinischen Studie mit pathologischen Veränderungen physiologischer zerebraler Prozesse und einmal unter physiologisch induzierter Stimulation durch Koffein bei Gesunden – waren die Teilstudien getrennt konzipiert worden. Aus der Unterschiedlichkeit der beiden Ansätze mit sehr unterschiedlichen Personengruppen, ergab sich zwangsläufig die Schwierigkeit der simultanen Analyse erhobener Daten. Aus diesem Grund werden die beiden Studien zunächst auch getrennt diskutiert.

### **5.1 Diskussion zur Schlafapnoe-Studie**

Bezüglich der zerebralen Hirndurchblutung wurde für die Schlafapnoe-Behandlung angenommen, dass durch die nächtliche Beatmungstherapie das Gehirn wieder kontinuierlich mit ausreichend Sauerstoff versorgt wird. Die durch die nPCAP-Maske gewährleistete Sauerstoffversorgung sollte die Reagibilität der Hirndurchblutung verbessern. Insbesondere wurde davon ausgegangen, dass sich die Normalisierung der Reagibilität speziell dann zeigt, wenn kognitive Anforderungen bewältigt und die dafür erforderlichen Durchblutungsressourcen bereitgestellt werden müssen. Die optimistischste Erwartung war die, dass sich nach erfolgreicher Therapie die Regulationsprozesse denen angleichen, wie sie bei gesunden Personen vorliegen.

Die Ergebnisse der für die Prüfung dieser Erwartungen entscheidenden statistischen Analyse der Reagibilität der Durchblutung (Kapitel 4.1.1.5) erbrachten jedoch keinerlei Bestätigung der genannten Annahme. Die Reagibilität der Hirndurchblutung unter den verschiedenen kognitiven Anforderungen wurde durch die Therapie nicht verändert, weder verbessert noch verschlechtert.

Es stellt sich die Frage, weshalb die erwarteten Effekte bezüglich der Reagibilität in keiner Weise eingetreten sind. Als Grundlage der Effekte wurde natürlich davon ausgegangen,

dass die Therapie tatsächlich zu einer Verbesserung im Gesundheitszustand der Patienten führt. Eine solche Verbesserung könnte sich auf unterschiedliche Weise zum Ausdruck bringen. Zunächst wäre daran zu denken, dass sich die Leistungsfähigkeit und das Wohlbefinden der Patienten verbessert, insbesondere auch im Sinne verbesserter Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen. Dafür könnte einerseits schon der unterbrechungsfreie, erholsamere Schlaf verantwortlich sein oder aber tatsächlich die verbesserte physiologische Sauerstoffversorgung. Die Effekte müssen nicht zwangsläufig die direkte gemeinsame Folge der genannten Faktoren sein; die Faktoren können auch jeweils für sich und unabhängig voneinander wirksam werden.

Eine Möglichkeit zur Erklärung des fehlenden Nachweises einer Veränderung der Reagibilität durch die Therapie könnte auch darin gesehen werden, dass die Autoregulation für lebenswichtige, sauerstoffmangelempfindliche Organe, wie u. a. das Gehirn, dafür sorgt, dass ein Durchblutungsgleichgewicht trotz temporären Sauerstoffabfalls (Hypoxie) bestehen bleibt und zwar insbesondere in Phasen der (kognitiven) Beanspruchung.

Die fehlende Beobachtung einer Auswirkung der angewandten Therapie auf die Veränderung der Hirndurchblutung mag womöglich auch mit der für die statistischen Berechnungen zu geringen Stichprobengröße zusammenhängen. Für die Berechnung des Messwiederholungsdesigns ist der verhältnismäßig hohe Drop-Out und die Bereinigung der Durchblutungsdaten von fehlerhaften Ableitungen kritisch zu sehen.

Einen statistisch bedeutsamen Effekt der nCPAP-Behandlung gab es lediglich in Form einer Verringerung der absoluten Durchblutungsgeschwindigkeit. Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass die durch die Obstruktion bedingte hypoxische Gefäßerweiterung (hypoxische Vasodilatation), die eine reaktive Mehrdurchblutung (Hyperämie) in Folge einer Gefäßerweiterung zur Folge hat, durch die Behandlung reduziert wird.

Die Analyse der Leistungsdaten der Patienten vor und nach Therapie ergab keinen hinreichend relevanten Anhaltspunkt für das Auftreten einer therapiebedingten Leistungsverbesserung. Dies verwundert insbesondere, da absichtlich einfache Reaktionsaufgaben, komplexe Aufmerksamkeitsteilungsaufgaben und einfache sowie komplexe räumliche Arbeitsgedächtnisaufgaben ausgewählt worden waren, um auch leichte Beeinträchtigungen zu entdecken bzw. geringfügige Verbesserungen der

Leistungsfähigkeit – auch auf einem ansonsten hohen Niveau – aufzudecken. Die nCPAP-Therapie sollte nicht zuletzt auch durch die Aufhebung der Schlafragmentierung die Wachheit und somit die Leistungsfähigkeit steigern.

Die unerwartet ausgebliebenen Leistungsverbesserungen lassen verschiedene Spekulationen zu: Da nicht erhoben werden konnte, wie lange bereits das OSAS besteht, ist denkbar, dass eine noch nicht lange vorhandene Störung noch keine objektivierbaren Verschlechterungen der kognitiven Leistungsfähigkeit mit sich gebracht haben. Einen Erklärungsansatz bietet die Theorie der kognitiven Reserven, bei der davon ausgegangen wird, dass das Gehirn die pathologischen Veränderungen kompensiert und es so zu keinen pathologischen Symptomen hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit gekommen sein muss. Es kann weiterhin angenommen werden, dass Leistungsbeeinträchtigungen erst bei längerfristigen monotonen Anforderungen, wie z. B. Vigilanzaufgaben oder langes Autofahren, auftreten und dass bei ausgesprochener kurzzeitiger konzentrierter Bearbeitung von Aufgaben Schwächen gut kompensiert werden können.

Ein seit längerem bestehendes OSAS könnte bereits irreversible Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit provoziert haben, die evtl. auch mit strukturellen Schädigungen, z. B. im Frontalhirn (dysexekutive Störung), einhergegangen sein könnten. Diese wären auch durch eine nCPAP-Therapie nicht mehr rückgängig zu machen. Für die Überprüfung dieser Annahme müsste das prämorbidem Niveau bestimmt werden können.

Die zwar deutlich verbesserte, aber nach wie vor bestehende subjektiv empfundene Tagesmüdigkeit kann für die nahezu gleich bleibenden kognitiven Leistungsergebnisse verantwortlich gemacht werden. Andererseits ist auch die Möglichkeit nicht ganz auszuschließen, dass die zwar subjektiv oft beklagten Leistungsbeschwerden tatsächlich doch eher geringfügig sind und somit keine eindeutige Leistungsverbesserung zu erzielen ist. Mit den Daten der vorliegenden Studie können diese Überlegungen letzten Endes nicht beantwortet werden.

Letztlich könnten jedoch auch Zweifel geäußert werden, ob die eingesetzten neuropsychologischen Testverfahren hinreichend sensitiv und valide sind, um die Beeinträchtigungen bzw. Leistungsverbesserungen der Patienten zu erfassen.

Was sich durch die Therapie zweifellos signifikant geändert hat, sind die polysomnographischen Werte der respiratorischen Störung (RDI) sowie der minimalen und mittleren Sauerstoffsättigung. Bei diesen Werten musste natürlich eine Verbesserung auftreten, da sonst von einer inadäquaten Therapie mit nicht ausreichendem Maskendruck auszugehen wäre. Eine deutliche Verbesserung wurde allerdings auch von den Patienten subjektiv in Bezug auf die Tagesmüdigkeit im Vergleich vor und nach der Therapie angegeben. Die regressionsanalytische Betrachtung gab jedoch eher Hinweise darauf, dass die Sauerstoffversorgung für die subjektive Tagesmüdigkeit eine untergeordnete Rolle spielt. So ließ sich der ESS weder vor noch nach der Therapie durch einen der polysomnographischen Werte vorhersagen.

Durch die Kontrolle der Compliance der Patienten hinsichtlich der Therapieanwendung kann aber zumindest davon ausgegangen werden, dass die nicht bestätigten Erwartungen nicht einfach die Folge einer Nichteinhaltung der therapeutischen Maßnahme durch einen großen Teil der Patienten ist.

Die als Nebenfragestellung formulierte Annahme, dass sich unterschiedliche Anforderungscharaktere der Aufgaben in der Reagibilität der Hirndurchblutung widerspiegeln, konnte bestätigt werden, was als Hinweis auf die Sensitivität der fTCD-Methode gewertet werden kann. Eine mutmaßliche rechte Hemisphärendominanz für Aufmerksamkeitsprozesse und räumliche Gedächtnisprozesse wurde zwar in numerisch etwas höherer Reagibilität in der rechten ACM gefunden, hielt jedoch nicht immer der statistischen Prüfung stand.

## **5.2 Diskussion zur Koffein-Studie**

Die Personen mit mäßigem Koffeinkonsum, die eine längere Koffeinabstinenz eingehalten hatten, sollten eine besonders deutliche Blutflussbeschleunigung bei kognitiver Stimulation nach Koffeinverabreichung erkennen lassen. Diese Erwartung ließ sich jedoch nicht, und zwar für keine der kognitiven Anforderungen, bestätigen (siehe Kapitel 4.2.1.5). Offensichtlich verändert Koffein nichts an der Ansprechbarkeit der Gefäße unter der stimulierenden Substanz (Reagibilität), wobei die kognitive Beanspruchung natürlich generell eine eindeutige Blutflussbeschleunigung provoziert. Demzufolge wird der physiologische Effekt hinsichtlich einer leistungssteigernden Wirkung oft überschätzt.

Koffein hat nach der Datenlage keinen Effekt auf die Reagibilität der CBFV unter kognitiver Stimulation. Somit wäre auch kein Veränderungseffekt auf die Leistungsfähigkeit unter Koffein versus Placebo zu erwarten, obwohl ein Effekt auf die absolute Hirndurchblutung jedoch eine eindeutige, durchgehende Verringerung der Durchblutungsgeschwindigkeit aufwies. Koffein wirkte also auf die zerebralen Gefäße verengend, wie auch andere Studien bereits zeigten (Cameron et al., 1990; Haase et al., 2005; Perod et al., 2000). Die wegen ihrer als anregend bekannten Wirkung gerne konsumierte Substanz Koffein konnte in der vorliegenden Studie keine eindeutige kognitive Leistungsverbesserung erbringen; sie führte jedoch auch zu keiner Leistungsverschlechterung, wie sie in anderen Studien bei höherer Dosierung gefunden wurde (Foreman et al., 1989; Kaplan et al., 1997).

