
Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. C. Vogelmeier

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Zusammenhang zwischen schlafbezogenen
Atmungsstörungen (OSA) und nächtlichen myokardialen
Ischämien bei Patienten mit KHK

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

Dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Frank Gerhard Dette

aus Marburg

Marburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am 03.07.2008

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. U. Köhler

Koreferent: PD Dr. med. P. Alter

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	- 4 -
1 Einleitung	- 6 -
1.1 Physiologie der Regulation von Atmung und Kreislauf	- 6 -
1.2 Autonome (Ar)rhythmogenese und Herzfrequenzvariabilität	- 9 -
1.3 Koronare Herzkrankheit (KHK)	- 10 -
1.4 Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit (KHK)	- 13 -
1.4.1 Das Elektrokardiogramm (EKG)	- 14 -
1.4.2 Biochemische Marker	- 16 -
1.4.3 Die Herzkatheteruntersuchung (PCI)	- 17 -
1.5 Der normale Schlaf	- 18 -
1.6 Schlafstadien	- 19 -
1.7 Der Nachtschlaf	- 20 -
1.8 Störungen des Schlafs (Dyssomnie)	- 21 -
1.9 Die Schlafapnoe	- 24 -
1.10 Hämodynamik bei Schlafapnoe	- 27 -
1.11 Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen	- 31 -
2 Fragestellung	- 33 -
3 Methodik	- 34 -
3.1 Kriterien	- 34 -
3.1.1 Einschlusskriterien	- 34 -
3.1.2 Ausschlusskriterien	- 34 -
3.1.3 Abbruchkriterien	- 34 -
3.2 Patienteneinschleusung und Kollektivbeschreibung	- 34 -
3.3 Untersuchungsphase	- 40 -
3.3.1 Das 12-Kanal-Langzeit-EKG	- 40 -
3.3.2 Das SOMNOcheck-Gerät	- 40 -
3.4 Die Auswertung	- 41 -
3.4.1 Die Auswertung der EKG-Aufzeichnungen	- 41 -
3.4.2 Die Auswertung der SOMNOcheck-Aufzeichnungen	- 41 -

3.4.3	Statistische Auswertung	- 41 -
4	Ergebnisse	- 42 -
4.1	Ergebnisse der 12-Kanal-Langzeit-EKG-Auswertung	- 42 -
4.2	Ergebnisse der SOMNOcheck-Auswertung	- 42 -
4.3	Entsättigungen bei Patienten mit/ohne Myokardischämien	- 46 -
4.4	Ergebnisse von EKG und SOMNOcheck im zeitlichen Vergleich	- 46 -
5	Diskussion	- 48 -
6	Zusammenfassung	- 51 -
7	Literatur- und Quellenangaben	- 53 -
8	Bilder und Tabellen	- 60 -
9	Abkürzungsverzeichnis	- 62 -
10	Akademische Lehrer	- 64 -
11	Danksagung	- 65 -

1 Einleitung

1.1 Physiologie der Regulation von Atmung und Kreislauf

Die ursprüngliche Annahme, dass das in der Leber gebildete Blut im Gewebe versickere und dort verbraucht werde, wurde im Jahr 1628 widerlegt, als der englische Arzt und Anatom William Harvey (1578-1657) seine Schrift „Ercercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus“ veröffentlichte. Harvey wurde 1578 in England geboren, studierte in Cambridge und Padua und wurde im Jahr 1618 als Hofarzt bestellt. Harvey untermauerte nach dem Vorbild Aristoteles (384-322 v. Chr.) seine Theorien mit Sektionen von Vögeln und Säugetieren. In seiner oben genannten Schrift erkennt William Harvey die Bewegung des Herzens und dessen Funktion als Blutpumpe. Weiter beschreibt er das Gefäßsystem, ohne dabei eine Unterscheidung zwischen Arterien und Venen zu treffen, als geschlossene Bahn durch den Körper und nennt es Kreislauf. Bereits im 13. Jahrhundert wurde der „kleine“ oder Lungenkreislauf durch Ibn an-Nafis (1200-1288) beschrieben, der erkannt hatte, dass keine direkte Verbindung zwischen linker und rechter Herzkammer besteht und daran die Theorie ableitete, dass das Blut von einer Herzkammer zur anderen durch die Lunge fließen müsse [34].

Der Blutkreislauf hat unter anderem die Funktion eines fein regulierten Transportsystems, das durch die Beförderung der Atemgase O_2 und CO_2 , von Nährstoffen und von Metaboliten die Versorgung und damit das Überleben der Zellen in den unterschiedlichsten Organen und Organsystemen auch unter wechselnden Anforderungen wie Ruhe, körperlicher oder thermischer Belastung sicherstellt. Voraussetzung dafür ist die Aufrechterhaltung eines dem jeweiligen Organ oder Organsystem angepassten Perfusionsdrucks. Über ein weites Netz an Steuerungsmechanismen kann eine situations- und organgemäße Verteilung des vorhandenen Blutvolumens gewährleistet und das Herzzeitvolumen dementsprechend angepasst werden. Dabei fließen in Ruhe 5 % des Bluts durch die Koronararterien, 15 % durch das Gehirn, 20 % durch die Skelettmuskulatur, 7 % durch die Leber, 23 % durch Mesenterialgefäße,

20 % durch die Nieren und 10 % durch Haut und Skelett [62]. Bei Volumenmangel kann es dabei im Sinne einer Zentralisation zu deutlichen Verschiebungen kommen. Die Steuerung dieser Vorgänge erfolgt nach dem Prinzip der negativen Rückkoppelung. Dabei arbeiten lokale und systemische Regulationsmechanismen unter der Kontrolle kreislaufsteuernder Neuronen in der Medulla oblongata und übergeordneter neuronaler Strukturen in Hypothalamus, Kleinhirn und Hirnrinde als funktionelle Einheit nach dem Prinzip der negativen Rückkopplung zusammen. Bei der kurzfristigen Blutdruckregulation spielen Barorezeptoren (Pressorezeptoren) in Carotissinus und Aortenbogen eine wichtige Rolle. Über den N. glossopharyngeus und N. vagus werden die von den Rezeptoren ausgehenden Impulse zur Medulla oblongata geleitet, was nach polysynaptischer Umschaltung eine Hemmung des Sympathikus und Stimulation des Parasympathikus via N. vagus mit konsekutiver Senkung des peripheren Widerstandes und einer Reduktion des Herzzeitvolumens zur Folge hat. Daneben spielen hormonale Einflüsse eine wichtige Rolle, an denen Adrenalin, Noradrenalin, das verzögert wirkende Adiuretin (ADH) und Angiotensin II beteiligt sind.

Die langfristige Regulation des arteriellen Blutdrucks erfolgt in erster Linie durch eine Anpassung des Blutvolumens, vor allem durch vasomotorische Reaktionen und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Pressorezeptoren (Typ A und B) im Bereich beider Herzvorhöfe führen nach passiver Dehnung zu einer Hemmung der Sympathikusaktivität im Bereich der Nierengefäße und somit unter anderem durch Abnahme der Reninfreisetzung und Hemmung der ADH-Sekretion zu einer Regulation des zirkulierenden Blutvolumens.

Auf lokaler Ebene werden die im Blut zirkulierenden Konzentrationen vasoaktiver Substanzen wie Adrenalin, Noradrenalin oder Serotonin durch das Endothel moduliert. Vasoaktive Effekte werden durch das Endothel - insbesondere durch die Freisetzung von NO - reguliert, das neben einer vasodilatativen Wirkung hemmenden Einfluss auf die Freisetzung von Noradrenalin an den sympathischen Varikositäten hat.

Weiterhin wird die Regulation durch Reflexe aus peripheren Messfühlern, kortikalen Einflüssen oder aus dem Atem- und Kreislaufzentrum beeinflusst.

Die Blutdruckregulation wird also im Sinne eines homöostatischen Selbststeuerungsmechanismus im Sinne eines geschlossenen Regelkreises realisiert. Der arterielle Blutdruck stellt dabei die Regelgröße dar. Herz, Gefäßmuskulatur und neuronale Strukturen im Gehirn fungieren als Stellglieder. Als Störgröße im Sinne der Regelkreistheorie sind verschiedene Faktoren wie Blut- oder Flüssigkeitsverlust oder Stress durch psychische, thermische oder körperliche Belastungen zu sehen.

Der zentral ausgelöste Grundrhythmus der Atmung läuft autonom ab und gliedert sich in die folgenden drei Phasen: Inspiration, Postinspiration und Expiration. Der Atemrhythmus steht unter chemischer Kontrolle und ist eng mit dem kardiovaskulären System vernetzt. Über den Kortex cerebri und das respiratorische Netzwerk kann willkürlich auf die Atmung Einfluss genommen werden. Dabei können Atemminutenvolumina von bis zu 130 l/min, bei psychopathologischer Hyperventilation bis zu 160 l/min erreicht werden. An der autonomen Rhythmogenese der Atmung sind inhibitorische und exzitatorische synaptische Interaktionen zwischen verschiedenen Neuronenklassen der ventralen respiratorischen Gruppe in der Medulla oblongata beteiligt. Führende Regelgröße der chemischen Atemkontrolle beim Lungengesunden ist dabei der arterielle pO_2 . Im Bereich des Glomus caroticum und der Glomera aortica lokalisierte Chemorezeptoren überwachen die arteriellen Partialdrücke von O_2 , CO_2 und die Konzentration der H^+ -Ionen. Ein erniedrigter pO_2 , sowie erhöhte Werte von CO_2 und H^+ führen zu einer Mehrventilation, soweit die neuronalen Strukturen der Atempumpe intakt sind. Neben den genannten Chemorezeptoren nehmen auch andere Rezeptoren wie Barorezeptoren, die wie oben beschrieben in erster Linie an der Regulation des Kreislaufs beteiligt sind und Dehnungsrezeptoren im Bereich der Bronchien (Hering-Breuer-Reflex) Einfluss auf die Ventilation. Wie schon erwähnt, sind Atmung und Kreislauf eng miteinander vernetzt, man spricht von einer gemeinsamen Regulation der kardiorespiratorischen Funktionen. So führt Hypovolämie zu Hyperventilation, ein Blutdruckanstieg kann zu Atemdepression führen. Nach dem juxtakapillären Reflex (J-Reflex) führt eine Zunahme des pulmonalen extrazellulären Volumens zu einer Hemmung der Inspiration und Aktivierung kardialer Vagusreize mit konsekutiver Bradykardie [42; 62].

1.2 Autonome (Ar)rhythmogenese und Herzfrequenzvariabilität

Im Gewebe des Herzens können zwei verschiedene Formen von Herzmuskelfasern unterschieden werden; die Fasern des Arbeitsmyokards in den Vorhöfen und Kammern und die Fasern des herzspezifischen Erregungsbildungs- und Leitungssystems. Beide Arten von Fasern bilden im Sinne eines funktionellen Synzytiums ein verzweigtes Netzwerk, in dem sich Erregung ungehindert ausbreiten kann. Die autonome Erregungsbildung des Herzens findet unter normalen Bedingungen im Sinusknoten statt und wird anschließend nach kurzer Verzögerung im AV-Knoten über His-Bündel, Tawara-Schenkel und Purkinje-Fasern weitergeleitet und auf das zu erregende Arbeitsmyokard übertragen. Bei Ausfall eines übergeordneten Schrittmacherzentrums wie dem Sinusknoten kann die Erregungsbildung von untergeordneten Arealen im Sinne eines Ersatzrhythmus übernommen werden [62].

Neben der beschriebenen Autonomie der Erregungsbildung im Herzen stehen Herzfrequenz und Herzrhythmus unter starkem Einfluss des autonomen Nervensystems sowie unter dem Einfluss von Sympathikus und Parasympathikus. Der Parasympathikus wirkt aufgrund einer durch kardiale Äste des N. vagus vermittelten Ausschüttung von Acetylcholin und dessen Folgewirkung auf muskarinerge Rezeptoren dämpfend auf die Herzfrequenz ein. Der sympathische Anteil des autonomen Nervensystems führt über die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin und deren Wirkung an β -Rezeptoren zu einer Herzfrequenzsteigerung. Sympathikus und Parasympathikus stehen dabei in ständiger Interaktion zueinander. Der Parasympathikus kann über zwei Mechanismen den Einfluss des Sympathikus mindern. Zum einen wird durch Acetylcholin die Ausschüttung von Noradrenalin reduziert, zum anderen mindert Acetylcholin auch die Wirkung von Adrenalin. Unter Ruhebedingungen überwiegen die Einflüsse des Parasympathikus. Der Sinusknoten verfügt über reichlich Acetylcholinesterase, sodass Acetylcholin dort schnell hydrolysiert wird und eine zu starke Dämpfung der Herzfrequenz verhindert werden kann [46].

Wie unter 1.1 bereits beschrieben, spielen Barorezeptoren bei der Regulation der Herzfrequenz eine wichtige Rolle, insbesondere in Situationen myokardialer Ischämien. Dabei kommt die über Barorezeptoren vermittelte antifibrillatorische Wirkung durch den nachgeschalteten, parasymphatischen, hemmenden Einfluss auf die Noradrenalinfreisetzung zum Tragen. Dieser Effekt hält bei Ischämie die Herzfrequenz niedrig, schützt so das Myokard vor weiteren Schäden durch erhöhten Sauerstoffverbrauch und fördert die diastolische Perfussion der Koronararterien durch konsekutiv längere Füllungszeit. Zusätzlich führt eine erhöhte Barorezeptorsensitivität zu einem Absinken des Blutdrucks und damit zu einer reduzierten kardialen Nachlast [44 ;45; 69].

