

*AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR
INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. GÜNTER RIEGGER
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

*HERZFREQUENZVARIABILITÄT ALS MARKER FÜR VEGETATI-
VE DYSFUNKTION BEI PATIENTEN MIT SCHLAFAPNOE-
SYNDROM*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangen des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Johannes Gebauer

2009

*AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR
INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. GÜNTER RIEGGER
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

*HERZFREQUENZVARIABILITÄT ALS MARKER FÜR VEGETATI-
VE DYSFUNKTION BEI PATIENTEN MIT SCHLAFAPNOE-
SYNDROM*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangen des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Johannes Gebauer

2009

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Pfeifer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Kühnel

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.2009

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	5
Grundlagen	7
Herzfrequenzvariabilität.....	7
Elektrophysiologie am Herzen.....	7
Das autonome Nervensystem.....	9
Reflexmechanismen und Einflussfaktoren auf die Herzfrequenz.....	11
Respiratorische Sinusarrhythmie.....	13
Definition und Geschichte der Herzfrequenzvariabilität.....	15
HRV Messung und Parameter.....	15
Interpretation der Frequency- Domain Analyse.....	19
Sleep disordered breathing.....	26
Physiologie der Atmungsregulation.....	26
Polysomnographie.....	28
Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität während des physiologischen Schlafes.....	31
Obstruktive Schlafapnoe (OSA).....	33
Zentrale Schlafapnoe (CSA).....	49
HRV Unterschiede zwischen OSA und CSA.....	61
Zielsetzung der Arbeit.....	62
Material und Methoden	63
Studienpopulation.....	63
Schlafdiagnostik.....	63
Holter Monitoring und HRV Analyse.....	64
Studiendesign.....	65
Statistische Analyse.....	67
Ergebnisse	68
Studienpopulation.....	68
Vergleich von Normal-NonREM mit Normal-REM Phasen.....	71
Vergleich von obstruktiven Apnoe Episoden mit Normal-NonREM Phasen.....	75
Vergleich von zentralen Apnoe Episoden mit Normal-NonREM Phasen.....	80
Vergleich von zentralen mit obstruktiven Apnoe Phasen.....	85
Vergleich von Hypopnoe Episoden mit Normal-NonREM Phasen.....	87
Diskussion	93
Vergleich von Normal-NonREM mit Normal-REM Phasen.....	93
Vergleich von obstruktiven Apnoe Episoden mit Normal-NonREM Phasen.....	94
Vergleich von zentralen Apnoe Episoden mit Normal-NonREM Phasen.....	100
Vergleich von zentralen mit obstruktiven Apnoe Phasen.....	103
Vergleich von Hypopnoe Episoden mit Normal-NonREM Phasen.....	104
Zusammenfassung	106

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Verteilung der Atemstörungen auf die zugrundeliegenden Atemstörungen.....	70
Abbildung 2 – Verteilung der absoluten HRV- Parameter in Normal-NonREM und Normal-REM Phasen.	72
Abbildung 3 – Verteilung der absoluten HRV- Parameter in Normal-NonREM und Normal-REM Phasen.	73
Abbildung 4 – Verteilung der normalisierten HRV- Parameter in Normal-NonREM und Normal-REM Phasen	74
Abbildung 5 – Verteilung der LF/HF- Ratio in Normal-NonREM und Normal-REM Phasen	74
Abbildung 6 – TF- Power im Verlauf der obstruktiven Apnoe	77
Abbildung 7 – Absolutwerte der HRV- Parameter im Verlauf der obstruktiven Apnoe.....	78
Abbildung 8 – Normalisierte HRV- Parameter im Verlauf der obstruktiven Apnoe	79
Abbildung 9 – LF/HF- Ratio im Verlauf der obstruktiven Apnoe	80
Abbildung 10 – TF- Power im Verlauf der zentralen Apnoe.....	82
Abbildung 11 – Absolutwerte der HRV- Parameter im Verlauf der zentralen Apnoe	83
Abbildung 12 – Normalisierte HRV- Parameter im Verlauf der zentralen Apnoe.....	84
Abbildung 13 – LF/HF- Ratio im Verlauf der zentralen Apnoe.....	85
Abbildung 14 – Verteilung der HF- Power während OA und CA Episoden.....	87
Abbildung 15 – TF- Power im Verlauf der Hypopnoe	89
Abbildung 16 – Absolutwerte der HRV- Parameter im Verlauf der Hypopnoe.....	90
Abbildung 17 – Normalisierte HRV- Parameter im Verlauf der Hypopnoe.....	91
Abbildung 18 – LF/HF- Ratio im Verlauf der Hypopnoe.....	92

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Patientendaten.....	69
Tabelle 2 – Vergleich von Normal-NonREM mit Normal-REM Phasen	71
Tabelle 3 – Statistik der obstruktiven Apnoen.....	76
Tabelle 4 – Statistik der zentralen Apnoen	81
Tabelle 5 – Vergleich von OA mit CA Phasen	86
Tabelle 6 – Statistik der Hypopnoen.....	88

Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe- Hypopnoe- Index
BPM	beats per minute
CSAS	zentrales Schlafapnoesyndrom
CSA	zentrale Schlafapnoe
CA	zentrale Apnoe
CSR	Cheyne- Stokes- Atmung
H	Hypopnoe
HF-	high frequency
HRV	Herzfrequenzvariabilität
IHR	instantaneous heart rate
LECT	Lung to ear circulation time
LF-	low frequency
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NonREM	Non- Rapid- Eye- Movement
NTS	Nucleus tractus solitarii
OSAS	obstruktives Schlafapnoesyndrom
OSA	obstruktive Schlafapnoe
OA	obstruktive Apnoe
PostCA	post- zentrale Apnoe
PostH	post - Hypopnoe
PostOA	post - obstruktive Apnoe
PraeCA	prae- zentrale Apnoe
PraeH	prae- Hypopnoe
PraeOA	prae- obstruktive Apnoe
REM	Rapid- Eye- Movement
TF-	total frequency
UARS	Upper Airway Resistance Syndrom
ULF-	ultra low frequency
VLF-	very low frequency

Einleitung

Sleep disordered breathing, Ventilationsstörungen während des Schlafens sind gerade in der westlichen Welt weit verbreitet. Den größten Anteil daran trägt das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) mit einer Prävalenz von etwa 4% bei Männern und 2% bei Frauen, welches epidemiologisch stark an das Auftreten von Adipositas gebunden ist und damit zu den Wohlstandserkrankungen gerechnet werden darf.[1, 2] Bei Patienten mit OSAS treten vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen gehäuft auf, was dann schließlich auch zu der erhöhten Sterblichkeit von OSAS- Patienten führt.[3] Das Zentrale Schlafapnoesyndrom (CSAS) steht in einem epidemiologisch und ätiologischen Zusammenhang zur Herzinsuffizienz und ist ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität verbunden.[4-6] Beiden Erkrankungen ist gemeinsam, dass sie zu Veränderungen im vegetativen Nervensystem im Sinne eines Anstiegs des Sympathikotonus führen, was bei beiden Erkrankungen als wichtiger Faktor für die erhöhte Morbidität und Mortalität betrachtet wird.[4, 7] Die Herzfrequenzvariabilitätsdiagnostik ist eine nicht invasive und anerkannte Methode zur Beschreibung von Veränderungen im vegetativen Nervensystem.[8] Den Anstieg des Sympathikotonus sowohl durch das OSAS als auch durch das CSAS haben wir in unserer Studie aufgrund der zahlreichen bis dato[4, 9-18] erschienenen Publikationen als Tatsache vorausgesetzt und analysierten nun anhand der Herzfrequenzvariabilität (HRV) detailliert den Einfluss der Atemstörungen auf das vegetative Nervensystem im Verlaufe einer Nacht bei jedem einzelnen eingeschlossenen Probanden. Hierzu untersuchten wir nicht nur Episoden mit darin enthaltenen Apnoen, sondern analysierten erstmalig auch Hypopnoe- Phasen im Vergleich zum Normal-schlaf ohne Ventilationsstörungen. Besonderes Gewicht in unserer Auswertung legten wir zusätzlich auf Phasen vor und nach polysomnographisch festgelegten Ventilationsstörungen. Unsere Hypothese dazu war, dass weder obstruktive noch zentrale Ventilationsstörungen abrupt einsetzen und dass bereits während der Entstehungsphase der Ventilationsstörung, noch vor der polysomnographischen Detektion, Veränderungen im Vegetativum bestehen, welche wir durch die separate Analyse dieser Zeitintervalle erfassen wollten. Schließlich ging es

uns auch darum, ob wir vorbeschriebene Unterschiede in der HRV Verteilung während zentraler und obstruktiver Apnoen auch in unserer Studie nachvollziehen konnten.[17, 18]