Aufgrund früherer Publikationen könnte man auch zu dem Schluss kommen, dass die gezielte Auswahl von Personen mit mäßigem Koffeinkonsum – von denen erwartet wurde, dass sie eine besonders geringe Habituation an die Substanz haben und eine Abweichung der Reagibilität und eine Leistungsverbesserung ausnehmend deutlich würde – gerade nicht die erwarteten Effekte herbeiführen konnte. In der Untersuchung von Loke (1988) erbrachten z. B. die Personen die besten Testleistungen, die generell viel Koffein zu sich nahmen. Denkbar wäre außerdem, dass der experimentell eingesetzte, für die Probanden relativ ungewohnte Koffeinkonsum zu den bekannten Nebenwirkungen wie Nervosität, Fahrigkeit, zitternde Hände geführt und somit einen evtl. positiven Effekt auf die Leistungsfähigkeit wieder neutralisiert hat. So fanden z. B. Jacobson und Thurman-Lacey (1992), dass Personen, die sonst kein Koffein konsumierten, am schlechtesten bezüglich der Testleistungen abschnitten. Generell ist sicher davon auszugehen, dass die Dosis einen entscheidenden Einfluss auf die leistungsfördernde bzw. leistungshemmende Wirkung hat. Jarvis (1993) berichtete von einer optimalen Dosierung von 400 mg Koffein am Tag zur Leistungssteigerung. Dieser Effekt wurde durch Jahre langen Koffeinkonsum noch verstärkt, was jedoch nicht einhellig so bestätigt wurde (Hogervorst et al., 1998; Rogers & Dernoncourt, 1998).

Auf die Untersuchungen von Fillmore und Vogel-Sprott (1992, 1994, 1995) gestützt, könnte angenommen werden, dass es aufgrund des Erwartungseffekts auch beim randomisiert verabreichten Placebo (entkoffeinierter Kaffee) – genauso wie bei koffeinhaltigem Kaffee – zu einer ebenfalls besseren Leistung kommt, sodass zwischen

den Bedingungen nicht mehr differenziert werden könnte (Fillmore & Vogel-Sprott, 1992, 1994, 1995).

Die für die Koffein-Studie analog zur Schlafapnoe-Studie formulierten Nebenfragestellungen führten zu vergleichbaren Ergebnissen. Auch anhand der gesunden Stichprobe zeigten sich deutliche Reagibilitätsunterschiede der Hirndurchblutung aufgrund des Anforderungscharakters der Aufgaben, was den Hinweis auf die Sensitivität der fTCD-Methode bestätigt. Hingegen findet die Überlegung zur Dominanz der rechten Hemisphäre hier fast keinen Anhaltspunkt. Koffein scheint sich auch stimulierend auf die linke Hemisphäre auszuwirken, was eine etwaige Hemisphärendominanz zusätzlich undeutlicher werden lässt.

### **5.3 Diskussion zu Parallelen und Unterschieden hinsichtlich der durchgeführten Studien**

Ein abschließender Vergleich der Befunde der beiden Studien ist natürlich nicht unproblematisch, insbesondere wegen der Unterschiede zwischen den Stichproben im Alter, Bildungsgrad und Gesundheitszustand. Der Vergleich zeigt jedoch einige interessante Aspekte auf.

Von besonderem Interesse waren dabei die hirnphysiologischen Daten. Bei Betrachtung der zerebralen Durchblutungsgeschwindigkeit der beiden Stichproben (Kapitel 4.3.1) fällt sofort auf, dass sich das Niveau der Durchblutungsgeschwindigkeiten stark zwischen den Probandengruppen unterscheidet. Hierin findet sich der Hinweis darauf, dass die Gefäße der älteren Patienten durch Plaques, Verknöcherungen oder Verkalkungen so weit verengt sind, dass durch den größeren Widerstand der Gefäße die absolute Durchblutungsgeschwindigkeit verringert ist. Dieser Unterschied traf für alle Bedingungen der jeweiligen Stichprobe zu und war so ausgeprägt, dass es einen signifikanten Unterschied der Durchblutungsgeschwindigkeit zwischen den Gruppen gab. Auch bei Droste und Mitarbeitern (1989a) wurde bereits eine mit fortschreitendem Alter verringerte Blutflussgeschwindigkeit im Ruhezustand beschrieben.

Ähnliche Befunde mit einer generellen Reduzierung der Reagibilität der Durchblutungsgeschwindigkeit bei Bearbeitung von Aufgaben wurden auch schon von Orlandi und Murri

(1996) beschrieben, die ebenfalls einen signifikant geringeren Anstieg der Durchblutungsgeschwindigkeit (Reagibilität) bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden feststellten.

Ein statistischer Vergleich der Leistungsparameter verbot sich aufgrund der Unterschiedlichkeit der Stichproben. Festzuhalten ist jedoch, dass weder die nCPAP-Therapie bei den Schlafapnoe-Patienten, noch der koffeinhaltige Kaffee bei den gesunden Probanden zu irgendwelchen bedeutenden Leistungsverbesserungen führten. Offenbar wirken beide Treatments deutlicher auf unseren Organismus und auf unsere Stimmung bzw. auf unser Wohlbefinden, als dass sie uns tatsächlich befähigen, bessere Leistungen zu erbringen.

## 6 Fazit und Ausblick

Die Behandlung eines OSAS mit nCPAP-Therapie führt zwar, genauso wie der Genuss von koffeinhaltigem Kaffee, zu einer Reduktion der zerebralen Durchblutungsgeschwindigkeit, die für die vorliegende Arbeit angenommene Verbesserung der Reagibilität, das heißt der Ansprechbarkeit der Durchblutungsbeschleunigung auf kognitive Stimulation hin, wurde jedoch in keiner Weise, weder für die eine noch für die andere Stichprobe, gefunden. Zu schlussfolgern ist, dass der Effekt sowohl der Sauerstofftherapie als auch der Effekt des Koffeins rein physiologischer Natur ist und zwar auf den Organismus wirken, jedoch die Funktionsweise bei kognitiven Prozessen nicht beeinflussen oder gar verbessern.

Die erwartete Verbesserung der Leistungsfähigkeit zeigte sich ebenfalls bei beiden Studien nicht. Nachdem keine Wirkung auf die Reagibilität der Hirndurchblutung festgestellt werden konnte, ist dies auch schon fast als logischer Schluss anzusehen. Verwunderlich bleibt, dass bei den Schlafapnoe-Patienten nicht auch schon allein die Wiederherstellung der gesunden Schlafarchitektur (frei von Schlafragmentierungen) zu einem wacheren und konzentrierteren Bearbeiten der Aufgaben führt, die sich in besseren Leistungen niederschlägt. Offensichtlich ist die Schlafapnoe-Therapie in erster Linie zur Bereinigung medizinisch problematischer Folgen wie Bluthochdruck, Gefäßerkrankungen, Herzerkrankungen und Hypertonie von Bedeutung sowie für die Besserung der Tagesmüdigkeit.

Dem koffeinhaltigen Kaffee kann nach Befundlage dieser Arbeit kein leistungsfördernder Effekt zugesprochen werden (Nicht-Koffeinkonsumenten verfügen über die gleiche Leistungsfähigkeit). Allenfalls kann hier an eine Verbesserung der Befindlichkeit gedacht werden, die die Leistungsbereitschaft erhöht, aber kaum direkten Einfluss auf spezifische Leistungsergebnisse hat.

## 7 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Regulation der zerebralen Durchblutungsgeschwindigkeit und der kognitiven Leistungsfähigkeit. Unter der Annahme, dass eine Verbesserung oder Steigerung der physiologischen Hirnaktivität mit einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit einhergeht, wurden zwei Studien konzipiert.

In einer Studie mit Schlafapnoe-Patienten, die unter chronischem nächtlichen Sauerstoffmangel des Gehirns leiden, wurde die Durchblutungsgeschwindigkeit vor und nach längerer Anwendung einer Atemmasken-Therapie untersucht. Während der Registrierung der Durchblutungsgeschwindigkeit führten die Patienten verschiedene kognitive Aufgaben aus dem Bereich der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses durch. Es ist bekannt, dass eine derartige kognitive Stimulation oder Anstrengung im Vergleich zum Ruhezustand zu einer Durchblutungsbeschleunigung führt. Im Sinne der zentralen Fragestellung der Arbeit wurde vermutet, dass die Verbesserung der Sauerstoffversorgung des Gehirns durch die Therapie einerseits mit einer erhöhten Reagibilität, das heißt mit einem schnelleren und stärkeren Ansprechen der Hirndurchblutung unter den kognitiven Anforderungen und andererseits mit einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit einhergeht.

Parallel zu dieser klinischen Untersuchung und unter einer analogen Fragestellung wurde der Effekt einer Stimulation durch Koffein (im Vergleich zu Placebo) bei gesunden Personen geprüft. Von der Koffein-Einwirkung bei Gesunden wurde angenommen, dass sie sich stimulierend auf die Durchblutungsgeschwindigkeit auswirkt und dass sich ein deutlicher Unterschied zu der Bedingung unter Placebo zeigt. Es wird davon ausgegangen, dass aufgrund der stimulierenden Wirkung des Koffeins eine Verbesserung der Reagibilität der Hirndurchblutung auftritt. Auch hier wurde also erwartet, dass es durch die „Behandlung“ zu einer Steigerung der Durchblutungsreagibilität und der Leistungsfähigkeit kommt.

Die Durchblutungsgeschwindigkeit wurde mit dem Verfahren der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie (fTCD) an den mittleren Hirnarterien (ACM)

gemessen. Diese Methode wurde gewählt, da sie ökonomisch und einfach zu handhaben ist und auch während der Bearbeitung von komplexen Aufgaben eingesetzt werden kann, ohne mit größeren Einschränkungen für die Probanden verbunden zu sein. Das Verfahren hat sich in zahlreichen neuropsychologischen Studien mit kognitiver Stimulation bewährt und als reliabel und valide erwiesen.

Die Schlafapnoe-Studie wurde in Kooperation mit dem Schlaflabor des Krankenhauses Halle in Westfalen durchgeführt. Von Schlafapnoe spricht man bei einem mehr als 10 Sekunden dauernden Kollaps der oberen Atemwege, der häufiger als 10 Mal pro Stunde auftritt. Durch diese Apnoen kommt es zu einem Sauerstoffsättigungsabfall im Blut, einer zerebralen Hypoxie und Hyperkapnie, d. h. einem erhöhten CO<sub>2</sub>-Partialdruck im arteriellen Blutsystem. Nach einigen Sekunden wird dieser Atemstillstand (Apnoe) mit heftigen thorakalen Bewegungen beendet, und es kommt zu einer unbewussten Weckreaktion (Arousal). Die normale Schlafarchitektur wird durch die Fragmentierung zerstört. Die Fragmentierungen des Schlafes führen zu einer Erhöhung der Arousal-Schwelle mit verlängerten Apnoen, Bluthochdruck, lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen und einem erhöhten Auftreten von Herzinfarkt und Schlaganfall. Beklagt werden das Schnarchen, abnorme Schlafbewegungen, erhöhte Tagesmüdigkeit mit einer erhöhten Einschlafneigung am Tage, Unkonzentriertheit und morgendlichen Kopfschmerzen. Eine nächtliche Sauerstoffbeatmungstherapie (nCPAP) soll die Obstruktion mit konsekutiver Sauerstoffentsättigung des Blutes verhindern und die gesunde Schlafarchitektur wieder gewährleisten. Bei der diagnostischen Erstuntersuchung und der Kontrolluntersuchung im Schlaflabor wurden polysomnographische Parameter und Einschätzungen der subjektiven Tagesmüdigkeit erhoben, die in die Auswertung der Untersuchung mit einbezogen werden konnten.