1.3 Koronare Herzkrankheit (KHK)

Kardiovaskuläre Erkrankungen nehmen in der Rangfolge der Todesursachen weltweit den ersten Platz ein und stellen den Hauptgrund für eingeschränkte Leistungsfähigkeit und Behinderung dar [3; 17]. Die koronare Herzkrankheit ist die Manifestation von Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen, eine multifaktorielle Erkrankung mit isoliertem oder diffusem Befall der Herzkranzarterien und unterschiedlich schneller Progredienz. In den westlichen Industrienationen werden kardiovaskuläre Erkrankungen in erheblichem Maß durch den Lebensstil begünstigt: wenig Bewegung, fettes Essen, Alkohol- und Nikotinabusus, Übergewicht, Diabetes und Bluthochdruck sind in über 80 Prozent der kardiovaskulären Ereignisse als kausale Erklärung zu nennen. Bis zu 50 Prozent der Herzinfarkte in der Bundesrepublik Deutschland lassen sich auf die drei Risikofaktoren Rauchen, Hypercholesterinämie und arterielle Hypertonie zurückführen [27]. Die WHO gibt als Grenzwert für den arteriellen Blutdruck 140/90 mmHg an. In der Framingham-Studie konnte jedoch auch eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Höhe des Blutdrucks und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines kardiovaskulären Ereignisses bei Blutdrücken unterhalb dieses WHO-Wertes gezeigt werden [17]. Weitere Faktoren, die unbeeinflussbar sind, wie Lebensalter, Geschlecht und familiäre Belastung kommen hinzu. Beim gleichzeitigen Vorliegen verschiedener Risikofaktoren kommt es zur Modulation, zu einem überproportionalen Anstieg

des kardiovaskulären Risikos. Frauen haben prämenopausal ein geringeres Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden. Ausgenommen davon sind Frauen, die rauchen oder orale Kontrazeptiva einnehmen. In der PROCAM-Studie [3] wurde das kardiovaskuläre Risiko in drei Graden unterschieden. Grad 1 wurden Personen mit nur einem vorhandenen mittelschweren Risikofaktor, wie ein Plasmacholesterinwert zwischen 200 und 250 mg/dL, Blutdruck 170/100 mmHg oder einem durchschnittlichen Genuss von 10 Zigaretten pro Tag zugeordnet. In Grad 2 wurde das singuläre Vorhandensein eines schweren Risikofaktors, wie ein Plasmacholesterinwert >250 mg/dL, der Genuss von 20 Zigaretten pro Tag, Diabetes mellitus oder kardiovaskuläre Ereignisse im engen blutsverwandten Familienkreis aufgenommen. Grad 3 erfasst als Risikofaktoren eine kardio- oder cerebrovaskuläre Anamnese, den Nachweis einer KHK im EKG und den Nachweis von Plaques in den Koronararterien oder den Carotiden. Weiter zählen zu dieser Gruppe eine Kumulation von Risikofaktoren der Grade 1 (>3) und 2 (>2) und das Vorhandensein einer familiären Hypercholesterinämie. Die PROCAM-Studie wurde zwischen 1978 und 1996 in Deutschland durch Beobachtung von mehr als 30.000 Personen erstellt. Die oben genannte Einteilung der Risikobewertung erfolgte an Männern mittleren Alters. Dabei traten umgerechnet auf 1000 Lebensjahre in Gruppe (1) 3 Fälle von Koronarer Herzkrankheit auf, in Gruppe (2) 7 und in Gruppe (3) 23 [3].

Zelluläre Hypoxie als Folge von flusslimitierenden Koronarstenosen und konsekutivem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und Nachfrage führt je nach Schwere- und Manifestationsgrad zum klinischen Bild der Angina Pectoris oder des Myokardinfarkts mit Dyspnoe und Thoraxschmerz [41]. Ischämiebedingte Schäden an Zellen des Arbeitsmyokards und/oder des Reizleitungssystems bringen Herzrhythmusstörungen und Abnahme der Herzpumpleistung mit sich, was neben dem Tod zu zum Teil erheblichen Einschränkungen der Leistungsfähigkeit bis hin zur Schwerbehinderung und konsekutiver deutlicher Einschränkung der Lebensqualität führen kann.

Die Durchblutung des Myokards wird über drei große Koronararterien und deren Seitenäste sichergestellt. Die linke Koronararterie entspringt im Sinus aortae sinister, zieht als gemeinsamer linker Hauptstamm zwischen linkem

Herzohr und Truncus pulmonalis nach anterior und teilt sich in Ramus interventricularis anterior (RIVA) und Ramus circumflexus (RCX), die sich wiederum auf verschiedene Unteräste aufteilen. Der Ramus interventricularis anterior zieht zur Herzspitze und versorgt mit seinen Ästen den linken Vorhof, die Wand des linken Ventrikels einschließlich eines großen Teils des Septum interventriculare und eines kleinen Anteils der rechten Vorderwand. Der Ramus circumflexus verläuft im Sulcus coronarius sinister zur Facies diaphragmatica und versorgt mit seinen Seiten- oder Marginalästen die posteriore Hinterwand, sein Endast ist der linke Posterolateralast (RPLS). Die rechte Koronararterie (RCA) entspringt im Sinus aortae dexter und verläuft anfänglich auf der Vorderseite unter dem rechten Herzohr im Sulcus coronarius dexter, biegt in den Sulcus interventriculare posterior ab und verläuft hier als Ramus interventricularis posterior (RIVP) zur Herzspitze. Zum Versorgungsgebiet der rechten Herzkranzarterie (RCA) werden das rechte Atrium, der rechte Ventrikel, der hintere Abschnitt des Septum interventriculare so wie Sinus- und AV-Knoten gezählt. Das venöse Blut des Herzens wird im Sinus coronarius gesammelt und in den rechten Vorhof geleitet [17; 61]. Die Durchblutung des Myokards erfolgt transmural, die Koronardurchblutung ist vom koronaren Perfusionsdruck und dem Koronarwiderstand abhängig.

Die kausale Ursache für die Entstehung der koronaren Herzkrankheit ist die Entstehung atherosklerotischer Plaques in den Wänden der Koronararterien und deren Ruptur mit anschließender Thrombenbildung. Die Organisation eines Thrombus nach subkritischer Einengung durch Plaqueruptur und Thrombusbildung führt zu episodischem Plaquewachstum. In der ersten Phase wird das Gefäßlumen nicht eingeengt, da zunächst ein Wachstum des Plaques nach außen stattfindet, was als positives Remodeling bezeichnet wird. Im weiteren Verlauf der Plaquebildung kommt es zu einer Lumeneinengung. Wenn das körpereigene antithrombotische System nicht fähig ist, durch Ruptur eines Plaques und konsekutiver Thrombusbildung entstandene Flusslimitation zu lysieren, kommt es zu einer hämodynamisch relevanten Koronarstenose mit einem Anstieg des Sauerstoffbedarfs über die Kapazität der vorhandenen Koronarreserve und somit zu einem Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und Angebot. Dies äußert sich für den Betroffenen durch das Auftreten eines akuten

Koronarsyndroms. Die Stadieneinteilung der Angina Pectoris richtet sich nach der Klassifizierung der Canadian Cardiovascular Society. Typisch für die stabile Angina Pectoris sind mit gleicher Intensität auftretende und reproduzierbare Schmerzen mit Enge- oder Druckgefühl und eventuell Dyspnoe. Die Schmerzen können in Kiefer, Arm, Rücken und Oberbauch ausstrahlen und werden durch physischen oder psychischen Stress getriggert. Die instabile Angina Pectoris ist gekennzeichnet durch eine Intensitäts- und Frequenzzunahme der Schmerzeignisse und Schmerzen auch bei geringer Belastung und in Ruhe. Während die stabile Angina Pectoris mit Schmerzbesserung auf Nitroglyceringabe reagiert, kommt es bei instabiler Angina Pectoris nicht oder nur verzögert zur Schmerzabnahme. Der Übergang zum akuten Myokardinfarkt ist fließend. Dieser Zustand wird als akutes Koronarsyndrom zusammengefasst. Jährlich erleiden ca. 280.000 Menschen in Deutschland einen akuten Myokardinfarkt, davon verlaufen etwa 30 Prozent tödlich. Obwohl die Sterblichkeit am akuten Myokardinfarkt im Krankenhaus in den letzten Jahrzehnten deutlich abgenommen hat, entfallen immer noch etwa zwei Drittel der Gesamtsterblichkeit auf die Prähospitalphase [22].

1.4 Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit (KHK)

In den meisten Fällen wird eine oben beschriebene atherosklerotische Veränderung der Koronarinnenwände im Sinne einer Koronaren Herzkrankheit erst nach Symptomatischerwerden der intraluminalen Prozesse diagnostiziert. Das klinische Bild einer Angina Pectoris tritt nach Erschöpfung der Koronarreserve auf, was nach einer Querschnittseinengung von etwa 75 % der Fall ist [17]. Eine Nicht-Versorgung einer Myokardzelle mit Sauerstoff über einen Zeitraum von 20-25 Minuten führt zur irreversiblen Schädigung. Leitsymptom einer myokardialen Ischämie ist der retrosternal betonte Brustschmerz, oft mit Ausstrahlung in Arme, Hals, Kiefer oder Oberbauch, verbunden mit Übelkeit und Dyspnoe. Bei Diabetikern kann die beschriebene Schmerzsymptomatik durch Diabetes bedingte polyneuropathische Schäden nur abgeschwächt oder gar nicht auftreten. Die Eigen- und Familienanamnese stellt bei der Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit einen immens wichtigen

Baustein dar. Dazu zählt neben dem Auftreten von KHK in der Blutsverwandtschaft oder der Prävalenz von Lipidstoffwechselstörungen eine genaue Beschreibung und Charakterisierung der Schmerzsymptomatik, wozu auch die Schmerzintensitätsveränderung durch Manipulation wie Thoraxdruck oder tiefe Inspiration zählt. Daneben konzentriert sich die Anamneseerhebung auf das Vorliegen von Risikofaktoren, wie unter 1.3. beschrieben.

1.4.1 Das Elektrokardiogramm (EKG)

Das wichtigste technische Diagnostikmedium stellt das Elektrokardiogramm (EKG) dar, das schnell und non-invasiv durchgeführt werden kann. Die physikalische Grundlage des Elektrokardiogramms bilden Stromschleifen, die während der Erregung des Herzens an die Körperoberfläche gelangen und dort als Spannungsänderungen zwischen definierten Stellen der Körperoberfläche als EKG-Kurve dargestellt werden können. Dabei enthalten die einzelnen Abschnitte der EKG-Kurve (p-Welle bis T-Welle) Informationen über den Erregungsverlauf im Herzmuskel. Die p-Welle bildet die Erregungsausbreitung über die Vorhöfe ab, der sogenannte QRS-Komplex stellt die Erregungsausbreitung in den Kammern dar, die T-Welle die Erregungsrückbildung in den Kammern [62]. Das EKG dient mit 12 Ableitungen als Schlüsselinstrument zur Abgrenzung des ST-Elevationsinfarktes von anderen Formen des akuten Koronarsyndroms. Daneben dient es im Fall eines Myokardinfarktes der Stadieneinteilung und der Infarktlokalisierung. Bei der Stadieneinteilung des Myokardinfarktes unterscheidet man ein über Stunden oder wenige Tage andauerndes akutes Stadium, welches im 12-Kanal-EKG durch ein so genanntes „Erstickung-T“, ein sehr hohes und spitz zulaufendes T, ST-Elevation, Rückgang der ST-Elevation und R-Reduktion gekennzeichnet ist von einem subakuten Stadium, das ein Zwischen- oder Übergangsstadium darstellt. Das subakute Stadium dominiert durch Rückgang der ST-Strecke, Ausbildung einer negativen T-Welle, R-Reduktion, der Ausbildung einer Q-Zacke und dauert Tage bis Wochen.

Als drittes Stadium ist ein über Monate bis Jahre andauerndes chronisches Stadium zu nennen mit Q-Zacken-Persistenz und möglicher T-Wellen-Wiederaufrichtung. Neben der zeitlichen Stadieneinteilung ist die Bestimmung

der Infarktlokalisierung für die Diagnostik eines akuten Koronarsyndroms von immenser Bedeutung. Die Zuordnung von EKG-Ableitungen mit infarkttypischen Veränderungen zu verschiedenen Arealen der Ventrikel gibt Hinweise auf die Lokalisation des mangelperfundierten Myokardbezirks und der betroffenen Gefäße. Auf eine Infarzierung der Vorderwand deuten pathologische EKG-Veränderungen in den Ableitungen V1-V6, aVL und I. Als betroffene Gefäße kommen hier der Ramus interventricularis anterior (RIVA) oder im Fall eines Lateralinfarktes, abgebildet in den Ableitungen I und aVL der Ramus circumflexus (RCX) in Frage. Veränderungen in den Ableitungen II, III, aVF und V5-V6 deuten auf eine durch Minderperfusion der rechten Koronararterie (RCA) oder des Ramus circumflexus (RCX) verursachte Ischämie im Bereich der kardialen inferioren Wand hin, im deutschen Sprachgebrauch oft als Hinterwandinfarkt bezeichnet. Der eigentliche Hinterwandinfarkt, der posteriore Infarkt spiegelt sich in einer ST-Streckensenkung in V2 und V3 sowie in erhöhten R-Zacken in V1 und V2 und einem Amplitudensturz in V5 und V6 wieder. Das hier betroffene Gefäß ist der Ramus circumflexus (RCX). Es besteht häufig eine Korrelation zwischen Ausmaß der ST-Streckenhebungen sowie der Anzahl der betroffenen Ableitungen und der Größe des vom ischämiebedingten Untergang bedrohten Myokardareals, das Neuauftreten eines Schenkelblocks ist als prognostisch ungünstig zu werten [52]. Als Indikationsstellung zur Reperfusionstherapie nennt die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie folgende Kriterien im 12-Kanal-EKG: Um eine Reperfusionstherapie einleiten zu können, muss eine ST-Elevation von mindestens 0,1 mV in mindestens zwei zusammenhängenden Extremitätenableitungen oder mindestens 0,2 mV in mindestens zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen oder ein Linksschenkelblock mit infarkttypischer Symptomatik gegeben sein. Auch bei primär nicht zielführendem Erst-EKG kann es im Zusammenhang der Verlaufsbeschreibung wegweisend Bedeutung erlangen.

Bei normalem Ruhe-EKG kann eine koronare Herzkrankheit nicht ausgeschlossen werden. Unter Belastung können bei gestörter Koronarperfusion Kammerendteilveränderungen auftreten, die mittels Belastungs-EKG, falls diesbezüglich keine Kontraindikationen bestehen,

nachgewiesen werden können. Als Kontraindikationen können akute Ischämieereignisse (z. B. Angina Pectoris oder Myokardinfarkt), bedrohliche Herzrhythmusstörungen, ein Ausgangsblutdruck von über 220/120 mmHg und andere genannt werden. Die Belastung des Patienten erfolgt gewöhnlich auf einem Fahrrad-Ergometer. Herzkranken werden grundsätzlich nur bis zu einer submaximalen Herzfrequenz belastet, Patienten ohne bekannte Herzerkrankung werden ausbelastet. Als Ausbelastungsfrequenz bezeichnet man die maximale Herzfrequenz, die sich aus dem Wert 220 minus Lebensalter zusammensetzt. Als submaximale Belastung bezeichnet man eine Belastung bis zu einer Herzfrequenz von 85 % der Ausbelastungsfrequenz. Bei unter Belastung auftretenden Veränderungen im EKG unterscheidet man zwischen normalen und pathologischen Veränderungen. Zu den normalen Belastungsreaktionen wird unter anderem ein unter dem PQ-Niveau liegender ST-Beginn mit aufsteigendem Verlauf bezeichnet. Pathologische Belastungszeichen sind neben unter Belastung auftretende nitrosensible pectanginöse Beschwerden, horizontale und abwärts gerichtete ST-Strecken-Senkungen im J-Punkt $>0,1$ mV und Senkungen $>0,1$ mV 60-80 ms nach dem J-Punkt in den Brustwandableitungen. Veränderungen in den Ableitungen aVF und III sind aufgrund großer Variabilität allein nicht verwendbar [17; 52]. Treten EKG-Veränderungen erst nach Ende der Belastungsphase auf, deutet dies auf das Vorliegen einer Mehrgefäß- oder Hauptstammstenose hin. Für die Aussagekraft des Belastungs-EKG spielt nach der Bayes'schen Theorie die Prä-Testwahrscheinlichkeit eine wichtige Rolle. So ist bei bisher gesunden jungen Menschen eher mit einem falsch positiven Ergebnis zu rechnen als bei älteren Personen mit typischer Symptomatik. Hier kann durch ein negatives Ergebnis das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit nicht ausgeschlossen werden.