Grundlagen

Herzfrequenzvariabilität

Elektrophysiologie am Herzen

Das menschliche Herz gehört zu den Organen, welche auch ohne einen zentral nervösen Input dazu in der Lage sind, ihre Funktionen weiter aufrecht zu erhalten. Dies lässt sich anhand von Hirntoten zeigen, bei welchen das Herz weiterhin in der Lage ist, rhythmisch und effektiv zu schlagen, solange sie ausreichend oxygeniert werden und eine gewisse Homöostase künstlich aufrecht erhalten wird. Verantwortlich dafür ist ein eigenes Reizbildungs- und Reizleitungssystem am Herzen. Alle Herzmuskelzellen besitzen die Fähigkeit aus ihrem Ruhezustand erregt zu werden und diese Erregung auf benachbarte Zellen fortzuleiten. Die Zellen des Erregungsbildungs- und Reizleitungssystem verfügen zusätzlich über die Fähigkeit spontan zu depolarisieren. Diese spezialisierten Zellen zeichnen sich nämlich im Gegensatz zu den übrigen Myokardzellen nicht durch ein stabiles diastolisches Ruhemembranpotenzial aus. Daher kommt es bei Erreichen einer bestimmten Schwelle der Repolarisation (etwa -60mV) wieder zu einer spontanen langsamen Spontandepolarisation. Bei Erreichen eines Schwellenwertes von etwa -40mV folgt die Öffnung von Natrium Kanälen, was zu einer raschen Depolarisation und zum Aktionspotenzial mit einem Spitzenwert von etwa +20mV führt. Diese Funktion der spezialisierten Zellen wird als diastolische Depolarisation bezeichnet. Die Anstiegssteilheit der langsamen Spontandepolarisation sowie die Einstellung des Schwellenmembranpotenzials zur Spontandepolarisation sind unter anderem abhängig von der Aktivität von Kalium Kanälen und bestimmen schließlich die resultierende Schrittmacherfrequenz. Das autonome Nervensystem ist dazu in der Lage, die

Aktivität dieser Elektrolytkanäle zu modulieren und damit die Herzfrequenz zu beeinflussen.[19]

Die höchste Eigenfrequenz dieser spezialisierten Zellen besitzt der Sinusknoten, ein Zellkomplex gelegen an der Innenseite der hinteren Wand des rechten Vorhofs. Da dieser mit 60 - 80 BPM die höchste Eigenfrequenz besitzt, ist er im Normalfall der Taktgeber des Herzens. Fällt dieser aus oder ist die Überleitung zum nächsten Schrittmacherzentrum, dem AV- Knoten, wie beim kompletten sinuatrialen Block inhibiert, so springt der AV- Knoten mit einer Frequenz von etwa 40 - 50 BPM ein. Beim AV-Block Grad III wiederum soll dann ein Kammerersatzrhythmus mit einer Frequenz von 25 - 40 BPM einsetzen.[20]

Im Normalfall stellt also der Sinus- Knoten den Startpunkt der Herzerregung dar. Von hier aus läuft die Depolarisationswelle über die Vorhofmyokardzellen zum AV- Knoten. Die Erregungsleitung im AV- Knoten ist durch den geringen Faserdurchmesser und das schwach exprimierte „schnelle Natrium- [Kanal-] System“[20] relativ gering, was in einer kleinen Verzögerung resultiert. Diese gewährleistet, dass die Vorhofkontraktion und damit der aktive Teil der Ventrikel- Füllung sicher der Ventrikelkontraktion vorausgeht. Auch die Überleitungszeit kann durch das vegetative Nervensystem beeinflusst werden. Sympathikus Aktivierung führt zu einer schnelleren Reizleitung durch den AV- Knoten (positive Dromotropie) mittels Aktivierung von Calcium Kanälen, vagale Stimulation bewirkt das Gegenteil. Auf den AV- Knoten folgt das His- Bündel. Beide zusammen stellen die einzige elektrisch leitende Verbindung zwischen Vorhof und Kammer dar. Das His- Bündel wiederum zweigt sich im weiteren Verlauf in die Tawara- Schenkel auf, die in den Purkinje- Fasern münden, welche die Erregung letztlich auf die Ventrikelmyokardzellen übertragen.[19]

Die Elektrokardiographie stellt nun eine Methode dar, diese Stufen der Erregungsbildung und Leitung nicht invasiv abzubilden. Während der Herzerregung besteht eine Potenzialdifferenz zwischen bereits erregten und noch nicht erregten Herzmuskelzellen, welche über Elektroden auf der Haut abgeleitet wird. Da viele benachbarte Zellen gleichzeitig erregt werden, resultieren viele verschiedene Dipole mit ihren jeweiligen Vektoren. Im EKG sieht man einen Summationsvektor, gebildet aus vielen Dipolen, der die momentane Ausbreitungsrichtung der Herzerregung anzeigt. So lässt sich jede Zacke im EKG einer be-

stimmten Stufe in der Erregungsleitung zuordnen. Dies ermöglicht eine relativ genaue Diagnostik von Reizleitungsstörungen. Über die Rhythmusanalyse hinaus können anhand der EKG Analyse auch Aussagen über die Oxygenierung des Myokards oder abgelaufene Infarkte getroffen werden. Außerdem können indirekte Zeichen auf weitere zum Teil extrakardiale Pathologien, wie zum Beispiel die Lungenembolie, hinweisen.[19, 20]

Das autonome Nervensystem

Für die Modulation der Herzfrequenz und die Anpassung an bestimmte Situationen ist das vegetative Nervensystem verantwortlich. Dieses wiederum besteht aus einem afferenten viszerosensiblen Anteil, über den Informationen aus der Peripherie ins ZNS gelangen, den zentralen Kerngebieten, in denen eine Verarbeitung der verschiedenen Informationen stattfindet, und schließlich dem efferenten Anteil, der sich aus Sympathikus und Parasympathikus zusammensetzt und über den Informationen wieder an die Erfolgsorgane übermittelt werden. Die viszerosensiblen Afferenzen übermitteln alle für die Herzfrequenzsteuerung wichtigen Informationen ausgehend von Presso-, Dehnungs- und Chemosensoren über den N. vagus bzw. den N. glossopharyngeus nach zentral und projizieren auf den Nucleus tractus solitarii (NTS) in der Medulla oblongata. Auf diese Weise erhalten die zentralen kreislaufregulierenden Neurone, früher als „Kreislaufzentrum“ bezeichnet, ständig Informationen über Füllungszustände und Drücke in den großen Gefäßen, Gaszusammensetzung etc. Vom Nucleus tractus solitarii, an dem wie gesagt alle peripheren Informationen gebündelt werden, zweigt der neuronale Weg bereits in einen sympathischen und parasymphatischen Anteil auf.[19, 21]