Es wurden 25 Männer und 8 Frauen mit Schlafapnoe im Alter zwischen 38 und 79 Jahren zu zwei Zeitpunkten untersucht, einmal vor Beginn der nCPAP-Therapie und dann nach ca. drei Monaten nach der Behandlung. Die Patienten bearbeiteten jeweils eine Serie von sieben Aufgaben aus den Bereichen der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen: die Aufgabe Alertness aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), drei Aufgaben zur Prüfung der geteilten Aufmerksamkeit (visuelle und auditive Single-Task sowie Dual-Task der GETAU), Block-Tapping vorwärts und rückwärts sowie der räumliche Suppressions-Arbeitsgedächtnis-Test (RSAT). Die Aufmerksamkeitsaufgaben

zeichneten sich durch ein gleich bleibendes Anforderungsniveau aus, während die Gedächtnisaufgaben mit leichten Items begannen und im Verlauf der Aufgabe immer schwerer wurden.

Jeder Aufgabenbearbeitung ging eine kurze Ruhephase voraus, in der die Probanden sich entspannen sollten. Die Durchblutungsgeschwindigkeit in diesen Ruhephasen diente als Bezugspunkt für die Berechnung der proportionalen Beschleunigung der Durchblutungsgeschwindigkeit, d. h. der Durchblutungsreagibilität während der kognitiven Anstrengung durch die jeweilige Aufgabenstellung.

Das gleiche Vorgehen, mit denselben Aufgaben und derselben Art der Durchblutungsmessung, wurde für die zweite Studie mit gesunden, studentischen Versuchspersonen gewählt, bei der es um die Untersuchung des Einflusses von Koffein im Vergleich zu Placebo auf die Durchblutungsreagibilität ging. Jede Versuchsperson wurde zu zwei Zeitpunkten untersucht, einmal nach Gabe von entkoffeiniertem Kaffee und einmal nach Gabe von koffeinhaltigem Kaffee. Die Probanden waren hinsichtlich der in der zeitlichen Abfolge über die Personen randomisierten Bedingungen blind.

Ausgewählt wurden gezielt Personen mit einem mäßigen Koffeinkonsum, in der Hoffnung, einen möglichst deutlichen Effekt der einmaligen Koffeingabe zu erzielen. Die Stichprobe bestand aus gesunden Studenten, 13 Männern und 15 Frauen im Alter von 21 bis 49 Jahren. Vor jeder Untersuchung wurde eine mindestens 24-stündige Koffeinabstinenz verlangt. Zur Kontrolle der Einhaltung der Abstinenz wurden vorab abgenommene Urinproben labortechnisch analysiert.

Die Untersuchung der Patienten und Probanden zu zwei Zeitpunkten mit unterschiedlichen Behandlungsbedingungen (vor/nach nCPAP-Therapie und Placebo/Koffein) zeigte generell keine treatmentabhängige Veränderung der Reagibilität der Blutflussbeschleunigung. Die durch die kognitive Stimulation ausgelöste Beschleunigung der Hirndurchblutung war nach der Therapie durch die Atemmaske weder höher noch geringer als vor der Therapie. Ebenso fand sich kein Unterschied in der kognitiv provozierten Durchblutungsbeschleunigung unter Koffein im Vergleich zu Placebo.

Unabhängig von diesen unerwarteten Ergebnissen konnten eindeutig aufgabenspezifische Unterschiede bezüglich der Reagibilität gefunden werden. So zeigten weniger komplexe Aufgaben eine geringere Reagibilität der Durchblutung, während komplexere Anforderungen zu einer höheren Durchblutungsbeschleunigung führten. Darüber hinaus bildeten sich auch unterschiedliche Anforderungen innerhalb einer Aufgabe ab, so die zunehmende Schwierigkeit der Gedächtnisaufgaben. Diese Beobachtungen belegen wiederum die Sensitivität der fTCD-Methode.

Die Treatment-Bedingungen wirkten sich lediglich auf die absolute Durchblutungsgeschwindigkeit der ACM aus, und zwar in der Form, dass sie zu einer Verringerung der selbigen führten. Die Durchblutungsgeschwindigkeit war nach der Atemtherapie niedriger als vorher und unter Koffein niedriger als unter Placebo. Hierbei handelt es sich um grundlegende physiologische Zusammenhänge.

Bezüglich der verschiedenen neuropsychologischen Leistungsüberprüfungen konnten keine Treatmenteffekte verzeichnet werden. Weder bei den Schlafapnoe-Patienten nach nCPAP-Behandlung, noch bei Studierenden unter dem Einfluss von Koffein fanden sich bedeutsame Unterschiede zum Leistungsvermögen vor der Therapie bzw. unter Placebo.

Die polysomnographischen Parameter zeigten eine eindeutige Verbesserung der erhobenen physiologischen Kenngrößen an, die jedoch in den subjektiven Patienteneinschätzungen zur Tagesmüdigkeit keine stärkere Entsprechung fanden.

Insgesamt hat sich die zentrale Erwartung der Studie, dass sich eine Normalisierung pathologischer physiologischer Zustände, die auch die Durchblutung des Gehirns betreffen und mit einer zerebralen Hypoxämie einher gehen, in einer Verbesserung der Durchblutungsreagibilität unter kognitiven Anforderungen äußert, nicht bestätigt. Genauso wenig bestätigt hat sich die Annahme, dass sich eine Verbesserung der Durchblutungsreagibilität durch die Verabreichung einer stimulierenden Substanz wie Koffein ergeben könnte.

Die vorliegenden Befunde sprechen demnach nicht dafür, dass die Reagibilität der Hirndurchblutung (im Unterschied zur absoluten Durchblutungsgeschwindigkeit) durch „externe Manipulationen“ (Beatmungstherapie oder Koffein) verändert bzw. verbessert

werden kann. Vielmehr legen die Ergebnisse nahe, dass die Autoregulation des Organismus die Fähigkeit hat, für sauerstoffempfindliche Organe wie Herz und Gehirn, stets die notwendigen Ressourcen bereit zu stellen und für die Kompensation störender oder schädlicher Zustände zu sorgen.

## 8 Literaturverzeichnis

- Aaslid, R. (1987). Visually Evoked Dynamic Blood Flow Response of the Human Cerebral Circulation. *Stroke*, 18(4), 771-775.
- Aaslid, R., Markwalder, T. M. & Nornes, H. (1982). Noninvasive Transcranial Doppler Ultrasound Recording of Flow Velocity in Basal Cerebral Arteries. *J Neurosurg*, 57(6), 769-774.
- Alchanatis, M., Zias, N., Deligiorgis, N., Amfilochiou, A., Dionellis, G. & Orphanidou, D. (2005). Sleep Apnea-Related Cognitive Deficits and Intelligence: An Implication of Cognitive Reserve Theory. *J Sleep Res*, 14(1), 69-75.
- Anderson, K. J. (1994). Impulsivity, Caffeine, and Task Difficulty: A within-Subjekt Test of the Yerkes-Dodson Law. *Personality and Individual Differences*, 16, 813-829.
- Angevine, J. B. & Cotman, C. W. (1981). *Principles of Neuroanatomy*. New York: New York University Press.
- Arnolds, B. J. & von Reutern, G. M. (1986). Transcranial Doppler Sonography. Examination Technique and Normal Reference Values. *Ultrasound Med Biol*, 12(2), 115-123.
- Babkoff, H., French, J., Whitmore, J. & Sutherlin, R. (2002). Single-Dose Bright Light and/or Caffeine Effect on Nocturnal Performance. *Aviat Space Environ Med*, 73(4), 341-350.
- 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.
- Baddeley, A. D. (1981). The Concept of Working Memory: A View of Its Current State and Probable Future Development. *Cognition*, 10, 11-23.
- Baddeley, A. D. (1986). *Working Memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Baddeley, A. D. (1992). Working Memory. *Science*, 255, 556-559.
- Baddeley, A. D. (1995). Working Memory. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neurosciences* (pp. 755-763). Cambridge.
- Baddeley, A. D. (1998a). *Human Memory: Theory and Practice*. Boston: Allyn and Bacon.

- Baddeley, A. D. (1998b). Recent Developments in Working Memory. *Curr Opin Neurobiol*, 8(2), 234-238.
- Baddeley, A. D., Baddeley, H. A., Bucks, R. S. & Wilcock, G. K. (2001). Attentional Control in Alzheimer's Disease. *Brain*, 124(Pt 8), 1492-1508.
- Baddeley, A. D. & Hitch, G. J. (1974). Working Memory. In G. Bower (Ed.), *Recent Advances in Learning and Motivation* (Vol. 8). New York: Academic.
- Baeriswyl, F. (1989). *Verarbeitungsprozesse Und Behalten Im Arbeitsgedächtnis*. Heidelberg: Asanger.
- Bardwell, W. A., Ziegler, M. G., Ancoli-Israel, S., Berry, C. C., Nelesen, R. A., Durning, A., et al. (2000). Does Caffeine Confound Relationships among Adrenergic Tone, Blood Pressure and Sleep Apnoea? *J Sleep Res*, 9(3), 269-272.
- Battig, K., Buzzi, R., Martin, J. R. & Feierabend, J. M. (1984). The Effects of Caffeine on Psychological Functions and Mental Performance. *Experimentia*, 40, 1218-1223.
- Baumgartner, R. W., Mathis, J., Sturzenegger, M. & Mattle, H. P. (1994). A Validation Study on the Intraobserver Reproducibility of Transcranial Color-Coded Duplex Sonography Velocity Measurements. *Ultrasound Med Biol*, 20(3), 233-237.
- Bay-Hansen, J., Ravn, T. & Knudsen, G. M. (1997). Application of Interhemispheric Index for Transcranial Doppler Sonography Velocity Measurements and Evaluation of Recording Time. *Stroke*, 28(5), 1009-1014.
- Beblo, T., Klaver, P., Wachowius, U., Grubich, C. & Hermann, M. (1995). A New Approach to the Assessment of Verbal and Spatial Working Memory. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 10(4), 237.
- Beblo, T., Macek, C., Brinkers, I., Hartje, W. & Klaver, P. (2004). A New Approach in Clinical Neuropsychology to the Assessment of Spatial Working Memory: The Block Suppression Test. *J Clin Exp Neuropsychol*, 26(1), 105-114.
- Bedard, M. A., Montplaisir, J., Richer, F., Rouleau, I. & Malo, J. (1991). Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Pathogenesis of Neuropsychological Deficits. *J Clin Exp Neuropsychol*, 13(6), 950-964.
- Beringer, J. (2000). *Experimental Run Time System (Erts) Version 3.32*. Fankfurt: BeriSoft Cooperation.
- Berry, D. T., Webb, W. B., Block, A. J., Bauer, R. M. & Switzer, D. A. (1986). Nocturnal Hypoxia and Neuropsychological Variables. *J Clin Exp Neuropsychol*, 8(3), 229-238.
- Birbaumer, N. (1991). *Biologische Psychologie*. Berlin: Springer.