1.4.2 Biochemische Marker

Als biochemische Marker, die zur Diagnostik des akuten Koronarsyndroms herangezogen werden, zählen in erster Linie Troponin, CK, CKMB, Myoglobin und LDH. CK, CKMB, Myoglobin und LDH sind nicht herzspezifisch und können auch im Blut Gesunder nachgewiesen werden. Dies gilt nicht für die kardialen

Isoformen der Troponine T und I. Diese werden ausschließlich im Myokard exprimiert, sind dort konsekutiv in hoher Konzentration enthalten und konnten bislang nicht im Blut herzgesunder Patienten nachgewiesen werden. Somit sind Troponine wesentlich besser geeignet zum Nachweis einer myokardialen Nekrose als andere Marker mit deutlich geringerer Sensitivität und Spezifität. Messbare Troponinwerte sind 3-6 Stunden nach Ischämieereignis mit einem Maximum nach 12-96 Stunden nachweisbar [56].

1.4.3 Die Herzkatheteruntersuchung (PCI)

Neben Diagnostikmedien wie UKG (Echokardiographie), Herzsintigraphie oder Kardio-Magnetresonanztomographie (MRT), auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, nimmt die Koronarangiographie als invasives Medium bei der Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit eine entscheidende Stellung ein. Bei der Katheterisierung des Herzens kann zwischen einem Rechtsherzkatheter und einem Linksherzkatheter unterschieden werden. Der Katheter wird nach lokalanästhetischer Vorbehandlung und Punktion transluminal bis zum Herzen vorgeschoben. Als Punktionsgefäße kommen für den Linksherzkatheter die A. femoralis, die A. brachialis oder die A. radialis, für den Rechtsherzkatheter die V. femoralis und die Vv cubitales, jugulares oder subclaviae in Frage. Die Platzierung des Drahtes und damit die des Ballons erfolgt unter Kontrastmittelapplikation und Röntgenkontrolle. Großer Vorteil dieser Methode ist die Möglichkeit, neben einer Koronarangiographie eine sofortige therapeutische Intervention durch Passage des Thrombus mittels Führungsdraht und anschließender Ballondilatation, meist mit Implantation eines Stents einzuleiten [17]. Bei der Behandlung einer symptomatischen Koronarstenose mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) können zwei Wege unterschieden werden. Zum einen kann mittels Herzkatheter eine Primär-Dilatation vorgenommen werden. Die Ballondilatation (PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie) ist hier die alleinige Therapie, das heißt ohne additive Lysetherapie. Bei Kombinationstherapien („facilitated“ PCI) aus medikamentöser Lyse und Herzkatheter unterscheidet man je nach Zeitpunkt der Lyse im Verhältnis zur PTCA zwischen Akut-, Früh-, Spät- und Rescue-PCI. Hierbei sind die Akut- und Rescue-PCI von besonderer Bedeutung. Bei der

Akut-PCI wird primär mit einer medikamentösen Lysetherapie begonnen und in sofortigem Anschluss eine Herzkatheterintervention durchgeführt. Als Rescue-PCI bezeichnet man eine Notfall-Katheterintervention bei zuvor durchgeführter ineffektiver Lysetherapie.

1.5 Der normale Schlaf

Kennzeichnend für den Schlaf ist ein Zustand sehr geringer körperlicher Aktivität und kaum vorhandener Wahrnehmung der Umwelt, der für den Körper eine Phase der Erholung darstellt. Der Schlaf ist abhängig von einer zirkadianen, etwa 24 Stunden dauernden Periodik. Im Alltag wird diese Periodik durch äußere Zeitgeber wie Hell-Dunkel-Wechsel von Tag und Nacht und durch die soziale Umgebung beeinflusst. Im Allgemeinen benötigen Menschen zum Einschlafen Ruhe, gedämpftes Licht, Dunkelheit und müssen die Möglichkeit haben, sich zu entspannen. Dabei spielt die gewohnte Umgebung eine wichtige Rolle. Die uns vom Alltag aufgezwungenen Verhaltensweisen wirken beeinflussend auf unseren Nachtschlaf ein. Stress, Alkohol, Coffein, Jetlag und Schlafen in ständig wechselnder Umgebung wie zum Beispiel Hotels oder Krankenhäusern wirken negativ auf den Nachtschlaf ein. Personen, die von der Außenwelt isoliert werden, auf die weder Tageslicht, noch andere der genannten Einflussfaktoren einwirken können, bilden einen Schlaf-Wach-Rhythmus aus, der statt gewöhnlichen 24 Stunden bis zu 28 Stunden umfasst. Führt man diese Personen wieder ihrer gewohnten Umgebung und dem Tageslicht zu, so bildet sich der Schlaf-Wach-Rhythmus wieder auf einen etwa 24-stündigen Zyklus zurück. Veränderungen im Helligkeitsniveau der Außenwelt werden von Zellen der Retina detektiert und als Signal an den Nucleus suprachiasmaticus in der ventralen Kerngruppe des Hypothalamus geleitet. Von hier werden neben dem Schlaf-Wach-Rhythmus auch andere mit diesem verknüpfte Körperfunktionen wie Hormonsekretion, Urinproduktion, Blutdruckregulation und Regulation der Körpertemperatur gesteuert. Tiere, bei denen im Experiment der Nucleus suprachiasmaticus entfernt worden war, gaben ihren zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus auf. Informationen aus dem Nucleus suprachiasmaticus gelangen zur Epiphyse (Glandula pinealis). Hier

wird aus Serotonin durch N-Acetylierung und anschließender O-Methylierung an der 5-Hydroxygruppe Melatonin produziert. Die Sekretion des Melatonins richtet sich nach der zirkadianen Taktung des Nucleus suprachiasmaticus. Am Tag ist die Melatoninsekretion niedrig, steigt abends an und erreicht gegen Mitternacht ihren Höhepunkt, um anschließend wieder abzufallen. Dies geschieht unabhängig davon, ob man schläft, oder nicht. Die Kalzifizierung der Epiphyse bei älteren Menschen geht mit einer Abnahme der Melatoninproduktion einher, was als ein Grund für Schlaflosigkeit im Alter angesehen werden kann [54; 62].

1.6 Schlafstadien

Mithilfe der Elektroenzephalographie (EEG) kann der Schlafverlauf elektrophysiologisch aufgezeichnet werden, ohne ihn dabei zu stören. So wird bei Erwachsenen und Kindern über 3-4 Jahre der Schlaf grundsätzlich in REM (Rapid Eye Movement)-Schlaf und NREM (Non-Rapid Eye Movement)-Schlaf unterteilt. NREM-Schlaf wird weiter unterteilt in die Stadien 1,2,3 und 4, wobei die Stadien 1 und 2 als Leichtschlaf und die Stadien 3 und 4 als Tiefschlaf bezeichnet werden. Im EEG finden sich im Schlafstadium 1 gegenüber dem Wachzustand (15-60 Hz) Aktivitäten mit reduzierter Frequenz von 4-8 Hz. Die Frequenz wird beim Übergang zum Stadium 2 weiter reduziert. Typisch für das Schlafstadium 2 ist das Auftreten von sogenannten Schlafspindeln, über wenige Sekunden andauernde EEG-Aktivitäten von zu- und abnehmender Frequenz im Bereich von 10-12 Hz als Ausdruck von Interaktionen thalamischer und kortikaler Neurone. Es gibt Hinweise, dass Schlafspindeln den Schlaf durch Abschirmung von Außenreizen schützen. In Stadium 3 nehmen die Zahl der Schlafspindeln und die EEG-Frequenz wieder ab. Mit Erreichen des Stadiums 4 liegen im EEG messbare Aktivitäten mit einer Frequenz von 1-4 Hz vor. Besonders beim NREM-Stadium 4 spricht man von slow-wave-sleep. Der REM- oder Traumschlaf ist gekennzeichnet durch Aktivitäten im Elektroenzephalogramm, die denen des Wachzustandes ähneln [54; 62]. Rechtschaffen et al. [1; 55] publizierten im Jahr 1968 ein „Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in

human subjects“, nachdem die oben genannten Schlafstadien differenziert wurden. Dieser Report stellt bis heute den terminologischen Standard in der Schlafmedizin dar.

1.7 Der Nachtschlaf

Der Schlaf beginnt mit einem Übergang vom entspannten Wachsein in das Schlafstadium 1 (NREM 1), was mit einer Einschränkung des Bewusstseins, einer langsamen Hin- und Herbewegung der Augäpfel, möglicherweise heftigen Zuckungen der Extremitäten und optischen oder traumhaften Eindrücken einhergeht. Dieser noch sehr instabile Zustand, der immer wieder durch Episoden des Wachseins unterbrochen werden kann, geht in einem Zeitraum von 10-15 Minuten nach Zubettgehen, den man als Schlaflatenz bezeichnet, in das Schlafstadium 2 (NREM 2) über.

Hier sind, wie unter 1.6 bereits beschrieben, erstmals Schlafspindeln im Elektroenzephalogramm nachweisbar. Nach kontinuierlicher Vertiefung des Schlafs folgt Stadium 3, das zusammen mit Stadium 4 (NREM 4) als Tiefschlaf bezeichnet wird. Die Weckschwelle ist konsekutiv erhöht, erreicht ungefähr eine Stunde nach Einschlafen ihren Höhepunkt und sinkt dann wieder ab. Der Tiefschlaf geht schließlich in den REM-Schlaf über.

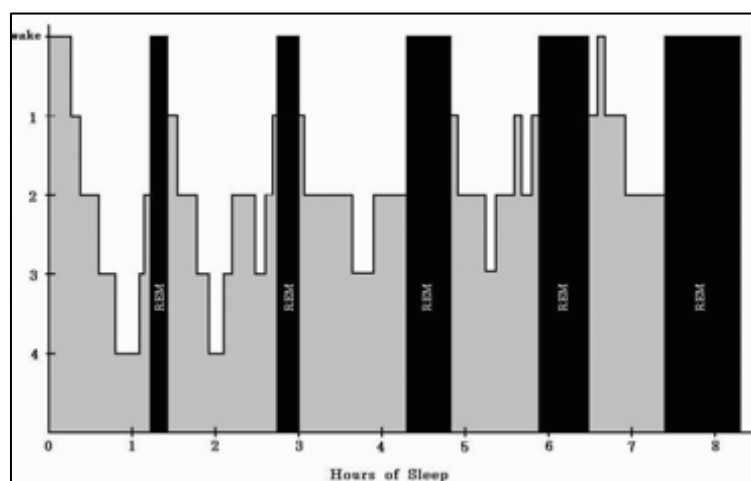


Abbildung 1 gibt den Wechsel von Non-REM- und REM-Schlaf über einen Zeitraum von 8 Stunden wieder. Auf der Abszisse ist der zeitliche Verlauf, auf der Ordinate der Stadienverlauf des Non-REM-Schlafs abgebildet. REM-Episoden sind durch schwarzen Balken dargestellt. Man sieht deutlich eine Zunahme des REM-Schlafs auf Kosten des Non-REM-Schlafs im zeitlichen Verlauf der Nacht. Auch ist ersichtlich, dass das Tiefschlafstadium 4 (NREM 4) nur im ersten Abschnitt der Nacht erreicht wird.

Die Phase des REM-Schlafs ist gekennzeichnet durch schnelle, rollende Augenbewegungen, eine durch gesteigerte Aktivität GABAerger Neurone in der pontinen formatio reticularis verursachte Paralyse der quergestreiften Muskulatur, Peniserektionen und Traumschlaf. Aufgrund der beschriebenen Paralyse der quergestreiften Muskulatur ist Somnambulismus (Schlafwandeln) nur in Non-REM-Phasen möglich. REM-Schlaf wird nur bei Säugetieren und jungen Vögeln gefunden. Die erste REM-Schlaf-Phase dauert etwa 10-12 Minuten. Der REM-Schlaf-Phase folgen wieder Non-REM-Schlaf-Stadien (Abbildung 1). Ein Schlafzyklus dauert etwa 90 Minuten, pro Nacht werden im Durchschnitt vier Zyklen durchlaufen, wobei es dabei zu einer Verschiebung des Verhältnisses zwischen NREM- und REM-Schlaf kommt. Auf Kosten der Non-REM-Perioden wird der REM-Schlaf während einer achtstündigen Schlafzeit von anfangs 10-12 Minuten auf über 50 Minuten ausgedehnt, wie in Abbildung 1 anhand der zunehmend breiter werdenden schwarzen Balken ersichtlich ist. Im Laufe des Lebens kommt es zu einer kontinuierlichen Abnahme des REM-Schlafs. Während ein Säugling einen REM-Anteil von fast 100 % hat, reduziert sich der REM-Schlaf während eines 8-stündigen Schlafzeitraums mit 20 Jahren auf etwa 2 Stunden und mit 70 Jahren auf etwa 45 Minuten [20; 54].

1.8 Störungen des Schlafs (Dyssomnie)

Nach der Leitlinie für Insomnien der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [5] wird zwischen primärer und sekundärer Insomnie unterschieden.

