

Aus dem Med. Zentrum für Innere Medizin  
Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Claus Franz Vogelmeier  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg



**Häufigkeit zentraler schlafbezogener Atmungsstörungen mit  
Differenzierung nach der Cheyne-Stokes-Atmung bei Patienten mit  
einer Herzinsuffizienz und eingeschränkter systolischer  
linksventrikulärer Pumpfunktion (Ejektionsfraktion  $\leq 50$  %)**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Ergün Duman  
aus Münster

Marburg, 2013

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg am  
19.07.2013

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

**Dekan:**

Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

**Referent:**

Prof. Dr. med. Ulrich Koehler

**Korreferent:**

Prof. Dr. med. Wolfram Grimm

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>2</b>
1.1 Historischer Überblick.....	2
1.2 Herzinsuffizienz.....	3
1.3 Einteilung der Schlafbezogenen Atmungsstörungen .....	5
1.4 Zentrales Schlafapnoesyndrom .....	9
1.4.1 Definition.....	9
1.4.2 Primäre (idiopathische) zentrale Schlafapnoe .....	11
1.5 Cheyne-Stokes-Atmung.....	13
1.5.1 Historischer Hintergrund .....	13
1.5.2 Einführung .....	14
1.5.3 Epidemiologie und Bedeutung .....	15
1.5.4 Pathophysiologie.....	16
1.5.5 Diagnostik .....	18
1.5.6 Therapie.....	19
1.5.6.1 Pharmakologische Ansätze .....	19
1.5.6.2 Nichtmedikamentöse Therapieansätze .....	21
1.5.6.3 Nichtinvasive Beatmung .....	22
1.6 Ziel der Studie .....	24
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>25</b>
<b>3 Patienten und Methoden</b> .....	<b>26</b>
3.1 Allgemeine Beschreibung.....	26
3.2 Patienten .....	26
3.3 Methoden.....	26
3.4 Polysomnographie.....	29
3.5 Echokardiographie.....	29
3.6 Spirometrie und Blutgasanalyse .....	29
3.7 Langzeit-EKG .....	30
3.8 Evaluierung der Begleiterkrankungen.....	30
3.9 Statistische Auswertung.....	30
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>33</b>
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>45</b>
5.1 Diskussion der Ergebnisse .....	46
5.2 Potenzielle Limitationen der Studie .....	51
5.3 Fazit.....	52
<b>6 Zusammenfassung</b> .....	<b>54</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>57</b>
<b>8 Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>67</b>
<b>9 Anhang</b> .....	<b>68</b>
9.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer .....	68
9.2 Danksagung .....	69

# 1 Einleitung

## 1.1 Historischer Überblick

Schon vor 150 Jahren schilderte Charles Dickens mit Joe, „the fat boy“, in seinem Buch „The Posthumous Papers of the Pickwick Club“ im Jahr 1837 einen ganz typischen obstruktiven Schlafapnoepatienten [30], welcher große Nahrungsmengen konsumierte und tagsüber und in den verschiedensten Situationen einschlieft. Die detaillierte Beschreibung und systematische Erforschung des Krankheitsbildes begann erst in den 70er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts. Ähnliche Beschreibungen gibt es in der Literatur aus den letzten zwei Jahrhunderten [15, 23, 58, 69, 102].

Von Richard Caton stammt sehr wahrscheinlich der erste Fallbericht über einen Patienten mit Schlafapnoe, welcher im Jahre 1889 zwar einen Patienten mit Übergewicht, Schnarchen und Einschlafattacken beschrieb, als wahrscheinlichste Ursache jedoch eine „Narkolepsie“ diskutierte. Im gleichen Jahr beschrieb A. Morison das klinische Bild eines Diamanthändlers, der übergewichtig war, schnarchte und an Tagesschläfrigkeit bzw. Einschlafattacken litt.

Im Jahre 1918 prägte Osler den Begriff „Pickwicksyndrom“ zur Beschreibung dieser Patienten [77]. Nach weiteren Untersuchungen ordnete Burwell 1956 diesem Syndrom dann die Merkmale Adipositas permagna, Cor pulmonale, alveoläre Hypoventilation, Polyglobulie sowie Hypersomnie zu [19]. Erst vor 30 Jahren legten Gastaut [33] sowie Jung und Kuhlo den Zusammenhang zwischen diesem Syndrom und schlafbezogenen Atmungsstörungen dar [48].

Seitdem fand die Untersuchung schlafbezogener Atmungsstörungen mehr Beachtung und die klinische Bedeutung wird zunehmend erkannt [85]. Aufgrund der ausgeprägten Tagesmüdigkeit treten vermehrt Unfälle jeder Art auf [34]. Neben der Tagesmüdigkeit kommt es auch zu einer vermehrten periodischen Freisetzung von Katecholaminen in der Nacht [91]. Folglich führt die periodische Freisetzung zum vermehrten Auftreten einer arteriellen Hypertonie [79], von Vorhofflimmern [37] und Todesfällen aus kardiovaskulärer Ursache [22]. Die Dynamik der schlafmedizinischen Forschungsaktivitäten und den damit treibenden Kräften in der Weiterentwicklung nahm in den letzten Jahren durch die zunehmende Anerkennung des Krankheitsbildes als weit verbreitetes Gesundheitsproblem deutlich zu.

## 1.2 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz stellt eine der häufigsten internistischen Erkrankungen dar. Die Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz wird in der europäischen Gesamtbevölkerung auf 0.4-2 % geschätzt. Die Häufigkeit und Inzidenz sind dabei deutlich altersabhängig. Das mittlere Lebensalter herzinsuffizienter Patienten beträgt etwa 74 Jahre. Mit zunehmendem Alter leiden immer mehr Menschen an einer Herzinsuffizienz. Während im Alter von 45 bis 55 Jahren weniger als 1 Prozent der Bevölkerung eine Herzinsuffizienz hat, beträgt der Anteil bei 65- bis 75-Jährigen bereits bis zu 2–5 Prozent und bei über 80-Jährigen sogar bis zu fast 10 Prozent. Das männliche Geschlecht ist etwa 1,5-fach häufiger betroffen als gleichaltrige Frauen.

Klinisch liegt dann eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome wie z. B. Dyspnoe, Müdigkeit (Leistungsminderung) und/ oder Flüssigkeitsretention auf dem Boden einer kardialen Funktionsstörung bestehen.

Die klinische Einteilung erfolgt nach der New York Heart Association (NYHA I-IV, siehe Tabelle A), welche gleichzeitig Hinweise auf die Schwere der Herzinsuffizienz gibt und damit auch als Marker der Mortalität gilt. So versterben jährlich bis zu 30-40% der Herzinsuffizienz mit der Stadieneinteilung NYHA IV.

Es ist schon seit längerem bekannt, dass Patienten mit Herzinsuffizienz schlafbezogene Atmungsstörungen aufweisen können.

**Tabelle A** New York Heart Association-Classification (NYHA-Classification)

<b>Stadium</b>	<b>Definition</b>
NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht <ul style="list-style-type: none"><li>• keine inadäquate Erschöpfung,</li><li>• keine Rhythmusstörungen,</li><li>• keine Luftnot oder Angina pectoris.</li></ul>
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

### **1.3 Einteilung der Schlafbezogenen Atmungsstörungen**

Grundsätzlich werden schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) mit und ohne pharyngeale Obstruktion unterschieden. Schlafbezogene Atmungsstörungen treten ausschließlich oder primär im Schlaf auf und wirken störend auf den Schlaf zurück. Folglich beeinträchtigen sie damit die Erholungsfunktion. Dabei stellen Apnoen und Hypopnoen mit oder ohne pharyngeale Obstruktion und Hypoventilation charakteristische Muster der gestörten Atmung dar. Abhängig von der vorliegenden Atmungsstörung gehen sie mit Hypoxämie einher bzw. verursachen Hyperkapnie und Azidose [29].

Phänomenologisch werden vier Muster pathologischer Atmung bei den schlafbezogenen Atmungsstörungen unterschieden: Apnoen (Atemstillstand), Hypopnoen (verminderte Atmung), RERAs (Respiratorische Ereignisse mit vermehrtem Effort und Arousal, die nicht die Definition von Apnoen und Hypopnoen erfüllen, sogenannte Respiratory Effort Related Arousals) und Hypoventilation (mehrminütige Phasen der verminderten Atmung).

Es werden von der ICSD-2 [2] fünf diagnostische Kategorien differenziert (siehe Tabelle B).

## **Tabelle B** Schlafbezogene Atmungsstörungen

### **Diagnosen nach ICSD-2**

#### **Zentrale Schlafapnoesyndrome (ZSBAS)**

Primäre zentrale Schlafapnoe

Zentrale Schlafapnoe bei Cheyne-Stokes-Atmung

Zentrale Schlafapnoe bei höhergradiger periodischer Atmung

Zentrale Schlafapnoe bei anderer körperlicher Erkrankung (nicht Cheyne-Stokes)

Zentrale Schlafapnoe durch Medikamente, Drogen oder Substanzen

Primäre Schlafapnoe im Säuglingsalter (früher: primäre Schlafapnoe des Neugeborenen)

#### **Obstruktive Schlafapnoesyndrome (OSBAS)**

Obstruktive Schlafapnoe bei Erwachsenen

Obstruktive Schlafapnoe im Kindesalter

#### **Schlafbezogene Hypoventilations-/Hypoxämiesyndrome**

Schlafbezogene nichtobstruktive alveoläre Hypoventilation (idiopathisch)

Kongenitales zentrales alveoläres Hypoventilationssyndrom

#### **Schlafbezogene Hypoventilation/Hypoxämie durch körperliche Erkrankungen**

Schlafbezogene Hypoventilation/Hypoxämie bei parenchymaler oder vaskulärer Lungenerkrankung

Schlafbezogene Hypoventilation/Hypoxämie bei Obstruktion der unteren Atemwege

Schlafbezogene Hypoventilation/Hypoxämie bei neuromuskulären oder Brustwand-erkrankungen

#### **Andere schlafbezogene Atmungsstörungen**

Nicht näher bezeichnetes (unspezifisches) Schlafapnoesyndrom/schlafbezogene Atmungsstörung



Es wird eine Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst, bei denen es im Schlaf zu Atempausen oder zu einer relevanten Verschlechterung der Atmung kommt. Im Rahmen dieser Erkrankungen unterscheidet man zwei Hauptgruppen. Zum einen handelt es sich dabei um die schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) ohne Obstruktion der oberen Atemwege und um die schlafbezogenen Atmungsstörungen mit Obstruktion der oberen Atemwege [35].

Zwei Gruppen der SBAS werden unterschieden:

- SBAS mit Obstruktion der oberen Atemwege:
  - o Upper airway resistance syndrom (UARS)
  - o Obstruktives Schlafapnoe/-hypopnoesyndrom
  - o Obstruktives Schnarchen
  
- SBAS ohne Obstruktion der oberen Atemwege:
  - o Zentrales Schlafapnoesyndrom
  - o Cheyne Stokes Atmung
  - o Primäre alveoläre Hypoventilation
  - o Sekundäre alveoläre Hypoventilation

Die Schlafapnoe tritt in drei Mustern auf: als zentrale, obstruktive oder gemischt zentralobstruktive Apnoe. Letztere stellt mit rund 90 % die häufigste Form dar, bei denen anfänglich ein zentraler Atemstillstand in einen obstruktiven übergeht. Gemischte Apnoen werden wie die rein obstruktive Form behandelt.

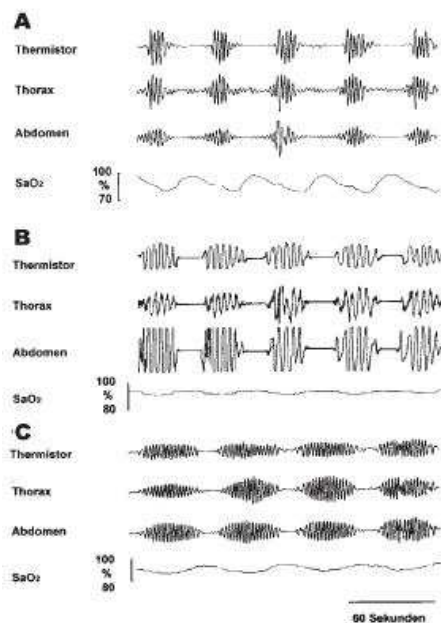
Als Apnoen bzw. Hypopnoen werden bei Erwachsenen nur Ereignisse ab mindestens zehn Sekunden Dauer gewertet. Um von einer Apnoe sprechen zu können, muss eine mindestens 90 %-ige Abnahme oder komplette Unterbrechung des Luftflusses vorliegen. Kennzeichnend für die zentrale Apnoe ist ein Atemstillstand bei ausbleibendem Atmungsantrieb. Bei polygraphischer Registrierung fehlen während der zentralen Apnoe thorakale und abdominelle Atembewegungen. Im Gegensatz dazu ist eine obstruktive Apnoe durch Verschluss der oberen Atemwege gekennzeichnet, wobei der Patient versucht, durch vermehrte Atemanstrengung den erhöhten Widerstand zu überwinden. Charakteristisch ist

hierbei ein fortgeführter Atmungsantrieb bei Sistieren des Atemgasstromes (siehe Abb. 1).

Bei Vorliegen einer mindestens 50 % bis < 90 %-igen Reduktion des Luftflusses und einer gleichzeitigen Abnahme der arteriellen Sauerstoffsättigung handelt es sich um eine Hypopnoe. Hierbei werden ebenfalls zentrale und obstruktive Hypopnoen unterschieden.

Zur Quantifizierung der Atmungsstörung wird die durchschnittliche Anzahl von Apnoen und Hypopnoen pro Schlafstunde, der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) berechnet. Mehr als 5 Atmungsstörungen pro Schlafstunde gelten als pathologisch, da in epidemiologischen Studien ab einem AHI von 5 das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen ansteigt. Der AHI ist jedoch lediglich als einer von mehreren Parametern hinsichtlich der Therapieentscheidung anzusehen [81]. Eine leichte SBAS liegt bei einem AHI  $\geq 5/h$  vor, eine mittelgradige SBAS bei einem AHI  $> 15/h$  und eine schwere SBAS bei einem AHI  $\geq 30/h$ . Die Einteilung in eine obstruktive oder zentrale schlafbezogene Atmungsstörung erfolgt anhand der Dominanz der jeweiligen Ereignisse.

**Abbildung 1** Polysomnographische Merkmale



A: obstruktive Schlafapnoe

B: zentrale Schlafapnoe

C: Cheyne-Stokes-Atmung

Modifiziert nach Wißkirchen T, Teschler H (2000). „Zentrales Schlafapnoe Syndrom und periodische Atmung.“ Therapeutische Umschau Band 57 Heft 7

## 1.4 Zentrales Schlafapnoesyndrom

### 1.4.1 Definition

Die zentrale Schlafapnoe (ZSA) ist auf eine Störung des Atemzentrums im Schlaf zurückzuführen. Trotz offener oder passiv kollabierter oberer Atemwege findet kein oder ein verminderter Atemfluss statt. Folglich kommt es zu keiner effektiven Ventilation. Es ist keine inspiratorische Atmungsanstrengung während der gesamten Dauer des sistierenden Luftflusses vorhanden [43]. Während des Schlafs erfolgt die Regulation der Atmung beim Gesunden vor allem über das metabolische System. Hierbei spielt eine herausgehobene Rolle der arterielle Kohlendioxidpartialdruck ( $p\text{CO}_2$ ). Änderungen des Sauerstoffpartialdrucks ( $p\text{O}_2$ ) haben im Schlaf nur geringen Einfluss auf die Ventilation, der dominierende Stimulus ist der  $p\text{CO}_2$ . Man konnte anhand verschiedener Experimente zeigen, dass bereits geringe Absenkungen des  $p\text{CO}_2$  im Schlaf von 2–6 mmHg zentrale Apnoen induzieren können [81]. Dies hat zur Definition des Begriffs der hypokapnischen Apnoeschwelle geführt, wobei man davon ausgeht, dass zentrale Apnoen auftreten können, sobald der  $p\text{CO}_2$  unter einen für den einzelnen Menschen individuellen Grenzwert fällt. Weiterhin unterscheidet sich auch die Atemantwort interindividuell als Ventilationssteigerung auf einen hyperkapnischen Reiz. Patienten mit einer hohen Atemantwort auf einen hyperkapnischen Reiz scheinen dabei häufiger an zentralen Apnoen zu leiden. Dies lässt sich dadurch erklären, dass durch die hohe Atemantwort auf einen Reiz der  $p\text{CO}_2$ -Wert schnell absinkt und bei Unterschreitung der Apnoeschwelle ein zentraler Atemstillstand auftritt. Darüber hinaus kann zusätzlich durch eine Verlangsamung der Kreislaufzeit im Rahmen einer stark reduzierten Auswurfleistung des Herzens eine Destabilisierung der Atmung hervorgerufen werden, wodurch die Veränderungen des arteriellen  $p\text{O}_2$  und  $p\text{CO}_2$  in den peripheren Organen wie Herz und Lunge nur verzögert an die zentralen Chemorezeptoren zur Registrierung weitergeleitet werden.