- Bovim, G., Naess, P., Helle, J. & Sand, T. (1995). Caffeine Influence on the Motor Steadiness Battery in Neuropsychological Tests. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17, 472-476.
- Bower, G. H. (1975). Cognitiv Psychology: An Introduction. In W. K. Estes (Ed.), *Hondbook of Learning and Cognitive Processes* (Vol. 1, pp. 25-80). Hillsdale, New Jersey: Erlbaum.
- Bragoni, M., Caltagirone, C., Troisi, E., Matteis, M., Vernieri, F. & Silvestrini, M. (2000). Correlation of Cerebral Hemodynamic Changes During Mental Activity and Recovery after Stroke. *Neurology*, 55(1), 35-40.
- Brice, C. & Smith, A. (2001). The Effects of Caffeine on Simulated Driving, Subjective Alertness and Sustained Attention. *Hum Psychopharmacol*, 16(7), 523-531.
- Brinkers, I. (2002). *Erste Klinische Erprobung Zweier Testverfahren Zur Aufmerksamkeitsteilung Und Zum Arbeitsgedächtnis*. Bielefeld: Universität Bielefeld, Fakultät für Psychologie und Sportwissenschaft.
- Buchner, A. (2003). Funktionen Und Modelle Des Gedächtnisses. In H. O. Karnath & P. Thier (Eds.), *Neuropsychologie* (pp. 453-465). Heidelberg: Springer.
- Bulla-Hellwig, M., Vollmer, J., Gotzen, A., Skreczek, W. & Hartje, W. (1996). Hemispheric Asymmetry of Arterial Blood Flow Velocity Changes During Verbal and Visuospatial Tasks. *Neuropsychologia*, 34(10), 987-991.
- Cameron, O. G., Modell, J. G. & Hariharan, M. (1990). Caffeine and Human Cerebral Blood Flow: A Positron Emission Tomography Study. *Life Sci.*, 47(13), 1141-1146.
- Carrillo, J. A. & Benitez, J. (1996). Cyp1a2 Activity, Gender and Smoking, as Variables Influencing the Toxicity of Caffeine. *Br J Clin Pharmacol*, 41(6), 605-608.
- Cheshire, K., Engleman, H., Deary, I., Shapiro, C. & Douglas, N. J. (1992). Factors Impairing Daytime Performance in Patients with Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. *Arch Intern Med*, 152(3), 538-541.
- Clubley, M., Bye, C. E., Henson, T. A., Peck, A. W. & Riddington, C. J. (1979). Effects of Caffeine and Cyclizine Alone and in Combination on Human Performance, Subjective Effects and Eeg Activity. *Br J Clin Pharmacol*, 7(2), U57-63.
- Corsi, P. M. (1972). Human Memory and the Medical Temporal Region of the Brain. *Dissertation Abstracts International*, 34(819 B).
- Couturier, E. G., Laman, D. M., van Duijn, M. A. & van Duijn, H. (1997). Influence of Caffeine and Caffeine Withdrawal on Headache and Cerebral Blood Flow Velocities. *Cephalalgia*, 17(3), 188-190.

- Cowan, N., Nugent, L. D., Elliott, E. M., Ponomarev, I. & Saults, J. S. (1999). The Role of Attention in the Development of Short-Term Memory: Age Differences in the Verbal Span of Apprehension. *Child Dev*, 70(5), 1082-1097.
- Cupini, L. M., Matteis, M., Troisi, E., Sabbadini, M., Bernardi, G., Caltagirone, C., et al. (1996). Bilateral Simultaneous Transcranial Doppler Monitoring of Flow Velocity Changes During Visuospatial and Verbal Working Memory Tasks. *Brain*, 119 (Pt 4), 1249-1253.
- Davies, D. R., Jones, D. M. & Taylor, A. (1984). Selective and Sustained-Attention Tasks: Individual and Group Differences. In R. Parasuraman & D. R. Davies (Eds.), *Varieties of Attention*. Orlando: Academic.
- De Renzi, E. & Nichelli, P. (1975). Verbal and Non-Verbal Short-Term Memory Impairment Following Hemispheric Damage. *Cortex*, 11(4), 341-354.
- Decary, A., Rouleau, I. & Montplaisir, J. (2000). Cognitive Deficits Associated with Sleep Apnea Syndrome: A Proposed Neuropsychological Test Battery. *Sleep*, 23(3), 369-381.
- Deppe, M. (2000). *Funktionelle Transkranielle Doppler-Sonographie - Methodik Zur Erfassung Ereignisbezogener Gehirnaktivierungsänderungen*. Inaugural Dissertation, Universität Münster.
- Deppe, M., Knecht, S., Henningsen, H. & Ringelstein, E. B. (1997). Average: A Windows Program for Automated Analysis of Event Related Cerebral Blood Flow. *J Neurosci Methods*, 75(2), 147-154.
- Deppe, M., Knecht, S., Papke, K., Henningsen, H. & Ringelstein, E. B. (1999). Funktionelle Tcd: Vergleich Mit Der Funktionellen Magnetresonanztomographie. *Klinische Neuropsychologie*, 30, 292-298.
- Deppe, M., Knecht, S., Papke, K., Lohmann, H., Fleischer, H., Heindel, W., et al. (2000). Assessment of Hemispheric Language Lateralization: A Comparison between Fmri and Ftcd. *J Cereb Blood Flow Metab*, 20(2), 263-268.
- Deppe, M., Ringelstein, E. B. & Knecht, S. (2004). The Investigation of Functional Brain Lateralization by Transcranial Doppler Sonography. *Neuroimage*, 21(3), 1124-1146.
- Droste, D. W., Harders, A. G. & Rastogi, E. (1989a). A Transcranial Doppler Study of Blood Flow Velocity in the Middle Cerebral Arteries Performed at Rest and During Mental Activities. *Stroke*, 20(8), 1005-1011.

- Droste, D. W., Harders, A. G. & Rastogi, E. (1989b). Two Transcranial Doppler Studies on Blood Flow Velocity in Both Middle Cerebral Arteries During Rest and the Performance of Cognitive Tasks. *Neuropsychologia*, 27(10), 1221-1230.
- Duchna, H. W., Guilleminault, C., Stoohs, R. A., Faul, J. L., Moreno, H., Hoffman, B. B., et al. (2000). Vascular Reactivity in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 161(1), 187-191.
- Duschek, S. & Schandry, R. (2003a). Functional Transcranial Doppler Sonography as a Tool in Psychophysiological Research. *Psychophysiology*, 40(3), 436-454.
- Edvinsson, L., MacKenzie, E. T. & McCulloch, J. (1993). General and Comparative Anatomy of the Cerebral Circulation. In L. Edvinsson, E. T. MacKenzie & J. McCulloch (Eds.), *Cerebral Blood Flow and Metabolism* (pp. 3-39). New York: Raven Press.
- Engleman, H. M., Kingshott, R. N., Martin, S. E. & Douglas, N. J. (2000). Cognitive Function in the Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome (Sahs). *Sleep*, 23 Suppl 4, S102-108.
- Evers, S., Dannert, J., Rodding, D., Rotter, G. & Ringelstein, E. B. (1999). The Cerebral Haemodynamics of Music Perception. A Transcranial Doppler Sonography Study. *Brain*, 122 ( Pt 1), 75-85.
- Ferini-Strambi, L., Baietto, C., Di Gioia, M. R., Castaldi, P., Castronovo, C., Zucconi, M., et al. (2003). Cognitive Dysfunction in Patients with Obstructive Sleep Apnea (Osa): Partial Reversibility after Continuous Positive Airway Pressure (Cpap). *Brain Res Bull*, 61(1), 87-92.
- Feuerstein, C., Naegele, B., Pepin, J. L. & Levy, P. (1997). Frontal Lobe-Related Cognitive Functions in Patients with Sleep Apnea Syndrome before and after Treatment. *Acta Neurol Belg*, 97(2), 96-107.
- Fillmore, M. & Vogel-Sprott, M. (1992). Expected Effect of Caffeine on Motor Performance Predicts the Type of Response to Placebo. *Psychopharmacology (Berl)*, 106(2), 209-214.
- Fillmore, M. & Vogel-Sprott, M. (1994). Psychomotor Performance under Alcohol and Under Caffeine: Expectancy and Pharmacological Effects. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2, 319-327.
- Fillmore, M. & Vogel-Sprott, M. (1995). Behavioral Effects of Combining Alcohol and Caffeine: Contribution of Drug-Related Expectancies. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 3, 33-38.

- Findley, L. J., Barth, J. T., Powers, D. C., Wilhoit, S. C., Boyd, D. G. & Suratt, P. M. (1986). Cognitive Impairment in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Associated Hypoxemia. *Chest*, 90(5), 686-690.
- Findley, L. J., Weiss, J. W. & Jabour, E. R. (1991). Drivers with Untreated Sleep Apnea. A Cause of Death and Serious Injury. *Arch Intern Med*, 151(7), 1451-1452.
- Floel, A., Knecht, S., Lohmann, H., Deppe, M., Sommer, J., Drager, B., et al. (2001). Language and Spatial Attention Can Lateralize to the Same Hemisphere in Healthy Humans. *Neurology*, 57(6), 1018-1024.
- Foreman, N., Barraclough, S., Moore, C., Mehta, A. & Madon, M. (1989). High Doses of Caffeine Impair Performance of a Numerical Version of the Stroop Task in Men. *Pharmacol Biochem Behav*, 32(2), 399-403.
- 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(5), 737-741; discussion 741-732.
- Goldman-Rakic, P. S. (1996). Regional and Cellular Fractionation of Working Memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24), 13473-13480.
- Greenberg, G. D., Watson, R. K. & Deptula, D. (1987). Neuropsychological Dysfunction in Sleep Apnea. *Sleep*, 10(3), 254-262.
- Gur, R. C., Ragland, J. D., Resnick, S. M., Skolnick, B. E., Jaggi, J., Muenz, L., et al. (1994). Lateralized Increases in Cerebral Blood Flow During Performance of Verbal and Spatial Tasks: Relationship with Performance Level. *Brain Cogn*, 24(2), 244-258.
- Haase, C. G., Becka, M., Kuhlmann, J. & Wensing, G. (2005). Influences of Caffeine, Acetazolamide and Cognitive Stimulation on Cerebral Blood Flow Velocities. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29(4), 549-556.
- Habib, R., Nyberg, L. & Tulving, E. (2003). Hemispheric Asymmetries of Memory: The Hera Model Revisited. *Trends Cogn Sci*, 7(6), 241-245.
- Hamann, G. F. & del Zoppo, G. J. (1994). Leukocyte Involvement in Vasomotor Reactivity of the Cerebral Vasculature. *Stroke*, 25(11), 2117-2119.
- Harders, A. (1989). Atraumatic Estimation of Blood Flow Arrest in the Diagnosis of Cerebral Death with the Transcranial Doppler Investigation Technique. *Neurosurg Rev*, 12 Suppl 1, 298-301.
- Hartje, W. & Ast, H. (2000). *Getau. Geteilte Aufmerksamkeit*. Version 1.0. Spenge: AS-REHA Software.