Als primäre Insomnie bezeichnet man Schlafstörungen ohne organisches oder psychiatrisches Korrelat. Man unterscheidet hier psychophysiologische Insomnie, Fehlbeurteilung des Schlafzustandes und idiopathische Insomnie. Die AWMF definiert die psychophysiologische Insomnie als eine Störung mit körperlicher Anspannung und gelernten, Schlaf verhindernden Assoziationen, die zu Beschwerden einer Insomnie und daran gekoppelter verminderter Leistungsfähigkeit während des Wachzustandes führt. Anzeichen für gelernte, Schlaf verhindernde Assoziationen sind übertriebene Anstrengung

einzuschlafen, ein erhöhtes Erregungsniveau, vor allen Dingen vor dem Schlafengehen, und ein besserer Schlaf in anderer Schlafumgebung als in der üblichen. Als Fehlbeurteilung des Schlafzustandes bezeichnet man eine Störung, bei der Beschwerden einer Insomnie oder übermäßigen Schläfrigkeit ohne objektiven Nachweis einer Schlafstörung auftreten. Die idiopathische Insomnie beginnt in der Kindheit und dauert lebenslang, wobei im Vordergrund ein lebenslanges Unvermögen steht, ausreichend zu schlafen. Es wird vermutet, dass dem eine neurologisch bedingte Störung der schlaf-wach-regulierenden Systeme zugrunde liegt. Zu den sekundären Insomnien gehören Schlafstörungen mit organischem oder psychiatrischem Korrelat. Dazu zählen zum Beispiel degenerative neurologische Erkrankungen wie Parkinson Syndrom [33], Demenz, Chorea Huntington, Hirntumore, entzündliche ZNS-Erkrankungen, Narkolepsie, psychiatrische Erkrankungen verschiedener Art und Substanzmissbrauch. Narkolepsie wird zu den intrinsischen Dysomnien gezählt und geht einher mit erhöhter Tagesmüdigkeit und unkontrollierbaren Schlafattacken von wenigen Sekunden bis 30 Minuten. Nach der ICD-10-CM (International Classification of Diseases, 10th revision, clinical modification) wird Narkolepsie mit Kataplexie, Narkolepsie ohne Kataplexie und sekundäre Narkolepsie bei strukturellen ZNS-Läsionen, wie zum Beispiel der Schädigung hypothalamischer Strukturen oder des oberen Hirnstamms zum Beispiel infolge von Ischämie oder eines Tumors unterschieden. Narkolepsie ist ein Schlaf-Wach-Rhythmus mit REM- (Rapid Eye Movement) und Non-REM-assoziierten Symptomen, wie länger andauernder Tagesschläfrigkeit, Kataplexie oder fraktioniertem Nachtschlaf. Zu einer abnorm erhöhten Tagesmüdigkeit (Hypersomnie) kommen Schlafattacken hinzu, die auch außerhalb monotoner Situationen zum Einschlafen führen. Als kataplektische Attacken bezeichnet man dabei einen affektiven, zum Beispiel durch Lachen oder Erschrecken hervorgerufenen Tonusverlust, der bei intakter Vigilanz zum Sturz führen kann. In der Aufwach- und Einschlafphase kommt es zu sogenannten Schlaf lähmungen, in denen der Patient bewegungsunfähig ist. Dies kann in Kombination mit hypnagogen Halluzinationen auftreten. Die beschriebenen Symptome werden als ein Eindringen von REM-Episoden (Paralyse der quer gestreiften Muskulatur und Träumen) in den Wachzustand angesehen [62]. Die

Ursache von Narkolepsie ist noch weitgehend ungeklärt. Es handelt sich um multifaktorielle Störungen im cholinergen und noradrenergen System sowie in der Verminderung hypocretinhaltiger (Hcrt) Neurone im dorsolateralen Hypothalamus [6]. Insbesondere bei Narkolepsie ohne Kataplexie und konsekutiver Tagesschläfrigkeit sollte differentialdiagnostisch eine Schlafapnoe (siehe 1.9) ausgeschlossen werden. Als eine weitere Störung des Schlafs ist das Bettnässen zu nennen. Bei etwa 10 % aller Kinder kommt es noch nach dem 2.Lebensjahr zum nächtlichen Einnässen (Enuresis nocturna). Dies tritt meistens während der Non-REM-Schlaf-Phasen auf. Differentialdiagnostisch sollte auch bei Enuresis nocturna eine obstruktive Schlafapnoe ausgeschlossen werden, insbesondere dann, wenn das Kind schnarcht [67].

1.9 Die Schlafapnoe

Die Schlafapnoe gehört zur Gruppe der schlafbezogenen Atmungsstörungen. Resultat des gestörten Nachtschlafs kann extreme Tagesschläfrigkeit sein [29], die zu Leistungsverlust im Privat- und Berufsleben führt. Das Unfallrisiko im Straßenverkehr ist für Schlafapnoeiker 2-5 mal höher als für Menschen mit gesundem Schlaf, als Folge reduzierter Aufmerksamkeit und der Gefahr, am Steuer einzuschlafen. Neben Tagesschläfrigkeit kann es zu Vergesslichkeit, Depressionen, Zerstreuung, morgendlichen Kopfschmerzen und Angstzuständen kommen. Die geschilderten Tagessymptome können recht plötzlich auftreten, sie können sich aber auch über einen längeren Zeitraum, bis über Jahre schleichend entwickeln und werden dann häufig eher von Familienmitgliedern, Freunden oder Arbeitskollegen wahrgenommen, als vom betroffenen Menschen selbst. Wie bereits unter 1.8 angesprochen, kann eine Schlafapnoe bereits in der Kindheit auftreten. Obwohl die Zusammenhänge noch nicht genau bekannt sind, wird Schlafapnoe im Kinderzimmer mit dem plötzlichen Kindstod (SIDS) in Verbindung gebracht. Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie [4] unterscheidet grundsätzlich zwei Formen von schlafbezogenen Atmungsstörungen. Zum einen sind schlafbezogene Atmungsstörungen mit pharyngealer Obstruktion zu nennen, zu denen das primäre Schnarchen ohne Tagesschläfrigkeit und die obstruktive Schlafapnoe (OSA) zählen. Zum anderen gibt es schlafbezogene Atmungsstörungen ohne pharyngeale Obstruktion wie Schlaf-Hypoventilationssyndrome durch Störungen der Atmungsregulation oder Atemmuskelsinsuffizienz und die zentrale Schlafapnoe (CSA).

Bevor auf die beiden Hauptformen der Schlafapnoe näher eingegangen wird, müssen die folgenden Begrifflichkeiten definiert werden. Von Apnoe spricht man, wenn kein Atemfluss über einen Zeitraum von mehr als 10 Sekunden vorhanden ist. Bei Hypopnoe ist der Atemfluss nicht komplett aufgehoben, er ist aber auf mindestens 50 % des Ausgangswerts reduziert, meist in Kombination mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung. Für die Diagnostik und Schweregradeinteilung der Schlafapnoe bildet man den Apnoe-Hypopnoe-Index

(AHI), der die Frequenz der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf wiedergibt. Die Diagnose „Schlafapnoe“ wird gestellt, wenn ein Apnoe-Hypopnoe-Index von mindestens 10-15 überschritten erreicht ist.

Die obstruktive Schlafapnoe stellt die häufigste und schwerwiegendste Form der schlafbezogenen Atmungsstörungen dar. Die Prävalenz bei sonst gesunden Personen liegt für Männer bei 9 % und für Frauen bei 4 %. Weniger als die Hälfte der Betroffenen berichten von apnoe-typischen Tagessymptomen [12]. Obstruktive Apnoe entsteht durch eine Verengung der oberen Atemwege während des Schlafs, die sich durch lautes Schnarchen äußert und bis zur totalen Atemwegsverlegung und konsekutivem Atemstillstand führen kann. Als ursächlich hierfür gilt ein Tonusverlust der Pharynxmuskulatur, der bei schlafgesunden Menschen eine Verengung und bei Menschen mit entsprechender Prädisposition eine komplette Verlegung mit folgender Apnoe bewirkt. Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer obstruktiven Schlafapnoe ist Adipositas, da am Hals eingelagertes Fett zu einer zusätzlichen Lumeneinengung im Bereich des Pharynx führt. Auch wird Flüssigkeitsumverteilung in liegendem Zustand von den unteren Extremitäten in den Halsbereich als zusätzlicher Faktor angesehen, der mit zu einer weiteren Obstruktion beitragen kann. Bei obstruktiver Schlafapnoe ist die Atempumpe, das heißt, das Diaphragma und die interkostale Muskulatur aktiv und versucht, gegen den Widerstand im Oropharynx an zuarbeiten. Konsekutiv kommt es dabei zu einem intrathorakalen Druckanstieg bei zunehmender Hypoxie und Hyperkapnie, worauf im folgenden Teil (1.10) näher eingegangen wird. Während sogenannter Arousalphasen nimmt der Tonus der Pharynxmuskulatur wieder zu, sodass eine Passage der oberen Atemwege möglich wird. Der Schlafapnoeiker versucht, über einige sehr tiefe Atemzüge durch einen anfangs noch engen Pharynx den Sauerstoffmangel zu kompensieren und schläft wieder ein. Diese Episoden sind meistens so kurz, dass sich der Betroffene am nächsten Morgen nicht daran erinnern kann.

Bei der zentralen Schlafapnoe (CSA) liegt im Vergleich zur obstruktiven Schlafapnoe eine Störung des zentralen Atemantriebs vor. Die Prävalenz der zentralen Schlafapnoe liegt unter der der obstruktiven Form, zentrale

Schlafapnoe tritt gehäuft im höheren Lebensalter auf und ist wahrscheinlich eng an das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz gekoppelt. Im Schlaf kommt es zu einer Umverteilung von Flüssigkeit aus den unteren Extremitäten in den Thorax, was zu einer stärkeren kardialen Füllung und zunehmenden pulmonalen Stauung führt. Eine erhöhte zentrale und periphere Chemosensibilität und die aus einer erhöhten Lungenstauung resultierende gesteigerte Aktivität pulmonaler vagaler Rezeptoren hat die Triggerung einer hyperventilatorischen Atmung zur Folge. Konsekutiv führt dies zu einem Abfall des $p\text{CO}_2$ und einer respiratorischen Alkalose. Wird ein bestimmter Schwellenwert unterschritten, wird über Chemorezeptoren eine Wiederaufnahme der Atemtätigkeit eingeleitet (siehe 1.1).

1.10 Hämodynamik bei Schlafapnoe

Bei der obstruktiven Form der Schlafapnoe entsteht während persistierender Pharynxobstruktion bei gleichzeitiger Kontraktion und Absenkung des Zwerchfells ein intrathorakaler Unterdruck, was durch Zunahme der Differenz zwischen intrakardialem und intrathorakalem Druck zu einem erhöhten transmuralen Druck im Bereich des linken Ventrikels führt.

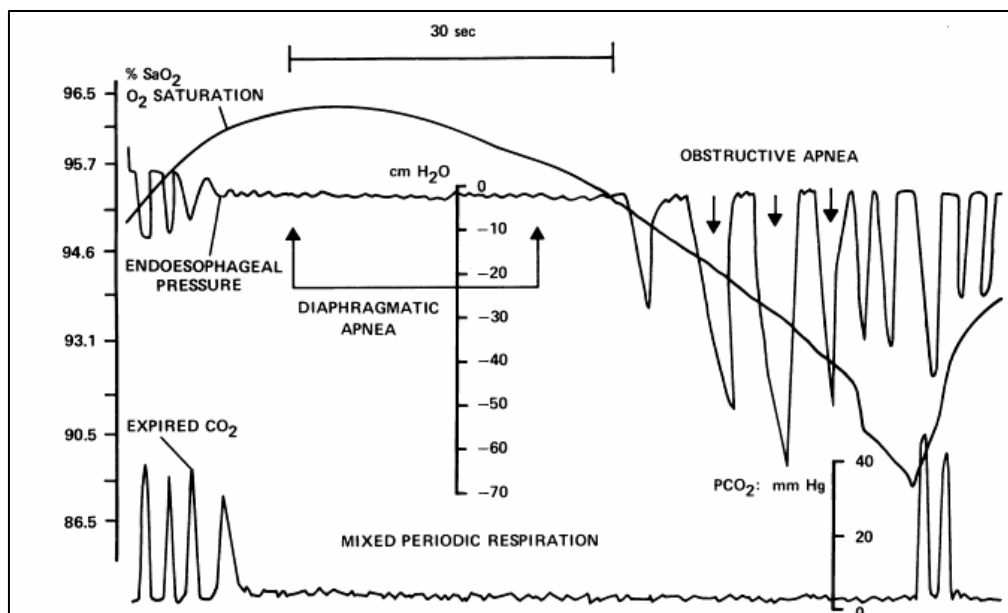


Abbildung 2 zeigt die Kurven von Sauerstoffsättigung, transösophagealem Druck und CO₂-Expiration eines Patienten mit Mischform aus zentraler und obstruktiver Apnoe. Typisch sind bei obstruktiver Apnoe die rechts dargestellten negativen Druckschübe des endoesophagealen Drucks und das plethorische Diaphragma bei zentraler Apnoe (links) [31].

Bedingt durch den erhöhten intrathorakalen Unterdruck, findet ein vermehrter venöser Rückstrom statt, der zu einer stärkeren rechtsventrikulären Füllung mit Verschiebung des Septums in den linken Ventrikel hinein mit folgender Füllungsbehinderung führt. Konsekutiv kommt es bei erhöhtem rechtsventrikulären und vermindertem linksventrikulären Auswurf zu einem Anstieg des intrapulmonalen Drucks [12]. Guilleminault et al. [31] haben bereits 1975 Ergebnisse einer Arbeit publiziert, in der Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, zentraler Schlafapnoe und Mischformen polygraphisch untersucht wurden. Unter anderem wurde während der Nacht der pulmonalarterielle Druck

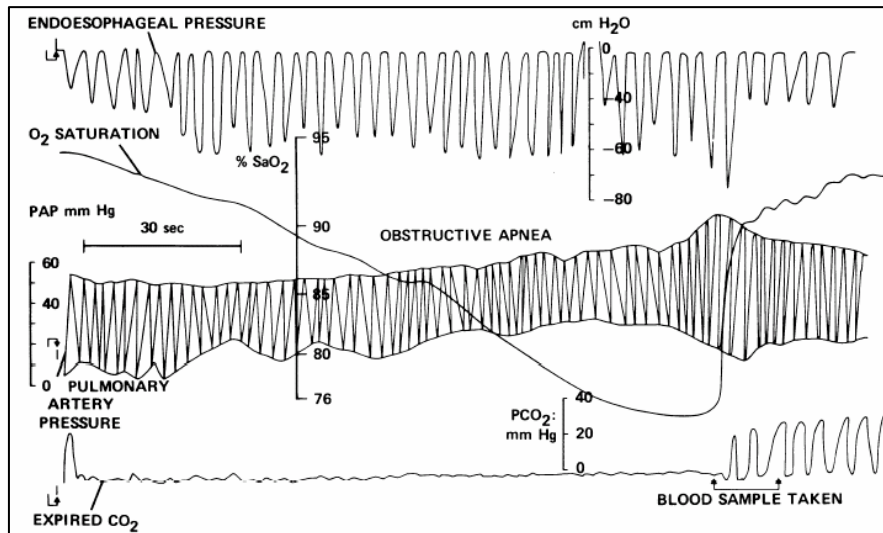


Abbildung 3 zeigt den Verlauf des pulmonalarteriellen Drucks und der Sauerstoffsättigung während Apnoe. Deutlich zu sehen ist ein kontinuierlicher Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks bei gleichzeitigem Abfall der Sauerstoffsättigung. Nach Beendigung der Apnoephase kehren Sättigung und Pulmonalarteriendruck in den Ausgangsbereich zurück [31].

gemessen, der während der akuten Obstruktion Werte von systolisch bis zu 87 mmHg und diastolisch bis zu 50 mmHg erreichte (Abbildung 3).

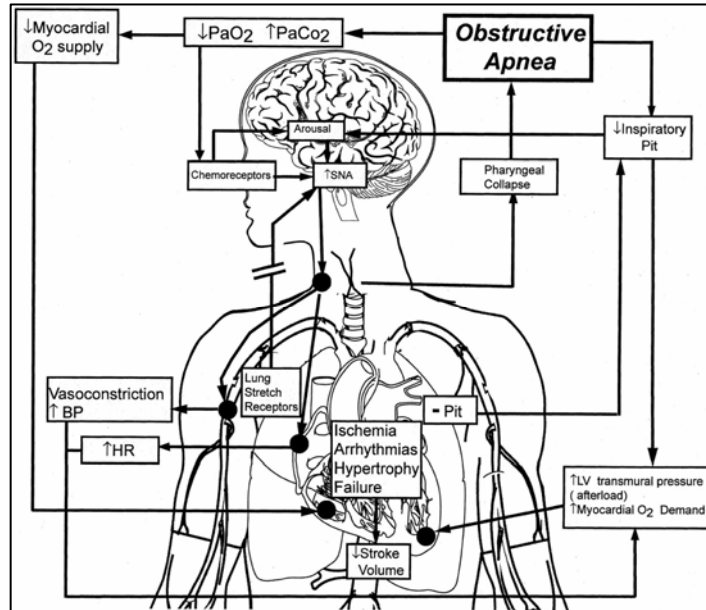
Gesteigerte sympathische Aktivität hat Vasokonstriktion mit konsekutiver Erhöhung des peripheren Widerstands, einen Anstieg der Herzfrequenz und eine Abnahme der Herzfrequenzvariabilität zur Folge [12]. Narkiewicz et al. [51] haben Veränderungen von Herzfrequenzvariabilität und Blutdruck bei einer Probandengruppe mit mittlerer bis schwerer Schlafapnoe im Vergleich zu Personen mit leichter Schlafapnoe und im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv untersucht und konnten bei beiden Schlafapnoe-Gruppen im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine reduzierte RR-Varianz und eine gesteigerte Blutdruck-Varianz finden. Zudem konnte eine erhöhte sympathische Aktivität gezeigt werden.