Ein  $p\text{CO}_2$ -Wert, welcher im Wachzustand noch ausreicht die Atmung zu stimulieren, kann in den Schlafstadien NREM1 und NREM2 unter Umständen schon unterhalb der Apnoeschwelle liegen. Somit können über den oben dargestellten Mechanismen ab dem Einschlafen zentrale Apnoen ausgelöst werden. Während einer Apnoe steigt der  $p\text{CO}_2$  bis er oberhalb der Apnoeschwelle liegt und die Atmung wieder einsetzt. Durch das Wiedereinsetzen der Atmung kommt es oft sekundär zu einer Arousal-

Reaktion. Der apnoeinduzierte Prozess beginnt erneut, wenn der Patient die Leichtschlafstadien wieder erreicht. Bei dieser Art von zentralen Apnoen stabilisiert sich die Atmung, wenn der Patient tiefe Schlafstadien wie NREM3 und NREM4 oder REM-Schlaf erreicht. Auf der anderen Seite vermutet man, dass zentrale Apnoen während des Schlaf-Wach-Übergangs ein physiologisches Phänomen darstellen. Pathologische Bedeutung erlangen die Atmungsstörungen, wenn sie gehäuft aus dem stabilen Leichtschlaf auftreten und die Schlafstruktur stören. Es gibt in der Literatur keine Übereinstimmung über die Anzahl der zentralen Ereignisse, die noch als „normal“ angesehen werden. So können im ungestörten Schlaf zentrale Apnoen im Einschlafvorgang sowie im REM-Schlaf auftreten, ohne dabei pathologisch zu sein. Dieses muss bei der Diagnostik zentraler Ereignisse berücksichtigt werden [29]. Der Begriff ZSA-Syndrom umfasst den vollständigen Stillstand der Atemtätigkeit über mindestens zehn Sekunden. Im Gegensatz zum obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom kommt es in den meisten Fällen nicht zum vollständigen Erschlaffen der Pharynxmuskulatur und zum kompletten Verschluss der oberen Atemwege.

Die Pathogenese der ZSA ist unterschiedlich. Sie kann durch verschiedene Krankheitsbilder bzw. äußere Umstände und Einflussfaktoren bedingt sein. Die zentrale Schlafapnoe, welche mit einem Cheyne-Stokes-Atmungsmuster bei Patienten mit Herzinsuffizienz auftritt, nimmt eine größere epidemiologische Bedeutung als die primäre Form ein. Gehäuft tritt sie nach einem Schlaganfall mit Beteiligung des Hirnstamms auf.

Es werden sechs Formen der Zentralen Schlafapnoesyndrome unterschieden [2]:

1. Primäre (idiopathische) zentrale Schlafapnoe
2. Zentrale Schlafapnoe infolge Cheyne-Stokes-Atmung
3. Zentrale Schlafapnoe infolge periodischer Atmung beim Aufenthalt in großer Höhe
4. Zentrale Schlafapnoe bei Erkrankung innerer Organe, nicht infolge Cheyne-Stokes-Atmung
5. Zentrale Schlafapnoe bei Drogen- oder Substanzgebrauch
6. Primäre Schlafapnoe im Säuglingsalter

### **1.4.2 Primäre (idiopathische) zentrale Schlafapnoe**

Aufgrund der unbekannteren Ätiologie wird die primäre zentrale Schlafapnoe auch idiopathische Schlafapnoe genannt. Patienten mit primärer (idiopathischer) zentraler Schlafapnoe klagen über einen nicht erholsamen Schlaf und Tagesschläfrigkeit, gelegentlich auch über Insomnie [14]. Dieses ist auf das wiederholte nächtliche Aufwachen aufgrund der Atemstillstände zurückzuführen, welche häufig auch von Luftnot begleitet sind. Die Patienten zeigen eine deutlich erhöhte Atemantwort auf  $p\text{CO}_2$ . Im Wachzustand liegt der  $p\text{CO}_2$  unter 40 mmHg. Durchschnittlich 5 Apnoen je Stunde Schlafzeit mit einer Dauer von 10 bis ca. 40 Sekunden sind das diagnostische Mindestkriterium. Die primäre zentrale Schlafapnoe ist vergesellschaftet mit Arousal-induzierten Hyperventilationen und nachfolgenden Hypokapnien. Durch Unterschreiten der Apnoeschwelle kommt es schließlich zu einer zentralen Apnoe. Dadurch, dass die Patienten eine erhöhte Atemantwort auf  $p\text{CO}_2$  zeigen, atmen die Patienten bereits im Wachzustand näher an der hypokapnischen Apnoeschwelle. Die respiratorischen Pausen, welche zwischen 10 und 40 Sekunden andauern, werden durch ein Arousal mit einem abrupten, großen Atemzug terminiert. So kommt in der Polysomnographie ein Fehlen des Atemantriebes mit folglichem Sistieren oder einer hochgradigen Abflachung der muskulären Atmungsaktivität zur Darstellung. Nur mittels einer Polysomnographie kann eine klare Differenzierung der Störung erreicht werden [38]. Als charakteristische Beschwerden sind Ein- und Durchschlafstörungen, nicht erholsamer Schlaf, Tagesschläfrigkeit infolge Schlaffragmentierung durch Arousal und Aufwachreaktionen, welche vor allem im Leichtschlaf anzutreffen sind, zu erwähnen. Das seltene Krankheitsbild wird vorwiegend bei Personen im mittleren Lebensalter beschrieben, wobei es bei Männern häufiger auftritt als bei Frauen [84]. Zur Häufigkeit liegen keine Aussagen vor.

Die folgende Tabelle stellt die Diagnosekriterien nochmals in einem Überblick dar [2]:

**Diagnosekriterien: Primäre zentrale Schlafapnoe (ICSD-2)**

- Anamnese (mindestens eines der folgenden Kriterien):
- exzessive Tagesmüdigkeit
- nächtliche Weckreaktionen/ Erwachen oder Beschwerden einer Insomnie
- nächtliches Erwachen mit Atemnot
- Polysomnographie:  $\geq 5$  zentrale Apnoen/ h
- Erkrankung nicht besser beschrieben durch andere Schlafstörung, eine internistische oder neurologische Erkrankung, Medikamenten-/ Drogengebrauch

## 1.5 Cheyne-Stokes-Atmung

### 1.5.1 Historischer Hintergrund

Dr. John Cheyne berichtete bereits im Jahre 1818 über einen Patienten mit Halbseitenlähmung und schwerer Herzinsuffizienz, welcher eine an- und abschwellende Atmung zeigte [24], folgendermaßen „For several days his breathing was irregular; it would entirely cease for a quarter of a minute, then it would become perceptible, though very low, then by degrees it became heaving and quick, and then it would gradually cease again: this revolution in the state of his breathing occupied about a minute, during which there were about thirty acts of respiration.“

Kurze Zeit später beschrieb Dr. William Stokes dieses bei terminalen Patienten im Jahre 1854. Aus diesem Grund galt es daher im klinischen Alltag als schlechtes, den Tod ankündigendes Symptom. Auch beobachtete er das Auftreten dieser Unregelmäßigkeit der Atmung bei mehreren Patienten mit „Fatty degeneration of the heart“ [93]. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden sowohl Erkrankungen des zentralen Nervensystems als auch kardiale Erkrankungen für die Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) verantwortlich gemacht. Klein konnte als Erster zeigen, dass das Blut, welches in den Lungen oxygeniert wird, bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und CSA verzögert in die peripheren Arterien gepumpt wird [50]. Dieses gelang ihm durch „die kontinuierliche Arterienpunktion“ zu zeigen. Hierbei verblieb eine Kanüle aus Metall für wenige Minuten in der Arteria radialis. Harrison dagegen entdeckte, dass einige Patienten am Tage eine regelmäßige Atmung zeigen, aber mit Einsetzen des Schlafes eine CSA auftritt [42]. Gleichzeitig war das die erste Veröffentlichung in der eine Assoziation des Schlafes mit der CSA beschrieben wurde. Ca. 30 Jahre später konnte der Schlaf mit Hilfe der Polysomnographie genauer untersucht werden [27]. Hierdurch konnte belegt werden, dass bei vielen Patienten die CSA zwar in der Nacht, aber nicht am Tage auftrat. Während in der älteren Literatur das Auftreten einer CSA am Tage mit einer sehr ungünstigen Prognose verbunden war, zeigte es sich nun, dass das Auftreten einer CSA während des Schlafes nur in wenigen Fällen ein Zeichen für den baldigen Tod des Patienten war [3, 27, 66].

### **1.5.2 Einführung**

Die CSA tritt häufig bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz auf. Von einer CSA spricht man, wenn ein Atemmuster vorliegt, bei dem die Hypoventilationsphase in eine zentrale Apnoe mündet, bevor das Atemzugvolumen wieder kontinuierlich ansteigt. Es ist ein durch Hyperpnoen im Wechsel mit Hypo- und Apnoen gekennzeichnetes Atemmuster. Zyklen mit langsam ansteigender Atemtiefe bis hin zur Hyperventilation, gefolgt von konstant abnehmender Atemtiefe und anschließender Hypopnoe oder Apnoe werden als CSA bezeichnet. Bei der CSA handelt es sich um eine Sonderform der zentralen Schlafapnoe mit spindelförmig zu- und abnehmender Atemamplitude zwischen den zentralen Apnoen. Beim Ventilationsmaximum treten typischerweise die zentralnervösen Weckreaktionen (Arousal) auf. Hier liegt auch die höchste Atemanstrengung vor. In der Regel dauert die Hyperventilationsphase länger als die Hypoventilationsphase. Auch ist eine gesteigerte Atemfrequenz während der Hyperventilationsphase zu beobachten.

Obwohl schon viel über die Bedeutung und Pathophysiologie der CSA geforscht wurde, ist auch heute noch unklar, ob die periodische Atmung einfach nur Symptom oder ein verschlechternder Faktor, der ihr zugrunde liegenden Krankheit ist. Es wird schwer zu beweisen sein, dass die CSA ein unabhängiger Prädiktor der Prognose ist, da die Ausprägung der CSA unter anderem von der Schwere der Herzinsuffizienz abhängt.



### 1.5.3 Epidemiologie und Bedeutung

Die CSA steht in ursächlichem Zusammenhang mit unterschiedlichen Formen der Herzinsuffizienz, schweren Niereninsuffizienz oder Apoplex. Auch werden für die Entstehung neben einer Hypokapnie (Tages- $\text{PaCO}_2 \leq 38$  mmHg) das männliche Geschlecht, das fortgeschrittene Alter und Vorhofflimmern verantwortlich gemacht. Die Mortalität einer schweren Herzinsuffizienz ist viel höher als die der meisten Krebserkrankungen. Die CSA gehört zur zentralen Schlafapnoe, wenn sie im Rahmen der schlafassoziierten Atmungsstörungen auftritt.

Sie wird auch bei Gesunden vereinzelt während des Übergangs vom Wachzustand in den Schlaf und bei vermindertem inspiratorischem Sauerstoffpartialdruck, zum Beispiel beim Aufenthalt in großen geographischen Höhen, beobachtet.

Weiterhin kann die CSA auch während der Wachphase am Tage oder bei körperlicher Anstrengung bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz auftreten. Die CSA am Tage oder bei körperlicher Belastung korreliert mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz. Sie bedeutet eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu isoliert nächtlich auftretender CSA [10, 26]. Dementsprechend haben herzinsuffiziente Patienten mit CSA eine signifikant höhere Mortalität als herzinsuffiziente Patienten ohne CSA [47, 56].

Liegt eine zentrale Atemregulationsstörung bei Patienten mit einer Linksherzinsuffizienz vor, so verschlechtert sich die Prognose der Patienten deutlich. Gehäuft findet man beim gemeinsamen Vorliegen von Herzinsuffizienz und CSA ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardien und plötzlichen Herztod [5, 39, 83].

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) haben eine erhebliche prognostische Bedeutung. Dieses wird in großen Studien gezeigt, in welchen Patienten mit Tagesmüdigkeit und einer Schnarchanamnese eine erhöhte Morbidität und Letalität aufweisen [60]. Die Lebenserwartung sinkt bei Patienten, die sowohl eine koronare Herzerkrankung als auch eine SBAS haben [70]. Die Häufigkeit der SBAS scheint bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz besonders hoch und gleichzeitig mit einer deutlich limitierten Überlebensprognose verbunden zu sein [39].

#### 1.5.4 Pathophysiologie

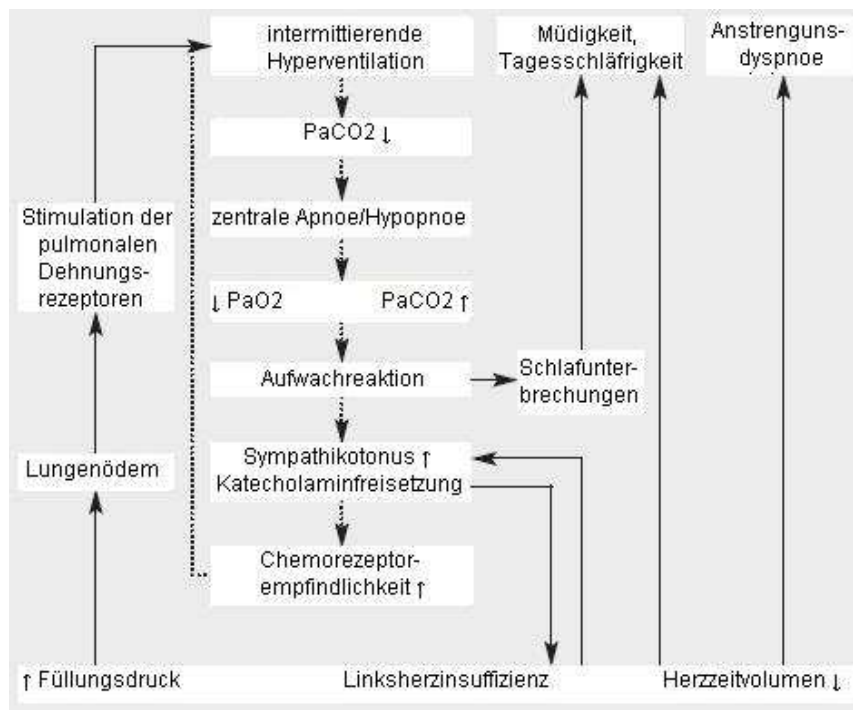
Das Linksherzversagen wird als Ausgangspunkt für die Entstehung der periodischen Atmung verantwortlich gemacht. Die Lungenstauung führt zu einem erhöhten pulmonalvenösen Druck (siehe Abb. 2) [55]. Auch bewirkt die Hypoxämie einen Anstieg des Pulmonalarteriendruckes durch Vasokonstriktion. Die Dehnungsrezeptoren im Lungengewebe werden durch die Stauung stimuliert, welche wiederum die Chemorezeptoren für Kohlenstoffdioxid ( $\text{CO}_2$ ) stimulieren. Folglich kommt es zu einer Hyperventilation bei den Patienten. Über Chemorezeptoren in der Medulla oblongata (zentral), im Glomus caroticum und Aortenbogen (peripher) erhält das Atemzentrum Informationen über den arteriellen  $\text{PO}_2$ ,  $\text{PCO}_2$  sowie über den pH-Wert. Auf diese Art und Weise wird die Ventilation dem aktuellen metabolischen Bedarf angepasst. Es tritt ein zentraler Atemstillstand ein, wenn der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck ( $\text{PaCO}_2$ ) unter die Apnoeschwelle fällt. Dieses ist vor allem im Schlaf der Fall, da hier die kortikalen Einflüsse auf die Atemsteuerung wegfallen. Im Schlaf vermindert sich die Atemantwort auf Hyperkapnie und Hypoxie. Auch steigt die  $\text{CO}_2$ -Apnoeschwelle um 2-4 mmHg an. Der  $\text{PaCO}_2$  steigt während der Atempause wieder an. Bei Überschreitung der Apnoeschwelle beginnt eine Hyperpnoe aufgrund der erhöhten Chemosensitivität. Aus diesem Grund sinkt der  $\text{PaCO}_2$  wieder unter die Apnoeschwelle. Auf diese Weise kommt es zu einer periodischen Atmung, die durch einen ständigen Wechsel von Apnoe und Hyperpnoe weiter unterhalten wird. Die repetitiv auftretende Hypoxie und Hyperkapnie wird von wiederholten Arousal- oder Aufwachreaktionen gefolgt, wodurch die normale Schlafarchitektur gestört und damit die Tagesmüdigkeit gefördert wird sowie sich in einer eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit ausdrückt.

Aufgrund der verringerten Ventilation während der Apnoen und Hypopnoen kann es zu drastischen, langanhaltenden Verlusten der arteriellen Sauerstoffsättigung im Blut und des Sauerstoffgehaltes im Gewebe kommen. Sauerstoffentsättigungen können das Auftreten von Rhythmusstörungen im Herzmuskel begünstigen, dessen Perfusion bei fortgeschrittener koronarer Herzkrankheit oder dilatativer Kardiomyopathie vermindert sein kann [51].