- Hartje, W., Ringelstein, E. B., Kistingner, B., Fabianek, D. & Willmes, K. (1994). Transcranial Doppler Ultrasonic Assessment of Middle Cerebral Artery Blood Flow Velocity Changes During Verbal and Visuospatial Cognitive Tasks. *Neuropsychologia*, 32(12), 1443-1452.
- Hayashi, M., Masuda, A. & Hori, T. (2003). The Alerting Effects of Caffeine, Bright Light and Face Washing after a Short Daytime Nap. *Clin Neurophysiol*, 114(12), 2268-2278.
- Hicks, R. A., Hicks, G. J., Reyes, J. R. & Cheers, Y. (1983). Daily Caffeine Use and the Sleep of College Students. *Bulletin of the Psychonomic Society*. 21, 24-25.
- Hogervorst, E., Riedel, W. J., Schmitt, J. A. J. & Jolles, J. (1998). Caffeine Improves Memory Performance During Distraction in Middle-aged, but Not in Young or Old Subjects. *Human Psychopharmacology Clin Exp*, 13, 277-284.
- Horne, J. A. & Reyner, L. A. (1996). Counteracting Driver Sleepiness: Effects of Napping, Caffeine, and Placebo. *Psychophysiology*, 33(3), 306-309.
- Huber, P. & Handa, J. (1967). Effect of Contrast Material, Hypercapnia, Hyperventilation, Hypertonic Glucose and Papaverine on the Diameter of the Cerebral Arteries. Angiographic Determination in Man. *Invest Radiol*, 2(1), 17-32.
- Jacobson, B. H. & Thurman-Lacey, S. R. (1992). Effect of Caffeine on Motor Performance by Caffeine-Naive and -Familiar Subjects. *Percept Mot Skills*, 74(1), 151-157.
- James, J. E. (1991). *Caffeine and Health*. London: Academic Press.
- James, J. E. (1998). Acute and Chronic Effects of Caffeine on Performance, Mood, Headache, and Sleep. *Neuropsychobiology*, 38(1), 32-41.
- Janke, W. & Debus, G. (1977). *Die Eigenschaftswörterliste (Ewl-K). Ein Verfahren Zur Erfassung Der Befindlichkeit*. Göttingen: Hogrefe.
- Jarvis, M. J. (1993). Does Caffeine Intake Enhance Absolute Levels of Cognitive Performance? *Psychopharmacology (Berl)*, 110(1-2), 45-52.
- Johns, M. W. (1991). A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 14(6), 540-545.
- Johns, M. W. (1992). Reliability and Factor Analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 15(4), 376-381.
- Johns, M. W. (1994). Sleepiness in Different Situations Measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 17(8), 703-710.

- Johnson-Kozlow, M., Kritz-Silverstein, D., Barrett-Connor, E. & Morton, D. (2002). Coffee Consumption and Cognitive Function among Older Adults. *Am J Epidemiol*, 156(9), 842-850.
- Johnsrude, I. S., Owen, A. M., Crane, J., Milner, B. & Evans, A. C. (1999). A Cognitive Activation Study of Memory for Spatial Relationships. *Neuropsychologia*, 37(7), 829-841.
- Jokinen, T., Salmi, T., Ylikoski, A. & Partinen, M. (1995). Use of Computerized Visual Performance Test in Assessing Day-Time Vigilance in Patients with Sleep Apneas and Restless Sleep. *Int J Clin Monit Comput*, 12(4), 225-230.
- Jonides, J., Smith, E. E., Koeppel, R. A., Awh, E., Minoshima, S. & Mintun, M. A. (1993). Spatial Working Memory in Humans as Revealed by PET. *Nature*, 363(6430), 623-625.
- Juliano, L. M. & Griffiths, R. R. (2004). A Critical Review of Caffeine Withdrawal: Empirical Validation of Symptoms and Signs, Incidence, Severity, and Associated Features. *Psychopharmacology (Berl)*, 176(1), 1-29.
- Julien, R. M. (2004). *A Primer of Drug Action: A Comprehensive Guide to the Actions, Uses, and Side Effects of Psychoactive Drugs*. New York: Freeman and Company.
- Kaplan, G. B., Greenblatt, D. J., Ehrenberg, B. L., Goddard, J. E., Cotreau, M. M., Harmatz, J. S., et al. (1997). Dose-Dependent Pharmacokinetics and Psychomotor Effects of Caffeine in Humans. *J Clin Pharmacol*, 37(8), 693-703.
- Karrer, W. & Reimers, M. (2003). Vom Schnarchen Zum Obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom. *Schweiz Med Forum*, 8(Praxis), 176-182.
- Kelley, R. E., Chang, J. Y., Suzuki, S., Levin, B. E. & Reyes-Iglesias, Y. (1993). Selective Increase in the Right Hemisphere Transcranial Doppler Velocity During a Spatial Task. *Cortex*, 29(1), 45-52.
- Kischka, U., Wallesch, C.-W. & Wolf, G. (1997). *Methoden Der Hirnforschung: Eine Einführung*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Klingelhöfer, J., Matzander, G., Sander, D., Schwarze, J., Boecker, H. & Bischoff, C. (1997). Assessment of Functional Hemispheric Asymmetry by Bilateral Simultaneous Cerebral Blood Flow Velocity Monitoring. *J Cereb Blood Flow Metab*, 17(5), 577-585.
- Knecht, S., Deppe, M., Backer, M., Ringelstein, E. B. & Henningsen, H. (1997). Regional Cerebral Blood Flow Increases During Preparation for and Processing of Sensory Stimuli. *Exp Brain Res*, 116(2), 309-314.

- Knecht, S., Deppe, M., Ebner, A., Henningsen, H., Huber, T., Jokeit, H., et al. (1998a). Noninvasive Determination of Language Lateralization by Functional Transcranial Doppler Sonography: A Comparison with the Wada Test. *Stroke*, 29(1), 82-86.
- Knecht, S., Deppe, M., Ringelstein, E. B., Wirtz, M., Lohmann, H., Drager, B., et al. (1998b). Reproducibility of Functional Transcranial Doppler Sonography in Determining Hemispheric Language Lateralization. *Stroke*, 29(6), 1155-1159.
- Knecht, S., Henningsen, H., Deppe, M., Huber, T., Ebner, A. & Ringelstein, E. B. (1996). Successive Activation of Both Cerebral Hemispheres During Cued Word Generation. *Neuroreport*, 7(3), 820-824.
- Kontos, H. A. (1989). Validity of Cerebral Arterial Blood Flow Calculations from Velocity Measurements. *Stroke*, 20, 1-3.
- Kotterba, S., Rasche, K., Widdig, W., Blombach, S., Duchna, K., Duchna, H.-W., et al. (1998). Vigilance and Neuropsychological Capacity in Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Somnologie*, 2, 117-122.
- Kotterba, S., Rasche, K., Widdig, W., Duscha, C., Blombach, S., Schultze-Werninghaus, G., et al. (1998). Neuropsychological Investigations and Event-Related Potentials in Obstructive Sleep Apnea Syndrome before and During Cpap-Therapy. *J Neurol Sci*, 159(1), 45-50.
- Krop, H. D., Block, A. J. & Cohen, E. (1973). Neuropsychologic Effects of Continuous Oxygen Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chest*, 64(3), 317-322.
- Kuschinsky, W. (1991). Coupling of Function, Metabolism, and Blood Flow in the Brain. *Neurosurg Rev*, 14(3), 163-168.
- La Berge, D. (1976). Perceptual Learning and Attention. In W. K. Estes (Ed.), *Handbook of Learning and Cognitive Process* (Vol. 4, pp. 237-273). New York: Wiley.
- Lassen, N. A., Ingvar, D. H. & Skinhoj, E. (1980). Hirnfunktion Und Hirndurchblutung. In *Gehirn Und Nervensystem*. Weinheim: Spektrum der Wissenschaft.
- Lee, M. M., Strauss, M. E., Adams, N. & Redline, S. (1999). Executive Functions in Persons with Sleep Apnea. *Sleep Breath*, 3(1), 13-16.
- Lezak, M. (1995). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- Lieberman, H. R., Tharion, W. J., Shukitt-Hale, B., Speckman, K. L. & Tulley, R. (2002). Effects of Caffeine, Sleep Loss, and Stress on Cognitive Performance and Mood During U.S. Navy Seal Training. *Sea-Air-Land. Psychopharmacology (Berl)*, 164(3), 250-261.

- Lieberman, H. R., Wurtman, R. J., Emde, G. G., Roberts, C. & Coviella, I. L. (1987). The Effects of Low Doses of Caffeine on Human Performance and Mood. *Psychopharmacology (Berl)*, 92(3), 308-312.
- Lindskog, M., Svenningsson, P., Pozzi, L., Kim, Y., Fienberg, A. A., Bibb, J. A., et al. (2002). Involvement of Darpp-32 Phosphorylation in the Stimulant Action of Caffeine. *418(6899)*, 774-778.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T. & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological Investigation of the Basis of the Fmri Signal. *Nature*, 412(6843), 150-157.
- Loke, W. H. (1988). Effects of Caffeine on Mood and Memory. *Physiol Behav*, 44(3), 367-372.
- Lou, H. C., Edvinsson, L. & MacKenzie, E. T. (1987). The Concept of Coupling Blood Flow to Brain Function: Revision Required? *Ann Neurol*, 22(3), 289-297.
- Lunt, M. J., Ragab, S., Birch, A. A., Schley, D. & Jenkinson, D. F. (2004). Comparison of Caffeine-Induced Changes in Cerebral Blood Flow and Middle Cerebral Artery Blood Velocity Shows That Caffeine Reduces Middle Cerebral Artery Diameter. *Physiol Meas*, 25(2), 467-474.
- Macek, C. (2002). *Arbeitsgedächtnis Und Aufmerksamkeitsteilung: Erste Psychometrische Analyse Neuer Tests*. Universität Bielefeld: Diplomarbeit.
- Maeda, H., Etani, H., Handa, N., Tagaya, M., Oku, N., Kim, B. H., et al. (1990). A Validation Study on the Reproducibility of Transcranial Doppler Velocimetry. *Ultrasound Med Biol*, 16(1), 9-14.
- Magill, R. A., Waters, W. F., Bray, G. A., Volaufova, J., Smith, S. R., Lieberman, H. R., et al. (2003). Effects of Tyrosine, Phentermine, Caffeine D-Amphetamine, and Placebo on Cognitive and Motor Performance Deficits During Sleep Deprivation. *Nutr Neurosci*, 6(4), 237-246.
- Markowitsch, H. J. (2003). Neuroanatomie Und Störungen Des Gedächtnisses. In H. O. Karnath & P. Thier (Eds.), *Neuropsychologie* (pp. 468-491). Heidelberg: Springer.
- Markus, H. S. & Boland, M. (1992). "Cognitive Activity" Monitored by Non-Invasive Measurement of Cerebral Blood Flow Velocity and Its Application to the Investigation of Cerebral Dominance. *Cortex*, 28(4), 575-581.
- Mathew, R. J. & Wilson, W. H. (1985b). Caffeine Induced Changes in Cerebral Circulation. *Stroke*, 16(5), 814-817.