Ähnliches konnten auch Aydin et al. [8] nachweisen. Die direkte post-apnoeische Situation ist gekennzeichnet durch einen akuten Frequenz- und Blutdruckanstieg bei noch persistierender Hypoxie, einen Re-Kollaps des Pharynx und konsekutive Apnoe. Bei schwerer Schlafapnoe wiederholen sich Hunderte dieser Zyklen pro Nacht. Zu den chronischen Effekten der

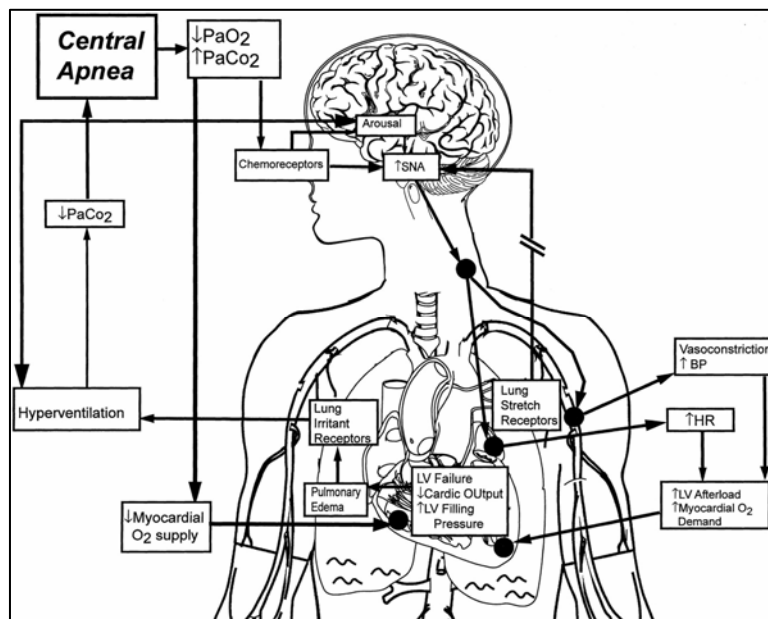
Schlafapnoe zählen die Entwicklung eines system- und pulmonalarteriellen Hypertonus [21; 29; 30; 43; 63] und einer zerebral und/oder koronarlokalisierten Atherosklerose mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall und Myokardinfarkt [2; 19; 48; 50; 71], wofür eine durch Blutgasveränderungen und Arousals bedingte reflektorische Sympathikusaktivierung mit konsekutiv erhöhtem Vasokonstriktorentonus verantwortlich gemacht wird [12]. Monahan et al. [49] konnten im Experiment zeigen, dass wiederholte endexpiratorische Apnoephasen von 20 Sekunden pro Minute über einen Zeitraum von 30 Minuten zu Veränderungen der Baroreflex-Antwortkurven hin zu höheren Blutdruckwerten führen, ohne die Barorezeptorsensibilität zu beeinflussen.

Zudem werden bei Patienten mit Schlafapnoe vermehrt nächtliche Arrhythmien beschrieben [10; 38]. Auch wird über die oben beschriebenen Mechanismen (Sympathikusaktivität, CO₂-Retention, Blutdruckspitzen und Hypoxie) eine erhöhte Prävalenz von Vorhofflimmern der Schlafapnoe als kausaler Ursache zugeschrieben [36]. Über Auswurflimitation und Verwirbelung stellt dies eine erhöhte Gefahr für intraatriale Thrombenbildung mit konsekutiv erhöhtem Risiko einer zerebralen Embolie dar.

Anders als bei der obstruktiven Form der Schlafapnoe kommt es bei der zentralen Form nicht zur Obstruktion und den oben beschriebenen intrathorakalen Druckveränderungen. Gleichwohl kommt es genau wie bei obstruktionsbedingter Apnoe zur Hypoxie und konsekutiv zu einer Aktivitätssteigerung im sympathischen System mit Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck. Die Herzfrequenz folgt der Frequenz von Eupnoe und Apnoe und reagiert darauf mit sehr niedrigen Frequenzen während der Hypoxie und hohen Frequenzen nach dem Erwachen bzw. während der hyperventilatorischen Phase (1.1). Der zentralen Schlafapnoe wird die Ursache für eine erhöhte Prädisposition für die Entwicklung tödlicher Rhythmusstörungen zugeschrieben [13].



Die **Abbildungen 4** (oben) und **5** (unten) zeigen die in Kapitel 1.10 beschriebenen pathophysiologischen Einflüsse der Schlafapnoe obstruktiver (oben) und zentraler Genese (unten) graphisch dargestellt. Wie aus den Abbildungen ersichtlich ist, haben beide Formen eine Abnahme des arteriellen Partialdrucks von Sauerstoff und eine Zunahme des arteriellen Partialdrucks von Kohlendioxid mit folgendem Sauerstoffmangel am Herzen gemeinsam. Ebenso gemeinsam ist beiden Formen eine Zunahme der Herzfrequenz (HR), der Vasokonstriktion und des Blutdrucks (BP) [12] (oben), [13] (unten).



1.11 Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Tagesschläfrigkeit stellen schlafbezogene Atmungsstörungen die Hauptursache dar. Im Jahr 1995 betrug der durch Tagesschläfrigkeit verursachte Produktionsausfall in den U.S.A. über 20 Milliarden US\$ pro Jahr [57]. Tagesmüdigkeit stellt in Kombination mit Schnarchen einen besonderen Risikofaktor für das Vorliegen einer obstruktiven Atmungsstörung dar. Konsekutiv ist in diesen Fällen eine diagnostische Abklärung mit anschließender Therapieoption von besonderer Bedeutung [9]. Die wichtigste Methode zur Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen stellt die Polysomnographie dar, welche gewöhnlich in einem Schlaflabor durchgeführt wird. Daneben kommen auch ambulant einsetzbare Messmethoden zum Einsatz. Die Polysomnographie umfasst ein umfassendes Monitoring, was meistens ein Elektroenzephalogramm, ein Elektrokulogramm, ein Elektromyogramm an Kinn und Unterschenkel, ein Elektrokardiogramm, die Messung des Atemflusses, Thorax- und Abdominalbewegungen über Spannungssensoren und die Messung der arteriellen Blutsättigung via Pulsoxymetrie beinhaltet. Nach der Leitlinie [4] der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur „Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen beim Erwachsenen (SBAS)“ wird die Diagnostik in vier Stufen unterteilt. Die Stufen eins und zwei umfassen Anamnese, körperliche Untersuchung und apparative Untersuchungen außer Nachtdiagnostik. Stufe drei umfasst ein ambulantes Monitoring. Zur Stufe vier wird die Polysomnographie und Vigilanztestung gezählt. Umfassende Untersuchungen des schlafenden Patienten haben ihren Ursprung in den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts. Im Schlaflabor von Bologna wurden erstmals nächtliche Messungen durchgeführt, in denen der system- und pulmonalarterielle Blutdruck sowie die alveoläre Ventilation evaluiert wurden. Als mögliche, einer umfassenden polysomnographischen Messung vorgelagerte Screening-Methode zur Erfassung schlafbezogener Atmungsstörungen und anschließender Therapiekontrolle wird von verschiedenen Autoren die unter 1.10 beschriebene schlafapnoeassoziierte Veränderung der

Herzfrequenzvariabilität mittels Spektralanalyse aufgeführt [58]. Allerdings sind dieser Methode auch Grenzen gesetzt. So führen verschiedene Erkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus, Myokardinfarkt oder chronische Herzinsuffizienz zu veränderter autonomer Herzaktivität, was zu Fehlinterpretationen in Bezug auf die zu diagnostizierende Schlafapnoe führen kann, zumal, wie u. a. unter 1.10 beschrieben wurde, schlafbezogene Atmungsstörungen gehäuft mit Erkrankungen des Herzens assoziiert sind.

Da Schlafapnoe gehäuft mit Adipositas verbunden ist (1.9), sollte eine kritische Evaluierung der Lebensführung des Patienten, was beispielsweise Essgewohnheiten, Gewichtsreduktion, Alkohol- und Schlafmittelkonsum umfassen, an erster Stelle stehen.

Die am weitesten verbreitete Therapie-Methode der obstruktiven Schlafapnoe stellt heute die im Jahr 1982 erstbeschriebene nasale CPAP-Therapie (nCPAP) dar. Über einen erhöhten positiven Druck in den Atemwegen soll ein schlafbezogener Kollaps der Oropharynxmuskulatur im Sinne einer pneumatischen Schienung der Atemwege verhindert werden. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie [4] werden auch operative Verfahren, wie die Erweiterung des Pharynx, Unterkieferprotrusionsschienen bei geringer klinischer Symptomatik oder die Mandibulo-Maxillo-Osteotomie aufgeführt. Zusammengefasst haben alle hier aufgeführten Therapieoptionen das gemeinsame Ziel die kausale Ursache der obstruktiven Schlafapnoe, nämlich den Kollaps der oropharyngealen Muskulatur, zu beseitigen. Die nCAPAP-Therapie stellt heute die Methode der Wahl dar. Operative Verfahren kommen nur noch zur Anwendung, wenn eine nCAPAP-Therapie nicht durchführbar ist.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei Patienten mit angiographisch gesicherter KHK den beschriebenen Zusammenhang zwischen Schlafapnoe und myokardialer Ischämie genauer zu analysieren.

Von besonderem Interesse war dabei die Frage, ob und in welchem Umfang nächtliche myokardiale Ischämien durch zeitlich vorangegangene Phasen von Schlafapnoe ausgelöst oder begünstigt werden können. Um die Fragestellung zu präzisieren, sollten folgende Hypothesen überprüft werden:

1. Im Verhältnis zur Verteilung von Apnoe- und Hypopnoephasen über die gesamte Nacht kommt es zeitlich vor Auftreten myokardialer Ischämien zu einer besonders starken Häufung von Phasen gestörter Atmung.
2. Um eine myokardiale Ischämie zu triggern, müssen dieser mehrere oder relativ lange Apnoephasen vorausgehen.
3. Patienten mit Auftreten von nächtlichen myokardialen Ischämieereignissen haben einen höheren AHI und ein niedrigeres Niveau der Blutsauerstoffsättigung als Patienten ohne Kammerendteilveränderungen.

3 Methodik

3.1 Kriterien

3.1.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterium war eine koronarangiographisch verifizierte signifikante Koronarstenose (>70 %). Eines der unter 3.1.2 aufgeführten Ausschlusskriterien durfte nicht vorliegen.

3.1.2 Ausschlusskriterien

- Dilatative Koronarintervention oder Zustand nach Stentimplantation in den letzten 6 Monaten
- < 18 Jahre
- Beschränkt oder nicht einwilligungsfähig
- HIV-Infektion oder infektiöse Hepatitis
- Andere schwere Infektionserkrankungen (z.B. TBC)
- Dauerhafte Schlafmedikation
- Drogen- und Alkoholabusus
- Schwere akute psychische Erkrankung (z.B. akute Psychose)

3.1.3 Abbruchkriterien

- Widerruf der Einwilligung
- Auftreten unerwünschter Ereignisse
- Mangelnde Compliance
- Deutlicher Verschlechterung der klinischen Situation

3.2 Patienteneinschleusung und Kollektivbeschreibung

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden über die Klinik für Innere Medizin – SP Kardiologie rekrutiert.

Das Studiendesign gab vor, dass an jedem Arbeitstag jeweils der erste zur Herzkatheteruntersuchung anstehende Patient in die Studie aufgenommen werden sollte. Eine Nachbenennung war im Design der Studie nicht vorgesehen. Von den somit innerhalb eines Jahres zur Verfügung stehenden 208 Patienten konnten 147 aufgrund von unter 3.1.2 genannten Ausschlusskriterien keine Berücksichtigung finden. 38 Patienten verweigerten die Teilnahme an der Studie, 3 Patienten haben sich während der Nacht mindestens ein Messgerät entfernt.

Von den somit 20 verbleibenden Studienteilnehmern (s. Tabelle 1 – Patientenkollektiv) musste einer wegen schlechter Datenqualität wieder ausgeschlossen werden, sodass letztendlich 19 in die Auswertung einbezogen werden konnten. Darunter waren 4 Frauen und 15 Männer mit einem mittleren Alter von 64,1 Jahren (Bereich 45 bis 79 Jahre; Standardabweichung 9,386; Median 64 Jahre). Die Körpergröße betrug im Mittel 172,5 cm (Bereich 158 bis 187 cm; Standardabweichung 8,84; Median 173 cm). Das Gewicht der eingeschlossenen Patienten betrug im Mittel 88,58 Kg (Bereich 62 bis 117 Kg; Standardabweichung 18,789; Median 86 Kg). Daraus ließ sich ein mittlerer Body-Mass-Index (BMI) von 29,46 errechnen (Bereich 22,7 bis 36,8; Standardabweichung 4,371; Median 29,8).

Nach Geschlechtern getrennt betrug das mittlere Alter der in die Studie eingeschlossenen Frauen 72,75 Jahre (Bereich 63 bis 79 Jahre; Standardabweichung 6,85; Median 74,5 Jahre). Die mittlere Körpergröße der weiblichen Patienten betrug 161,5 cm (Bereich 158 bis 169 cm; Standardabweichung 5,07; Median 159,5 cm). Das mittlere Gewicht war 68,75 Kg (Bereich 58 bis 79 Kg; Standardabweichung 10,31; Median 69 Kg). Daraus ergab sich ein BMI von 26,33 im Mittel (Bereich 22,7 bis 31,2; Standardabweichung 3,62; Median 25,7).

Für die Gruppe der männlichen Patienten ergab sich ein mittleres Alter von 61,8 Jahren (Bereich 45 bis 79 Jahre; Standardabweichung 8,728; Median 64 Jahre). Die Körpergröße betrug im Mittel 175,47 cm (Bereich 164 bis 187 cm; Standardabweichung 7,14; Median 175 cm). Das Gewicht der Gruppe lag im Mittel bei 93,87 Kg (Bereich 65 bis 117 Kg; Standardabweichung 16,995;

Median 97 Kg). Daraus errechnete sich ein Body-Mass-Index (BMI) von 30,3 im Mittel (Bereich 23,3 bis 36,6; Standardabweichung 4,266; Median 30,3). Das Risikoprofil, Koronarstatus und Dauermedikation der Studienteilnehmer ist aus den folgenden Abbildungen und Tabellen ersichtlich.