Hypoxie und Hyperkapnie bewirken synergistisch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems [67]. Neben der Hypoxämie führt auch das Crescendo-Decrescendo Muster des Atemvolumens zu einer Stimulation des Sympathikus. Dadurch beginnen verschiedene physiologische Regelkreise sich zu

ändern, wie zum Beispiel der Blutdruck, die Herzfrequenz, die Pupillengröße und die Hirndurchblutung. Durch die Überstimulation des sympathischen Nervensystems finden sich im Morgenurin der Patienten erhöhte Noradrenalin Spiegel. Hieraus lässt sich vermuten, dass der nächtliche Stress und der Sauerstoffmangel, welcher durch die Atempausen hervorgerufen wird, dem „schwachen“ Herzen zusätzlich schaden. Folglich kann die periodische Atmung zu Rhythmusstörungen und einer weiteren Abnahme der Pumpfunktion führen.

**Abbildung 2** Pathophysiologie der Cheyne-Stokes-Atmung bei Pat. mit Herzinsuffizienz



Modifiziert nach Kohnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW (2002). „Central sleep apnoea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature.“ *Thorax* 57(6): 547–54

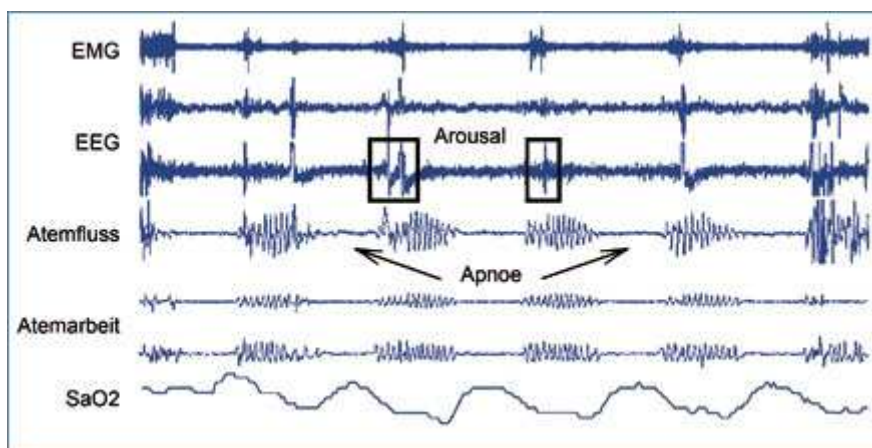
### 1.5.5 Diagnostik

Diagnostischer Goldstandard ist neben der ausführlichen Anamnese die Polysomnographie (siehe Abb. 3), welche auch zur Schweregradbeurteilung dient. Die Feststellung des Schweregrades richtet sich nach der Zahl der Apnoen und Hypopnoen, dem Ausmaß der damit assoziierten respiratorischen Arousals und Sauerstoffsättigungen, nach dem Vorliegen kardiovaskulärer Folgeerscheinungen wie Polyglobulie, Rhythmusstörungen und Cor pulmonale sowie der Schwere der klinischen Symptomatik. Die von der AASM minimal geforderten Diagnosekriterien sind in der folgenden Tabelle ausgeführt [2]:

#### **Diagnosekriterien: Zentrale Schlafapnoe mit Cheyne Stokes Atmungsmuster (ICSD-2)**

- Polysomnographie:  $\geq 10$  zentrale Apnoen/ h mit Crescendo-Decrescendo Muster der Atmung assoziiert mit gehäuften Weckreaktionen und gestörter Schlafstruktur
- fakultativ: exzessive Tagesmüdigkeit, insomnische Beschwerden, nächtliches Erwachen mit Atemnot
- Assoziation mit schwerer internistischer/ neurologischer Erkrankung (Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Apoplex)
- Erkrankung nicht besser beschrieben durch andere Schlafstörung oder Medikamenten-/ Drogengebrauch

**Abbildung 3** Polysomnographische Auswertung der Cheyne-Stokes-Atmung



## 1.5.6 Therapie

### 1.5.6.1 Pharmakologische Ansätze

Wichtigster therapeutischer Grundsatz ist eine kausale Therapie der Grunderkrankung insbesondere der optimale Einsatz der heute etablierten Medikamente.

Durch eine sympathische Überstimulation und einen intermittierenden Sauerstoffmangel wird der Teufelskreis der ständig zunehmenden Herzinsuffizienz unterhalten. Primäres Ziel der Therapie ist es das schwache Herz zu behandeln. Es wird allen symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit einer nachgewiesenen systolischen Dysfunktion ( $EF < 35-40\%$ ) und fehlenden Kontraindikationen ACE-Hemmer und Betarezeptorenblocker empfohlen. Patienten, die den ACE-Hemmer nicht tolerieren, können alternativ AT1-Rezeptorenblocker erhalten. Herzinsuffizienzpatienten, die Zeichen einer Flüssigkeitsretention aufweisen, sollen Diuretika erhalten, da Diuretika die einzige medikamentöse Therapieoption zur Kontrolle des Volumenhaushaltes darstellen.

Daneben sollen diejenigen Patienten additiv niedrig dosiertes Spironolacton erhalten, die trotz optimaler Therapie mit ACE-Hemmer, Beta-Rezeptorenblocker und Diuretikum mäßig bis hochgradig symptomatisch (NYHA III-IV) bleiben (Cave: Hypokalämie). Weiterhin gibt es auch Reservemittel und Pharmaka für ausgewählte Patienten bei systolischer Herzinsuffizienz wie zum Beispiel Digitalis, welche in der Regel bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nur bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern neben der prognoseverbessernden Medikation zur Kontrolle der Ruhfrequenz gegeben werden. [6, 18, 25, 78, 106].

Theophyllin hemmt die Phosphor-Diesterase und führt zu einer Erhöhung des zyklischen Adenosin-Monophosphates (cAMP). Gleichzeitig ist es auch ein Antagonist des Adenosins, welches atemdepressiv ist. Deshalb ist es ein Atemstimulans, welches zu einer Verbesserung des nächtlichen Atemantriebs und der myokardialen Kontraktilität und Reduzierung der CSA führt. In einer kontrollierten doppelblinden und randomisierten Studie an Patienten mit einer Herzinsuffizienz und einer CSA zeigte sich eine Verminderung der CSA unter Theophyllin [46]. Die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen wurden deutlich gesenkt. Weiterhin war auch eine Besserung der Sauerstoffsättigung zu verzeichnen. Die Studie dauerte allerdings nur

5 Tage. Bei einem Patienten kam es zu einer supraventrikulären Tachykardie, die zu Beendigung der Therapie führte. Dieses wurde bereits in Studien bei Patienten mit Atemwegserkrankungen beobachtet [9]. Dabei traten schon in therapeutischen Dosen supraventrikuläre Tachykardien und multifokale atriale Tachykardien auf. Darüber hinaus konnte in einer Studie in Kanada gezeigt werden, dass Patienten unter Theophyllin ein erhöhtes Risiko an kardiovaskulären Ursachen zu versterben haben, insbesondere wenn neben der Atemwegserkrankung eine Herzerkrankung vorlag [94]. Aufgrund der kardialen Nebenwirkungen wird der Einsatz zur Therapie der periodischen Atmung derzeit nicht empfohlen.

Acetazolamid ist ein Carboanhydrasehemmer, die die Umsetzung von Kohlensäure in Bicarbonat katalysiert. Aufgrund dessen kommt es zu einer metabolischen Azidose, die zu einer Steigerung des Atemantriebs führt. Auf diese Art und Weise kann die metabolische Azidose respiratorisch kompensiert werden. Weiterhin hemmt sie die periodische Atmung, indem der Unterschied zwischen  $\text{PaO}_2$  und Apnoeschwelle vergrößert wird. So kommt es zu einer Verschiebung der Apnoeschwelle zu niedrigeren  $\text{PCO}_2$ -Werten. Man sah eine deutliche Reduktion der zentralen Apnoen unter Acetazolamid [28]. Da es jedoch keine Langzeitstudien gibt, kann das Medikament derzeit noch nicht empfohlen werden [44]. In großen geographischen Höhen konnte jedoch bei Patienten mit zentralen Apnoen und bei periodischer Atmung gezeigt werden, dass Apnoen, Arousals und Tagesmüdigkeit unter Acetazolamid positiv beeinflusst wurden [28, 95, 104].

### 1.5.6.2 Nichtmedikamentöse Therapieansätze

#### **Sauerstoff**

Die Inhalation von zusätzlichem Sauerstoff führt zu einer Abschwächung der peripheren Sauerstoffrezeptoren. Durch die nächtliche Sauerstoffgabe werden die alveoläre Sauerstoffkonzentration und der arterielle CO<sub>2</sub>-Partialdruck erhöht und damit eine Zunahme der Sauerstoff- und CO<sub>2</sub>-Speicher erreicht [61]. Dadurch kommt es zu einer Abnahme des sauerstoffabhängigen Atemantriebs und damit zu einer Abnahme der periodischen Atmung [40]. Man konnte in mehreren Studien zeigen, dass es durch nächtliche Sauerstoffgaben in einem Zeitraum von einer bis vier Wochen zu einer Abnahme der periodischen Atmung um die Hälfte kam als auch zu einer Abnahme der nächtlichen Noradrenalinausschüttung [4, 36, 40, 103]. Gleichzeitig beobachtete man eine verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit, welche sich durch eine gesteigerte Sauerstoffaufnahme erklären ließ. Auf die Lebensqualität und die Pumpfunktion des Herzens übte es keinen positiven Effekt aus. Aufgrund des Mangels größerer Studien zur Therapie mit Sauerstoff wird es generell als Therapie der periodischen Atmung nicht empfohlen.

Zur Therapie der Sauerstoffentsättigungen während der CSA wurde die Gabe von Sauerstoff über die Nasensonde während des Schlafs untersucht. Aufgrund der großen Vielfalt von unterschiedlichen Ergebnissen dieser Versuche hat man die Schlussfolgerung gezogen, dass eine alleinige nächtliche Sauerstoffgabe keine adäquate Therapie der CSA darstellt. Auf der einen Seite beschreiben einige Autoren eine Abnahme der CSA um maximal die Hälfte [40, 52, 99], andere Studien zeigen wiederum unter Gabe einer hohen Sauerstoffkonzentration (5 l/min) einen nahezu vollständigen Rückgang von Apnoen, Hypopnoen und Arousals [36]. Nicht zu vergessen ist aber, dass viele Patienten mit einer Herzinsuffizienz auch pulmonale Erkrankungen (z.B. chronische Bronchitis) aufweisen. Hier ist die Gabe von hochkonzentriertem Sauerstoff kontraindiziert.

### 1.5.6.3 Nichtinvasive Beatmung

#### **CPAP**

Die Therapie mit kontinuierlich positivem Atemwegsdruck (continuous positive airway pressure, CPAP) über eine Maske ist schon seit mehreren Jahren bekannt. Diese führt neben einer Abnahme der periodischen Atmung bei Herzinsuffizienz auch zu einer Verbesserung der Pumpfunktion des Herzens und zu einer Senkung der nächtlichen Noradrenalinausschüttung [5, 71, 72, 73, 96, 105]. Es kommt durch die CPAP-Beatmung zu einem höheren intrathorakalen Druck, welcher den transmuralen Druck senkt und damit die Nachlast des linken Herzens. Darüber hinaus führt er zu einer Abnahme des venösen Rückflusses und somit zu einer Vorlastsenkung, was einen positiven Effekt auf die Pumpfunktion bei Patienten mit einem hohen linksventrikulären Füllungsdruck hat. So zeigte eine randomisierte kontrollierte Studie mit 66 schwer herzinsuffizienten Patienten bei 29 Patienten eine periodische Atmung, während 37 Patienten keine schlafassoziierte Atmungsstörung aufwiesen. Durch die CPAP-Therapie kam es zu einer Senkung der Mortalitäts- als auch der Herztransplantationsrate während der fünf Jahre langen Beobachtungsdauer, jedoch beeinflusste es die Mortalität der Patienten ohne CSA nicht [88]. Diese Studie war der Grund dafür, dass in Kanada eine große multizentrische Studie bei Patienten mit CSA durchgeführt wurde (CANPAP). Insgesamt nahmen 258 Patienten an der Studie teil, wovon 128 Patienten mit und 130 Patienten ohne CPAP-Therapie behandelt wurden [11]. Bei den Patienten, die eine Therapie erhielten, wurde eine Verbesserung der periodischen Atmung, der linksventrikulären Auswurfraction und der nächtlichen Sauerstoffsättigung beobachtet. Trotz alledem konnte in der CANPAP-Studie eine Lebensverlängerung für Patienten mit CSA bei Herzinsuffizienz durch eine CPAP Therapie im Gesamtkollektiv nicht gezeigt werden. Allerdings konnte in einer Subgruppenanalyse ein Überlebensvorteil derjenigen herzinsuffizienten Patienten gezeigt werden, deren CSA erfolgreich durch eine Überdrucktherapie (unter CPAP:  $AHI < 15/h$ ) behandelt wurde [7]. Für die speziellen, auf die Therapie der CSA abgerichteten Zweidruck-Beatmungstherapieverfahren ist neben der signifikanten Reduktion der CSA [8, 54, 68, 98] eine Absenkung des Sympathikotonus und Reduktion der Tagesmüdigkeit [80] sowie eine Verbesserung der Herzauswurfleistung und der 6-Minuten-Gehstrecke [74, 86] gezeigt worden.



Der Effekt der CPAP-Behandlung ist äußerst variabel, die Compliance schlecht und bei vielen Patienten findet sich trotz Akzeptanz keine klinisch relevante Besserung der CSA [17].

### ***Adaptive Servoventilation***

Bei der adaptiven Servoventilation (ASV) handelt es sich um ein spezielles Behandlungsverfahren für die Behandlung von Patienten mit CSA. Im Akutversuch zeigt die Behandlung mit ASV eine bessere Wirksamkeit als Sauerstoff oder CPAP [98]. In einer Studie wurden elf Patienten mit einer Herzinsuffizienz in den NYHA-Stadien II-IV, welche eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion ( $EF < 40\%$ ) und eine CSA ( $AHI > 20/h$ ) aufwiesen, sechs Wochen lang mit ASV behandelt. Vor Aufnahme in die Studie wurde eine Optimierung der medikamentösen kardiologischen Therapie durchgeführt. Das Ziel der Studie war, insbesondere die schlafbezogene Atmungsstörung, die Nykturiefrequenz, die Mittagsschlafdauer und die herzspezifische Lebensqualität zu untersuchen. Durch die ASV kam es zu einer Besserung der schlafbezogenen Atmungsstörung mit einer Reduktion des Apnoe-Hypopnoe-Index um durchschnittlich 90 %. Auch konnte gezeigt werden, dass der Arousalindex um zirka 60 % gegenüber dem unbehandelten Zustand gesenkt wurde. Durch die nächtliche Besserung der Atmungsstörungen kam es zu einer Reduktion der Mittagsschlafdauer und weitgehenden Normalisierung des gestörten Schlafprofils. Darüber hinaus kam es zu einer Abnahme der Nykturie und auch zu einer deutlichen Zunahme der herzspezifischen Lebensqualität.

## 1.6 Ziel der Studie

Ziel der Studie war, anhand einer Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz, die Häufigkeit von zentralen schlafbezogenen Atmungsstörungen zu ermitteln und statistische und mögliche ursächliche Zusammenhänge darzustellen. Hierbei sollten Ausprägungsgrad der Schlafapnoe, Alter und kardiovaskuläre Begleiterkrankungen in Bezug zur Herzinsuffizienz gesetzt werden. Die Studie beinhaltete folgende Arbeitsschritte:

1. Anamnese und klinische Untersuchung der Patienten
  - Erfassung von Begleiterkrankungen insbesondere des Herz-Kreislauf-Systems
  - Auswertung der Polysomnographie
  - Bestimmung des Apnoe-Hypopnoe-Index und der mittleren Sauerstoffsättigung sowie der Schlafeffizienz, Schlaflatenz und des Arousal-Index
  
2. Computergestützte Auswertung der Daten
  - Einteilung der Patienten in Gruppen anhand folgender Kriterien:
    - 1) Apnoe-Hypopnoe-Index
    - 2) Zentrale und obstruktive schlafbezogene Atmungsstörungen
    - 3) Alter
  - Anwendung statistischer Verfahren einschließlich der Berechnung von Mittelwerten, Standardabweichung, Korrelationskoeffizienten und Häufigkeitsverteilungen
  
3. Analyse statischer Zusammenhänge zwischen schlafbezogenen Atmungsstörungen und Herzinsuffizienz
  - Beurteilung möglicher ursächlicher Zusammenhänge von Herzinsuffizienz, zentralen schlafbezogenen Atmungsstörungen und kardiovaskulären Erkrankungen

## 2 Fragestellung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Frage mit welcher Häufigkeit zentrale schlafbezogene Atmungsstörungen mit Differenzierung nach der Cheyne-Stokes-Atmung bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Pumpfunktion (Ejektionsfraktion  $\leq 50$  %) auftreten. Dabei werden die schlafbezogenen Atmungsstörungen nach obstruktiven und zentralen Atmungsstörungen differenziert. Hierbei spielen insbesondere die zentralen schlafbezogenen Atmungsstörungen eine Rolle, wobei diese wiederum nochmals nach der Cheyne-Stokes Atmung differenziert werden. Die „wirkliche“ Verteilung der zentralen schlafbezogenen Atmungsstörungen ist wegen kleiner Patientenzahlen in den bisherigen Studien nicht klar. Auch hat sich die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz in den letzten Jahren entscheidend geändert. Folglich sind die Häufigkeit von zentralen Atmungsstörungen bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz unter einer modernen medikamentösen Herzinsuffizienz-Therapie und die prognostische Wertigkeit der Atmungsstörungen im Hinblick auf die Mortalität unklar. Aus diesem Grund soll das SAHERZ-Register (SAHERZ = schlafbezogene Atmungsstörungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz) diese Frage mithilfe einer größeren Datenbasis beantworten. Dabei müssen die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt werden. Die teilnehmenden Patienten werden sowohl mündlich als auch schriftlich über das Ziel und den Ablauf des Registers informiert sowie um ihre schriftliche Einwilligung gebeten. Die Registerdatenerhebung soll der Erfassung von Art und Ausprägung der schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz sowie zur Hypothesengewinnung dienen. Die Integration der Dissertationsarbeit im SAHERZ-Register erfordert keine zusätzlichen Handlungen am Patienten, die nicht ohnehin im Rahmen der ärztlichen Versorgung durchgeführt würden.