- Meiser, T. (1997). *Arbeitsgedächtnis Und Changing-Ste-Hypozhese*. Heidelberg: Universität Heidelberg, Dissertation.
- Mesulam, M. M. (1985). Attention, Confusional States, and Neglect. In M. M. Mesulam (Ed.), *Principles of Behavioral Neurology* (pp. 125-168). Philadelphia: Davis.
- Miller, G. A. (1956). The Magic Number Seven Plus and Minus Two: Some Limits of Our Capacity of Processing Information. *Psychological Review*, 63, 81-97.
- Milner, B. (1971). Interhemispheric Differences and Psychological Processes. *British medical Bulletin*, 27, 272-277.
- Naegele, B., Pepin, J. L., Levy, P., Bonnet, C., Pellat, J. & Feuerstein, C. (1998). Cognitive Executive Dysfunction in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (Osas) after Cpap Treatment. *Sleep*, 21(4), 392-397.
- Naegele, B., Thouvard, V., Pepin, J. L., Levy, P., Bonnet, C., Perret, J. E., et al. (1995). Deficits of Cognitive Executive Functions in Patients with Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*, 18(1), 43-52.
- O'Dell, D. M., Roberts, A. E. & McKinney, W. M. (1992). Transcranial Doppler Monitoring of Middle Cerebral Artery Blood Flow Velocities During Three Memory Tasks. *Journal of Neuroimaging*, 2(4), 186-189.
- Orlandi, G. & Murri, L. (1996). Transcranial Doppler Assessment of Cerebral Flow Velocity at Rest and During Voluntary Movements in Young and Elderly Healthy Subjects. *Int J Neurosci*, 84(1-4), 45-53.
- Owen, A. M., Stern, C. E., Look, R. B., Tracey, I., Rosen, B. R. & Petrides, M. (1998). Functional Organization of Spatial and Nonspatial Working Memory Processing within the Human Lateral Frontal Cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(13), 7721-7726.
- Papadopoulos, S. (1993). *Nutrition & Food Sciences*, 1, 28-33.
- Paulesu, E., Frith, C. D. & Frackowiak, R. S. (1993). The Neural Correlates of the Verbal Component of Working Memory. *Nature*, 362(6418), 342-345.
- Perod, A. L., Roberts, A. E. & McKinney, W. M. (2000). Caffeine Can Affect Velocity in the Middle Cerebral Artery During Hyperventilation, Hypoventilation, and Thinking: A Transcranial Doppler Study. *J Neuroimaging*, 10(1), 33-38.
- Peterson, L. R. & Peterson, M. J. (1959). Short-Term Retention of Individual Verbal Items. *J Exp Psychol*, 58, 193-198.

- Petrides, M. (1996). Specialized Systems for the Processing of Mnemonic Information within the Primate Frontal Cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351(1346), 1455-1461; discussion 1461-1452.
- Placidi, F., Diomedi, M., Cupini, L. M., Bernardi, G. & Silvestrini, M. (1998). Impairment of Daytime Cerebrovascular Reactivity in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome. *J Sleep Res*, 7(4), 288-292.
- Poeck, K. & Hacke, W. (2001). Synkopale Anfälle Und Anfallsartige Störungen Des Schlafes. In K. Poeck & W. Hacke (Eds.), *Neurologie* (pp. 409-417). Berlin: Springer Verlag.
- Posner, M. I. (1975). The Psychology of Attention. In M. S. Gazzaniga & C. Blakemore (Eds.), *Handbook of Psychology*. New York: Academic.
- Posner, M. I. & Boies, S. W. (1971). Components of Attention. *Psychological Review*, 78, 391-408.
- Posner, M. I. & Petersen, S. E. (1990). The Attention System of the Human Brain. *Annu Rev Neurosci*, 13, 25-42.
- Posner, M. I. & Rafal, R. D. (1987). Cognitive Theories of Attention and the Rehabilitation of Attentional Deficits. In R. J. Meier, A. C. Benton & L. Diller (Eds.), *Neuropsychological Rehabilitation*. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Prigatano, G. P., Parsons, O., Wright, E., Levin, D. C. & Hawryluk, G. (1983). Neuropsychological Test Performance in Mildly Hypoxemic Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Consult Clin Psychol*, 51(1), 108-116.
- Pritzel, M., Brand, M. & Markowitsch, H. J. (2003). *Gehirn Und Verhalten. Ein Grundkurs Der Physiologischen Psychologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Quinlan, P., Lane, J. & Aspinall, L. (1997). Effects of Hot Tea, Coffee and Water Ingestion on Physiological Responses and Mood: The Role of Caffeine, Water and Beverage Type. *Psychopharmacology (Berl)*, 134(2), 164-173.
- Radu, E. W. & du Boulay, G. H. (1976). Paradoxical Dilation of the Large Cerebral Arteries in Hypocampnia in Man. *Stroke*, 7, 569-572.
- Reyner, L. A. & Horne, J. A. (1997). Suppression of Sleepiness in Drivers: Combination of Caffeine with a Short Nap. *Psychophysiology*, 34(6), 721-725.
- Riedel, W. J. & Jolles, J. (1996). Cognition and Enhancers in Age-Related Cognitive Decline. *Drugs Aging*, 8, 245-274.

- Rihs, F., Gutbrod, K., Gutbrod, B., Steiger, H. J., Sturzenegger, M. & Mattle, H. P. (1995). Determination of Cognitive Hemispheric Dominance by "Stereo" Transcranial Doppler Sonography. *Stroke*, 26(1), 70-73.
- Robelin, M. & Rogers, P. J. (1998). Mood and Psychomotor Performance Effects of the First, but Not of Subsequent, Cup-of-Coffee Equivalent Doses of Caffeine Consumed after Overnight Caffeine Abstinence. *Behav Pharmacol*, 9(7), 611-618.
- Roehrs, T., Merrion, M., Pedrosi, B., Stepanski, E., Zorick, F. & Roth, T. (1995). Neuropsychological Function in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (Osas) Compared to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Sleep*, 18(5), 382-388.
- Rogers, P. J. & DERNONCOURT, C. (1998). Regular Caffeine Consumption: A Balance of Adverse and Beneficial Effects for Mood and Psychomotor Performance. *Pharmacol Biochem Behav*, 59(4), 1039-1045.
- Rueckert, L. & Grafman, J. (1996). Sustained Attention Deficits in Patients with Right Frontal Lesions. *Neuropsychologia*, 34(10), 953-963.
- Rueckert, L. & Grafman, J. (1998). Sustained Attention Deficits in Patients with Lesions of Posterior Cortex. *Neuropsychologia*, 36(7), 653-660.
- Salorio, C. F., White, D. A., Piccirillo, J., Duntley, S. P. & Uhles, M. L. (2002). Learning, Memory, and Executive Control in Individuals with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol*, 24(1), 93-100.
- Schandry, R. (2003). Schlaf Und Traum. In *Biologische Psychologie*. Berlin: Beltz.
- Schellig, D. (1997). *Block-Tapping-Test*. Frankfurt: Swets und Zeitlinger.
- Schellig, D. & Hättig, H. (1993). Bestimmung Der Visuellen Merkspanne Mit Dem Block-Board. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 4, 104-112.
- Schmidbauer, W. & vom Scheidt, J. (1997). *Handbuch Der Rauschdrogen* (Vol. 8). München: Nymphenburger.
- 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(5), 939-945.
- Schnittger, C., Johannes, S. & Münte, T. F. (1996). Transcranial Doppler Assessment of Cerebral Blood Flow Velocity During Visual Spatial Selective Attention in Humans. *Neurosci Lett*, 214(1), 41-44.

- Scott, W. H., Jr., Coyne, K. M., Johnson, M. M., Lausted, C. G., Sahota, M. & Johnson, A. T. (2002). Effects of Caffeine on Performance of Low Intensity Tasks. *Percept Mot Skills*, 94(2), 521-532.
- Silvestrini, M., Cupini, L. M., Matteis, M., Troisi, E. & Caltagirone, C. (1994). Bilateral Simultaneous Assessment of Cerebral Flow Velocity During Mental Activity. *J Cereb Blood Flow Metab*, 14(4), 643-648.
- Sitzer, M., Diehl, R. R. & Hennerici, M. (1992). Visually Evoked Cerebral Blood Flow Responses. Normal and Pathological Conditions. *Journal of Neuroimaging*, 2, 65-70.
- Sjaastad, O. & Bakkeiteig, L. S. (2004). Caffeine-Withdrawal Headache. The Vaga Study of Headache Epidemiology. *Cephalalgia*, 24(4), 241-249.
- Smith, A. (2002). Effects of Caffeine on Human Behavior. *Food Chem Toxicol*, 40(9), 1243-1255.
- Smith, A. P. (1995). Caffeine, Caffeine Withdrawal and Psychomotor Performance: A Reply to James. *Neuropsychobiology*, 31(4), 200-201.
- Smith, E. E. & Jonides, J. (1997). Working Memory: A View from Neuroimaging. *Cognitive Psychology*, 33, 5-42.
- Snyder, S. H. & Sklar, P. (1984). Behavioral and Molecular Actions of Caffeine: Focus on Adenosine. *Journal of Psychiatric Research*, 18(2), 91-106.
- Springer, S. & Deutsch, G. (1995). *Linkes - Rechtes Gehirn*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Stoll, M., Hamann, G. F., Mangold, R., Huf, O. & Winterhoff-Spurk, P. (1999). Emotionally Evoked Changes in Cerebral Hemodynamics Measured by Transcranial Doppler Sonography. *J Neurol*, 246(2), 127-133.
- Stoohs, R. A., Bingham, L. A., Itoi, A., Guilleminault, C. & Dement, W. C. (1995). Sleep and Sleep-Disordered Breathing in Commercial Long-Haul Truck Drivers. *Chest*, 107(5), 1275-1282.
- Stoohs, R. A., Guilleminault, C. & Dement, W. C. (1993). Sleep Apnea and Hypertension in Commercial Truck Drivers. *Sleep*, 16(8 Suppl), S11-13; discussion 13-14.
- Stroobant, N. & Vingerhoets, G. (2000). Transcranial Doppler Ultrasonography Monitoring of Cerebral Hemodynamics During Performance of Cognitive Tasks: A Review. *Neuropsychol Rev*, 10(4), 213-231.
- Sturm, W. (2000). Aufmerksamkeitsstörungen. In W. Hartje & K. Poeck (Eds.), *Klinische Neuropsychologie* (pp. 372-392). Stuttgart: Thieme.

- Sturm, W., de Simone, A., Krause, B. J., Specht, K., Hesselmann, V., Radermacher, I., et al. (1999). Functional Anatomy of Intrinsic Alertness: Evidence for a Fronto-Parietal-Thalamic-Brainstem Network in the Right Hemisphere. *Neuropsychologia*, 37(7), 797-805.
- Sturm, W. & Zimmermann, P. (2000). Aufmerksamkeitsstörungen. In W. Sturm, M. Herrmann & C.-W. Wallesch (Eds.), *Lehrbuch Der Klinische Neuropsychologie* (pp. 345-365). Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Sturzenegger, M., Newell, D. W. & Aaslid, R. (1996). Visually Evoked Blood Flow Response Assessed by Simultaneous Two-Channel Transcranial Doppler Using Flow Velocity Averaging. *Stroke*, 27(12), 2256-2261.
- Stuss, D. T., Peterkin, I., Guzman, D. A., Guzman, C. & Troyer, A. K. (1997). Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effects of Hypoxia on Neurological and Neuropsychological Measures. *J Clin Exp Neuropsychol*, 19(4), 515-524.
- Talsma, D., Wijers, A. A., Klaver, P. & Mulder, G. (2001). Working Memory Processes Show Different Degrees of Lateralization: Evidence from Event-Related Potentials. *Psychophysiology*, 38, 425-439.
- Temple, J. G., Warm, J. S., Dember, W. N., Jones, K. S., LaGrange, C. M. & Matthews, G. (2000). The Effects of Signal Salience and Caffeine on Performance, Workload, and Stress in an Abbreviated Vigilance Task. *Hum Factors*, 42(2), 183-194.
- Thier, P. (2003). Die Funktionelle Architektur Des Präfrontalen Kortex. In H. O. Karnath & P. Thier (Eds.), *Neuropsychologie* (pp. 495-503). Heidelberg: Springer.
- Totaro, R., Marini, C., Cannarsa, C. & Prencipe, M. (1992). Reproducibility of Transcranial Dopplersonography: A Validation Study. *Ultrasound Med Biol*, 18(2), 173-177.
- Ullsperger, M. & von Cramon, D. Y. (2003). Funktionen Frontaler Strukturen. In H. O. Karnath & P. Thier (Eds.), *Neuropsychologie* (pp. 505-514). Heidelberg: Springer.
- Valencia-Flores, M., Bliwise, D. L., Guilleminault, C., Cilveti, R. & Clerk, A. (1996). Cognitive Function in Patients with Sleep Apnea after Acute Nocturnal Nasal Continuous Positive Airway Pressure (Cpap) Treatment: Sleepiness and Hypoxemia Effects. *J Clin Exp Neuropsychol*, 18(2), 197-210.
- van Boxtel, M. P., Schmitt, J. A., Bosma, H. & Jolles, J. (2003). The Effects of Habitual Caffeine Use on Cognitive Change: A Longitudinal Perspective. *Pharmacol Biochem Behav*, 75(4), 921-927.