Tabelle 1 – Patientenkollektiv

PATIENT	ALTER	GESCHLECHT	BMI	KORONAR STATUS
Pat 01	51	m	27,6	3-KHK
Pat 02	75	w	31,2	3-KHK
Pat 03	74	w	22,7	3-KHK
Pat 04	79	m	30,3	3-KHK
Pat 05	73	m	25,7	2-KHK
Pat 06	45	m	36,6	2-KHK
Pat 07	65	m	33,8	3-KHK
Pat 08	79	w	24,8	1-KHK
Pat 09	58	m	26,7	3-KHK
Pat 10	63	w	26,6	2-KHK
Pat 11	55	m	36,8	3-KHK
Pat 12	62	m	29,8	3-KHK
Pat 13	65	m	27,7	3-KHK
Pat 14	65	m	23,3	3-KHK
Pat 15	51	m	32,2	2-KHK
Pat 16	63	m	25,5	2-KHK
Pat 17	67	m	30,4	2-KHK
Pat 18	64	m	36,1	3-KHK
Pat 19	64	m	32	3-KHK

Abbildung 6 – Koronarstatus

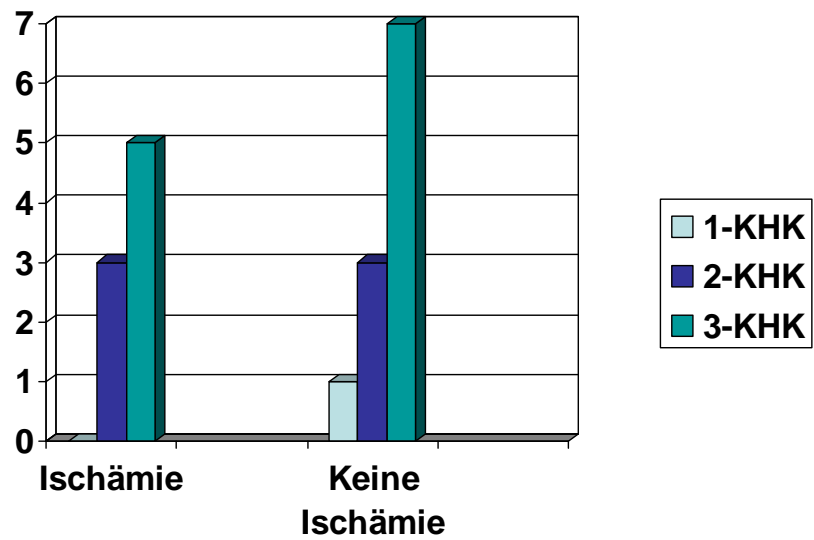
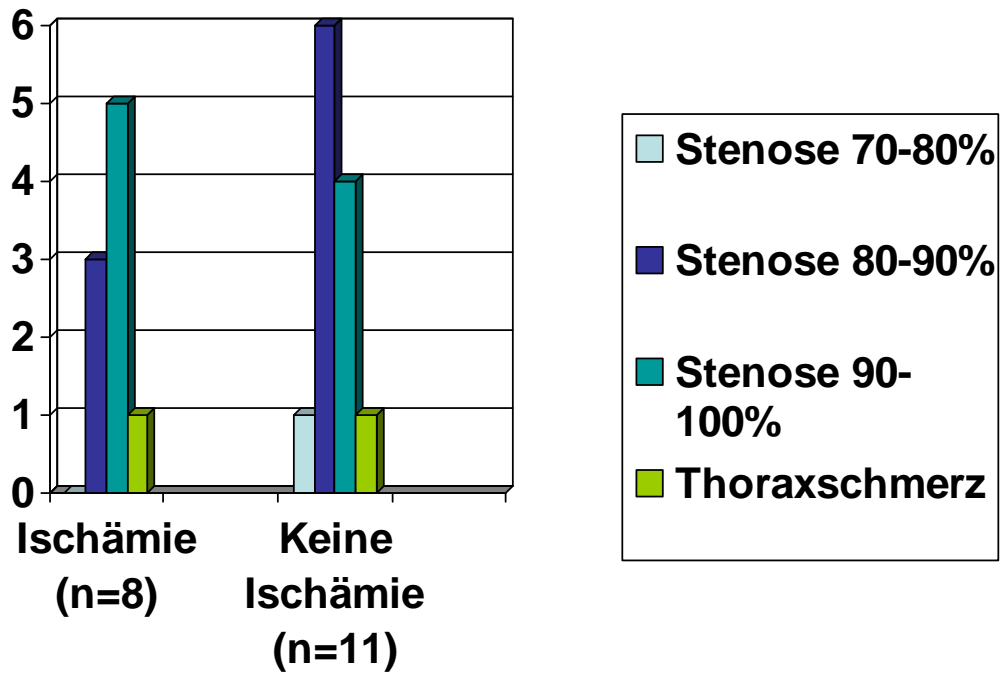


Tabelle 2 – Risikoprofil der Studienteilnehmer

Patient	art.Hypertonie	Hyperlipoproteinämie	(Ex-) Nikotin	Diabetes	fam. Häufung
1	X	X	X	X	
2		X		X	
3	X				
4	X	X	X	X	
5	X				X
6	X	X	X		X
7	X	X			
8	X	X		X	
9	X	X	X		
10			X		
11	X	X	X		X
12	X	X	X	X	
13	X				
14		X			
15	X	X	X		
16	X	X	X		
17	X	X			
18	X	X	X	X	
19	X	X	X	X	

Tabelle 3 – Medikation

Pat	Betablocker	ACE-Hemmer	Digitalis	Nitrate	Diuretika	Ca-Antagonisten	AT-1-Blocker
1	X	X	X	X	X		
2	X						
3	X	X					
4	X	X					
5	X	X					
6	X	X		X			
7	X	X				X	
8	X	X	X	X			
9	X	X			X		
10	X		X				
11	X	X					
13	X	X			X		
14	X	X	X	X	X		
15	X	X	X		X		
16	X	X					
17	X						
18	X	X					
19	X						X
20	X			X			X

3.3 Untersuchungsphase

Jeder Studienteilnehmer wurde mit einem Langzeit-12-Kanal-EKG und einem ambulanten Polygraphiegerät (SOMNOcheck) ausgestattet.

Die nächtliche Messung des Patienten erfolgte standardisiert in einem Zeitraum von 22.00 bis 06.00 Uhr.

3.3.1 Das 12-Kanal-Langzeit-EKG

Die an der Studie teilnehmenden Patienten wurden während der Messnacht an ein ambulant einsetzbares 12-Kanal-Langzeit-EKG (WelchAllyn CardioPerfect PCH Holter-ECG, WelchAllyn Inc., Skaneateles Falls, NY, USA) angeschlossen. Die Ableitung des EKGs erfolgte über Klebeelektroden, die mit Pflastern auf dem Thorax des Probanden gegen Diskonnektion gesichert wurden. Der Bereich, auf dem die EKG-Elektroden platziert werden sollten, wurde zuvor mit alkoholischer Lösung abgerieben und entfettet. Vor jeder Messung wurde das Holter-EKG mit einer neuen Batterie versehen und zeitlich mit dem Polygraphie-Gerät SOMNOcheck synchronisiert. Die aufgezeichneten Daten wurden auf einer im Holter-EKG integrierten Speicherkarte gesichert. Zum Ischämienachweis kamen folgende Kriterien zur Anwendung: horizontale oder deszendierende ST-Senkungen in den Brustwandableitungen gegenüber der Isoelektrischen (PQ-Strecke); J-Punkt-Senkung $<0,1$ mV und ST-Strecken-Senkung $<0,1$ mV 60-80 ms nach dem J-Punkt, Messung in der am stärksten veränderten Ableitung.

3.3.2 Das SOMNOcheck-Gerät

Die Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen erfolgte mit einem ambulant einsetzbaren Polygraphiegerät (SOMNOcheck WM 94100) der Firma Weinmann GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland. Das von uns eingesetzte SOMNOcheck-Gerät ist mit einem Lagesensor, einem Fingerclip zur transkutanen Ableitung einer Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie), einem Flowsensor zur Messung des Atemflusses und einem Schnarchsensoren ausgestattet. Das Gerät war für einen Messzeitraum von 22.00 bis 06.00

programmiert und schaltet sich automatisch um 22.00 Uhr ein und um 06.00 Uhr wieder aus.

3.4 Die Auswertung

3.4.1 Die Auswertung der EKG-Aufzeichnungen

Die Auswertung der EKG-Aufzeichnungen erfolgte mit der zum verwendeten Gerät (WelchAllyn CardioPerfect PCH Holter-ECG) gehörigen Analysesoftware (NorthEast Monitoring Holter LX Software; NorthEast Monitoring Inc., Maynard, Massachusetts, U.S.A.). Alle Sequenzen, die von der Software als EKG-Ereignis mit Veränderungen im ST-Segment oder als Artefakt erkannt worden waren, wurden entsprechend der genannten Kriterien visuell auf Richtigkeit überprüft.

3.4.2 Die Auswertung der SOMNOcheck-Aufzeichnungen

Die Auswertung der SOMNOcheck-Daten erfolgte in enger Zusammenarbeit mit einem erfahrenen technischen Mitarbeiter des Schlaflabors. Hierdurch sollte eine standardisierte und professionelle Auswertung der Aufzeichnungen sichergestellt werden. Als Hypopnoe wurde ein Atemflussabfall auf $< 40\%$ des Ausgangsflusses über einen Zeitraum von > 10 Sekunden bezeichnet. Für Apnoe galt als Definition ein Atemflussabfall auf $< 20\%$ des Ausgangsflusses, ebenfalls über einen Zeitraum von > 10 Sekunden. Eine genauere Unterscheidung zwischen zentraler und obstruktiver Apnoe war mit der von uns verwendeten Methode nicht möglich, da wir uns ausschließlich auf die Messung von Atemfluss und Entsättigung beschränkt haben und weder EEG noch Spannungssensoren auf Thorax und Abdomen eingesetzt wurden.

3.4.3 Statistische Auswertung

Die statistische Berechnung erfolgte mit SPSS 12.01 für Windows (SPSS Inc.). Nach positiver Überprüfung der Daten auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest erfolgte die Berechnung der p-Werte über T-Test.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der 12-Kanal-Langzeit-EKG-Auswertung

Nach visueller Kontrolle der aufgezeichneten Daten wurden nächtliche Kammerendteilveränderungen bei 8 von 19 Studienpatienten gefunden. Die minimale detektierte Senkung war -1,0 mm, die maximale Senkung -8,75 mm. Im Durchschnitt wurde eine Senkung der ST-Strecke von 3,75 mm aufgezeichnet. Die durchschnittliche Dauer der gefundenen Kammerendteilveränderungen war 7,5 Minuten (Bereich 1 Minute bis 79 Minuten).

Bei 8 der 19 Patienten konnten insgesamt 13 Perioden von ST-Streckensenkungen gefunden werden. Im zeitlichen Vergleich mit Entsättigungsphasen durch vorangegangene Apnoe- oder Hypopnoeereignisse traten 11 Perioden von myokardialer Ischämie nach Entsättigung auf, 2 Perioden konnten nicht vorangegangenen Entsättigungen zugeordnet werden. Im Gegensatz dazu konnten wir mehrere Phasen mit wiederholter Apnoe oder Hypopnoe und konsekutiver Entsättigung zeigen, ohne dass Veränderungen im ST-Segment zu beobachten waren. ST-Senkungen nach vorangegangener Apnoe oder Hypopnoe konnten nur nachgewiesen werden, wenn es vorher zu einer kumulativen Folge von Apnoe- oder Hypopnoeereignissen gekommen war.

4.2 Ergebnisse der SOMNOcheck-Auswertung

Die Ergebnisse der Polygraphie-Auswertung sind in der folgenden Tabelle 4 – (Nächtliche Ischämieereignisse und Entsättigungen) dargestellt.

Bei 7 Patienten (36,8 %) konnte ein Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von mehr als 20 objektiviert werden (Bereich 21 bis 58). Ein AHI zwischen 10 und 20 (Bereich 11 bis 19) wurde bei 3 Patienten errechnet. Bei 8 Patienten konnten insgesamt 13 Phasen mit nächtlicher myokardialer Ischämie nachgewiesen werden. 3 der 8 Patienten hatten einen AHI >20, 1 Patient hatte einen AHI

zwischen 10 und 20, 4 Patienten hatten einen AHI <10. Die nächtlichen myokardialen Ischämien konnten bei 3 Patienten mit 2-Gefäss-KHK und bei 5 Patienten mit 3-Gefäss-KHK detektiert werden. Die mittlere Sauerstoffsättigung betrug in der Patientengruppe mit einem AHI >20 91 % (Bereich 83 % bis 95 %). Hier wurde eine mittlere minimale Sauerstoffsättigung von 78 % (Bereich 66 % bis 86 %) gemessen.

Tabelle 4 – Nächtliche Ischämieereignisse und Entsättigungen

PATIENT	GESCHLECHT	MINIMALE O₂- SÄTTIGUNG	MITTLERE O₂- SÄTTIGUNG	AHI	ISCHÄMIEN
Pat 01	m	83 %	95 %	27	0
Pat 02	w	81 %	93 %	21	1
Pat 03	w	84 %	96 %	9	2
Pat 04	m	86 %	92 %	50	0
Pat 05	m	85 %	93 %	7	2
Pat 06	m	85 %	91 %	7	0
Pat 07	m	66 %	83 %	45	0
Pat 08	w	84 %	94 %	8	0
Pat 09	m	88 %	95 %	7	2
Pat 10	w	86 %	94 %	8	0
Pat 11	m	81 %	95 %	7	0
Pat 12	m	78 %	92 %	23	0
Pat 13	m	87 %	95 %	19	0
Pat 14	m	88 %	96 %	11	3
Pat 15	m	71 %	93 %	58	1
Pat 16	m	84 %	92 %	9	1
Pat 17	m	87 %	96 %	8	0
Pat 18	m	79 %	92 %	25	1
Pat 19	m	81 %	92 %	16	0

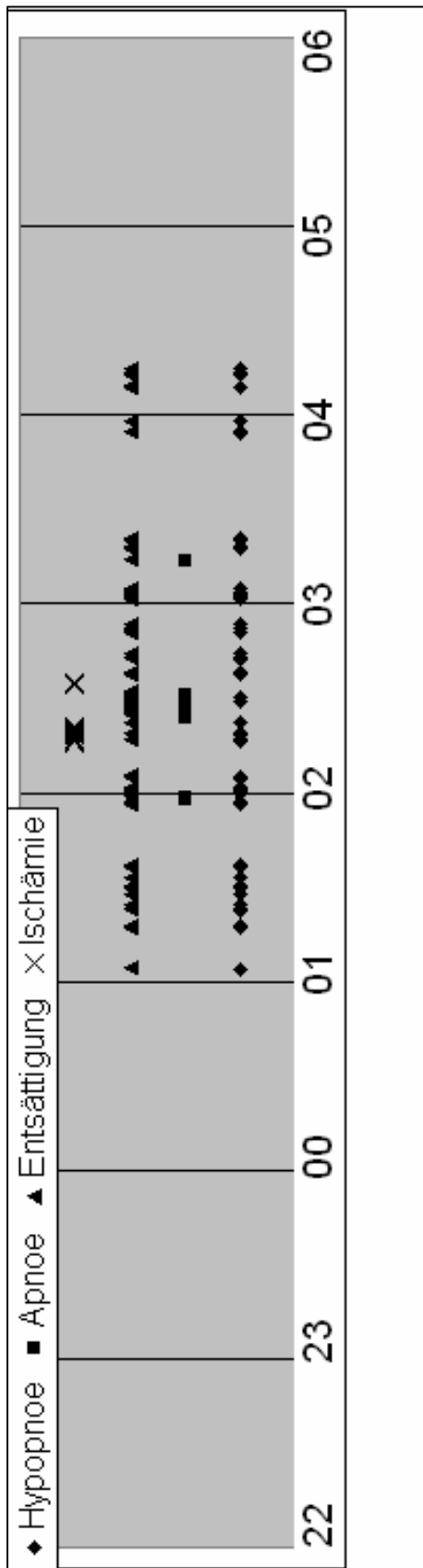


Abbildung 7

Beispielhafte Darstellung der zeitlichen Abfolge von Apnoe-, Hypopnoe, Entsättigungs- und Ischämieereignissen im EKG. Die Aufzeichnung beginnt um 22.00, jede Spalte entspricht dem Zeitraum von einer Stunde.