Der gestellte Ethik-Antrag wurde durch die Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung für den Fachbereich Humanmedizin genehmigt.

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Allgemeine Beschreibung**

Die vorliegenden Daten wurden sowohl im schlafmedizinischen Zentrum als auch in den kardiologischen und pneumologischen Stationen des UKGM Standort Marburg erhoben. Nach Durchführung einer Echokardiographie-Untersuchung wurden die Patienten in die Studie aufgenommen, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Sie wurden über Art, Bedeutung und Durchführung der Studie informiert und ihr Einverständnis eingeholt. Bestandteil dieses Aufklärungsgespräches war auch die Erhebung der schlafmedizinischen Anamnese (Epworth Schläfrigkeitsskala) sowie Erhebung von Vorerkrankungen und Vormedikation. Die Patienten wurden daraufhin eine Nacht in ihrem Zimmer mittels einer Polysomnographie gemessen.

Zur Untersuchung der Fragestellung wurde neben der Polysomnographie eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt und ein Langzeit-EKG (LZ-EKG) angelegt.

Im Folgenden wird genauer auf das Patientenkollektiv und die Methoden eingegangen.

### **3.2 Patienten**

Von Oktober 2007 bis Juni 2010 wurden die aufgenommenen Patienten mit einer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse 1-4) und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Pumpfunktion (Ejektionsfraktion  $\leq 50\%$ ) prospektiv auf das Vorliegen einer SBAS untersucht. Die Einschleusung der Patienten in die SAHERZ-Studie erfolgte durch den Studienarzt.

### **3.3 Methoden**

Die Patienten wurden am Morgen über die Art, Bedeutung und Durchführung der Studie aufgeklärt und ihr Einverständnis eingeholt. Bestandteil dieser Aufklärung war unter anderem die Erhebung der kardiovaskulären Risikofaktoren (Nikotinkonsum, Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie), Herzinfarkt in der Vorgeschichte (Hinterwand, Vorderwand, unbekannte Lokalisation), Vorliegen prätibialer Ödeme, Bestimmung des NYHA-Stadiums und die Vormedikation. Darüber hinaus wurde eine schlafmedizinische Anamnese (Epworth Schläfrigkeitsskala) erhoben, bei welcher dem Patienten verschiedene Situationen dargestellt wurden, in welchen er die

Wahrscheinlichkeit des Einnickens angeben musste. Hierfür musste der Patient einen Wert auf einer Skala von 0-3 angeben. Die Summe der erreichten Punktzahl gibt über das Maß der Tagesschläfrigkeit Auskunft. Die Epworth Schläfrigkeitsskala stellt ein subjektives, validiertes Instrument zur Einschätzung der Schläfrigkeit dar [82].

Neben einer schweren Leberfunktionsstörung waren eine progrediente Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin > 3 mg/dl), Alkoholabusus, Drogenabusus, HIV-Infektion, infektiöse Hepatitis, bekanntes Malignom (außer Basaliom), schwere Infektionskrankheit (z.B. Pneumonie, Tbc), schwere akute psychische Erkrankung, bereits behandelte schlafbezogene Atmungsstörung und ein Alter < 18 Jahre oder > 80 Jahre Ausschlusskriterien.

Die Daten für die SAHERZ-Studie wurden auf einem speziell für die Studie zur Verfügung gestellten Computer gespeichert. Es wurde eine Datenbank eingerichtet, in welcher die Daten anonymisiert gespeichert wurden. Es wurden neben Laborparametern Befunde wie EKG, LZ-EKG, Lungenfunktionsuntersuchung, UKG, Herzkatheter (falls vorhanden) und Polysomnographie in der Datenbank erfasst. Auch sind die Epworth Schläfrigkeitsskala und die Anamnese Bestandteil der Datenbank.

In der folgenden Tabelle sind die Ein- und Ausschlusskriterien nochmals als Überblick dargestellt.

### **Einschlusskriterien**

- $\geq 18$  Jahre,  $\leq 80$  Jahre
- echokardiographisch bestimmte Ejektionsfraktion  $\leq 50\%$
- NYHA-Stadium 1-4

### **Ausschlusskriterien**

- $< 18$  Jahre,  $> 80$  Jahre
- Beschränkt oder nicht einwilligungsfähig
- Bekanntes Malignom (außer Basaliom)
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Progrediente Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin  $> 3$  mg/dl)
- Alkohol und/oder Drogenabusus
- HIV-Infektion, infektiöse Hepatitis
- Andere schwere Infektionskrankheit (z.B. Tbc, Pneumonie etc.)
- Schwere akute psychische Erkrankung (z.B. akute Psychose)
- Bekannte schlafbezogene Atmungsstörung

### **3.4 Polysomnographie**

Die Polysomnographie wurde immer am Aufnahmetag des Patienten in die Studie durchgeführt. Am Morgen wurde der Patient ausführlich über die Hintergründe und Durchführung der Untersuchung aufgeklärt. Dies erfolgte durch den Studienarzt. Die Polysomnographie selbst wurde durch geschultes Personal am Abend im jeweiligen Patientenzimmer angelegt. Die Registrierung erfolgte unbeaufsichtigt zwischen 22:00 Uhr und 6:00 Uhr. Kontinuierlich aufgezeichnet wurden der nasale Atemfluss, thorakale und abdominelle Atemexkursionen, Schnarchgeräusche und die Sauerstoffsättigung mittels Finger-Pulsoximetrie. Die Aufzeichnung wurde am Folgetag durch eine medizinisch-technische Assistentin ausgewertet. Zur Klassifikation einer SBAS wurden Standarddefinitionen verwendet (siehe oben). Die Klassifikation als obstruktive oder zentrale SBAS erfolgte aufgrund der Dominanz der Ereignisse. Zur Einteilung des Schweregrades einer SBAS wurde der Apnoe-Hypopnoe-Index als etablierter Marker herangezogen. Dementsprechend lag eine leichte SBAS bei einem AHI  $\geq 5/h$ , eine mittelgradige SBAS bei einem AHI  $> 15/h$  und eine schwere Form bei einem AHI  $\geq 30$  vor. Bei einem AHI  $< 5/h$  handelte es sich um eine klinisch nicht relevante Atmungsstörung [41].

Für die Durchführung der Messungen wurde das System SOMNOcheck2 R&K verwendet. Die Aufzeichnungen wurden auf einer auswechselbaren CF-Karte gespeichert.

### **3.5 Echokardiographie**

Zur Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion und der Herzklappen wurde bei allen Patienten eine transthorakale zweidimensionale Echokardiographie durchgeführt. Die Ejektionsfraktion wurde im apikalen Vierkammerblick nach der Simpson-Methode bestimmt. Die Echokardiographie war auch gleichzeitig das Einschlusskriterium.

### **3.6 Spirometrie und Blutgasanalyse (BGA)**

Die Spirometrie wurde in der Regel immer am zweiten Tag durchgeführt. Die Untersucher hatten keinen Einblick in die Akte des Patienten und somit in die Ergebnisse des Polysomnographiebefundes. Zunächst wurde eine BGA durchgeführt. Hierzu wurde mit Hilfe eines Kapillarröhrchens aus einem hyperämisierten Ohrläppchen Blut entnommen. Neben dem pH-Wert wurde die peripherenöse Sättigung im Blut (SAO<sub>2</sub>), der Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub>), der

Kohlendioxid-Partialdruck ( $p\text{CO}_2$ ) und der Basenüberschuss (BE) bestimmt. Anschließend wurde die Spirometrie durchgeführt, bei welcher die Vitalkapazität, das forcierte expiratorische Volumen, Tiffeneau und der mittlere expiratorische Fluss bei 50 % der VC von Bedeutung waren.

### **3.7 Langzeit-EKG**

Den Patienten wurde am Aufklärungstag am Nachmittag ein 12-Kanal-LZ-EKG angelegt, welches dann am Folgetag gegen 06.00 Uhr mit der Polysomnographie gleichzeitig abgenommen wurde. Der Befund wurde anschließend auf einen extra für die Studie eingerichteten PC gespeichert und ausgewertet. Die Auswertung von kardialen Arrhythmien bei schlafbezogenen Atmungsstörungen sowie Differenzierung von kardialen Arrhythmien erfolgte einerseits durch eine Computersoftware, andererseits korrigierend durch die Doktoranden.

### **3.8 Evaluierung der Begleiterkrankungen**

Die Begleiterkrankungen wurden aus der Krankengeschichte bzw. hausärztlichen Informationen (Arztbrief) entnommen. Auch erfolgte eine Befragung des Patienten nach bestimmten Krankheitsbildern durch den Studienarzt und Doktoranden bzw. wurde auch auf auffällige anamnestische Hinweise geachtet.

### **3.9 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics (IBM Corp.) Version 17.

Zur Stichprobenbeschreibung wurden Mittelwerte und als Streuungsmaß Standardabweichungen berechnet.

Statistische Vergleiche zwischen je zwei Gruppen wie der Vergleich zwischen Patienten mit ZSA und OSA und der Vergleich zwischen ZSA und CSA wurden mittels T-Test nach Student durchgeführt.

Der Vergleich über die drei Ausprägungsstufen der ZSA wurde auf Grund der in den Einzelgruppen niedrigeren Fallzahl (z. T. < 30) nichtparametrisch mit dem Kruskal-Wallis-H-Test durchgeführt.



Als Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit wurde  $\alpha = 0,05$  angenommen.

Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung wurden die folgenden Parameter erfasst: Alter, Apnoe-Hypopnoe-Index/Total sleep time, Apnoe-Hypopnoe-Index/Time in bed, Body-Mass-Index, Cheyne-Stokes-Atmung, diastolischer und systolischer Blutdruck, Ejektionsfraktion, Geschlecht, keine schlafbezogene Atmungsstörung, NYHA-Stadien, obstruktive Schlafapnoe, Schlafeffizienz, Total sleep time, zentrale Schlafapnoe sowie Differenzierung nach verschiedenen Schweregrade der zentralen Schlafapnoe.

In der folgenden Tabelle C sind die untersuchten Parameter tabellarisch zusammengestellt.

**Tabelle C:**

Parameter
Alter [Jahr]
Apnoe-Hypopnoe-Index/Total sleep time
Apnoe-Hypopnoe-Index/Time in bed
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]
diastolischer und systolischer Blutdruck [mmHg]
Ejektionsfraktion [%]
Geschlecht [männlich, weiblich]
NYHA-Stadien [I-IV]
Schlafeffizienz [%]
Total sleep time [Minuten]
Cheyne-Stokes-Atmung
keine schlafbezogene Atmungsstörung
obstruktive Schlafapnoe
zentrale Schlafapnoe
Differenzierung nach verschiedenen Schweregrade der zentralen Schlafapnoe [leichtgradig, mittelgradig, schwergradig]

Für die in Tabelle C aufgezählten Parametern wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt. In der SAHERZ-Studie wurden die schlafbezogenen Atmungsstörungen nach obstruktiven und zentralen Atmungsstörungen differenziert. Die Häufigkeit beider Gruppen wurde miteinander verglichen, wobei der Schwerpunkt der Arbeit sich auf die zentralen schlafbezogenen Atmungsstörungen bezieht. Diese wurden wiederum nochmals nach der Cheyne-Stokes-Atmung differenziert. Darüber hinaus wurden die zentralen schlafbezogenen

---

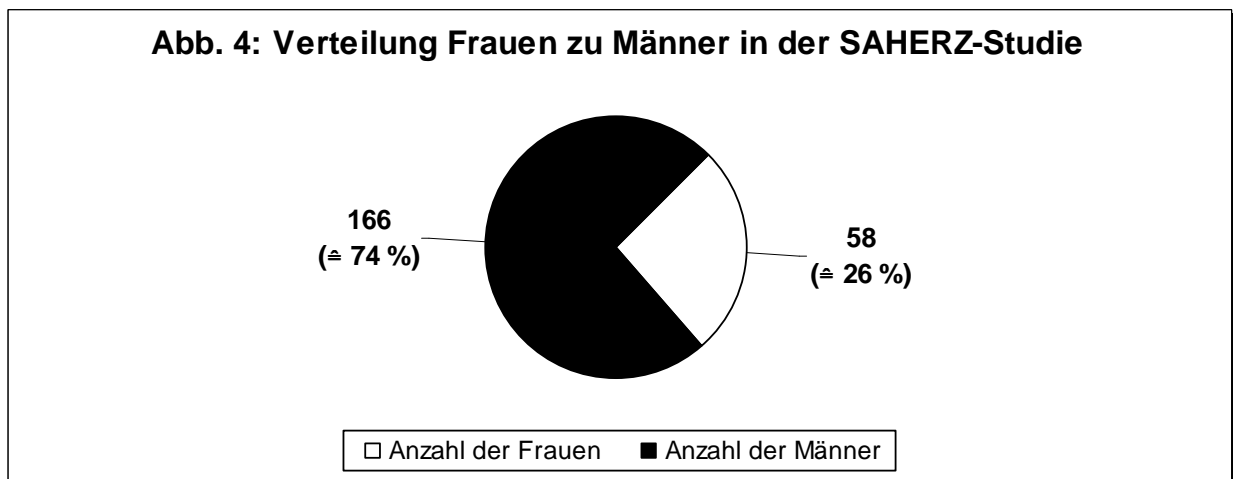
Atmungsstörungen auf verschiedene Schweregrade untersucht und miteinander verglichen. Weiterhin wurde die zentrale Schlafapnoe, Cheyne-Stokes-Atmung, obstruktive Schlafapnoe sowie die verschiedenen Schweregrade der zentralen Schlafapnoe nach signifikanten Unterschieden untereinander überprüft.

## 4 Ergebnisse

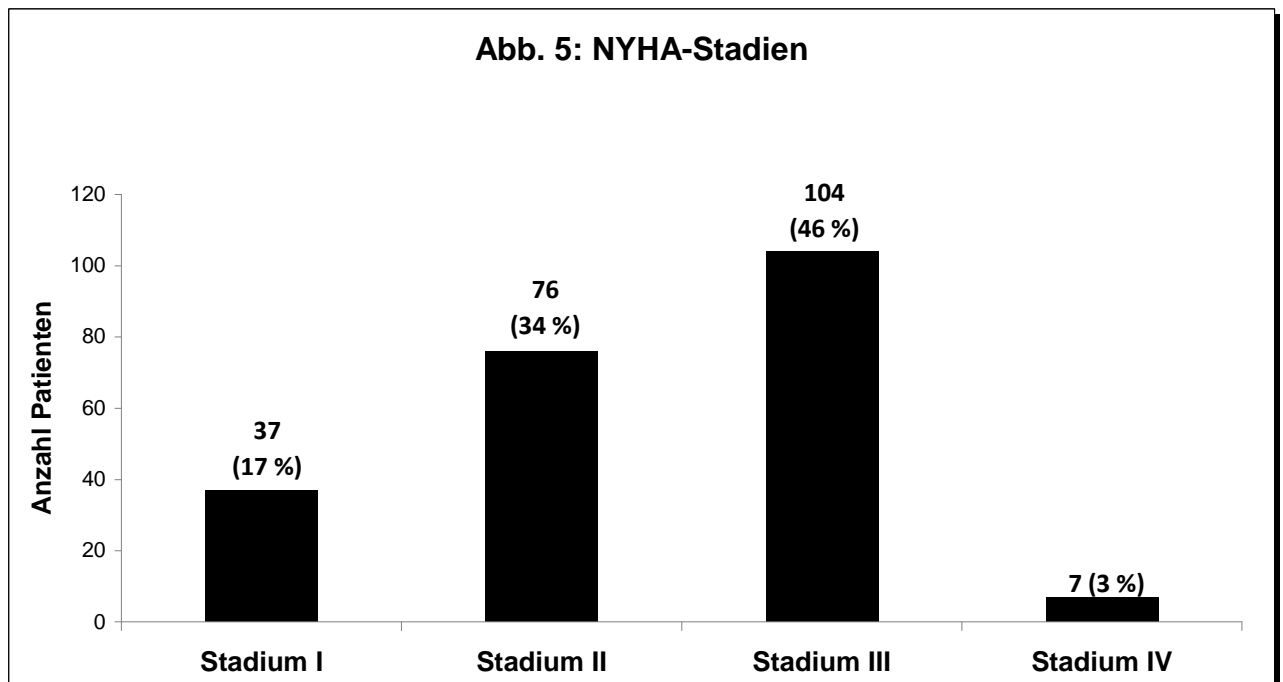
In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 224 Patienten mit einer Herzinsuffizienz, die echokardiographisch eine Ejektionsfraktion  $\leq 50\%$  hatten, auf ein Schlafapnoesyndrom hin untersucht. Die Patienten, die eine schlafbezogene Atmungsstörung aufwiesen, wurden in zwei Gruppen unterteilt: in Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe (OSA) und Patienten mit einer zentralen Schlafapnoe (ZSA). Die ZSA-Gruppe wurde wiederum explizit auf eine CSA untersucht. Auch wurde die schlafbezogene Atmungsstörung nach Schweregrad differenziert.