Ein wichtiges Areal für die Entstehung des sympathischen Grundtonus in der Kreislaufregulation ist die rostrale ventrolaterale Medulla oblongata, die mit dem NTS über Interneurone verbunden ist. Von hier aus laufen die Signale direkt weiter in die Kerngebiete der Seitenhörner des thorakalen- und oberen Lendenmarks, wo wiederum die präganglionären sympathischen Neurone lokalisiert sind. Diese Neurone werden zum Großteil im paravertebralen Grenzstrang

auf postganglionäre Neurone umgeschaltet, welche dann zum Erfolgsorgan - dem Herzen - ziehen. Der Sympathikus hat am Herzen steigernden Einfluss, er bewirkt neben der Kraftsteigerung (positive Inotropie) eine Zunahme der Überleitungsgeschwindigkeit (positive Dromotropie), der Relaxationsgeschwindigkeit (positive Lusitropie) und einen Herzfrequenzanstieg (positive Chronotropie).[19, 21]

Der zweite Weg ausgehend vom NTS führt zum Nucl. ambiguus, dem Ausgang der parasympathischen Herzinnervation. Von hier aus werden direkt vagale Zellkerne im Nucleus dorsalis nervi vagi erregt. Vagale Bahnen ziehen weiter zum Herzen und wirken hier vor allem auf die Zellen des Vorhofs. Der rechte N. vagus zieht dabei überwiegend zum Sinus- Knoten und bewirkt hier eine Frequenzabnahme, der AV- Knoten wird überwiegend vom linken N. vagus versorgt.[19]

Neben den afferenten Bahnen aus der Peripherie sind die kreislaufregulierenden Neurone mit weiteren zentralen Neuronengruppen verbunden. So bewirkt eine Erregung hypothalamischer Kerngebiete eine Versetzung des Körpers in Alarmzustand für Angriffs-, Flucht- oder Verteidigungsreaktionen. Hierbei kommt es neben Veränderung der Durchblutung der verschiedenen Organe vor allem auch zur Tachykardie. Durch Verbindung zum limbischen System werden auch emotionale Einflüsse in der Steuerung der Herzfrequenz mit berücksichtigt. Des Weiteren bestehen Verbindungen zum Kleinhirn, worüber auch Informationen von Skelettmuskelsensoren in die Kreislaufregulation miteinfließen. Über Verschaltung mit neokortikalen Strukturen und hierbei vor allem den motorischen und praemotorischen Rindenfeldern kann der Kreislauf, noch bevor periphere Hypoxie und Perfusionsmangel entstehen, bereits an Belastungssituationen angepasst werden. Die Umschaltung neokortikaler Impulse auf das vegetative Nervensystem erfolgt hierbei vor allem über den Hypothalamus.[21]

Reflexmechanismen und Einflussfaktoren auf die Herzfrequenz

Folgende reflektorische Verschaltungen, die über die oben beschriebenen afferenten und efferenten Bahnen laufen, stellen nach aktuellem Forschungsstand die Hauptmechanismen dar, durch welche die Herzfrequenz an verschiedene Bedürfnisse angepasst wird.

Der Pressorezeptorreflex ist ein großer Stützpfeiler in der kurzfristigen Blutdruckregulation. Arterielle Barorezeptoren liegen im Aortenbogen und im Karotissinus, der an der Karotisbifurkation lokalisiert ist. Diese Rezeptoren werden durch Dehnung erregt und darauf folgend kommt es über negative Rückkopplung zur Hemmung des Sympathikus und zur Aktivierung des Parasympathikus, was am Herzen zur Bradykardie führt. Die Rezeptoren reagieren hierbei sehr sensibel auf jede ankommende Pulswelle und liefern somit ein pulssynchrones Impulsmuster, wobei die einzelnen Entladungen pro Pulsschlag noch mit dessen Druckamplitude und der Druckanstiegssteilheit variieren. So erhält das ZNS Informationen über Herzfrequenz, Blutdruckamplitude und Anstiegssteilheit der Pulskurve.[19, 21]

Dehnungssensoren in den großen herznahen Venen und vor allem in den Vorhöfen liefern den kreislaufregulierenden Zentren Informationen über den aktuellen zentralvenösen Druck und damit den aktuellen Füllungsstatus des Niederdrucksystems. Die Dehnungsrezeptoren dienen damit dem Erhalt eines konstanten arteriellen Mitteldrucks dahingehend, dass sie die Kreislaufregulation an den jeweils herrschenden Volumenstatus anpassen. In einer Studie von Barbieri et al. (2002) wurde der Effekt der Änderung des zentralen Volumenstatus auf Herzfrequenz- und Blutdruckregulation untersucht. Bei Verminderung des zentralen Blutvolumens führte eine gleiche Erhöhung der Herzfrequenz zu einer größeren Änderung des arteriellen Drucks als bei Normovolämie. Als mögliche Erklärung dieses Phänomens wurde eine Änderung der Kapazität der großen arteriellen Gefäße vorgeschlagen, wodurch eine gleiche Änderung des kardialen Auswurfs zu einer größeren Änderung des arteriellen Drucks führen würde. Die Beobachtung wurde als Beitrag zur Aufrechterhaltung des arteriellen Drucks bei Hypovolämie interpretiert. Die höchste Herzfrequenzvarianz und gleichzeitig die niedrigste mittlere Herzfrequenz fanden sich bei milder Hypervo-

lämie. In diesem Volumenstatus waren auch die respiratorische Sinusarrhythmie und der arterielle Baroreflex – als laut dieser Studie hauptverantwortliche Regulationssysteme für Kurzzeitänderungen der Herzfrequenz – am deutlichsten ausgeprägt. Bei gesteigerter Hypervolämie kam es hingegen reflektorisch zur Tachykardie (Bainbridge- Reflex), was auf einen Abfall des vagalen Tonus zurückgeführt wurde. Dieses Phänomen wurde erstmalig bereits 1915 durch Bainbridge beschrieben, der den Mechanismus dahingehend interpretierte, dass durch die reflektorische Tachykardie das Herz vor zu hoher Vorlast bewahrt werde.[19-22]

Auch die für die Atmungsregulation wichtigen Chemorezeptorreflexe wirken sich auf die sympathische und parasympathische Aktivität aus und beeinflussen somit die Herzfrequenz. Periphere Chemorezeptoren liegen im Glomus caroticum, sowie im Glomus aorticum und übermitteln dem ZNS vor allem Informationen über den Sauerstoffpartialdruck. Der CO_2 Partialdruck und der pH- Wert werden hingegen überwiegend in den zentralen Chemorezeptoren, welche zum Beispiel in der vorderen Medulla oblongata nachgewiesen wurden, erfasst.[19] Eine Aktivierung zentraler Rezeptoren durch einen CO_2 oder Protonen- Anstieg führt dementsprechend zur Aktivierung sympathischer kreislaufregulierender Neuro- nerverbände. Einmal geschieht dies über eine direkte Verschaltung chemosen- sorischer Afferenzen mit den sympathischen und parasympathischen Kernge- bieten in der Medulla oblongata über Projektion der Afferenzen auf den Nucleus tractus solitarii. Zum anderen bestehen ebenfalls Verbindungen vom Atemzent- rum zu den kreislaufsteuernden Kerngebieten.[21] Hypoxie, registriert an den peripheren Chemorezeptoren, führt hingegen vagal vermittelt zur Bradykardie. Die Ausprägung dieser hypoxiebedingten Frequenzverlangsamung kann indivi- duell sehr unterschiedlich sein von lediglich geringen Veränderungen bis zu Sinus- Arresten von 18 Sekunden Dauer. Diese Reaktion wird von einigen Au- toren als kardialer Schutzmechanismus verstanden, da durch die verlangsamte Herzfrequenz der kardiale Sauerstoffverbrauch sinkt und die diastolische koro- nare Durchblutungszeit damit verlängert ist.[23]

Ein weiterer Reflex, der die Herzfrequenz mitbeeinflusst, ist der Muscle Metabo- reflex. Hierbei führen Metabolite, welche bei Sauerstoffmangel im aktiven Ske-

lettmuskel entstehen, zur Sympathikusaktivierung. Erhöhung des Herzzeitvolumens durch erhöhte Chronotropie und Inotropie, sowie Umverteilung des Blutvolumens sollen helfen den Sauerstoffmangel im peripheren Muskelgewebe wieder auszugleichen [24].