4.3 Entsättigungen bei Patienten mit/ohne Myokardischämien

Um die Frage zu klären, ob Patienten mit nächtlichen Myokardischämien mehr Phasen nächtlicher Apnoe/Hypopnoe aufweisen als Patienten ohne nachweisbare ST-Streckensenkung, haben wir AHI, Sauerstoffsättigung und Anzahl der aufgezeichneten Apnoe-/Hypopnoephasen beider Gruppen miteinander verglichen.

Die Patientengruppe mit nächtlichen Ischämien hatte im Durchschnitt 143,4 (Bereich 46 bis 466) Phasen gestörter Atmung, es konnte ein mittlerer AHI von 18,38 (Bereich 7 bis 58) ermittelt werden.

Im Vergleich dazu konnten in der Gruppe ohne Myokardischämie 153,4 Phasen von Apnoe oder Hypopnoe (Bereich 54 bis 384) gefunden werden, bei einem durchschnittlichen AHI von 19,82 (Bereich 7 bis 50).

Die mittlere minimale Sauerstoffsättigung lag in der Gruppe mit Myokardischämien bei 82,5 % (Bereich 71 % bis 88 %) im Vergleich zu 82,2 % (Bereich 66 % bis 87 %) in der Gruppe ohne Kammerendteilveränderungen. Die statistische Untersuchung mittels T-Tests konnte weder bei der durchschnittlichen minimalen Sättigung ($p= 0,909$), noch beim Apnoeindex AI ($p= 0,589$), beim Hypopnoeindex HI ($p= 0,313$) oder dem Apnoe-Hypopnoe-Index AHI ($p= 0,851$) signifikante Unterschiede zeigen.

4.4 Ergebnisse von EKG und SOMNOcheck im zeitlichen Vergleich

In der zeitlichen Feinanalyse konnte ein Auftreten von Kammerendteilveränderungen nach zeitlich vorausgegangener Apnoe oder Hypopnoe in 11 von 13 Fällen gezeigt werden. 2 Episoden von nächtlicher Ischämie traten ohne vorausgegangene Störung der Atmung auf. Daneben wurden mehrere Phasen mit Abfall der Blutsauerstoffsättigung gefunden, denen keine Kammerendteilveränderungen folgten.

Kammerendteilveränderungen in Kombination mit zeitlich vorausgegangener Atmungsstörung wurden nur gefunden, wenn es vorher zu einer Kumulation

mehrerer Atmungseignisse gekommen war. Um dies genauer zu objektivieren, wurde für den Zeitraum von einer Stunde vor Auftreten einer Ischämiephase ein ereignisbezogener (eAHI) ermittelt.

Vor 4 von 13 Ischämie-Episoden wurde ein eAHI > 20 berechnet. Der mittlere eAHI in dieser Gruppe betrug 40,5 (Bereich 20 bis 74).

Vor 3 von 13 Ischämie-Episoden wurde ein mittlerer eAHI von 17,7 (Bereich 16 bis 19) gefunden.

Vor 6 Ischämie-Episoden wurde ein eAHI von weniger als 10 ermittelt. Im Vergleich zum Gesamt-AHI war der ereignisbezogene AHI niedriger vor 6 Ischämie-Ereignissen (5,5 gegen 12), vor 7 Ischämie-Ereignissen war der eAHI gleich oder höher als der Gesamt-AHI (34,2 gegen 19,2).

Somit konnte im Verhältnis zur Apnoe- und Hypopnoeverteilung der gesamten Nacht keine besonders relevante zeitliche Häufung von Apnoen oder Hypopnoen direkt vor dem Auftreten von Kammerendteilveränderungen objektiviert werden.

5 Diskussion

Schlafbezogene Atmungsstörungen stellen häufig eine Co-Morbidität zu Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems dar. Sin et al. [66] konnten Schlafapnoe bei 37 % von 450 untersuchten Patienten mit Koronarer Herzkrankheit nachweisen. Diese Daten passen zu der von uns gefundenen prozentualen Verteilung. Wir konnten einen Apnoe-Hypopnoe-Index >20 bei 36,8 % der untersuchten Patienten ermitteln.

Es existieren nur vereinzelte und auch nur verhältnismässig kleine Untersuchungen zur Häufigkeit nächtlicher myokardialer Ischämien bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit. Bei Schäfer et al. [60] wurden 14 Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom und koronarer Herzkrankheit mit einem Langzeit-6-Kanal-EKG untersucht. Nächtliche myokardiale Ischämien wurden bei 6 von 14 Patienten (43 %) gefunden. Peled et al. [53] konnten nächtliche Myokardischämien bei 10 von 51 Patienten (20 %) mit Schlafapnoe-Syndrom und koronarer Herzerkrankung nachweisen. Die Untersuchung dieser Patienten fand erst statt, nachdem sowohl β -Blocker als auch eine antianginöse Dauertherapie abgesetzt worden waren.

In einer von Moe et al. [50] durchgeführten Studie wurden 226 Koronarpatienten über Nacht mit einem Holter-EKG untersucht. Als Ischämiekriterium wurde in der genannten Arbeit eine ST-Senkung von min. 1 mm über eine zeitliche Dauer von min. 1 Minute angegeben. 19 % der untersuchten Patienten hatten eine 1-Gefäss-KHK, 27 % eine 2-Gefäss-KHK, 39 % eine 3-Gefäss-KHK und 15 % eine Hauptstammstenose. Die antianginöse Dauertherapie wurde beibehalten. Bei 69 Patienten (31 %) konnten nächtliche Myokardischämien nachgewiesen werden. Bei 27 Patienten (12 %) konnte ein direkter zeitlicher Zusammenhang zwischen Entsättigung und dem Auftreten einer Myokardischämie innerhalb von 2 Minuten nach Entsättigung gezeigt werden. Dabei kam es häufig vor Myokardischämie zu einer Kumulation von Entsättigungsphasen. Moe et al. konnten bei Patienten mit atmungsassoziierten nächtlichen myokardialen Ischämien, im Vergleich zu

Patienten ohne, signifikante Unterschiede in der Höhe des AHI und der mittleren Sauerstoffsättigung zeigen .

In der von uns durchgeführten Arbeit konnten bei 8 von 19 Patienten (42 %) 13 Phasen myokardialer Ischämie detektiert werden. Weder beim AHI, noch bei der Gesamtzahl der aufgetretenen Apnoe- und Hypopnoephasen, noch bei der durchschnittlichen minimalen Sauerstoffsättigung konnten wir signifikante Unterschiede verifizieren. Der Studienteilnehmer (Pat 07) mit der niedrigsten minimalen und mittleren Sauerstoffsättigung (66 %; 83 %) hatte keine nachweisbaren nächtlichen Myokardischämien, der Teilnehmer mit der größten Anzahl detektierter nächtlicher Ischämieereignisse (Pat 14) hingegen zeigte eine im Verhältnis zum Gesamtkollektiv vergleichsweise hohe minimale und mittlere Sauerstoffsättigung (88 %; 96 %).

11 von 13 (85 %) Ischämiephasen folgten auf zeitlich vorangegangene Hypoxieepisoden, bei 2 von 13 Fällen (15 %) konnte kein zeitlicher Zusammenhang zwischen Myokardischämien und Atmungsstörungen verifiziert werden.

Um eine besondere Häufung von Apnoe- oder Hypopnoephasen vor Myokardischämie objektivieren zu können, wurde ein ereignisbezogener AHI (eAHI) für den Zeitraum von einer Stunde vor Auftreten einer Phase myokardialer Ischämie errechnet. In 6 Fällen (46 %) war der eAHI niedriger als der Gesamt-AHI der Messnacht und in 7 Fällen (54 %) gleich oder größer. Somit konnte im Gegensatz zu Moe et al. keine besondere Häufung von Hypoxieepisoden vor dem Auftreten von Myokardischämie nachgewiesen werden.

Bei Moe et al. fanden sich 81 % der detektierten nächtlichen myokardialen Ischämien, ohne dass Apnoe oder Hypopnoe voran gegangen waren. Schäfer et al. [60] konnten bei 14,6 % der detektierten Myokardischämien keinen Zusammenhang mit vorangegangenen Atemstörungen oder Sättigungsabfällen nachweisen.

Die Ergebnisse lassen folgern, dass offensichtlich neben nächtlichen Atmungsstörungen noch andere pathophysiologisch relevante Faktoren

berücksichtigt werden müssen, um das Auftreten von Myokardischämien erklären zu können.

Schäfer et al. [60] konnten 77,8 % der Kammerendteilveränderungen REM-Schlaf-Phasen zuordnen. Koehler et al. [37] konnten in einer Studie über nächtliche Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe zeigen, dass 87,9 % der Rhythmusstörungen ebenfalls während REM-Schlaf-Phasen auftraten, nur 12 % während Non-REM-Phasen. Besonders zu Beginn des REM-Schlafs kommt es zu einer Verschiebung des sympatho-vagalen Gleichgewichts mit sympathischer Dominanz [15; 59; 68]. Höhere Herzfrequenzen und ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks führen konsekutiv zu einer Erhöhung des kardialen Sauerstoffbedarfs.

Eine Differenzierung zwischen obstruktiver und zentraler Ausprägung der Schlafapnoe war mit dem Studiendesign der hier vorliegenden Arbeit nicht möglich, da mit dem eingesetzten SOMNOcheck-System ausschließlich Messungen des Atemflusses und der Sauerstoffsättigung, nicht aber der Thorax- und Abdomenexkursion bei Inspiration durchgeführt werden konnten. Die Differenzierung zwischen zentraler und obstruktiver Apnoe erfordert den Einsatz einer Polysomnographie, die über Spannungssensoren an Thorax und Abdomen verfügt und so Veränderungen im Atemflussmuster mit Veränderungen der Thorax- und Abdominalbewegungen in Bezug setzen zu kann. Zudem wäre der Einsatz eines Langzeit-EEG sinnvoll gewesen, da nur so eine Differenzierung der unter 1.6. beschriebenen Schlafphasen, bzw. eine zeitliche Zuordnung nächtlicher Ischämieereignisse des Myokards zu einzelnen Schlafstadien (z. B. REM-Schlaf) möglich wird. Problematisch ist außerdem die auf das Design der Studie zurückzuführende geringe Fallzahl und die hohe Zahl der Studienverweigerer. Letztere kann dadurch erklärt werden, dass der Hauptteil der potentiellen Teilnehmer bereits eine umfangreiche kardiologische Diagnostik durchlaufen hatte.

6 Zusammenfassung

Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) haben ein erhöhtes Risiko für Mortalität und Morbidität, welches auf Begleiterkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems zurückgeführt werden kann. OSA tritt mit einer Häufigkeit von 30-40 % bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) auf. Ziel dieser Arbeit war es, bei Patienten mit KHK einen Zusammenhang zwischen nächtlichen myokardialen Ischämien und zeitlich vorausgegangenen Phasen gestörter Atmung zu objektivieren.

Methoden: Bei allen Patienten wurde eine zeitlich synchronisierte Messung von 12-Kanal-EKG (WelchAllyn CardioPerfect Holter-ECG) und Polygraphie (SOMNOcheck WM 94100, Weinmann) unter stationären Bedingungen durchgeführt. Die Daten von 19 Studienteilnehmern konnten in die Endauswertung einbezogen werden. 12 der 19 Patienten hatten eine 3-Gefäss-, 6 eine 2-Gefäss- und 1 Patient hatte eine 1-Gefäss-KHK. Die Patienten wiesen ein mittleres Alter von 64,1 Jahren auf (Bereich 45 bis 79 Jahren) und hatten einen mittleren Body-Mass-Index (BMI) von 29,46 (Bereich 22,7 bis 36,8). 16 Patienten hatten eine arterielle Hypertonie, 15 eine Hyperlipoproteinämie, 7 einen Diabetes mellitus, 11 waren aktive oder ehemals aktive Raucher.

Ergebnisse: Bei 7 Patienten (36,8 %) konnte ein Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von mehr als 20 objektiviert werden (Bereich 21 bis 58), ein AHI zwischen 10 und 20 (Bereich 11 bis 19) wurde bei 3 Patienten errechnet. Bei 8 Patienten konnten insgesamt 13 Phasen myokardialer Ischämie mit einer durchschnittlichen Dauer von 7,5 Minuten (Bereich 1 Minute bis 79 Minuten) nachgewiesen werden. 3 der 8 Patienten hatten einen AHI >20, 1 Patient hatte einen AHI zwischen 10 und 20 und 4 Patienten einen AHI <10. Die nächtlichen myokardialen Ischämien konnten bei 3 Patienten mit 2-Gefäss-KHK und bei 5 Patienten mit 3-Gefäss-KHK objektiviert werden. Bei 11 von 13 Phasen myokardialer Ischämie war es zu zeitlich vorangegangener Entsättigung als Folge von Apnoe oder Hypopnoe gekommen. Bei 2 von 13 Ischämiephasen konnte kein zeitlicher Zusammenhang mit vorangegangener Hypoxie hergestellt

werden. Eine besonders relevante Häufung von Apnoe- oder Hypopnoephasen vor myokardialer Ischämie konnte nicht nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Der von uns vermutete Zusammenhang zwischen Apnoe- und Hypopnoehäufigkeit, Ausprägung der Sauerstoffentsättigung sowie dem Auftreten myokardialer Ischämie konnte nicht bewiesen werden. Pathophysiologische Faktoren wie REM-Schlaf und sympathovagales Gleichgewicht müssen berücksichtigt werden.