Die Daten wurden im Zeitraum von Oktober 2007 bis Juni 2010 erhoben.

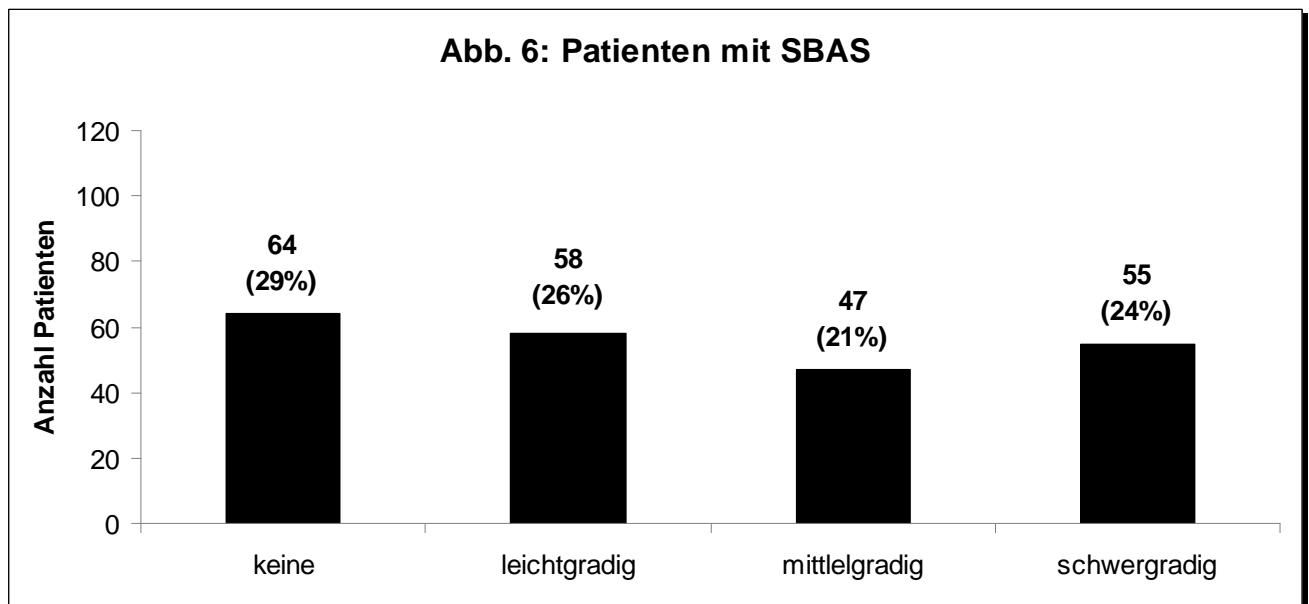
26 % der Patienten waren Frauen (n=58) und 74 % Männer (n=166) (siehe Abb. 4).



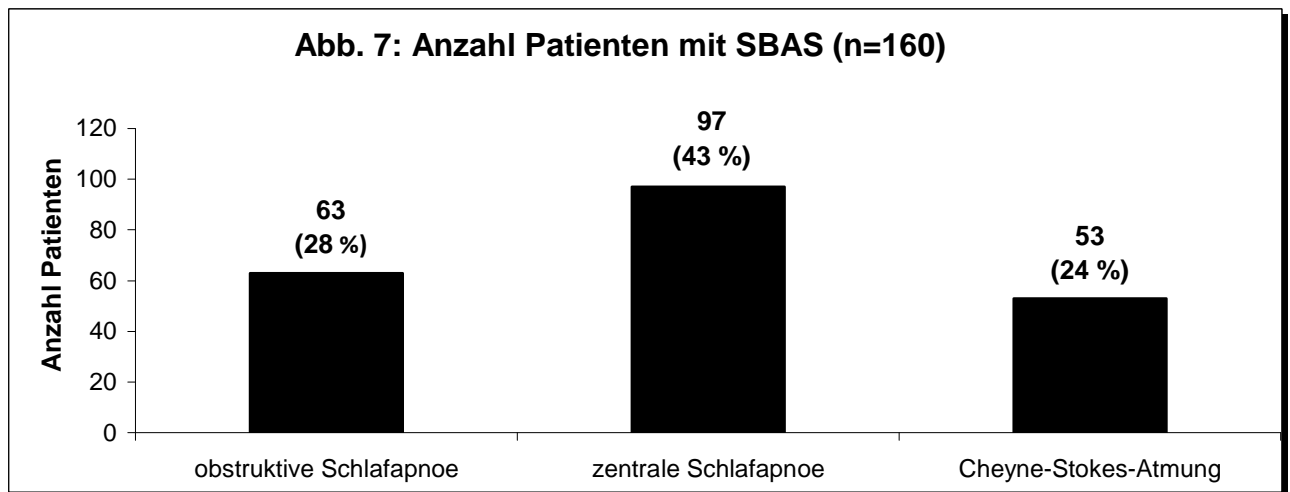
Die Herzinsuffizienz wurde anamnestisch nach der New York Heart Association (NYHA) Stadium I-IV klassifiziert. Die Abbildung 5 bezieht sich auf alle Patienten. Das NYHA Stadium III stellte die größte Gruppe mit 104 Patienten (46 %) dar. Nur 7 Patienten (3 %) befanden sich im NYHA Stadium IV. Während bei 76 Patienten (34 %) das NYHA Stadium II vorlag, waren im NYHA Stadium I 37 Patienten (17 %) (siehe Abb. 5).



Die Häufigkeit der SBAS bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz betrug 71 % (n=160 Patienten) in unserer Studie. Eine leichtgradige SBAS lag bei einem AHI  $\geq 5/h$  vor, eine mittelgradige SBAS bei einem AHI  $> 15/h$  und eine schwergradige SBAS bei einem AHI  $\geq 30/h$ . Von einer zentralen Schlafapnoe wurde gesprochen, wenn der zentrale Anteil größer 50 % war. 58 Patienten hatten (26 %) eine leichtgradige SBAS, 47 Patienten (21 %) eine mittelgradige und 55 Patienten (24 %) eine schwergradige SBAS. Bei 64 Patienten (29 %) lagen keine relevanten SBAS vor. Abbildung 6 stellt die Häufigkeit der SBAS bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz in der SAHERZ-Studie in einem Säulendiagramm dar.

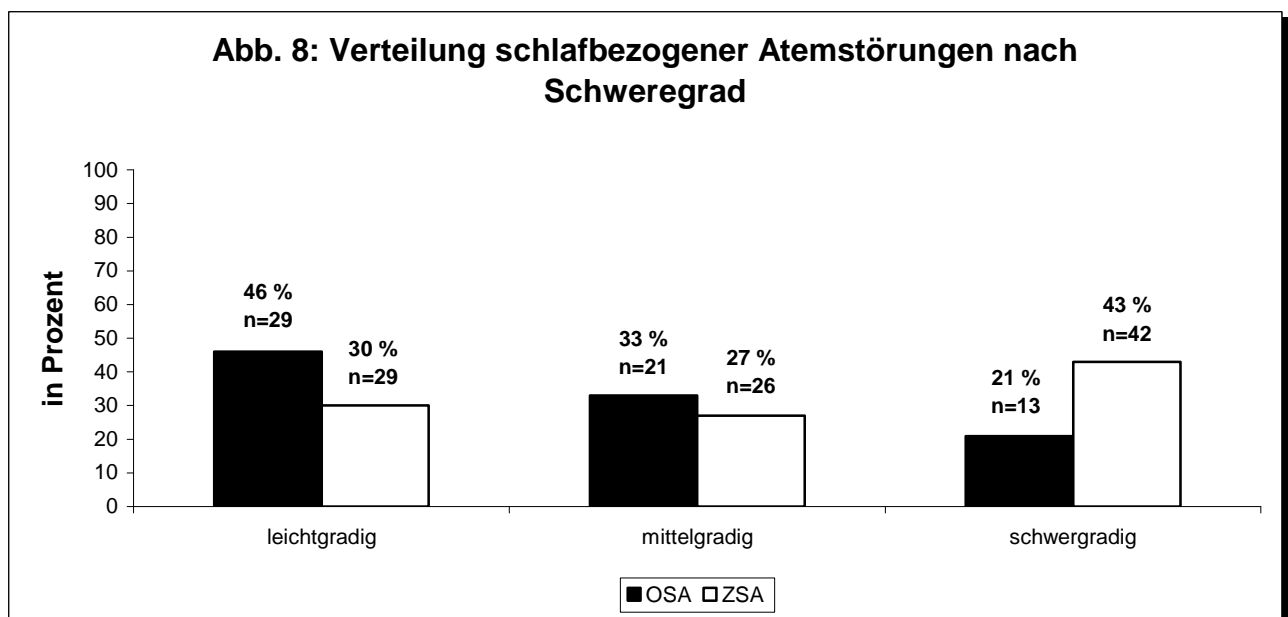


Eine obstruktive Schlafapnoe wurde bei 63 Patienten festgestellt. Dies entspricht 28 % aller Patienten. Demgegenüber stand die ZSA-Gruppe mit 97 Patienten (43 %). In der ZSA-Gruppe wurde bei 53 Patienten eine CSA diagnostiziert. Der Anteil der CSA an der Gesamtstudie betrug 24 %. 44 Patienten in der ZSA Gruppe wiesen keine CSA auf. Der Anteil der CSA in der ZSA-Gruppe betrug 55 %. Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Patienten mit SBAS in unserer Studie.



43 % der Patienten (n=42), bei denen eine zentrale SBAS diagnostiziert wurde, wiesen eine schwergradige SBAS auf. Nur 21 % der Patienten (n=13) mit einer obstruktiven Schlafapnoe hatten eine schwergradige SBAS.

29 Patienten mit einer ZSA hatten eine leichtgradige SBAS. Dieses entspricht 30 % aller Patienten mit einer ZSA. Eine leichtgradige OSA sah man bei 46 % aller Patienten mit einer OSA (n=29). Eine mittelgradige SBAS wurde bei 26 Patienten (27 %) mit einer ZSA festgestellt, während 21 Patienten (33 %) mit einer OSA diese zeigten. Abbildung 8 stellt die Verteilung der schlafbezogenen Atemstörungen der obstruktiven und zentralen Schlafapnoe bei Patienten mit SBAS nach ihrem Schweregrad gegenüber.



In der Tabelle 1 sind die allgemeinen klinischen Daten nochmals im Überblick zusammengefasst.

**Tabelle 1:** Allgemeine klinische Daten

		n	%
<b>Patientenanzahl</b>		224	100
<b>Geschlecht</b>			
	<i>weiblich</i>	58	25,9
	<i>männlich</i>	166	74,1
<b>SBAS</b>			
	<i>keine</i>	64	28,6
	<i>leichtgradig</i>	58	25,9
	<i>mittelgradig</i>	47	21,0
	<i>schwergradig</i>	55	24,5
<b>OSA</b>		63	28,1
<b>ZSA</b>		97	43,3
<b>CSA</b>		53	23,7
<b>ZSA</b>			
	<i>leichtgradig</i>	29	29,9
	<i>mittelgradig</i>	26	26,8
	<i>schwergradig</i>	42	43,3
<b>NYHA</b>			
	<i>Stadium 1</i>	37	16,5
	<i>Stadium 2</i>	76	33,9
	<i>Stadium 3</i>	104	46,5
	<i>Stadium 4</i>	7	3,1

**SBAS:** Schlafbezogene Atmungsstörungen; **OSA:** Obstruktive Schlafapnoe; **ZSA:** Zentrale Schlafapnoe; **CSA:** Cheyne-Stokes-Atmung; **leichtgradig:** AHI  $\geq$  5/h; **mittelgradig:** AHI  $>$  15/h; **schwergradig:** AHI  $\geq$  30/h



Das durchschnittliche Alter der Patienten in der SAHERZ-Studie betrug  $59,2 \pm 14,3$  Jahre (18-80 Jahre). Die Patienten wiesen einen Body-Mass-Index (BMI) von  $27,6 \pm 5,2$   $\text{kg/m}^2$  auf. Während die Patienten eine durchschnittliche Schlafzeit von  $322 \pm 80$  Minuten hatten, lag die Schlafeffizienz bei  $63,2 \pm 14,8$  %. Die mittlere Ejektionsfraktion (EF) lag bei  $34,4 \pm 10,2$  %. Weitere klinische und funktionelle Parameter aller Patienten sind in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2:** Klinische und funktionelle Parameter aller Patienten

<b>Alter [Jahr]</b>	$59,2 \pm 14,3$
<b>BMI [<math>\text{kg/m}^2</math>]</b>	$27,6 \pm 5,2$
<b>Systolischer Blutdruck [mmHg]</b>	$123,71 \pm 18,2$
<b>Diastolischer Blutdruck [mmHg]</b>	$77,96 \pm 11,7$
<b>EF [%]</b>	$34,4 \pm 10,2$
<b>TST [min]</b>	$322,9 \pm 80,0$
<b>Schlafeffizienz [%]</b>	$63,2 \pm 14,8$
<b>AHI / TIB</b>	$15,7 \pm 14,6$
<b>AHI / TST</b>	$18,8 \pm 17,8$

**BMI:** Body-Mass-Index; **EF:** Ejektionsfraktion; **TIB:** Time in bed; **TST:** Total sleep time; **AHI:** Apnoe-Hypopnoe-Index

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einer zentralen Schlafapnoe betrug  $60,2 \pm 14,2$  Jahre, während die Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe im Schnitt  $57,9 \pm 14,1$  Jahre alt waren. Im Body-Mass-Index unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant (ZSA:  $28,3 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$ , OSA:  $28,3 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$ ). Die Ejektionsfraktion ist bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe signifikant höher als bei Patienten mit einer zentralen Schlafapnoe (OSA:  $37,2 \pm 9,9 \%$ , ZSA:  $32 \pm 9,5 \%$ ). Der AHI/TST betrug bei der ZSA-Gruppe  $28,8 \pm 17,7/\text{h}$ . Dagegen lag er bei der OSA-Gruppe bei  $20,6 \pm 14,1/\text{h}$ .

In Tabelle 3 sind die Werte für Patienten mit OSA und ZSA zusammengefasst. Nur für die Ejektionsfraktion zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ( $p=0,016$ ).

In der letzten Spalte der Tabelle 3 finden sich zum orientierenden Vergleich die jeweiligen Werte der 64 Patienten ohne schlafbezogene Atmungsstörungen. Ein statistischer Vergleich dieser Gruppe zu den Patienten mit ZSA und OSA wurde nicht vorgenommen. Bei diesen lag das durchschnittliche Alter bei  $58,8 \pm 14,7$  Jahre. Neben einer Ejektionsfraktion von  $35,1 \pm 11 \%$  wurde eine durchschnittliche Schlafzeit von  $319,6 \pm 78$  Minuten festgestellt. Der durchschnittliche BMI bei den Patienten ohne SBAS beträgt  $25,9 \pm 14,7 \text{ kg/m}^2$  und ist somit niedriger als bei den Patienten mit SBAS (ZSA  $28,3 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$ , OSA  $28,3 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$ ). Die durchschnittliche EF ( $35,1 \pm 11 \%$ ) ist höher als bei Patienten mit einer ZSA ( $32 \pm 9,5 \%$ ) und niedriger als Patienten mit einer OSA ( $37,2 \pm 9,9 \%$ ).

**Tabelle 3 :** Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der klinischen Parameter bei Patienten mit ZSA und OSA sowie deren statistischer Vergleich. Zum Vergleich sind die entsprechenden Werte der Patienten ohne SBAS mit dargestellt.