Der Bezold- Jarisch Reflex kommt bei Störungen der Herzfunktion zum Tragen und dient der Kardioprotektion. Erregung kardialer Chemosensoren durch Metabolite, die bei Myokardischämie ausgeschüttet werden, führen zur Verminderung der Herzarbeit. Dies geschieht durch vagal vermittelte Bradykardie und Herabsetzen der Nachlast durch periphere Dilatation. Zu den Mediatoren dieses Reflexes zählen Alkaloide, Nikotin, Serotonin und Phenylbiguanide.[25]

Respiratorische Sinusarrhythmie

Ein Phänomen, welches viele verschiedene Reflexmechanismen in sich vereinigt und gleichzeitig einen großen Teil der Herzfrequenzvariabilität ausmacht ist die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA). Der Begriff meint, dass es während jeder Inspiration zum Anstieg und während jeder Expiration zum Abfall der Herzfrequenz kommt. Erstmals wurde der Zusammenhang zwischen Atmung und Herzfrequenz bereits in der Mitte des 19. Jahrhunderts durch Carl Ludwig beschrieben.[26]

Die Genese der RSA erfolgt durch Synchronisation der Atmung mit der Herzfrequenz. Die genauen Steuerungsmechanismen sind bis dato nicht vollends geklärt. Zum einen geht man von einer zentral vermittelten Synchronisation aus, wobei das zentrale Nervensystem über afferente Bahnen ausgehend von pulmonalen und thorakalen Dehnungsrezeptoren Information über die Atembewegungen erhält. Nach Meinung einiger Autoren trägt auch der während der Inspiration erhöhte venöse Rückfluß und damit der inspiratorisch erhöhte zentralvenöse Druck über den bereits oben erwähnten Bainbridge- Reflex zur Frequenzverlangsamung bei.[27] Die efferente Steuerung verläuft nach anerkannter Studienmeinung vor allem über den N. vagus. Der Sympathikus übernimmt hierbei keine bedeutende Funktion, da die sympathische Signaltransduktion zu träge für die rasch wechselnden Herzfrequenzänderungen – synchron zum A-

temrhythmus – ist. Experimente im Tierversuch unterstützen diese These, da bei durchtrenntem N. vagus die parasympathische Aktivität wie auch die RSA sinken.[28] Dieser Zusammenhang findet bereits seit längerer Zeit dahingehend klinische Anwendung, dass die Ausprägtheit der RSA als Maß für die vagale kardiale Aktivität genommen wird.

Neuere Forschungsergebnisse legen nahe, dass die RSA nicht nur ein sekundäres Phänomen der verschiedenen Reflexmechanismen ist. Die RSA stimmt hingegen den Herzschlag und die Atmung fein aufeinander ab, mit dem Ziel den Gasaustausch zu optimieren. Die Herzfrequenzsteigerung erhöht die pulmonale kapilläre Perfusion während der Inspiration, bei gleichzeitigem Anstieg des alveolären pO_2 durch die inspiratorische Atemluftzufuhr. Während der Expiration mit niedrigerem pO_2 wird die Herzfrequenz und damit die kapilläre Perfusion verringert. So wird das aktuelle pulmonale Blutvolumen auf die jeweils bestehenden O_2 Partialdrücke equilibriert. Die RSA trägt demnach durch diese feine Abstimmung während jedes Atemzyklus zu einem effektiveren Gasaustausch bei.[29]

Die RSA ist jedoch ein individuell oft sehr unterschiedlicher Parameter, der durch weitere bekannte Faktoren beeinflusst wird. So ist die Ausprägung der RSA im Säuglingsalter am höchsten und nimmt mit dem Alter ab.[30] Die RSA kann durch sportliche Aktivität und Konditionstraining verstärkt werden.[31] Bei Diabetes mellitus Patienten kann eine erniedrigte RSA dazu verwendet werden eine autonome vagale Neuropathie zu diagnostizieren. Über dies hinaus ist sie bei Patienten mit KHK oder Herzinsuffizienz vermindert und stellt hier auch einen prognostischen Marker dar.[29]

Die physiologische RSA führt somit zu konstanten Veränderungen in der Herzfrequenz im Rhythmus der Atemfrequenz. Sie nimmt so einen entscheidenden Teil der „hochfrequenten“ Herzfrequenzvariabilität ein.

Definition und Geschichte der Herzfrequenzvariabilität

Die Herzfrequenzvariabilität beschreibt die Fähigkeit des Organismus, die Herzfrequenz schnell und flexibel an die ständig wechselnden Gegebenheiten im Körper anpassen zu können. So beeinflussen beispielsweise Psyche, momentane Belastung, körperliche Fitness, Atmung, die Körperlage, aber auch Hormonspiegel an Cortisol oder Schilddrüsenhormonen die Herzfrequenz direkt, beziehungsweise stellen Variablen dar, auf welche die Herzfrequenz immer aktuell eingestellt werden muss. Nimmt diese Anpassungsfähigkeit der Herzfunktion ab, so ist dies pathologisch. Die ersten Erkenntnisse dahingehend gehen auf die chinesische Medizin des dritten Jahrhunderts nach Christus zurück. So ist von einem chinesischen Arzt namens Wang Schuhe überliefert: "Wenn der Herzschlag so regelmäßig wie das Klopfen des Spechts oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben."^[32] Herzfrequenzvariabilitätsanalytik als Routine- Diagnostik- Verfahren und als Tool in der EKG Diagnostik kam in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts auf. Ziel war es mit einer einfachen und nichtinvasiven Untersuchungstechnik Erkenntnisse mit hohem diagnostischen Wert für den einzelnen Patienten zu erzielen. Erste klinische Anwendung der HRV in der Kardiologie kam durch Wolf et al. 1978 zustande, der einen Zusammenhang zwischen erhöhter Sterblichkeit von Patienten nach Myokardinfarkt mit gleichzeitig erniedrigter Herzfrequenzvariabilität feststellte.^[33] Später fand die HRV- Diagnostik Einzug in viele weitere Disziplinen wie in die Psychiatrie, die Sportmedizin usw.^[32] Diese Arbeit wird sich mit den Zusammenhängen der HRV und der Schlafmedizin beschäftigen.

HRV Messung und Parameter

Zur Diagnostik der Herzfrequenzvariabilität benötigt man eine EKG- Aufzeichnung über mindestens fünf Minuten mittels eines EKG- Recorders. Je länger die EKG- Messung und je standardisierter die Bedingungen sind, desto aussagekräftiger ist das Ergebnis der Untersuchung [8]. Die Analyseparameter der

Herzfrequenzvariabilität lassen sich unterteilen in Time- Domain Maße und Frequency- Domain Maße.

Time- Domain Analyse

Die Analyse im Time Domain Bereich entspricht einer statistischen Auswertung aller in einem Zeitbereich registrierten RR Intervalle im EKG. Da die Abkürzung RR zu Missverständnissen und Verwechslungen mit systemischen Blutdruckwerten führen könnte, wird als Bezeichnung für einen Abstand zweier R- Zacken im EKG der Ausdruck NN verwendet.[32]

Der Mittelwert NN entspricht der Summe aller registrierten RR Intervalle, geteilt durch deren Anzahl und zeigt einen Durchschnittswert der Herzfrequenz während des Aufzeichnungszeitraums an.