- van Zomeren, A. H. & Brouwer, W. H. (1994). *Clinical Neuropsychology of Attention*. New York: Oxford University Press.
- Verstraeten, E., Cluydts, R., Pevernagie, D. & Hoffmann, G. (2004). Executive Function in Sleep Apnea: Controlling for Attentional Capacity in Assessing Executive Attention. *Sleep*, 27(4), 685-693.
- Verstraeten, E., Cluydts, R., Verbraecken, J. & De Roeck, J. (1996). Neuropsychological Functioning and Determinants of Morning Alertness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J Int Neuropsychol Soc*, 2(4), 306-314.
- Villringer, A. & Dirnagl, U. (1995). Coupling of Brain Activity and Cerebral Blood Flow: Basis of Functional Neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 7(3), 240-276.
- Vingerhoets, G. & Stroobant, N. (1999a). Lateralization of Cerebral Blood Flow Velocity Changes During Cognitive Tasks. A Simultaneous Bilateral Transcranial Doppler Study. *Stroke*, 30(10), 2152-2158.
- von Büdingen, H. J. & von Reutern, G.-M. (1993, 2000). *Ultraschalldiagnostik Der Hirnversorgenden Arterien. Dopplersonographie Der Extra- Und Intrakraniellen Arterien, Duplex-Sonographie (Vol. 2)*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Vriens, E. M., Kraaijer, V., Musbach, M., Wieneke, G. H. & van Huffelen, A. C. (1989). Transcranial Pulsed Doppler Measurements of Blood Velocity in the Middle Cerebral Artery: Reference Values at Rest and During Hyperventilation in Healthy Volunteers in Relation to Age and Sex. *Ultrasound Med Biol*, 15(1), 1-8.
- Wada, W. & Rasmussen, T. (1960). Intracarotid Injektion of Sodium Amytal for the Lateralization of Cerebral Speech Dominance. *Journal of Neurosurgery*, 17, 266-282.
- Wallat, M. (1992). *Explorative Studie Über Ein Computergestütztes Untersuchungsverfahren Zur Geteilten Aufmerksamkeit*. Trier: Universität Trier, Fachbereich Psychologie.
- Wallat, M., Hartje, W. & Wilmes, K. (1995). Erprobung Eines Computergestützten Verfahrens Zur Prüfung Der Geteilten Aufmerksamkeit. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 6(2), 128-136.
- Walter, K. D., Roberts, A. E. & Brownlow, S. (2000). Spatial Perception and Mental Rotation Produce Gender Differences in Cerebral Hemovelocity: A Tcd Study. *Journal of Psychophysiology*, 14(1), 37-45.

- Weess, H.-G., Sauter, C., Geisler, P., Bohning, W., Wilhelm, B., Rotte, M., et al. (2000).  
Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit  
Diagnostische Instrumentarien Zur Messung Müdigkeits- Und  
Schläfrigkeitsbezogener Prozesse Und Deren Gütekriterien. *Somnologie*, 4(1), 20-  
38.
- Yeomans, M. R., Ripley, T., Davies, L. H., Rusted, J. M. & Rogers, P. J. (2002). Effects of  
Caffeine on Performance and Mood Depend on the Level of Caffeine Abstinence.  
*Psychopharmacology (Berl)*, 164(3), 241-249.
- Zahn, T. P. & Rapoport, J. L. (1987). Autonomic Nervous System Effects of Acute Doses  
of Caffeine in Caffeine Users and Abstainers. *Int J Psychophysiol*, 5(1), 33-41.
- Zimmermann, P. & Fimm, B. (1994). *Testbatterie Zur Aufmerksamkeitsprüfung (Tap)*.  
Herzogenrath: Psytest.

**9 ANHANG**

A	Patienteninformation für die Schlafapnoe-Studie .....	148
B	Fragebogen zum Koffein-Experiment .....	149
C	Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit.....	150
D	Instruktionen.....	151
	Untertest Alertness der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).....	151
	Visuelle Single-Task: nur Bild der GETAU .....	151
	Auditive Single-Task: nur Töne der GETAU .....	151
	Geteilte Aufmerksamkeit (GETAU).....	151
	Block-Tapping-Test vorwärts .....	152
	Block-Tapping-Test rückwärts .....	152
	Räumlicher Suppressions-Arbeitsgedächtns-Test (RSAT).....	152
E	Protokollbögen für die Block-Tapping-Tests .....	153
	Corsi-Block-Tapping-Test vorwärts .....	153
	Corsi-Block-Tapping-Test rückwärts .....	154
	Räumlicher-Suppressions-Arbeitsgedächtnis-Test (RSAT) .....	154

## A PATIENTENINFORMATION FÜR DIE SCHLAFAPNOE-STUDIE



# Patienteninformation

Liebe Patientinnen, Liebe Patienten!

Vielleicht haben Sie sich auch schon einmal gefragt, ob sich die nächtliche Sauerstoff-Unterversorgung beim Schlafapnoe-Syndrom aufgrund nächtlicher Atemaussetzer (Apnoen) auf ihre Aufmerksamkeit und ihr Gedächtnis auswirkt. Genau zu dieser Frage wird von der Universität Bielefeld, in Zusammenarbeit mit dem Schlaflabor Klinik Halle, eine Untersuchung durchgeführt. Untersucht wird die Hirndurchblutung bei Patienten mit Schlafapnoe während der Bearbeitung von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisaufgaben. Für diese wissenschaftliche Untersuchung benötigen wir ihre Unterstützung. Wir suchen also Patienten mit einem Schlafapnoe-Syndrom, die vor der Behandlung und nach der Behandlung bei der Untersuchung mitmachen. Die Untersuchung findet im Rahmen Ihres Aufenthaltes im Schlaflabor der Klinik Halle statt.

Interessenten können sich melden bei:

Dipl.-Psych. Cornelia C. Macek

Telefon: 0521/ 106 – 4321

Sekretariat: 0521/ 106 - 4320

E-Mail: [cornelia.macek@uni-bielefeld.de](mailto:cornelia.macek@uni-bielefeld.de)

Sie können sich auch gerne mit Fragen an die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Schlaflabors wenden.

Für ihre Unterstützung bedanke ich mich schon jetzt!

*Cornelia Macek*



**B FRAGEBOGEN ZUM KOFFEIN-EXPERIMENT****"Kaffee-Experiment"**

Vp-Nr.: \_\_\_\_\_

Geschlecht:  weiblich  männlich

Alter: \_\_\_\_\_ Jahre

Körpergewicht: \_\_\_\_\_ kg

Händigkeit:  rechtshändig  linkshändig  beidhändig

1. Untersuchungs-Termin: \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_ Uhr

2. Untersuchungs-Termin: \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_ Uhr

Schön, dass du an diesem "Kaffee-Experiment" teilnehmen möchtest!

Die Untersuchung wird ca. eine Stunde dauern. Die Daten der folgenden Untersuchung werden selbstverständlich vertraulich und anonym behandelt. Zur wissenschaftlichen Kontrolle des im Körper vorliegenden Koffeingehaltes ist eine Urinuntersuchung notwendig. Das zuständige Labor wurde beauftragt, lediglich die Koffeinwerte zu bestimmen (und keine Drogentests oder Schwangerschaftstests durchzuführen).

**Welche Medikamente** hast du in den letzten 24 Stunden eingenommen (z. B. Aspirin, Paracetamol...)? \_\_\_\_\_

**Wieviel Stunden** vor dieser Untersuchung hast du keinen Kaffee, Tee, koffeinhaltige Schokolade, Red Bull o.ä. zu dir genommen? \_\_\_\_\_

**Wie oft** trinkst du koffeinhaltige Getränke in der Woche? \_\_\_\_\_

**Welch Menge** koffeinhaltige Getränke trinkst du normalerweise am Tag? \_\_\_\_\_

**Wie regelmäßig** trinkst du koffeinhaltige Getränke? \_\_\_\_\_

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit meiner Angaben und erkläre mich mit den Versuchsbedingungen einverstanden.

Bielefeld, den \_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift

## C FRAGEBOGEN ZUR TAGESSCHLÄFRIGKEIT

### Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit

(Epworth Sleepiness Scale – ESS)

Name: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

**Für wie wahrscheinlich halten Sie es, dass Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, – sich also nicht nur müde fühlen?**

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde *niemals* einnicken
- 1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③ ④
Beim Fernsehen	① ② ③ ④
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z. B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③ ④
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③ ④
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③ ④
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③ ④
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③ ④
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③ ④
<i>Bitte nicht ausfüllen</i>	
Summe	

## **D INSTRUKTIONEN**

### **UNTERTEST ALERTNESS DER TESTBATTERIE ZUR AUFMERKSAMKEITSPRÜFUNG (TAP)**

„Bei dem folgenden Versuch wird die Reaktionszeit bestimmt: Ihre Aufgabe ist es, so schnell wie möglich auf die Taste zu drücken, wenn ein Kreuz auf der Bildschirmmitte erscheint!

**X**

Sobald dieses Kreuz erscheint, drücken sie bitte so schnell wie möglich die Reaktionstaste.“

### **VISUELLE SINGLE-TASK: NUR BILD DER GETAU**

„Nun kommt eine Aufgabe bei der sie ausschließlich den Bildschirm beobachten sollen. Sie sehen hier eine senkrechte Testsäule, die sich in kleinen Schritten nach oben oder nach unten bewegen kann.“ Dabei zeigt der Versuchsleiter die Demonstrationsversion der GETAU-Aufgabe „nur Bild“ und weist entsprechend auf die sich bewegende Säule. „Jedes Mal, wenn die Säule über die obere Begrenzungslinie oder über die untere Begrenzungslinie über tritt, sollen sie so schnell wie möglich auf die Taste ‚B‘ der Schreibtastatur drücken.“ Hierzu deutet der Versuchsleiter auf die Taste ‚B‘ der Schreibtastatur. „Gibt es dazu noch Fragen?“

### **AUDITIVE SINGLE-TASK: NUR TÖNE DER GETAU**

„Nun werden ihnen nacheinander insgesamt sieben mögliche verschiedene Töne dargeboten. Wenn direkt hintereinander zweimal der gleiche Ton ertönt, sollen sie so schnell wie möglich die Taste ‚N‘ auf der Schreibtastatur drücken.“ Es folgt eine kurze Instruktionpause, um anhand der Demonstrationsversion der GETAU-Aufgabe „nur Ton“ die Tönen anzuhören und mit dem Finger anzudeuten, wann die Reaktionstaste zu drücken wäre. „Ich starte nun einen kurzen Übungsdurchgang“. Dabei achtet der Versuchsleiter, wie weit die Aufgabe richtig bearbeitet wird.