	ZSA	OSA	p-Wert (ZSA vs. OSA)	keine SBAS
Patientenanzahl	97	63		64
Alter [Jahr]	60,2 ± 14,2	57,9 ± 14,1	0,852	58,8 ± 14,7
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,3 ± 5,1	28,3 ± 5,4	0,994	25,9 ± 4,6
Systolischer Blutdruck [mmHg]	124,1 ± 17,5	124,5 ± 19,2	0,914	122,3 ± 18,4
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	78,6 ± 10,9	77,8 ± 12,2	0,565	77,1 ± 12,6
EF [%]	32 ± 9,5	37,2 ± 9,9	0,016	35,1 ± 11,0
TST [min]	322 ± 83,5	327,7 ± 77,5	0,743	319,6 ± 78,0
Schlafeffizienz [%]	63,3 ± 14,9	64,6 ± 14,3	0,949	61,6 ± 15,0
AHI / TIB	24,9 ± 14,5	15,7 ± 10,4	0,662	2,0 ± 1,8
AHI / TST	28,8 ± 17,7	20,6 ± 14,1	0,694	1,9 ± 1,6

**ZSA:** Zentrale Schlafapnoe; **OSA:** Obstruktive Schlafapnoe; **SBAS:** Schlafbezogene Atmungsstörungen; **BMI:** Body-Mass-Index; **EF:** Ejektionsfraktion; **TIB:** Time in bed; **TST:** Total sleep time; **AHI:** Apnoe-Hypopnoe-Index; **p:** Irrtumswahrscheinlichkeit

Wie in Tabelle 4 zu sehen ist, steigt der systolische und diastolische Blutdruck mit zunehmenden Schweregrad der SBAS der ZSA an. Mit zunehmenden Alter nimmt auch der Schweregrad der SBAS der ZSA zu (mittel:  $58,2 \pm 16$  Jahre; schwer:  $62,8 \pm 11,6$  Jahre). Dieses gilt jedoch nicht für die leicht- und mittelgradigen SBAS (leicht:  $58,5 \pm 15,7$  Jahre; mittel:  $58,2 \pm 16$  Jahre). Die Ejektionsfraktion dagegen nimmt mit zunehmenden Schweregrad der SBAS der ZSA ab (leicht:  $33,3 \pm 9,4$  %; mittel:  $32,9 \pm 9,3$  %; schwer:  $30,6 \pm 9,8$  %). Allerdings erreicht keiner dieser beobachteten Unterschiede statistische Bedeutsamkeit.

In der letzten Spalte der Tabelle 4 finden sich zum orientierenden Vergleich die jeweiligen Werte der 64 Patienten ohne schlafbezogene Atmungsstörungen. Ein statistischer Vergleich dieser Gruppe zu den Patienten mit unterschiedlichen Schweregrade der ZSA wurde nicht vorgenommen.

Der AHI bezogen auf TIB und TST unterscheiden sich selbstverständlich signifikant über die Schweregrade der SBAS.

**Tabelle 4:** Klinische Daten der Patienten mit leicht-, mittel- und schwergradiger SBAS bei zentraler Schlafapnoe sowie deren statistischer Vergleich. Zum Vergleich sind die entsprechenden Werte der Patienten ohne SBAS mit dargestellt.

	leicht	mittel	schwer	p-Wert (leicht vs. mittel vs. schwer)	keine SBAS
<b>Patientenanzahl</b>	29	26	42		64
<b>Alter [Jahr]</b>	58,5 ± 15,7	58,2 ± 16,0	62,8 ± 11,6	0,477	58,8 ± 14,7
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	27,6 ± 6,1	29,3 ± 4,5	28,1 ± 4,8	0,316	25,9 ± 4,6
<b>Systolischer Blutdruck [mmHg]</b>	122,3 ± 15,2	124 ± 19,1	125,2 ± 18,3	0,839	122,3 ± 18,4
<b>Diastolischer Blutdruck [mmHg]</b>	77,1 ± 9,8	77,5 ± 10,8	80,2 ± 11,6	0,483	77,1 ± 12,6
<b>EF [%]</b>	33,3 ± 9,4	32,9 ± 9,3	30,6 ± 9,8	0,456	35,1 ± 11,0
<b>TST [min]</b>	324,3 ± 78,5	318 ± 94,2	322,8 ± 81,8	0,991	319,6 ± 78,0
<b>Schlafeffizienz [%]</b>	63,4 ± 14,2	63,6 ± 16,1	63,1 ± 15,0	0,977	61,6 ± 15,0
<b>AHI / TIB</b>	9,2 ± 3,8	20,7 ± 6,9	38,2 ± 9,4	< 0,001	2,0 ± 1,8
<b>AHI / TST</b>	9,8 ± 2,6	21,7 ± 4,9	46,2 ± 10,8	< 0,001	1,9 ± 1,6

**SBAS:** Schlafbezogene Atmungsstörungen; **BMI:** Body-Mass-Index; **EF:** Ejektionsfraktion; **TIB:** Time in bed; **TST:** Total sleep time; **AHI:** Apnoe-Hypnoe-Index; **p:** Irrtumswahrscheinlichkeit

In der Tabelle 5 wird die CSA der ZSA gegenübergestellt. Bei den Patienten mit einer ZSA handelt es sich um die Patienten mit einer ZSA ohne Berücksichtigung der CSA als ZSA. Hier betrug das durchschnittliche Alter der Patienten  $62,6 \pm 13,8$  Jahre. Insgesamt wurde bei 53 Patienten in der SAHERZ-Studie eine CSA diagnostiziert. Diese hatten einen AHI / TST von  $36,5 \pm 16,1/h$  und sind damit signifikant höher als Patienten mit einer ZSA ( $28,8 \pm 17,7/h$ ). Die Ejektionsfraktion bei den CSA-Patienten lag bei  $31,5 \pm 10 \%$  und ist somit leicht höher als bei einer schweren ZSA. Daneben wurde eine durchschnittliche Schlafzeit von  $321,7 \pm 79,9$  Minuten und eine Schlafeffizienz von  $62,5 \pm 14,7 \%$  bei den CSA-Patienten gemessen. Allerdings erreichte keiner dieser beobachteten Unterschiede statistische Bedeutsamkeit bis auf der AHI/TIB ( $p = 0,000$ ) und AHI/TST ( $p = 0,000$ ), welche sich signifikant zwischen diesen beiden Gruppen unterschieden.

**Tabelle 5:** Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der klinischen Parameter bei Patienten mit CSA und ZSA sowie deren statistischer Vergleich

	CSA	ZSA	p-Wert (CSA vs. ZSA)
<b>Patientenanzahl</b>	53	44	
<b>Alter [Jahr]</b>	$62,6 \pm 13,8$	$57,4 \pm 14,2$	0,069
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	$28,3 \pm 5,0$	$28,3 \pm 5,4$	0,978
<b>Systolischer Blutdruck [mmHg]</b>	$123,4 \pm 18,8$	$124,9 \pm 16,0$	0,672
<b>Diastolischer Blutdruck [mmHg]</b>	$78,2 \pm 10,2$	$79,2 \pm 11,1$	0,659
<b>EF [%]</b>	$31,5 \pm 10,0$	$32,7 \pm 9,0$	0,520
<b>TST [min]</b>	$321,7 \pm 79,9$	$322,2 \pm 88,5$	0,977
<b>Schlafeffizienz [%]</b>	$62,5 \pm 14,7$	$64,4 \pm 15,3$	0,536
<b>AHI / TIB</b>	$31,7 \pm 12,8$	$16,6 \pm 12,2$	< 0,001
<b>AHI / TST</b>	$36,5 \pm 16,1$	$19,5 \pm 14,9$	< 0,001

**CSA:** Cheyne-Stokes-Atmung; **ZSA:** Zentrale Schlafapnoe; **BMI:** Body-Mass-Index; **EF:** Ejektionsfraktion; **TIB:** Time in bed; **TST:** Total sleep time; **AHI:** Apnoe-Hypopnoe-Index; **p:** Irrtumswahrscheinlichkeit

## 5 Diskussion

Schon seit einiger Zeit ist bekannt, dass etwa 25-40 Prozent der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unter schlafbezogenen Atmungsstörungen leiden [13, 45, 89]. Hierbei kommen sowohl zentrale (Cheyne-Stokes-Atmung) als auch obstruktive schlafbezogene Atmungsstörungen vor. Allerdings ist die wirkliche Verteilung in obstruktive und zentrale schlafbezogene Atmungsstörungen wegen kleiner Patientenzahlen in den bisherigen Studien noch nicht klar, zudem hat sich die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz in den letzten Jahren entscheidend geändert, somit möglicherweise auch die Ausprägung von schlafbezogenen Atmungsstörungen.

Studien mit geringer Fallzahl haben im Jahre 1999 und 2000 gezeigt, dass das Auftreten und die Ausprägung einer CSA unabhängige Risikofaktoren für die Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz darstellen [56].

Für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unter einer modernen medikamentösen Herzinsuffizienz-Therapie sind daher sowohl die Häufigkeit von obstruktiven und zentralen Atmungsstörungen als auch die prognostische Wertigkeit der Atmungsstörungen im Hinblick auf die Mortalität unklar.

Das SAHERZ-Register soll diese Fragen mithilfe einer größeren Datenbasis beantworten. Die Dissertation stellt die Ergebnisse einer ersten Zwischenauswertung dar. Bis zu 224 Patienten sind in diese erste Zwischenauswertung eingegangen, somit handelt es sich bei der Dissertation um ein Zwischenergebnis der SAHERZ-Studie.

### 5.1 Diskussion der Ergebnisse

Die Häufigkeit der SBAS bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz ist sehr hoch. Im untersuchten Patientenkollektiv betrug sie 71 %.

In einem Kollektiv von nur 81 ambulanten Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz (LV-EF < 45 %) untersuchte Javaheri die Häufigkeit schlafbezogener Atmungsstörungen [45].

Eine koronare Herzkrankheit war bei bis zu 75 % dieser Patienten eine Ursache der Herzinsuffizienz. Eine SBAS lag in 51 % der Fälle bei einem AHI von  $\geq 15/h$  vor. In der vorliegenden Studie lag eine SBAS bei 45 % der Fälle bei gleichem AHI-Schwellenwert vor. 40 % der Patienten von Javaheri hatten eine zentrale SBAS, nur 11 % eine obstruktive SBAS [45].

In dem von Sin et al. untersuchten Kollektiv wurde bei 61 % der Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (AHI  $\geq 15/h$ , NYHA  $\geq$  II, LV-EF  $27 \pm 16$  %) eine SBAS festgestellt [89], dabei hatten 29 % der Patienten eine zentrale SBAS und 32 % eine obstruktive SBAS.

Oldenburg et al. untersuchten insgesamt 647 Patienten mit einer stabilen Herzinsuffizienz (NYHA Klasse  $\geq$  II) und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ( $\leq 40$  %) auf SBAS. Hierbei wurden Patienten mit einer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer ischämischen Kardiomyopathie (ICM) von einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie (DCM) unterschieden. Die Prävalenz der SBAS betrug 70 % (32 % ZSA, 38 % OSA) bei der DCM und 82 % (46 % ZSA, 36 % OSA) bei der ICM.

Bei gleichen Schwellenwerten finden wir eine zentrale SBAS in 30 % und eine obstruktive SBAS in 14 % der Fälle.

In der von Schulz et al. [87] veröffentlichten Studie betrug der Anteil der OSA-Patienten 43 % (n=88) und der der CSA-Patienten 28 % (n=57). Dabei wurden nur Patienten mit einer reinen CSA oder reinen OSA diagnostiziert. Eine SBAS wurde bei einem AHI  $>10/h$  festgestellt. Es handelte sich um eine OSA, wenn der obstruktive Apopnoe-Hypopnoe-Index (OAHI)  $> 10/h$  war und der zentrale Apopnoe-Hypopnoe-Index (CAHI)  $< 50\%$  des totalen AHI (n/h) betrug. Eine CSA wurde bestimmt, wenn der OAHI  $< 10/h$  war und der CAHI  $> 50\%$  des totalen AHI (n/h) betrug. Wenn der obstruktive und der zentrale AHI (n/h) zusammen mehr als 20% des totalen AHI (n/h)



überschritten hatten, wurde dies als gemischte SBAS gewertet und diese Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen.

In der SAHERZ-Studie war der Anteil der Patienten mit ZSA höher als der OSA im Gegensatz zu den anderen Studien. Dieses ist am ehesten auf die zum Teil unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien zurückzuführen, aber auch auf die unterschiedlichen Bewertungskriterien.

Jedoch stimmen die Kernaussagen der Studien überein. Bei den CSA-Patienten konnte festgestellt werden, dass sie kardial am stärksten eingeschränkt sind. Diese Patienten wiesen eine niedrigere EF im Gegensatz zu den anderen SBAS auf. Folglich lässt sich schließen, dass die Patienten mit einer CSA ein höheres Risiko für Rhythmusstörungen und eine weiteren Abnahme der Pumpfunktion haben.

So stellt sich im Umkehrschluss die Frage, ob bei einer bestehenden Herzinsuffizienz auch mit einer CSA zu rechnen ist. Aufgrund der hohen Prävalenz von SBAS bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz forderten Schulz et al., wegen der mit einer SBAS einhergehenden negativen Auswirkungen auf die sowieso schon eingeschränkte kardiale Funktion, dass bei jedem Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40% eine Schlafdiagnostik durchgeführt werden sollte.

In den vorangehenden Studien zu SBAS bei Herzinsuffizienz erhielten viele Patienten noch keine ACE-Hemmer oder  $\beta$ -Blocker. Diese Medikamente könnten aber eine Auswirkung auf das Auftreten von coexistierenden SBAS, speziell der CSA, haben. Sie reduzieren unter anderem den arteriellen Blutdruck und senken den pulmonalen Rückstau. Dieses könnte dazu beitragen die CSA zu supprimieren [27].

Weiterhin ist bekannt, dass insbesondere  $\beta$ -Rezeptorenblocker die Chemorezeptorsensibilität des Atemzentrums verändern [20] und das sympathische Nervensystem dämpfen. Beides sind Faktoren, die zusätzlich Einfluss auf das Auftreten der CSA haben könnten. Vor diesem Hintergrund wurde bereits in mehreren Reviews gefordert, die aktuelle Prävalenz von CSA und OSA bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu überprüfen [6, 12, 13, 55]. Es wurde mehrfach bereits vermutet, dass eine Intensivierung der Herzinsuffizienztherapie zu einer Verringerung des Auftretens von CSA führt [6, 27].

Um derartige Hypothesen zu bestätigen, hätte die Erfassung der pharmakotherapeutischen Daten in der SAHERZ-Studie allerdings detaillierter erfolgen müssen. Es erfolgte zum Beispiel keine Dokumentation der Tages- bzw. Gesamtdosis der einzelnen Medikamente. Hieraus wird ersichtlich, dass unklar bleibt, ob jeder einzelne Patient eine optimale Herzinsuffizienztherapie erhalten hat und somit durch die bestmögliche medikamentöse Therapie das Auftreten von SBAS und insbesondere einer CSA verringert werden konnte. Mehrere Studien weisen allerdings darauf hin, dass durch eine  $\beta$ -Blockertherapie die CSA tatsächlich supprimiert werden kann [16, 53, 97].

Weiterhin vermutet man, dass das Auftreten von zentralen SBAS Ausdruck einer sich verschlechternden Pumpfunktion des linken Ventrikels bzw. der Lungenstauung ist [75]. Man geht davon aus, dass eine obstruktive SBAS zur Verschlechterung der kardialen Pumpfunktion beiträgt bzw. diese verstärkt [1, 21, 39, 49, 92, 101]. Die zentrale SBAS tritt bei fortschreitender Herzinsuffizienz zunehmend in den Vordergrund, welche wiederum die Prognose und kardiale Leistungsfähigkeit verschlechtert [21, 56]. Wenn die CSA und die Herzinsuffizienz bei demselben Patienten diagnostiziert werden, wird von einer erhöhten Mortalität ausgegangen [56].

Als Ausdruck einer manifesten Herzinsuffizienz ist vor allem bei Patienten mit einer echokardiographisch bestimmten Ejektionsfraktion  $\leq 50$  % eine zentrale schlafbezogene Atmungsstörung nachzuweisen. Diese beobachtete man bei bis zu 43 % aller Patienten. Auch ist bei über der Hälfte der Patienten mit einer zentralen Schlafapnoe eine CSA anzutreffen. Eine obstruktive schlafbezogene Atmungsstörung wurde bei bis zu 28 % der Patienten diagnostiziert. Hieraus wird ersichtlich, dass sobald die LVEF eines Patienten stark reduziert ist oder einem hohen NYHA-Stadium zugehört, die Gefahr eine CSA zu entwickeln ansteigt. Dieses wurde auch von Tremel et al. [100] und Mared et al [63] beschrieben.

Auffällig in unserer Studie war die hohe Prävalenz von SBAS. Auch fiel eine hohe Prävalenz der schweren Form einer zentralen SBAS auf. Es ist bekannt, dass mit dem Lebensalter die Inzidenz von SBAS steigt und insbesondere das männliche Geschlecht hiervon betroffen ist [89]. Patienten mit einer zentralen schlafbezogenen Atmungsstörung waren in unserer Studie im Durchschnitt älter als Patienten mit einer obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörung (ZSA:  $60,2 \pm 14,2$  Jahre, OSA:  $57,9 \pm 14,1$  Jahre).

Kleinere Studien mit geringer Fallzahl haben bereits gezeigt, dass das Auftreten und die Ausprägung einer CSA unabhängige Risikofaktoren für die Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz darstellen [56]. Das Auftreten einer CSA wird im Allgemeinen als Kennzeichen einer sich verschlechternden Herzfunktion angesehen und als prognostisch ungünstiges Zeichen gewertet [5, 56, 64, 88].