Die Standardabweichung SDNN ist ein Maß für die Streuung um den Mittelwert. Diese Funktion beschreibt die durchschnittliche Abweichung aller Stichproben – in unserem Fall aller RR- Intervalle – von der durchschnittlichen RR- Dauer (NN).

$$s_X := \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}$$

Sind die Stichproben normalverteilt, so beschreibt der Wert SDNN das Zeitintervall, innerhalb dessen 68,3% aller RR- Intervalle oberhalb oder unterhalb des Mittelwertes NN liegen. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die Standardabweichung SDNN von der Aufzeichnungsdauer abhängt und mit deren Zunahme ebenfalls ansteigt. Daher dürfen verschiedene SDNN Werte basierend auf unterschiedlichen Analyseintervallen nicht miteinander verglichen werden.[8]

Der Variationskoeffizient wird aus dem Quotienten aus SDNN und dem Mittelwert NN errechnet. Er wurde als Parameter eingeführt, da er weniger von der Aufzeichnungsdauer abhängig ist als der SDNN und daher besser als statistisches Vergleichsmaß herangezogen werden kann.[27]

Der root mean square of successive differences (RMSSD) liefert eine Aussage über die Varianz aufeinander folgender RR- Intervalle, indem diese voneinander subtrahiert werden und das Ergebnis aller Werte über die gesamte Aufzeichnungsdauer wieder auf einen Wert gemittelt wird. Der RMSSD ist weniger trendempfindlich als der Variationskoeffizient und hängt nicht von der Ruhfrequenz ab. Im RMSSD- Wert spiegeln sich deutlich ventrikuläre Extrasystolen mit kompensatorischen Pausen wieder.[27, 34]

Das Scattergramm ist eine graphische Darstellung des RMSSD. Hier werden alle aufeinander Folgenden RR- Intervalle gegeneinander auf der x- und y-Achse als Verbundintervallhistogramm aufgetragen. Dies erlaubt eine Auswertung nach der geometrischen Form des so entstandenen Bildes. Falls zum Beispiel das Bild einer Kugel entspricht, kann anhand des Durchmessers die HRV abgelesen werden. Ändert sich das Bild in eine Keule, kann man daraus z.B. Informationen über den Belastungszustand des Patienten ableiten.[34]

Ein weiterer Parameter ist der NN50- Wert. Er gibt an wie viele RR- Intervalle um mehr als 50ms voneinander abweichen. Der pNN50 entspricht dann dem prozentualen Anteil der NN50 Anzahl von allen aufgezeichneten RR- Intervallen.[8]

Frequency- Domain Analyse

Durch die Frequency- Domain Analyse werden Informationen sowohl über Veränderungen der Herzfrequenz als auch gleichzeitig über die Frequenz dieser zyklisch auftretenden Veränderungen ermittelt.[34] Grundlage für die Erforschung der verschiedenen Spektralbereiche war die Beobachtung, dass Herzfrequenzänderungen kontinuierlich in Sinus- Wellenform auftreten, deren Wel-

lenlänge variiert.[27] Diese Wellenlänge der Herzfrequenzänderung wird auch als Oszillationsfrequenz bezeichnet.

Dabei beschrieben Sayers et al. Mitte der 70er Jahre als erste, dass es neben den bereits damals gut bekannten Herzfrequenzänderungen entsprechend der Atemfrequenz (RSA) noch weitere periodisch auftretende Herzfrequenzfluktuationen bei niedrigeren Frequenzen gab.[35]

Dies gab den Anstoß für viele weitere Untersuchungen, welche den Ursprung dieser neu entdeckten Peaks in den Oszillationsfrequenzen klären sollten. Auf Basis dieser Forschungsergebnisse wurden Spektralbanden korrespondierend zu den Peaks in den Oszillationsfrequenzen festgelegt. HRV- Auswertprogramme, die heutzutage breitflächig klinische Anwendung finden, errechnen mit Hilfe von Schätzmethode die jeweiligen „Leistungen“ in den einzelnen Banden. „Leistung“ (im weiteren Text als Power bezeichnet) bedeutet in diesem Fall, wie sehr die Herzfrequenz jeweils in einer bestimmten Oszillationsfrequenz schwankt. Die Banden reichen von der high frequency (HF-) Bande, von 0,4 bis 0,15 Hz, über die low frequency (LF-) Bande, von 0,15 – 0,04 Hz, zur very low frequency (VLF-) Bande, < 0,04 Hz.

Bis zur Darstellung der Power in den verschiedenen Spektralbanden sind einige mathematische Schritte nötig. Als Basis dienen die chronologisch aufeinander folgenden RR- Intervalle, also eine Funktion aus RR- Dauer und Intervallnummer. Für die Anwendung einer Spektralanalyse ist es nun notwendig aus dieser Funktion der Intervallnummer eine Funktion der Zeit herzustellen. Dies erfolgt durch Errechnung der Reziprokwerte der RR- Intervalle. Diese werden dann gegen jeden entsprechenden Zeitpunkt aufgetragen. Die so entstandene Zeitreihe der „Momentanfrequenzen“ wird als instantaneous heart rate (IHR) bezeichnet. Weiterhin ist es notwendig diese Zeitreihe in eine Reihe mit konstanten Zeitintervallen umzurechnen. Dazu werden bestimmte Interpolationsalgorithmen verwendet, welche das Spektrum so wenig wie möglich verändern. Nun werden über „Schätzmethode“ die Leistungsspektren, also die Power innerhalb der verschiedenen Frequenzspektren ermittelt. Dabei unterscheidet man parametrische von nicht- parametrischen Schätzverfahren [34]. Die Vorteile der nicht- parametrischen Verfahren, welche hauptsächlich die fast Fourier transformation beinhalten, liegen in der Einfachheit des Verfahrens und dadurch in

der hohen Auswertegeschwindigkeit. Es bezieht alle Daten mit ein, unabhängig davon, ob es sich um reguläre oder irreguläre Oszillationen der Herzfrequenz handelt. Die parametrischen Verfahren stellen eine Weiterentwicklung dar, wodurch die Schätzung verfeinert, irreguläre Oszillationen herausgefiltert und gleichzeitig mit hoher Sensitivität Spektralleistungsänderungen erfasst werden.[8]

Es stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, die notwendigen Daten zu erheben. So besteht die Möglichkeit der Kurzzeitanalyse mit einer Dauer von 2 - 5 Minuten, wobei bei einem solch kurzen Abschnitt eine Aussage über die autonome Innervation des Herzens sicher problematisch ist. Außerdem kann bei diesen kurzen Aufzeichnungszeiten die VLF- Power nach Meinung der meisten Autoren nicht sicher beurteilt werden.[8, 27]

Die zweite Möglichkeit ist das Langzeit- EKG, in der Regel festgelegt auf 24 Stunden. Hierbei wird neben den drei etablierten Spektralbanden bei neuerer Software auch eine ultra low frequency (ULF-) Bande errechnet. Ein Problem bei dieser Aufzeichnungsform stellen die während der Aufzeichnungsdauer variablen Parameter dar, welche für die Herzfrequenzfluktuationen verantwortlich sind. Über einen so langen Zeitraum ist es in der klinischen Anwendung nicht möglich steuernde Einflüsse auf die Herzfrequenz konstant zu halten, so dass Spektralanalysen über den gesamten Aufzeichnungszeitraum immer nur Durchschnittswerte liefern können. Kurzfristige Fluktuationen in der autonomen Steuerung gehen darin unter und können so nicht registriert werden. Eine Lösung dafür ist, die gesamte Aufzeichnungsdauer in 5 Minutensegmente zu zerlegen [8]. Deren Einzelanalyse führt zu riesigen Datenmengen, eine Herausforderung, der sich diese Arbeit stellt.