7 Literatur- und Quellenangaben

1. Anderer P et al.: An E-health solution for automatic sleep classification according to Rechtschaffen and Kales: validation study of the Somnolyzer 24x7 utilizing the Siesta database. *Neuropsychobiology*. 2005;51(3):115-33. Epub 2005 Apr 18.
2. Arzt M et al.: Association of Sleep-disordered Breathing and the Occurrence of Stroke. *AJRCCM* vol. 172. pp.1447-1451, (2005)
3. Assmann et al.: Coronary Heart Disease: Reducing The Risk, A Worldwide View. *Circulation*. 1999;100:1930-1938
4. AWMF online: Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen beim Erwachsenen (SBAS). Nr. 020/001. accessed September 06, 2006
5. AWMF online: Insomnie. Nr. 030/045. accessed October 04, 2006
6. AWMF online: Narkolepsie. Nr. 030/056. accessed October 04, 2006
7. AWMF online: Nicht erholsamer Schlaf. Nr. 063/001. accessed October 2006
8. Aydin M et al.: Cardiac Autonomic Activity in Obstructive Sleep Apnea – Time-Dependent and Spectral Analysis of Heart Rate Variability Using 24-Hour Holter Electrocardiograms. *Tex Heart Inst J* 2004;31:132-6
9. Becker HF et al.: Sleep disorders and sleep-related breathing disorders. *Internist*. 2004 Jan; 45(1):57-81
10. Bolm-Audorff U. et al.: Nächtliche Herzrhythmusstörungen bei Schlafapnoe-Syndrom. *Dtsch. Med. Wschr.* 109 (1984), 853-856
11. Bradley TD et al.: Hemodynamic effects of simulated obstructive apnoes in humans with and without Heart Failure. *Chest*. 2001;119:1827-1835

12. Bradley TD et al.: Sleep Apnea and Heart Failure, part I: Obstructive Sleep Apnea. *Circulation*. 2003;107:1671-1678
13. Bradley TD et al.: Sleep Apnea and Heart Failure, part II: Central Sleep Apnea. *Circulation*. 2003;107:1822-1826
14. Broughton R et al.: Home Assessment of Sleep Disorders by Portable Monitoring. Review Article. *Journal of Clinical Neurophysiology. Computerized Polysomnographic Analysis*. 13(4):272-284, July 1996
15. Busek P. et al.: Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Sleep. *Physiol. Res*. 54: 369-376, 2005
16. Buysse DJ et al.: The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* 1989, 28: 193-213
17. Classen, Diehl, Kochsiek: *Innere Medizin*. Urban & Fischer 2004, 5. Auflage
18. Coccagna G et al.: Haemodynamics during sleep: old results and new perspectives. *J Sleep Res*. 1995 Jun;4(S1):2-7
19. Coccagna G et al.: Cardiovascular disorders and obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Exp Hypertens*. 2006 Apr-May;28(3-4):217-24
20. Cote K: *Normal Sleep and Sleep Hygiene*. Canadian Sleep Society 2003
21. Dempsey JA: Sleep Apnea Causes Daytime Hypertension. *J. Clin. Invest*. Volume 99, Number 1, January 1997, 1-2
22. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: Leitlinie: Koronare Herzkrankheit/Angina pectoris
23. Doi et al.: Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Research* 2000, 97: 165-172

24. Dyken et al.: Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke*. 1996; 27:401-407
25. Fichtenberg et al.: Insomnia screening in postacute traumatic brain injury: utility and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Am J Phys Med Rehabil* 2001, 80: 339-345
26. Gentili A et al.: Test-retest reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index in nursing home residents (letter). *Journal of the American Geriatric Society* 1995, 43: 1317-1318
27. Gohlke H, von Schacky C: Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Ab wann ist eine medikamentöse Prophylaxe sinnvoll? *Z Kardiol* 94: Suppl 3, III/6-III/10 (2005)
28. Gökhan M et al.: Obstructive Sleep Apnea Syndrome-Associated Nocturnal Myocardial Ischemia. *Chest* 2000;117;1534-1535
29. Grote L et al.: Increased daytime tiredness, nocturnal hypertension and sleep apnea: studies in rural general practice. *Pneumologie* 1997 Aug;51 Suppl 3:750-3
30. Grote L et al.: Sleep-related breathing disorders in an independent risk factor for systemic hypertension. *AJRCCM* 1999 Dec;160(6):1875-82
31. Guilleminault C et al.: Sleep Apnea Syndrome - Can It Induce Haemodynamic Changes? *West J Med* 123:7-16, Jul 1975
32. Hamm CW: Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kardiol* 93:324-341 (2004)
33. Happe S et al.: Perception of sleep: subjective versus objective sleep parameters in patients with Parkinson's disease in comparison with healthy elderly controls. Sleep perception in Parkinson's disease and controls. *J Neurol*. 2005 Aug;252(8):936-43. Epub 2005 Mar 14.

34. <http://www.wissenschaft-online.de/artikel/697224> accessed September 06, 2006
35. Hung J et al.: Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990;336:261-264
36. Kanagala R et al.: Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2003;107;2589-2594; published online May 12, 2003
37. Koehler et al.: Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnea. *Am Heart J*. 2000 Jan;139(1pt1):142-8
38. Koehler U et al.: Heart block in patients with obstructive sleep apnea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J* 1998; 11: 434-439
39. Koskenvou M et al. : Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet*. 1985;1:89-95
40. Kribbs NB et al.: Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:887-895
41. LaCroix AZ et al.: Chest pain and coronary heart disease mortality among older men and women in three communities. *Circulation*. 1990;81:437-446
42. Larsen R, Ziegenfuß T: *Beatmung – Grundlagen und Praxis*. Springer 1999, 2. Auflage
43. Lavie P et al.: Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study.. *BMJ* 2000;320:479-82
44. Lucini D et al.: Hemodynamic and Autonomic Adjustments to Real Life Stress Conditions in Humans. *Hypertension* 2002. 39:184-188
45. Lucini D et al.: Impairment in Cardiac Autonomic Regulation Preceding Arterial Hypertension in Humans. *Insights From*

Spectral Analysis of Beat-by-Beat Cardiovascular Variability.
Circulation published online Oct 28, 2002

46. Malik M et al.: Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Circulation 1996. 93:1043-1065
47. Miki K et al.: Relationship between renal sympathetic nerve activity and arterial pressure during REM sleep in rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284: R467-R473, 2003
48. Mohsenin V: Sleep-Related Breathing Disorders and Risk of Stroke. Stroke. 2001;32:1271
49. Monahan KD et al.: Effect of repetitive hypoxic apnoeas on baroreflex function in humans. J Physiol 574.2 pp 605-613
50. Moee T et al.: Sleep-Disordered Breathing and Myocardial Ischemia in Patients With Coronary Artery Disease. Chest 2000;117;1597-1602
51. Narkiewicz K et al.: Altered Cardiovascular Variability in Obstructive Sleep Apnea. Circulation. 1998;98:1071-1077
52. Olshausen vK, Börger HH: EKG Information. Steinkopff, Darmstadt 1996, 7.Auflage
53. Peled N et al.: Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: Effects of continuous positive air pressure treatment. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 34;1744-1749
54. Purves D et al.: Neuroscience. Second Edition 2001, Sinauer Associates, Inc. Publishers Sunderland, Massachusetts
55. Rechtschaffen A, Kales A: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects. Washington DC: Public Health Service 204. U.S. Government Printing Office, 1968

56. Renz H: Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Pathophysiologie, Pathobiochemie, Hämatologie. Walter de Gruyter Berlin, New York 2003
57. Riley RW et al.: Obstructive Sleep Apnea Trends in Therapy. West J Med 1995;162:143-148
58. Roche F et al.: Screening of Obstructive Sleep Apnea Syndrome by Heart Rate Variability Analysis. Circulation. 1999;100:1411-1415
59. Rowe K et al.: Heart rate surges during REM sleep are associated with theta rhythm and PGO activity in cats. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 277:843-849, 1999
60. Schäfer H et al.: Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. Chest 1997; 111;387-393
61. Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K: Anatomie. Springer Heidelberg 1999, 8. Auflage
62. Schmidt RF, Thews G, Lang F: Physiologie des Menschen. Springer Heidelberg 2000, 28. Auflage
63. Schulz R et al.: Obstruktive Schlaf-Apnoe und kardiovaskuläre Erkrankungen-Hypothese pathophysiologischer Zusammenhänge. Pneumologie 2001;55:295-301
64. Schuster HP: Langzeit-Elektrokardiographie. Grundlagen und Praxis. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart/New York, 1990
65. Sei H et al.: Why does arterial blood pressure rise actively during REM sleep? J Med Invest. 1999 Feb; 46(1-2):11-7
66. Sin D et al.: Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with progressive heart failure. AJRCCM 1999;160:1101-1106
67. Speer, Gahr : Pädiatrie. 2. Auflage, Springer Heidelberg 2004

68. Vanoli E et al.: Heart Rate Variability During Specific Sleep Stages. *Circulation* 1995; 91: 1918-1922
69. Verrier RL et al.: Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new. *Curr Opin Cardiol.* 2004 January;19(1): 2-11
70. Wittchen HU et al.: NISAS-2000 – the “Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study”. *Nervenheilkunde* 2001, 20: 4-16
71. Yaggi HK et al.: Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. *NEJM*, vol. 353:2034-2041, November 10, 2005, Number 19
72. Yamashita J et al.: Influence of sleep apnea on autonomic nervous activity and QT dispersion in patients with essential hypertension and old myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2004 Jan;37(1):31-40

8 Bilder und Tabellen

Abbildung 1: (aus Canadian Sleep Society 2003, Cote K) Hier ist der Wechsel von Non-REM- und REM-Schlaf über einen Zeitraum von 8 Stunden dargestellt. Auf der Abszisse ist der zeitliche Verlauf, auf der Ordinate der Stadienverlauf des Non-REM-Schlafs abgebildet. REM-Episoden sind durch schwarzen Balken dargestellt. Man sieht deutlich eine Zunahme des REM-Schlafs auf Kosten des Non-REM-Schlafs im Zeitverlauf der Nacht. Auch ist ersichtlich, dass das Tiefschlafstadium 4 nur im ersten Abschnitt der Nacht erreicht wird.

Abbildung 2: (aus Guilleminault C et al.: Sleep Apnea Syndrome - Can It Induce Haemodynamic Changes? West J Med 123:7-16, Jul 1975). Aufgetragen sind der Verlauf des endoösophagealen Drucks, des expirierten CO₂ und der Sauerstoffsättigung im Blut eines Patienten mit Mischform aus zentraler und obstruktiver Apnoe. Typisch sind bei obstruktiver Apnoe die rechts dargestellten negativen Druckspitzen des endoösophagealen Drucks und das plegische Diaphragma bei zentraler Apnoe (links).

Abbildung 3: (aus Guilleminault C et al.: Sleep Apnea Syndrome - Can It Induce Haemodynamic Changes? West J Med 123:7-16, Jul 1975). Im Mittelpunkt dieser Graphik steht ein kontinuierlicher Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks während Apnoe.

Abbildung 4: (aus Bradley TD et al.: Sleep Apnea and Heart Failure, part I: Obstructive Sleep Apnea. Circulation. 2003;107:1671-1678). Dargestellt sind die pathophysiologischen Auswirkungen der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) auf das Herz-Kreislaufsystem (1.10).

Abbildung 5: (aus Bradley TD et al.: Sleep Apnea and Heart Failure, part II: Central Sleep Apnea. Circulation. 2003;107:1822-1826). Dargestellt sind die pathophysiologischen Auswirkungen der zentralen Schlafapnoe (CSA) auf das Herz-Kreislaufsystem (1.10).

Abbildung 6: Gezeigt ist der Koronarstatus sowohl der Patienten mit nächtlicher Myokardischämie, als auch derer ohne.

Abbildung 7: Beispielhafte Darstellung der zeitlichen Abfolge von Apnoe-, Hypopnoe, Entättigungs- und Ischämieereignissen im EKG. Die Aufzeichnung beginnt um 22.00, jede Spalte entspricht dem Zeitraum von einer Stunde. .

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der in die Studie aufgenommenen Patienten mit Alter, Geschlecht, Grösse, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI).

Tabelle 2: Gezeigt ist tabellarisch das Risikoprofil der Studienteilnehmer für KHK.

Tabelle 3: Dargestellt ist die Dauermedikation der Studienpatienten.

Tabelle 4: Dargestellt sind tabellarisch die Ergebnisse der SOMNOcheck-Auswertung. In den beiden linken Spalten sieht man die jeweils maximale und minimale Sauerstoffsättigung der Studienpatienten während der Nacht. Rechts sind die jeweiligen Apnoe-Hypopnoe-Indices und die Anzahl der nächtlichen Apnoe- und Hypopnoeereignisse dargestellt.

9 _Abkürzungsverzeichnis

AHI	=	Apnoe-Hypopnoe-Index
ASDA	=	American Sleep Disorders Association
BMI	=	Body Mass Index
cm	=	Zentimeter
CSA	=	Zentrale Schlafapnoe
EEG	=	Elektroenzephalogramm
EKG	=	Elektrokardiogramm
EMG	=	Elektromyogramm
EOG	=	Elektookulogramm
ICSD	=	International Classification of Sleep Disorders
Kg	=	Kilogramm
m ²	=	Quadratmeter
mmHg	=	Millimeter Quecksilbersäule
nCPAP	=	Nasal Continuous Positive Airway Pressure
NREM	=	Non Rapid Eye Movement
NREM1	=	Schlafstadium Non-REM 1
NREM2	=	Schlafstadium Non-REM 2
NREM3	=	Schlafstadium Non-REM 3
NREM4	=	Schlafstadium Non-REM 4
NYHA	=	New York Heart Association
OSA	=	Obstruktive Schlafapnoe
pCO ₂	=	Kohlendioxidpartialdruck
pO ₂	=	Sauerstoffpartialdruck
PSQI	=	Pittsburgh Sleep Quality Index

RDI	=	Respiratory Disturbance Index
REM	=	Rapid Eye Movement
SaO ₂	=	Sauerstoffsättigung
SBAS	=	Schlafbezogene Atmungsstörungen
TIB	=	Time In Bed
TST	=	Total Sleep Time
WHO	=	World Health Organisation

10 Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren
Universitätsprofessoren und Dozenten in Marburg:

Adamkiewicz, Arnold, Aumüller, Basler, Baum, Becker, Bertalanffy, Bien,
Boudriot, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, Eilers, Feuser, Folz, Gotzen,
Griss, Grundmann, Grzeschik, Gudermann, Hertl, Hofmann, Hoyer, Jungclas,
Klenk, Klose, Koolman, Krause, Krieg, Kroll, Kuhlmann, Lang, Lill, Lohoff,
Maier, Mandrek, Max, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel,
Radsak, Remschmidt, Renz, Richter, Röper, Rothmund, Schäfer, Schmidt,
Schrader, Schüffel, Seitz, Steiniger, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Weiler,
Werner, Westermann, Wulf

11 Danksagung

Mein Dank gilt den Herren Professoren Ulrich Koehler und Thomas Penzel für die Überlassung der vorliegenden Arbeit und ihre Unterstützung und Förderung.

Mein Dank gilt außerdem dem Direktor der Klinik für Kardiologie Herrn Univ.-Professor B. Maisch für die Nutzungsmöglichkeit der Datenbank Centricity Carddas.

Für die Hilfe bei der Auswertung der Schlaflabor-Daten danke ich Herrn MTA Dirk Stawenow.

Für die Hilfe bei der statistischen Berechnung danke ich außerdem den Herren Diplom Psychologen Werner Cassel und Thomas Ploch.