### **GETEILTE AUFMERKSAMKEIT (GETAU)**

„Das nun folgende Verfahren dient der Erfassung der Leistung der geteilten Aufmerksamkeit. Die Aufgabe besteht darin, sich auf zwei Dinge, eine visuelle Aufgabe und eine auditive Aufgabe, gleichzeitig zu konzentrieren. Sie sehen hier diese senkrechte Testsäule, die sich in kleinen Schritten nach oben oder nach unten bewegen kann.“ Dabei zeigt der Versuchsleiter die Demonstrationsversion des GETAU-Testes und weist entsprechend auf die sich bewegende Säule. „Jedes Mal wenn die Säule über die obere Begrenzungslinie oder über die untere Begrenzungslinie tritt, sollen sie so schnell wie möglich auf die Taste ‚B‘ der Schreibtastatur drücken.“ Hierzu deutet der Versuchsleiter auf die Taste ‚B‘ der Schreibtastatur. „Nun hören sie auch die verschiedenen Töne.“ Es folgt eine kurze Sprechpause. „Wenn direkt hintereinander zweimal der gleiche Ton kommt, sollen sie ebenfalls so schnell wie möglich die Taste ‚N‘ auf der Schreibtastatur drücken.“ Auch dies wird durch Zeigen angedeutet. „Gibt es dazu noch Fragen?“ Wenn alle Fragen beantwortet sind, wird ein Vorversuch mit der Taktfolge 10 (1000 ms pro Itemdarbietung) und der

Testlänge von 30 Items durchgeführt. „Ich werde nun zunächst auch zu dieser Aufgabe einen Vorversuch starten. Dieser Durchlauf wird noch nicht gewertet.“

Die GETAU Taktfolge 8 (800 ms pro Itemdarbietung): „Gut, jetzt erfolgt der gleiche Versuch, nur in einer etwas schnelleren Taktfolge. Die Aufgabenstellung bleibt die gleiche.“ Nach einem kurzen Übungsdurchgang erfolgt der Hauptdurchgang mit ebenfalls einer Testlänge von 180 Items.

### **BLOCK-TAPPING-TEST VORWÄRTS**

„Sie sehen hier ein Brett mit neun unregelmäßig angeordneten Blöcken. In den Blöcken befinden sich diese roten Tasten, die jetzt gleich nacheinander in einer bestimmten Abfolge aufleuchten werden. Sie sollen sich die Reihenfolge der aufleuchtenden Blöcke merken und dann in der gleichen Reihenfolge nachtippen. Jede Darbietungsserie wird mit einem kurzen hohen Ton eingeleitet, der ihnen signalisieren soll ‚Achtung, es geht los!‘, und endet mit dem Ertönen eines kurzen tiefen Tons, der signalisieren soll ‚Die Reizdarbietung ist beendet, nun können sie mit der Reproduktion der Blockabfolge beginnen‘. Ich starte jetzt zunächst einen Probedurchlauf, um es ihnen zu demonstrieren und ihnen die Möglichkeit zu geben, die Drucktasten einmal auszuprobieren.“ Der Versuchsleiter achtet darauf, dass die Versuchsperson gerade vor dem Brett sitzt, die Lichtverhältnisse ein gutes Erkennen der aufleuchtenden Tasten ermöglicht, die Drucktasten richtig betätigt werden und die Instruktion richtig befolgt wird.

### **BLOCK-TAPPING-TEST RÜCKWÄRTS**

„Bei dem nun folgenden Test erfolgt die Reizdarbietung auf die gleiche Weise, nur dass ihre Aufgabe jetzt darin besteht, diese in der genau umgekehrten Reihenfolge, also von hinten nach vorne nachzutippen.“

### **RÄUMLICHER SUPPRESSIONS-ARBEITSGEDÄCHTNS-TEST (RSAT)**

„Bei der nun folgenden Leuchtabfolge besteht ihre Aufgabe darin, nur auf jedes zweite Aufleuchten der Blöcke zu achten, sich diese Blöcke zu merken und diese anschließend in der richtigen Reihenfolge zu berühren. Bei 5 aufleuchtenden Blöcken sind dies der erste, dritte und fünfte Block. Ich starte zunächst einen Probedurchgang. Sobald nach der Vorgabe der Piepton ertönt ist, können sie mit der Wiederholung beginnen.“

## E PROTOKOLLBÖGEN FÜR DIE BLOCK-TAPPING-TESTS

### CORSI-BLOCK-TAPPING-TEST VORWÄRTS

Übung zum Blocknachtippen vorwärts

Blockzahl	Trial	Blockvorgabe	Richtig! oder Korrekturaufforderung
2	1	3-8	Ja, das war richtig!/ Dieser Block ist falsch, bitte korrigieren sie!
3	1	6-8-2	Ja, das war richtig!/ Dieser Block ist falsch, bitte korrigieren sie!

Hauptdurchgang zum Blocknachtippen vorwärts Parallelform A

Blockzahl	Trial	Blockvorgabe	Antwort
3	1	2-7-5	
3	2	8-1-6	
4	1	3-2-8-4	
4	2	2-6-1-5	
5	1	5-3-4-6-1	
5	2	3-5-1-7-2	
6	1	1-7-2-8-5-4	
6	2	7-3-6-1-4-8	
7	1	8-2-5-3-4-1-6	
7	2	4-2-6-8-3-7-5	
8	1	7-5-6-3-8-7-4-2	
8	2	1-6-7-4-2-8-5-3	
9	1	2-7-5-8-6-2-5-8-4	
9	2	7-1-3-9-4-2-5-6-8	

**CORSI-BLOCK-TAPPING-TEST RÜCKWÄRTS**

Übung zum Blocknachtippen rückwärts

Blockzahl	Trial	Blockvorgabe	Richtig! oder Korrekturaufforderung
2	1	3 – 6	Ja, das war richtig!/ Dieser Block ist falsch, bitte korrigieren sie!
3	1	7 – 4	Ja, das war richtig!/ Dieser Block ist falsch, bitte korrigieren sie!

Hauptdurchgang zum Blocknachtippen rückwärts Parallelfarm A

Blockzahl	Trial	Blockvorgabe	Antwort
3	1	6 – 8 – 5	
3	2	3 – 1 – 8	
4	1	8 – 4 – 1 – 6	
4	2	5 – 2 – 4 – 1	
5	1	4 – 6 – 8 – 5 – 2	
5	2	8 – 1 – 6 – 3 – 7	
6	1	7 – 1 – 8 – 3 – 6 – 2	
6	2	3 – 8 – 1 – 7 – 5 – 4	
7	1	1 – 5 – 2 – 7 – 4 – 3 – 8	
7	2	6 – 7 – 4 – 3 – 1 – 5 – 2	
8	1	9 – 4 – 3 – 7 – 6 – 2 – 5 – 8	
8	2	7 – 2 – 8 – 1 – 9 – 6 – 5 – 3	

**RÄUMLICHER-SUPPRESSIONS-ARBEITSGEDÄCHTNIS-TEST (RSAT)**

Übung zum Räumlichen-Suppressions-Arbeitsgedächtnis-Test

Bockzahl	Trial		Blockvorgabe (Blockreproduktion)	Richtig! oder Korrekturaufforderung
3	1	Blockvorgabe Richtige Lösung	9-1-3 (9, 3)	Ja, das war richtig!/ Dieser Block ist falsch, bitte korrigieren sie!
4	2	Blockvorgabe Richtige Lösung	2-9-6-1 (2, 6)	Ja, das war richtig!/ Dieser Block ist falsch, bitte korrigieren sie!

Hauptdurchgang zum Räumlichen-Suppressions-Arbeitsgedächtnis-Test (RSAT) am elektronischen Block-Tapping-Board; Parallellform A

Blockzahl	Trial	Blockvorgabe (Blockreproduktion)	Antwort
3	1	1-6-9 (1, 9)	
3	2	4-2-5 (4, 5)	
4	1	3-4-8-7 (3, 8)	
4	2	5-3-2-6 (5, 2)	
5	1	1-6-5-9-2 (1, 5, 2)	
5	2	1-4-9-8-3 (1, 9, 3)	
6	1	5-6-8-2-3-6 (5, 8, 3)	
6	2	4-6-9-5-2-3 (4, 9, 2)	
7	1	4-8-9-5-6-1-2 (4, 9, 6, 2)	
7	2	1-7-5-4-8-6-3 (1, 5, 8, 3)	
8	1	8-9-1-4-7-5-2-4 (8, 1, 7, 2)	
8	2	2-4-3-9-1-8-6-7 (2, 3, 1, 6)	
9	1	9-3-1-5-6-9-7-2-4 (9, 1, 6, 7, 4)	
9	2	4-1-2-7-5-8-3-6-9 (4, 2, 5, 3, 9)	
10	1	3-2-4-7-9-5-6-3-1-4 (3, 4, 9, 6, 1)	
10	2	6-7-2-9-5-7-3-9-1-4 (6, 2, 5, 3, 1)	
11	1	7-1-9-8-4-7-2-1-3-5-6 (7, 9, 4, 2, 3, 6)	
11	2	9-8-3-2-7-6-1-5-4-8-2 (9, 3, 7, 1, 4, 2)	
12	1	4-9-1-6-5-4-8-7-4-5-1-3 (4, 1, 5, 8, 4, 1)	
12	2	2-7-5-1-4-2-9-6-7-8-1-2 (2, 5, 4, 9, 7, 1)	
13	1	6-3-5-2-7-4-8-9-6-5-3-1-4 (6, 5, 7, 8, 6, 3, 4)	
13	2	3-1-7-4-6-1-9-3-2-4-5-9-8 (3, 7, 6, 9, 2, 5, 8)	
14	1	8-6-3-9-1-5-2-8-4-6-7-1-5-9 (8, 3, 1, 2, 4, 7, 5)	
14	2	4-7-6-9-1-8-7-2-5-3-8-9-2-4 (4, 6, 1, 7, 5, 8, 2)	
15	1	2-4-7-5-9-6-1-3-5-4-3-7-9-8-5 (2, 7, 9, 1, 5, 3, 9, 5)	
15	2	6-5-3-8-1-7-9-2-4-6-5-3-9-7-3 (6, 3, 1, 9, 4, 5, 9, 3)	
16	1	3-5-6-8-1-4-7-2-5-9-6-4-1-3-4-8 (3, 6, 1, 7, 5, 6, 1, 4)	
16	2	5-4-1-3-9-6-8-4-2-7-6-8-3-5-1-9 (5, 1, 9, 8, 2, 6, 3, 1)	

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „*Untersuchung der Reagibilität der Hirndurchblutung bei Schlafapnoe-Behandlung und unter Koffein-Einwirkung mit funktioneller transkranieller Dopplersonographie (fTCD)*“, selbständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie Zitate kenntlich gemacht habe.

Bielefeld, 14. September 2005

---

Unterschrift