Interpretation der Frequency- Domain Analyse

Herzfrequenzfluktuationen im HF- Bereich werden auf vagale Einflüsse auf das Herz zurückgeführt. Weiterhin wurde in vielen Studien gezeigt, dass Herzfrequenzoszillationen im high frequency Bereich synchron zur physiologischen Atmung sind und damit die respiratorische Sinusarhythmie (RSA) widerspie-

geln. So zeigten etwa Guzzetti et al., dass durch bewusste, kontrollierte Atmung bei einer Frequenz von 20/min bei gesunden Probanden die high frequency Power ansteigt.[36] Die bereits oben dargestellt vagale Steuerung dieses Phänomens wird durch Studien gestützt, in denen medikamentös durch Atropin eine vagale Blockade erzielt wurde und daraufhin sowohl die HF- Power wie auch die RSA aufgehoben wurden.[37] Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die RSA einen großen Einfluss auf die HF- Bande nimmt, welche als Maß für den vagalen Tonus am Herzen gilt.

Durch hohe Atropindosen wird allerdings auch die LF- Power etwas erniedrigt. Die LF- Bande steht nämlich sowohl unter parasympathischem wie auch sympathischem Einfluss. Dies zeigen Versuche am Hund, bei denen medikamentös und über Flüssigkeitsinfusion künstlich separat einmal der vagale Tonus, und ein zweites mal der Sympathikotonus erhöht wurden. In beiden Fällen stieg nun die Fläche unter der LF- Kurve an, was den oben dargestellten Zusammenhang belegt.[35, 38]

Patienten bei denen durch einen Querschnitt die sympathische Aktivität erloschen ist, während die vagale Innervation des Herzens noch intakt ist, zeigen eine normale Herzfrequenzvariabilität im HF- Bereich, während langsamere Frequenzfluktuationen im LF- Bereich reduziert aber noch messbar sind. Dies bestätigt eine HF- Kontrolle durch den Parasympathikus und geteilte Modulation der LF- Power durch Vagus und Sympathikus [8, 28, 38, 39].

Trotz des kombinierten Einflusses auf die LF- Bande kann in Zusammenschau beider Parameter über die LF/HF- Ratio, eine Aussage über das sympathisch/parasympathische Gleichgewicht getroffen werden. Dieser Parameter ist als einer der stabilsten Werte im Bereich nicht invasiver Verfahren zur Aktivitätsbestimmung des autonomen Nervensystems und Beschreibung der sympathovagale Balance fest etabliert und allgemein akzeptiert. Es gibt allerdings einige Einschränkungen für die Anwendung der LF/HF- Ratio, auf die weiter unten eingegangen wird.

Aufschluss über die physiologische Interpretation der LF/HF- Ratio gibt unter anderem der Orthostasetest. Die Vorstellung dabei ist, dass es beim schnellen Aufstehen aus der liegenden Position zum Anstieg des Sympathikotonus und Abfall des Parasympathikotonus kommt. Die Spektralanalyse zeigt nun im Liegen einen Peak in der HF- Bande, der beim Aufstehen stark absinkt, was mit der parasympathischen Aktivität korreliert. Weiter entstehen im Stehen mehreren Peaks im LF- Bereich, was wiederum mit der steigenden sympathischen Aktivität übereinstimmt. Daraus ist abzuleiten, dass bei steigender Ratio mehr der sympathische, bei sinkender Ratio der parasympathische Anteil des autonomen Nervensystems überwiegt.[8, 40] Die LF/HF- Ratio wird demnach durch beide Anteile des vegetativen Nervensystems beeinflusst und zeigt an, auf welche Seite das autonome Gleichgewicht geneigt ist. Dies trifft auch viel mehr die physiologischen Gegebenheiten, in denen nicht wie im experimentellen Model Sympathikus und Parasympathikus separat voneinander vorliegen, sondern beide fein abgestimmt aufeinander helfen, die Homöostase im Körper aufrecht zu erhalten.

Unter bestimmten Bedingungen ändert sich die Verteilung der LF- und HF- Einzelbanden. Guzzetti et al. beschrieben die Frequency- Domain Analyse bei Herzinsuffizienz Patienten und deren dynamische Änderungen während eines Kippischmanövers. Bei NYHA Klasse II Patienten zeigte sich eine in Ruhe signifikant erhöhte LF- Power im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation, was mit einem erhöhten Sympathikotonus in dieser Gruppe interpretiert werden kann. Anders als bei der gesunden Vergleichspopulation war keine Steigerung der LF- Power durch passive Kipp- Manöver auslösbar. Bei NYHA III Patienten zeigte sich nun eine Pseudonormalisierung der LF Power in Ruhe; Die LF- Power stellte sich also unverändert zur gesunden Kontrollgruppe dar trotz nachgewiesener erhöhter Katecholaminkonzentrationen in dieser Patientengruppe. Dies kann als Anzeichen dafür gesehen werden, dass ab Stadium III die sympathische Modulation der Herzfrequenz gestört ist und sich dadurch die Erhöhung des Sympathikotonus nicht mehr in einer LF- Erhöhung widerspiegelt. Übereinstimmend dazu ergab sich in der NYHA III Gruppe ebenfalls keine Steigerung in der LF- Bande durch das Kipp- Manöver. Bei den Patienten mit am weitesten fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA IV) stellt sich eine nun feh-

lende LF- Komponente bei weiterhin vorhandener HF- Bande, sowohl in Ruhe als auch nach Kipptisch- Provokation im Frequency- Domain Spektrum dar.[36] Diese Beobachtungen decken sich mit der Untersuchung von Mortara et al., die wiederum in der HRV Analyse von Herzinsuffizienzpatienten zwei verschiedene Gruppen feststellten. Eine Gruppe (n = 16) mit dominanter LF- Bande und erniedrigter HF- Power – also passend zu einer sympathischen Dominanz – sowie eine zweite Gruppe (n = 14) mit nicht nachweisbarer LF- Bande und stark verminderter total frequency Power bei vorhandener HF- Variabilität. Diese Patientengruppe war gekennzeichnet durch eine schlechtere Ventrikelfunktion, höheren Plasma- Noradrenalinspiegeln und einer erhöhten Mortalitätsrate (4 Todesfälle innerhalb von 6 Monaten bei der Gruppe mit nicht detektierbarer LF Bande, versus 0 Todesfälle innerhalb der anderen Gruppe).[41]

Ponikowski et al. fanden eine positive Korrelation zwischen verminderter LF- Power in der Herzfrequenzvariabilität und erniedrigter Blutdruck Oszillationen in diesem Frequenzbereich, was sie als verminderte Baroreflexaktivität erklärten.[42]

Bernardi et al. untersuchten 1990 den Einfluss körperlicher Anstrengung auf die HRV Verteilung. Sie fanden mit beginnender körperlicher Aktivität einen Anstieg der LF- und einen Abfall der HF- Bande – also einem Anstieg der sympathovagalen Balance entsprechend. Mit Erreichen der Spitzenbelastung stellte sich die Verteilung invers dar. Die HF- Power nahm entsprechend der immer steigenden Atemtätigkeit zu, während die LF- Power abnahm, bis sie bei der Spitzenbelastung nicht mehr feststellbar war.[43] Perini et al. kamen im gleichen Jahr zu gleichen Resultaten und brachten die sinkende LF- Power mit einer verringerten Baroreflexaktivität bei körperlicher Anstrengung in Verbindung.[44] Eine aktuellere Untersuchung von Pichon et al. aus dem Jahre 2004 bestätigte die Beobachtungen aus den 90er Jahren. Diese kamen zu dem Ergebnis, dass bei starken körperlich Anstrengungen und damit vorhandener sympathischer Überaktivität die LF- Power sinkt und die LF/HF- Ratio damit in diesen Situationen kein geeignetes Maß für die sympathovagale Balance mehr darstellt.[45]

Piepoli et al. führten eine Untersuchung der HRV bei Patienten im septischen Schock durch. Sie stellten eine verminderte LF- Komponente bei Patienten im Schockzustand fest, welche falls sie persistierte mit einer schlechteren Prognose verbunden war.[46]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die LF/HF- Ratio bis zu einem bestimmten Punkt die sympathovagale Balance gut wiederzugeben scheint. In Situationen mit sympathischer Überaktivität kommt es jedoch zu einem LF- Abfall unabhängig von der HF- Komponente, so dass die LF/HF- Ratio dann ihre Aussagekraft verliert.