Die zentrale SBAS wird als Spiegelbild einer sich verschlechternden kardialen Funktion betrachtet. Geht man von dieser Theorie aus, so müsste eine effektive Therapie der Herzinsuffizienz einen positiven Einfluss zumindest auf eine zentrale SBAS haben. Unter einer Resynchronisationstherapie (cardiac resynchronization therapy, CRT) konnte sich eine zentrale SBAS innerhalb von  $17 \pm 7$  Wochen deutlich verbessern bzw. sogar komplett zurückbilden [90]. Dieser mit der CRT verbundene Rückgang zentraler Apnoen und Hypopnoen scheint aber vom Ansprechen auf die CRT abhängig zu sein [32]. Die Verbesserung der SBAS beschränkt sich aber auf zentrale Ereignisse. Dieses konnte in einer Studie an 77 CRT-Patienten gezeigt werden. Der Rückgang zentraler Ereignisse wurde bei den Patienten beobachtet, die klinisch und in objektiven Untersuchungsverfahren deutlich von der Resynchronisationstherapie profitieren [76]. Zu einer Beeinflussung obstruktiver respiratorischer Ereignisse kam es nicht.

Weiterhin ist bekannt, dass eine zentrale SBAS mit einer erhöhten Letalität sowie mit einer erhöhten Inzidenz von Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern und ventrikulären Arrhythmien verbunden ist [26, 57, 65]. So zeigte Leung et al. [59] in einer Studie, dass die CSA ventrikuläre Ektopien provozieren kann. Die daraus entstehenden malignen Arrhythmien, welche zum plötzlichen Herztod führen können, sind ein weiterer Grund für die gesteigerte Sterberate bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und CSA.

Eine Sympathikusaktivierung wird mit negativen Effekten der CSA in Zusammenhang gebracht. So konnte gezeigt werden, dass die Konzentration an Katecholaminen und seiner Metaboliten im Urin von Patienten mit CSA und Herzinsuffizienz proportional zu der Anzahl an Arousals und dem periodischen Atmen erhöht ist [71]. Auch konnten Mann et al. [62] zeigen, dass es einen direkt toxischen Effekt von Katecholaminen an Herzmuskelzellen gibt, welche zu einer Fibrose oder Hypertrophie führen kann. So könnte ein weiterer Grund für eine gesteigerte Mortalität der mehrfach in einer Nacht wiederkehrende kardiale Stress sein, welcher bei Patienten mit CSA durch eine am Ende einer Apnoephase durch wenig Sauerstoff und einer hohen Katecholaminausschüttung charakterisiert ist.

In den bereits vorgestellten Studien konnten aufgrund verschiedenster Pathomechanismen die negativen Auswirkungen einer SBAS auf das kardiovaskuläre System bewiesen werden. Zudem geht diese mit einer die Lebensqualität der betroffenen Patienten einschränkenden Symptomatik einher. Deshalb ist es empfehlenswert, dass eine diagnostizierte SBAS mit entsprechenden klinischen Beschwerden therapiert werden sollte. Da zurzeit aber noch keine einheitlichen, generell akzeptierten Leitlinien zur Therapie für zentrale SBAS vorhanden sind, muss man sich bei der Auswahl der verfügbaren Therapieoptionen an Empfehlungen orientieren. Unter diesen Therapiemöglichkeiten haben sich neben der verhaltensmedizinischen Beratung vor allem die nichtinvasive Beatmung als besonders empfehlenswert herausgestellt.

## 5.2 Potenzielle Limitationen der Studie

Die Diagnose und Klassifizierung einer SBAS in der Studie basiert auf Ergebnissen der kardiorespiratorischen Polysomnographie (PSG), welche nach wie vor der Goldstandard in der Diagnostik der SBAS ist. Jedoch erfolgte die Messung auf den peripheren Stationen ohne Überwachung. Zu berücksichtigen ist auch die Situation auf der peripheren Station und die eingeschränkte Möglichkeit der sicheren Diagnosestellung aufgrund der Beurteilung nur einer gemessenen Nacht. So könnte es theoretisch möglich sein, dass die Ergebnisse der Messungen in einem Schlaflabor sich von denen auf einer peripheren Station unterscheiden. Folglich können Häufigkeit und Schweregrad der SBAS noch höher liegen als hier dargestellt. Eine weitere potenzielle Limitation stellt die Durchführung dieser Studie an einem Haus der Maximalversorgung dar. So könnte die Häufigkeit im ambulanten Bereich oder in Häusern der Grund- und Regelversorgung anders aussehen. Dies ist ein sogenannter Bias, der aufgrund der Patientenstruktur entsteht.

Das Patientenkollektiv in der dargestellten Studie bestand zu 74 % aus Männern. Es fällt auf, dass in allen bislang erstellten Studien wesentlich weniger Frauen als Männer untersucht worden sind. Im Jahre 1999 erforschte Sin et al. Risikofaktoren für eine obstruktive und zentrale Schlafapnoe bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz. Dabei wurde festgestellt, dass das männliche Geschlecht sowohl für die OSA als auch für die ZSA der SBAS einen Risikofaktor darstellt [89]. Somit wäre gegebenenfalls die Prävalenz von SBAS bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz nicht so hoch gewesen, wenn der Anteil der Frauen an der Studie höher gewesen wäre. Folglich ist das Ergebnis der Studie nur beschränkt auf weibliche Patienten zu übertragen.

### 5.3 Fazit

Wie auch in unserer Studie deutlich wird, haben schlafbezogene Atmungsstörungen eine hohe Prävalenz bei Herzinsuffizienz. Im Gegensatz zu obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen, welche einen eigenständigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz darstellen, ist eine CSA Ausdruck einer sich verschlechternden Herzfunktion. Folglich ist davon auszugehen, dass eine CSA mit einer verschlechterten Prognose verbunden ist. Dieses dürfte in erster Linie durch maligne Rhythmusstörungen bedingt sein, die durch die nächtliche Hypoxie und die damit einhergehende Sympathikusaktivierung ausgelöst werden.

Bekannte Risikofaktoren für eine CSA sind neben der Hypokapnie männliches Geschlecht, fortgeschrittenes Alter und Vorhofflimmern.

Sowohl die obstruktive Form als auch die zentrale Form können eine Herzinsuffizienz unterhalten bzw. verschlechtern. Folglich kann eine effektive Herzinsuffizienztherapie zu einer Verbesserung der CSA führen, auf eine obstruktive schlafbezogene Atmungsstörung hat diese jedoch keinen Einfluss.

Die primäre therapeutische Maßnahme bei Nachweis einer CSA ist die Optimierung der kardialen Medikation. Sollte die Atmungsstörung trotzdem persistieren, kommen die verschiedenen Verfahren der nichtinvasiven Beatmung zum Einsatz. Hierbei sind die größten Effekte mit der sog. adaptiven Servoventilation zu erzielen [98].

Ob durch die nichtinvasive Beatmung die Prognose der Herzinsuffizienzpatienten mit CSA tatsächlich verbessert wird, ist noch offen. Die sog. CANPAP-Studie, bei der die CPAP-Therapie zum Einsatz kam, legt nahe, dass etwaige positive Effekte auf die Überlebensrate der betroffenen Patienten von der Therapieeffizienz und -adhärenz abhängen [7]. Laufende Studien wie Serve-HF und ADVENT-HF evaluieren diesbezüglich den Stellenwert der adaptiven Servoventilation. Bei fehlender Akzeptanz der nichtinvasiven Beatmung kann mit vergleichsweise niedrigerer Wirksamkeit die nasale Sauerstoffgabe angewendet werden.

Weiterhin nicht zu vergessen ist, dass pathophysiologische Veränderungen in der Nacht die Entstehung, Progression und Prognose herzinsuffizienter Patienten negativ beeinflussen können. Hieraus wird ersichtlich, dass ein Screening auf schlafbezogene Atmungsstörungen, aufgrund der zur Verfügung stehenden effektiven Therapiemöglichkeiten, zum Bestandteil der Herzinsuffizienz-Diagnostik gehören sollte. Somit wäre es möglich durch frühzeitiges Erkennen der schlafbezogenen Atmungsstörung rechtzeitig eine entsprechende Therapie einzuleiten und die Prognose zu verbessern sowie eine genauere Risikostratifizierung vorzunehmen.

## 6 Zusammenfassung

Gegenstand der SAHERZ-Studie war es, die Häufigkeit von zentralen schlafbezogenen Atmungsstörungen mit Differenzierung nach der Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Pumpfunktion (Ejektionsfraktion  $\leq 50$  %) zu zeigen. Aufgrund kleiner Patientenzahlen in den bisherigen Studien ist die „wirkliche“ Verteilung der zentralen schlafbezogenen Atmungsstörungen nicht klar. Auch hat sich die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz in den letzten Jahren entscheidend geändert.

Insgesamt wurden 224 Patienten (58 Frauen, 166 Männer; Durchschnittsalter:  $59,2 \pm 14,3$  Jahre) von Oktober 2007 bis Juni 2010 mit einer Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (Ejektionsfraktion  $\leq 50$  %) mit Hilfe der Polysomnographie auf schlafbezogene Atmungsstörungen untersucht. Die Einteilung in eine obstruktive (OSA) oder zentrale schlafbezogene Atmungsstörung (ZSA) erfolgte anhand der Dominanz der jeweiligen Ereignisse. Die schlafbezogene Atmungsstörung wurde anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) in klinisch nicht relevant ( $< 5/h$ ), leichtgradig ( $\geq 5/h$ ), mittelgradig ( $> 15/h$ ) und schwergradig ( $\geq 30/h$ ) eingeteilt.

Die Häufigkeit der schlafbezogenen Atmungsstörung betrug 71 % (43 % ZSA, 28 % OSA). Bei 24 % aller Patienten wurde eine CSA diagnostiziert. Somit wiesen über der Hälfte der Patienten mit einer ZSA eine CSA auf. Der Anteil der ZSA war höher als der Anteil der OSA (ZSA: 97 Patienten, OSA: 63 Patienten). Eine leichtgradige ZSA wurde bei 30 % der ZSA-Patienten festgestellt, eine mittelgradige ZSA bei 27% der ZSA-Patienten und eine schwergradige ZSA bei 43 % der ZSA-Patienten. Die Ejektionsfraktion nahm mit zunehmenden Schweregrad der ZSA ab (leichtgradig:  $33,3 \pm 9,4$  %; mittelgradig:  $32,9 \pm 9,3$  %; schwergradig:  $30,6 \pm 9,8$  %). Zwischen den leicht-, mittel- und schwergradigen ZSA gab es keine signifikanten Unterschiede. Die CSA-Patienten waren kardial am stärksten eingeschränkt. Sie wiesen eine niedrigere Ejektionsfraktion im Gegensatz zu den anderen schlafbezogenen Atmungsstörungen auf. Aus diesem Grund haben Patienten mit einer CSA ein höheres Risiko für Rhythmusstörungen und eine weitere Abnahme der systolischen



Pumpfunktion. Die meisten Patienten in der SAHERZ-Studie befanden sich im NYHA-Stadium III (NYHA: Stadium I 17%, Stadium II 34 %, Stadium III 46 %, Stadium IV 3 %).

Die Häufigkeit der schlafbezogenen Atmungsstörung bei Herzinsuffizienz ist sehr hoch. Pathophysiologische Veränderungen in der Nacht können die Entstehung, Progression und Prognose herzinsuffizienter Patienten negativ beeinflussen. Aufgrund der großen prognostischen Bedeutung zur Risikostratifizierung und zur Identifizierung möglicher Therapiepatienten sollte ein Screening auf schlafbezogene Atmungsstörung Bestandteil der Herzinsuffizienz-Diagnostik sein. Durch frühzeitiges Erkennen der schlafbezogenen Atmungsstörung könnte rechtzeitig eine entsprechende Therapie eingeleitet werden und folglich zur Verbesserung der Prognose beigetragen werden. Eine ZSA kann eine Herzinsuffizienz unterhalten bzw. verschlechtern. Aus diesem Grund kann eine effektive Herzinsuffizienztherapie zu einer Verbesserung der ZSA führen.

## Abstract

The prevalence of sleep-disordered breathing in patients with chronic heart failure seems to be remarkably high. The aim of this study was to investigate the prevalence of sleep-disordered breathing especially of Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure and with impaired systolic left ventricular function (ejection fraction  $\leq 50$  %).

A total of 224 consecutive patients ( 58 females; 166 males; mean age  $59,2 \pm 14,3$  years) with chronic heart failure and impaired systolic left ventricular function (ejection fraction  $\leq 50$  %) were screened by cardiorespiratory polysomnography for the presence and type of sleep-disordered breathing. Sleep apnea was classified as obstructive or central according to the majority of events. The sleep-disordered breathing was defined according to the apnea-hypopnea index (AHI) as follows: no sleep-disordered breathing ( $< 5/h$ ), mild ( $\geq 5/h$ ), moderate ( $> 15/h$ ) and severe ( $\geq 30/h$ ).

In our cohort the prevalence of sleep-disordered breathing was 71 % (43 % ZSA, 28 % OSA). Approximately 24 % of the patients have a Cheyne-Stokes respiration, however, there was no significant difference between mild, moderate and severe central sleep apnea.

Taken together our results suggest a high prevalence of sleep-disordered breathing in patients with chronic heart failure.

Because of their high prognostic implications, risk stratification and identification of patients eligible for special sleep-disordered breathing treatment, screening for such disorders should be part of every heart failure work-up.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Arias MA, Mediano O, Pino JM, Martinez I, Villamor J (2006). "Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise." Eur Heart J 27: 207-215
- [2] American Academy of Sleep Medicine (2005). "ICSD-2 – International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual." Illinois: Westchester, American Academy of Sleep Medicine
- [3] Ancoli-Israel S, Engler RL, Friedman PJ, Klauber MR, Ross PA, Kripke DF (1994). "Comparison of patients with central sleep apnea. With and without Cheyne-Stokes respiration." Chest 106(3): 780-786
- [4] Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla HR, Kreuzer H (1996). "Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure." J Am Coll Cardiol 27: 1486–90
- [5] Andreas S, Hagenah G, Möller C, Werner GS, Kreuzer H (1996). "Cheyne-Stokes Respiration and Prognosis in Congestive Heart Failure." Am J Cardiol 78: 1260-1264
- [6] Arzt M, Bradley TD (2006). "Treatment of sleep apnea in heart failure." Am J Respir Crit Care Med 173(12): 1300–8
- [7] Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Ryan C, Tomlinson G, Bradley TD (2007). "CANPAP-investigators. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure." Circulation 115: 3173–3180
- [8] Arzt M, Wensel R, Montalvan S, Schichtl T, Schroll S, Budweiser S, Blumberg FC, Riegger GA, Pfeifer M (2008). "Effects of dynamic bilevel positive pressure support on central sleep apnea in men with heart failure." Chest 134: 61–66
- [9] Bittar G, Friedman HS (1991). "The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants." Chest 99: 1415–20
- [10] Brack T, Thüer I, Clarenbach CF, Senn O, Noll G, Russi EW, Bloch KE (2007). "Daytime Cheyne-Stokes respiration in ambulatory patients with severe

- congestive heart failure is associated with increased mortality." Chest 132: 1463–1471
- [11] Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS (2005). "Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure." N Engl J Med 353(19): 2025-2033
- [12] Bradley TD, Floras JS (2003). "Sleep Apnea and Heart Failure: Part I: Obstructive Sleep Apnea." Circulation 107: 1671-1678
- [13] Bradley TD, Floras JS (2003). "Sleep apnea and heart failure. Part II: central sleep apnea." Circulation 107: 1822-6
- [14] Bradley TD, McNicholas WT, Rutherford R, Popkin J, Zamel N, Phillipson EA (1986). "Clinical and physiologic heterogeneity of the central sleep apnea syndrome." Am Rev Respir Dis 134:217–221
- [15] Broadbent WH (1877). "Cheyne-Stokes respiration in cerebral haemorrhage." Lancet 1: 137-139, 1877
- [16] Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL (2001). "β-Blockers in Congestive Heart Failure." Ann Inter Med 134: 550-560
- [17] Buckle P, Millar T, Kryger M (1992). "The effect of short-term nasal CPAP on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure." Chest 102(1): 31-35
- [18] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2009). "Chronische Herzinsuffizienz." Nationale Versorgungsleitlinie
- [19] Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG (1994). "Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation--a Pickwickian Syndrome. 1956." Obes Res 2(4): 390-397
- [20] Campbell SC, Lauer GL, Cobb RB JR (1981). "Central ventilatory depression by oral propranolol." Clin Pharmacol Ther 30: 758-764
- [21] Carmona-Bernal C, Quintana-Gallego E, Villa-Gil M, Sanchez-Armengol A, Martinez-Martinez A, Capote F (2005). "Brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure and central sleep apnea." Chest 127: 1667-1673
- [22] Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS and Lerman A (2007). "Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac

- death after percutaneous coronary intervention." J Am Coll Cardiol 50:1310-1314
- [23] Caton R (1889). "Case of Narcolepsy." Clin. Soc. Trans. 22: 133-137
- [24] Cheyne J (1818). "A case of apoplexy, in which the fleshy part of the heart was converted into fat." Dublin, Hosp Rep 2:216–223
- [25] Cormican LJ, Williams A (2005). "Sleep disordered breathing and its treatment in congestive heart failure." Heart 91 (10): 1265–70
- [26] Corra U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A, Giordano A, Lanfranchi P, Bosimini E, Gnemmi M, Giannuzzi P (2006). "Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure. Prognostic importance and interdependence." Circulation 113:44-50
- [27] Dark DS., Pingleton SK, Kerby GR, Crabb JE, Gollub SB, Glatter TR, Dunn MI (1987). "Breathing pattern abnormalities and arterial oxygen desaturation during sleep in the congestive heart failure syndrome. Improvement following medical therapy." Chest 91(6): 833-836
- [28] DeBacker WA, Verbraecken J, Willemsen M, Wittesaele W, DeCock W, Van deHeyning P (1995). "Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide." Am J Respir Crit Care Med 151(1): 87-91
- [29] Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (2009). "Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen." Somnologie 13:4-160
- [30] Dickens C. (1837). "The Posthumous Papers of the Pickwick Club." London, Chapman and Hall
- [31] Franklin KA, Eriksson P, Sahlin C, Lundgren R (1997). "Reversal of central sleep apnea with oxygen." Chest 111(1): 163-169
- [32] Gabor J, Newman D, Barnard-Roberts V, Korley V, Mangat I, Dorian P, Hanly PJ (2005). "Improvement in Cheyne-Stokes respiration following cardiac resynchronisation therapy." Eur Respir J 26:95-100
- [33] Gastaut H, Tassinari CA, Duron B (1966). "Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome." Brain Res 1(2): 167-186
- [34] Findley L, Unverzagt M, Guchu R, Fabrizio M, Buckner J, Suratt P (1995). "Vigilance and automobile accidents in patients with sleep apnea or narcolepsy." Chest 108:619-624

- [35] Fischer Y, Neagos A, Pirsig W (2005). "Schlafbezogene Atmungsstörungen." HNO 53:995-1010
- [36] Franklin KA, Erikson P, Sahlin C, Lundgren R (1997). "Reversal of central sleep apnea with oxygen." Chest 111: 163–169
- [37] Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK (2007). "Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation." J Am Coll Cardiol 49:565-571
- [38] Guilleminault C, Robinson A (1996). "Central sleep apnea." Neurol Clin 14:611–628
- [39] Hanly PJ and Zuberi-Khokhar NS (1996). "Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure." Am J Respir Crit Care Med 153(1): 272-276
- [40] Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Frais MA, Kryger MH (1989). "The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure." Ann Intern Med 111(10): 777-782
- [41] Hannemann P (2007). "Schlafapnoe-Syndrom." Oesch Verlag
- [42] Harrison TR CJA, Harrison WG (1934). "Congestive heart failure: Cheyne-Stokes respiration as the cause of paroxysmal dyspnea at the onset of sleep." Arch Int Med 53:891–910
- [43] Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF and Medicine, for the American Academy of Sleep Medicine (2007). "The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications." 1<sup>st</sup> edn.
- [44] Javaheri S (2006). "Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study." Am J Respir Crit Care Med 173(2): 234–7
- [45] Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA (1998). "Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations." Circulation 97: 2145-9
- [46] Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA (1996). "Effect of theophyllin on sleepdisordered breathing in heart failure." N Engl J Med 335: 562–567

- [47] Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L (2007). "Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure." J Am Coll Cardiol 49: 2028–2034
- [48] Jung R, Kuhlo W (1965). "Neurophysiological Studies of Abnormal Night Sleep and the Pickwickian Syndrome." Prog Brain Res 18: 140-159
- [49] Junker-Neff A, Eberle R, v. Arnim T, Mehilli J, Hollweck R (2005). "Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Schlafapnoesyndrom und der zirkadianen Häufung von Myokardinfarkten in den Morgenstunden?" Dtsch Med Wochenschr 130: 2818-2822
- [50] Klein O (1930). "Untersuchungen über das Cheyne-Stokessche Atmungsphänomen." Verh Dtsch Ges Inn Med 42:217–222
- [51] Koehler U, Dübler H, Glaremin T, Junkermann H, Lübbers C, Ploch T, Peter JH, Pomykaj T, von Wichert P (1991). "Nocturnal myocardial ischemia and cardiac arrhythmia in patients with sleep apnea with and without coronary heart disease." Klin Wochenschr 69(11): 474-482
- [52] Köhnlein T, Golpon H, Hoffmann B, Klein H, Welte T (1998). "Beatmungsverfahren bei Cheyne-Stokes-Atmung." Pneumologie 52: 648
- [53] Köhnlein T, Welte T (2007). "Does beta-blocker treatment influence central sleep apnoea?" Respiratory Medicine 101: 850-853
- [54] Köhnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW (2002) "Assisted ventilation for heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration." Eur Respir J 20: 934–941
- [55] Köhnlein T, Welte T, Tan LB, Elliot MW (2002). "Central sleep apnoea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature." Thorax 57(6): 547-54
- [56] Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P (1999). "Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure." Circulation Mar 23 (11): 1435-40
- [57] Lanfranchi P, Somers V, Braghiroli A, Corra U, Eleuteri E, Giannuzzi P (2003). "Central sleep apnea in left ventricular dysfunction. Prevalence and implications for arrhythmic risk." Circulation 107:727-732
- [58] Lavie P (1984). "Nothing new under the moon. Historical accounts of sleep apnea syndrome." Arch Intern Med 144(10): 2025-2028

- [59] Leung RS, Diep TM, Bowman ME, Lorenzi-Filho G, Bradley TD (2004). "Provocation of ventricular ectopy by Cheyne-Stokes respiration in patients with heart-failure." Sleep 27: 1337-1343
- [60] Lindberg E, Taube A, Janson C, Gislason T, Svärdsudd K, Boman G (1998). "A 10-year follow-up of snoring in men." Chest 114(4): 1048-1055
- [61] Loeschke GC (1953). "Spielen für die Ruheatmung des Menschen vom O<sub>2</sub>-Druck abhängige Erregungen der Chemorezeptoren eine Rolle?" Pflügers Arch 253: 349–62
- [62] Mann DL, Kent RL, Parson B, Cooper G 4th (1992). "Adrenergic effects on the biology of the mammalian cardiocyte." Circulation 85: 700-804
- [63] Mared L, Cline C, Erhardt L, Berg S, Midgren B (2004). "Cheyne-Stokes respiration in patients hospitalised for heart failure." Respir Res 5: 14
- [64] Marin J, Carrizo S, Vicente E, Agusti A (2005). "Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study." Lancet 365:1046-1053
- [65] Mehra R, Benjamin E, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S (2006). "Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing." Am J Respir Crit Care Med 173:910-916
- [66] Millar TW, Hanly PJ, Hunt B, Frais M, Kryger MH (1990). "The entrainment of low frequency breathing periodicity." Chest 98:1143–48
- [67] Morgan BJ, Crabtree DC, Palta M, Skatrud MB (1995). "Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans." J Appl Physiol 79 (1): 205-213
- [68] Morgenthaler TI, Gay PC, Gordon N, Brown LK (2007). "Adaptive servoventilation versus noninvasive positive pressure ventilation for central, mixed, and complex sleep apnea syndromes." Sleep 30: 468–475
- [69] Morison A (1994). "Somnolence with cyanosis cured by massage. 1889." Obes Res 2(4): 387-388
- [70] Mooe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U (2001). "Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis." Am J Respir Crit Care Med 164(10 Pt 1): 1910-1913



- [71] Naughton MT, Bernard DC, Liu PP, Rutherford R, Rankin F, Bradley TD (1995). "Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea." Am J Respir Crit Care Med 152: 473-479
- [72] Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, Goldstein RS, Bradley TD (1995). "Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure." Am J Respir Crit Care Med 151: 92-97
- [73] Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley TD (1995). "Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure." Circulation 91: 1725-1731
- [74] Noda A, Izawa H, Asano H, Nakata S, Hirashiki A, Murase Y, Iino S, Nagata K, Murohara T, Koike Y, Yokota M (2007). "Beneficial effect of bilevel positive airway pressure on left ventricular function in ambulatory patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and central sleep apnea-hypopnea: a preliminary study." Chest 131: 1694–1701
- [75] Nopmaneejumrulers C, Kaneko Y, Hajek V, Zivanovic V, Bradley T (2005). "Cheyne-Stokes respiration in stroke. Relationship to hypocapnia and occult cardiac dysfunction." Am J Respir Crit Care Med 171: 1048-1052
- [76] Oldenburg O, Faber L, Vogt J, Dorszewski A, Szabados F, Horstkotte D, Lamp B (2007). "Influence of cardiac resynchronisation therapy on different types of sleep disordered breathing." Eur J Heart Failure
- [77] Osler W (1918). "The Principles and Practice of Medicine." Eight edition. Appleton New York
- [78] Pepin JL, Chouri-Pontarollo N, Tamisier R, Levy P (2006). "Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnoea in chronic heart failure: proposals for a diagnostic and therapeutic strategy." Sleep Med Rev 10(1): 33–47
- [79] Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J (2000). "Prospective study of the association between sleepdisordered breathing and hypertension." N Engl J Med 342:1378-1384
- [80] Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR, Langford-Wiley BA, Crosthwaite N, Stradling JR, Davies RJ (2003). "A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure." Am J Respir Crit Care Med 168: 1109–1114

- [81] Peter H, Penzel T, Hermann Peter J (2007). "Enzyklopädie der Schlafmedizin."
- [82] Sauter C, Popp R, Danker-Hopfe H, Büttner A, Wilhelm B, Binder R, Böhning W, Weeß HG (2004). "Multicenter-Studie zur Normierung eines monotonen Daueraufmerksamkeitstest." Somnologie 8 Supl. 1, 80
- [83] Reiter MJ, Reiffel JA (1998). "Importance of beta blockade in the therapy of serious ventricular arrhythmias." Am J Cardiol 20 (824A): 91-191
- [84] Roehrs T, Conway W, Wittig R, Zorick F, Sicklesteel J, Roth T (1985). "Sleep-wake complaints in patients with sleep-related respiratory disturbances." Am Rev Respir Dis 132:520–523
- [85] Sadoul P, Lugaresi E (1972). "Symposium on hypersomnia with periodic breathing." Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 8: 967-1288
- [86] Schädlich S, Königs I, Kalbitz F, Blankenburg T, Busse HJ, Schütte W (2004). "Kardiale Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung infolge Herzinsuffizienz während langfristiger nasaler Beatmungstherapie mittels adaptiver Servoventilation (AutoSet CS®)." Z Kardiol 93: 454–462
- [87] Schulz R, Blau A, Börgel J, Duchna HW, Fietze I, Koper I, Prenzel R, Schädlich S, Schmitt J, Tasci S, Andreas S (2007). "Sleep apnoea in heart failure - results of a German survey." Eur Respir J 29: 1201-1205
- [88] Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD (2000). "Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration." Circulation 102(1): 61-66
- [89] Sin D, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD (1999). "Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure." Am J Respir Crit Care Med 160: 1101-6
- [90] Sinha A, Skobel E, Breithardt OA, Norra C, Markus KU, Breuer C, Hanrath P, Stellbrink C (2004). "Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure." J Am Coll Cardiol; 44(1):68-71
- [91] Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM (1995). "Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea." J Clin Invest 96:1897-1904

- [92] Steiner S, Schwartzkopff B, Strauer BE, Schultze-Werninghaus G, Duchna WH (2005). "Schlafapnoe: Bedeutung bei Patienten mit Herzinsuffizienz." Dtsch Med Wochenschr 130: 468-472
- [93] Stokes W (1854). "The disease of the heart and the aorta." Hodges & Smith, Dublin, 323–26
- [94] Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L, Ernst P (1996). "Bronchodilators and acute cardiac death." Am J Respir Crit Care Med 154: 1598–602
- [95] Sutton JR, Houston CS, Mansell AL, Mc-Fadden MD, Hackett PM, Rigg JR, Powles AC (1979). "Effect of acetazolamide on hypoxemia during sleep at high altitude." N Engl J Med 301: 1329–31
- [96] Takasaki Y, Orr D, Popkin J, Rutherford R, Liu P, Bradley TD (1989). "Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnea in congestive heart failure." Am Rev Respir Dis 140: 1578-1584
- [97] Tamura A, Kawano Y, Naono S, Kotoku M, Kadota J (2007). "Relationship between  $\beta$  blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure." Chest 131: 130-135
- [98] Teschler H, Döhring J, Wang YM, Berthon-Jones M (2001). "Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure." Am J Respir Crit Care Med 164(4): 614-619
- [99] Thalhofer S, Gronemeyer S, Dorow P (1997) "Einfluss einer Sauerstofflangzeittherapie auf die Schlafarchitektur bei Patienten mit schwerer dilatativer Kardiomyopathie und Cheyne-Stokes-Atmung." Pneumologie 51: 740-743
- [100] Tremel F, Pepin JL, Veale D, Wuyam B, Siche JP, Mallion JM, Levy P (1999). "High Prevalence and persistence of sleep apnoea in patients referred for acute left ventricular failure and medically treated over 2 month." Eur Heart J 20: 1201-1209
- [101] Usui K, Parker J, Newton G, Floras J, Ryan C, Bradley T (2006). "Left ventricular structural adaptations to obstructive sleep apnea in dilated cardiomyopathy." Am J Respir Crit Care Med 173: 1170-1175
- [102] Wadd W (1822). "Cursory Remarks on Corpulence or Obesity Considered as a Disease: With a Critical Examination of Ancient and Modern Opinions Relative to its Causes and Cure (ed3)." London, Gallow Medical Booksellers

- [103] Walsh JT, Andrews R, Starling R, Cowley AJ, Johnston ID, Kinnear WJ (1995). "Effects of captopril and oxygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive cardiac failure." Br Heart J 73: 237–41
- [104] White DP, Zwillich CW, Pickett CK, Douglas NJ, Findley LJ, Weil JV (1982). "Central sleep apnea. Improvement with acetazolamide therapy." Arch Intern Med 142: 1816–9
- [105] Willson GN, Wilcox I, Piper AJ, Flynn WE, Grunstein RR, Sullivan CE (1998). "Treatment of central sleep apnoea in congestive heart failure with nasal ventilation." Thorax 53 Suppl 3: S41-S46
- [106] Worth H (2005). "Behandlung von Atmungsstörungen im Schlaf: Nichtinvasive Beatmung bei fortgeschrittener Linksherzinsuffizienz." Der Pneumologe 1(2): 348–57

## 8 Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ASV	Adaptive Servoventilation
BE	Basenüberschuss
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CAHI	zentraler Apopnoe-Hypopnoe-Index
cAMP	Zyklische Adenosin-Monophosphate
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRT	kardialer Resynchronisationstherapie
CSA	Cheyne-Stokes-Atmung
DCM	nicht-ischämische Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
ICM	ischämische Kardiomyopathie
LZ-EKG	Langzeit-EKG
NYHA	New York Heart Association
OAHl	obstruktiver Apopnoe-Hypopnoe-Index
OSA	Obstruktive Schlafapnoe/schlafbezogene Atmungsstörung
OSBAS	Obstruktive Schlafapnoesyndrome
PaCO <sub>2</sub>	arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PSG	Polysomnographie
SAHERZ	Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz
SAO <sub>2</sub>	peripherenöse Sättigung im Blut
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
TIB	Time in bed
TST	Total sleep time
UARS	Upper airway resistance syndrom
ZSA	Zentrale Schlafapnoe/ schlafbezogene Atmungsstörung
ZSBAS	Zentrales Schlafapnoesyndrome

## 9 Anhang

### 9.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

#### In Marburg:

Alter, Arnold, Aumüller, Bals, Barth, Basler, Baum, Behr, Berger, Bien, Bertalanffy, Bette, Christiansen, Cetin, Czubayko, Daut, Duda, El Farra, Engenhard-Cabillic, Feuser, Funk, Görg, Görg, Grundmann, Grimm, Griss, Groß, Hasilik, Hassan, Happle, Herzum, Hesse, Hoffmann, Hofmann, Höffken, Jungclas, Kalder, Kann, Kill, Kimberger, Klaus, Klenk, Klose, Koehler, König, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhlmann, Lange, Leonhard, Lohoff, Löffler, Maisch, Mandric, Moll, Moosdorf, Mueller, Neubauer, Oertel, Ramaswamy, Renz, Rausch, Remschmidt, Richter, Röhm, Rosenow, Rothmund, Ruchholtz, Rüper, Schäfer, Schmidt, Schmitz, Schnabel, Schneider, Seitz, Sesterhenn, Sommer, Sprinzl, Steiniger, Stiletto, Sure, Teymoortasch, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Wulf, Wenimut, Wündisch, Zettl, Zwiork

## 9.2 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Koehler für die Überlassung des interessanten Themas, für seine Unterstützung sowie konstruktive Hilfestellung bei dieser Arbeit.

Ganz herzlich bedanke ich mich auch bei Herrn Dr. Jörg Heitmann und Dipl. Psych. Thomas Ploch für die sehr gute Betreuung, für die stetige Hilfsbereitschaft sowie großartige Unterstützung bei der Auswertung dieser Arbeit. Durch die Korrekturen und Anregungen, im Rahmen der Fertigstellung dieser Dissertation bin ich Ihnen sowie Herrn Dipl. Psych. Werner Cassel für die Hilfe bei der statistischen Auswertung zu großem Dank verpflichtet.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei Herrn Prof. Dr. med. Ali Canbay für die Hilfe bei der Korrektur dieser Arbeit.

Bei meinen Geschwistern und meiner Frau möchte ich mich aufrichtig bedanken, da sie in vielfältiger Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Der größte Dank gebührt jedoch meinen Eltern, die mir immer und überall bei allen Problemen mit Rat und Tat zur Seite standen, die für meine Geschwister und mich alles taten, um aus uns gute Ärzte und erfolgreiche Wissenschaftler zu machen.