Der physiologische Ursprung der VLF- Bande ist bis dato nicht völlig geklärt.[8] Nach einer älteren Veröffentlichung von Hyndman und Kitney aus dem Jahre 1980 ist die VLF- Bande beeinflusst durch thermoregulative Prozesse. Da thermische Stimuli langsame Oszillationen im Gefäßtonus hervorrufen können, haben die Autoren dieses Prinzip auch als Ursache für Änderungen der HRV in der entsprechenden Frequenz vermutet.[47, 48] Akselrod et al. schlugen einen Einfluss des Renin- Angiotensin- Systems auf die VLF- Power vor. Unter medikamentöser Renin- Angiotensin- Blockade mittels eines ACE- Hemmers an drei Hunden kam es zu einem starken Anstieg der VLF- Power. Die Autoren interpretierten dies dahingehend, dass das ACE- System physiologisch einen dämpfenden Einfluss auf das Regulationssystem der VLF- Bande ausübe und postulierten damit die Rolle des Renin- Angiotensin- Systems in der Kurzzeit- kardiovaskulären Regulation.[35, 48] Taylor et al ermittelten 1997 in einer Medikamentenstudie am Menschen, dass die VLF- Bande nicht durch beta- Blockade, hingegen sehr wohl durch ACE- Hemmung und vor allem durch Vagus- Blockade beeinflusst werden kann. Durch Enalapril Gabe wurde die VLF- Power in liegender Position um etwa 21%, in aufrechter Position jedoch nicht signifikant gesteigert, was den bereits früher vorgeschlagenen Einfluss des Renin- Angiotensin- Systems auf die VLF- Bande bestätigt. Durch Vagusblockade mittels hohen Atropin- Dosen wurde die VLF- Variabilität um 92% gesenkt. Wie oben beschrieben kann durch Vagusblockade die Herzfrequenzvariabilität neben dem VLF- Bereich auch im LF- und HF- Bereich gesenkt werden. Taylor et al. interpretieren dies so, dass Änderungen der Herzfrequenz in den verschiedenen Frequenzen vom very low bis zum high frequency Bereich durch Vagusefferenzen über Verschaltung mit dem Sinusknoten vermittelt werden. Durch Vagolyse wird dieser Weg blockiert, so dass die sinuatriale Herzfrequenzmodulati-

on gehemmt wird und in der HRV Analyse alle Spektralparameter abfallen.[35, 48]

Perini et al. entdeckten, dass es bei steigender körperlicher Anstrengung auch zu einem Anstieg der VLF- Power kommt und brachte so die VLF- Bande auch mit Sympathikusaktivität in Verbindung.[44]

Ponikowski et al. untersuchten das Phänomen der VLF- Erhöhung bei einem Teil von Patienten mit Herzinsuffizienz. Auch sie postulierten die VLF- Erhöhung als Zeichen einer verstärkten Sympathikus Aktivität, nachdem sie eine Korrelation der erhöhten VLF- mit anderen klinischen Parameter ausgeschlossen hatten. Die VLF- Erhöhung korrelierte außerdem mit einer relativen Abnahme der LF- Power und einer verminderten Baroreflex Aktivität.[42] Als weitere Ursachen der VLF- Erhöhung bei Herzinsuffizienz Patienten wird eine Synchronisation der Herzfrequenzoszillation mit einer vorliegenden Cheyne- Stokes- Atmung diskutiert [4, 49, 50], Ponikowski et al. postulierten eine erhöhte Chemosensitivität auf Hypoxie als mögliche Ursache für eine VLF- Erhöhung.[42]

In der klinischen Anwendung wird bereits seit Anfang der 90er Jahre der Zusammenhang zwischen Höhe der VLF- Power und dem Risiko, nach Myokardinfarkt an einem plötzlichen Herztod beziehungsweise an einer malignen Rhythmusstörung zu versterben, verwendet.[51]

Neben den Absolutwerten der jeweiligen spektralen Power werden in der klinischen Anwendung gleichzeitig korrespondierende „normalisierte“ Power Werte errechnet. Diese Werte entsprechen den Quotienten aus Absolutwerten der einzelnen Banden und der total frequency Power (TF). Die total frequency Power wiederum ist die Summe aller registrierten absoluten Power- Werte. Durch die Verwendung der normalisierten Spektralbandenwerte soll der Einfluss der TF- Power auf die separaten Banden herausgefiltert werden. Der Einfluss der TF- Power besteht darin, dass es mit Erhöhung des Sympathikotonus gleichzeitig zur Tachykardie und zum Absinken der TF- Power kommt, bei Erhöhung des Vagotonus zur Bradykardie und zum Anstieg der TF- Power. Die Änderung der

TF- Power beeinflusst dadurch die einzelnen Spektralbanden in die gleiche Richtung. Hierdurch können Änderungen in den Absolutwerten überdeckt werden. Mit Hilfe der Division durch die TF- Power kann dieser Einfluss auf die Absolutwerte eliminiert werden, so dass auch Tendenzen in den einzelnen Banden gegen die Richtung der TF- Power sensibler registriert werden können.[8]

Sleep disordered breathing

Physiologie der Atmungsregulation

Die Kontrolle über die Atembewegungen liegt in mehreren Neuronengruppen der Medulla oblongata. Dabei finden sich Neuronenverbände im Kerngebiet des Nucleus tractus solitarii und in der Nähe des Nucleus ambiguus, deren Entladung in die Inspiration fällt. Neuronengruppen neben dem Nucleus ambiguus und rostral am Nucleus retrofacialis kommen während der Expiration zur Entladung. Diese Neuronenverbände bewirken einen basalen Atemrhythmus und werden deshalb auch als Rhythmusgenerator bezeichnet. Der Begriff des Atemzentrums ist aufgrund der verstreuten Lage der involvierten Neurone nicht so treffend. Der basale Atemrhythmus kann nun durch verschiedene Einflüsse aus dem ZNS aber auch aus der Peripherie moduliert werden. Die Formatio reticularis ist direkt mit den rhythmusgenerierenden Neuronen verschaltet und übt eine tonische Aktivierung auf den Rhythmusgenerator aus. Beeinflusst wird die Aktivität der Formatio reticularis wiederum durch Afferenzen aus der Peripherie, wodurch letztlich der Atemantrieb gesteigert oder gesenkt werden kann. Bei diesen Einflüssen ist zwischen rückgekoppelten und nicht rückgekoppelten Einflüssen zu unterscheiden. Über die Verbindung zwischen den medullären respiratorischen Neuronen und den spinalen Motoneuronen der Atemmuskulatur läuft jeweils der efferente Teil der verschiedenen Atemreflexe.

Zu den rückgekoppelten Atemreizen zählen zum einen die Mechanorezeptoren des Atemapparates. Hier gibt es auf der einen Seite Lungendehnungsrezeptoren, welche bei Aktivierung die Aktivität des Zwerchfells hemmen. Die afferente Signaltransduktion erfolgt über den N. vagus. Die als Hering- Breuer- Reflex bezeichnete Reflexschleife scheint bei vermehrter Atmung und Aktivierung der Dehnungsrezeptoren die Atemtiefe zu begrenzen. Außerdem kommt es durch Verschaltung mit anderen Neuronenverbänden zur Bronchodilatation, sowie zur Steigerung der Herzfrequenz, was bei körperlicher Aktivität eine Rolle spielt.

Daneben gibt es so genannte Irritationsendigungen in der Schleimhaut der Atemwege bis in die Alveolarwände, die zum Beispiel durch reizende Gase und Stäube, durch eine Reihe von Mediatorsubstanzen (Histamin, Bradykinin, Prostaglandine, etc.) aber auch zum Beispiel durch ein Ödem in der Alveolarwand aktiviert werden können. Die reflektorische Verschaltung dieser Rezeptoren, deren Afferenzen wiederum über verschiedene Fasern des N. vagus laufen, spielen eine Rolle in der Pathogenese des Hustenreflexes und der Veränderung des Atemmusters bei vielen Lungenerkrankungen.

Wie alle anderen quergestreiften Muskeln enthalten auch alle Atemmuskeln - mit Ausnahme des Zwerchfells - Muskelspindeln, welche auf spinaler Ebene mit sich selbst, aber auch zentral mit den medullären respiratorischen Neuronen verbunden sind. Diese Verbindung spielt eine Rolle in der Anpassung der Atemtätigkeit an unterschiedliche Widerstände von Lunge und Thorax.

Neben den Mechanorezeptoren spielt vor allem die Chemorezeption eine entscheidende Rolle in der Steuerung der Atmung. Eine geänderte alveoläre Ventilation bewirkt unterschiedliche Partialdrücke im arteriellen Blut. Unterschiedliche Partialdrücke beeinflussen wiederum den Atemantrieb und damit die Ventilation, daher gehört die chemorezeptive Atmungsregulation ebenfalls zu den rückgekoppelten Reflexmechanismen. Die Reflexe sind dazu vorhanden um eine Homöostase im CO²- Haushalt, dem Säure-Basen-Status und der Sauerstoffversorgung aufrecht zu erhalten. Die peripheren Rezeptoren für diese chemischen Atemreize liegen hauptsächlich beidseits im Glomus caroticum, die zentralen sind ventral der Medulla oblongata lokalisiert. Durch Erhöhung des CO² Partialdrucks, sowie durch Erniedrigung des pH- Wertes kommt es zu einer Steigerung des Atemantriebs. Hypoxie bewirkt erst bei stärkerer Erniedrigung des O² Partialdruckes in den peripheren Chemorezeptoren ebenfalls einen gesteigerten Atemantrieb. Nach Ausschaltung der peripheren Rezeptoren hingegen führt starke Hypoxie zur zentralen Depression und damit zur Ventilationsabnahme. Unter diesen drei Parametern hat das CO² bei weitem den stärksten Einfluss und damit ist die Atmungsregulation hauptsächlich CO² gesteuert. Daher kommt es bei Störungen der Lungenfunktion zuerst einmal zu Veränderungen des Sauerstoffpartialdrucks, während der Kohlenstoffdioxidpartialdruck länger stabil gehalten wird. Ein Anstieg des pCO² führt dann auch subjektiv emp-

funden zur Atemnot und zum Fluchtreflex, während Hypoxie sogar eher als angenehm und euphorisierend empfunden wird und der Fluchtreflex ausbleibt.

Schließlich wird die Atmung noch über verschiedene nicht rückgekoppelte Antriebe beeinflusst. So führen Veränderungen der Körpertemperatur über die hypothalamischen Temperaturregulationszentren zu einer Beeinflussung des Atemantriebs. Verschiedene Hormone wie Adrenalin, Progesteron etc., sowie auch der systemische Blutdruck gemessen an den Pressorezeptoren im Sinus caroticus nehmen zusätzlich Einfluss. Auch die Emotionslage nimmt unwillkürlich einen modulierenden Einfluss. Man kann die Atmung jedoch auch willentlich beeinflussen, was beim Sprechen, Singen oder auch Luftanhalten die entscheidende Rolle spielt. Daneben gibt es schließlich weitere Verschaltungen, welche die Atmung automatisch an bestimmte körperliche Situationen wie zum Beispiel körperliche Anstrengung anpassen. Hierdurch ist der Organismus in der Lage frühzeitig den Organismus an den aktuellen Sauerstoffverbrauch anzupassen und zu reagieren, noch bevor eine Sauerstoffschuld oder etwa eine Azidose entstehen.[20]

Polysomnographie

Definition und Geschichte

Mit der Entwicklung der Elektroenzephalographie wurde durch Hans Berger 1929 der Grundstein für die Schlafforschung gelegt. So gelang es den Forschern, Potenzialschwankungen zwischen den Gehirnzellen über die Kopfoberfläche abzuleiten und zu messen. Die Analyse des Schlafes ergab, dass sich die Hirnströme mit fortschreitender Tiefe des Schlafes verlangsamten. 1953 entdeckte Aserinsky eine im Verlauf der Nacht wiederholt auftretende Phase, die von schnellen Augenbewegungen, atoner Skelettmuskulatur und relativ schnellen EEG-Wellen gekennzeichnet war, den Rapid-Eye-Movement (REM) Schlaf. Im weiteren Verlauf haben sich zuerst Neurologen und Psychiater mit dem Schlaf und seinen Störungen befasst. Mit der Analyse von Ventilationsstö-

rungen während des Schlafes und dem gemeinsamen Auftreten dieses Phänomens mit vielen weiteren internistischen Erkrankungen ist die Schlafmedizin in das Interesse von Internisten gerückt und hat bis heute einen festen diagnostischen und therapeutischen Stellenwert in der Inneren Medizin erlangt.[52, 53]

Messung und Auswertung

Während einer Polysomnographie werden verschiedene Messsignale während des Schlafs aufgezeichnet, aus denen Informationen über Schlafstadien, Atmung und Kreislauf ermittelt werden. Die Messgeräte werden nach einem standardisierten Schema angelegt und die Ergebnisse nach von der deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) festgelegten Kriterien analysiert, was eine möglichst artefaktfreie Datenerfassung und einheitliche Interpretation gewährleisten soll. Als polysomnographisches Minimalprogramm werden folgende Daten erhoben: Elektroenzephalographie (EEG), Elektrookulographie (EOG) und submental abgeleitete Elektromyographie (EMG) zur Bestimmung der Schlafstadien; Ein oronasaler Flowsensor zur Bestimmung der Ventilation, ein thorakaler sowie ein abdominaler Gurt zur Erfassung von Atemanstrengungen, Pulsoxymetrie und EKG zur Messung von Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz; Mit einem Larynxmikrophon wird eventuelles Schnarchen, mit Hilfe von Lagesensoren die Körperlage und über Elektromyographie des Muskulus tibialis anterior Beinbewegungen registriert. Diese Messsignale können beliebig zum Beispiel durch pH- Metrie des Ösophagus, Ösophagusdrucksonde oder Erfassung der Körpertemperatur erweitert und an die Erfordernisse des einzelnen Patienten angepasst werden.

Zur Auswertung des Nachtschlafes entwickelten Rechtschaffen und Kales 1968 Kriterien, mit Hilfe derer sie allen 30s Abschnitten des Nachtschlafes, welche sie als Epochen bezeichneten, eine bestimmte Schlafphase zuordneten. In die Interpretation nach Rechtschaffen und Kales gehen drei Signale ein, nämlich EEG, EOG und EMG. In der Wachheitsphase finden sich im EEG alpha- und beta- Wellen, von der NonREM Phase 1 bis 4 nimmt die Wellenlänge im EEG jeweils zu. Zusätzlich finden sich in der Phase NonREM 1 charakteristische

teta- Wellen, in der Phase NonREM 2 K- Komplexe und sogenannte Spindeln. Im REM Schlaf hingegen sind die EEG- Wellen desynchronisiert und es treten Sägezahnwellen auf. Der Muskeltonus ist im Wachheitszustand am höchsten, sinkt entlang der aufsteigenden NonREM Phasen und ist im REM Schlaf am niedrigsten. Die Augenbewegungen wiederum sind während Wachheits- und REM Phase schnell, in der NonREM Phase 1 finden sich Rollbewegungen, während in den folgenden NonREM Phasen keine Augenbewegungen mehr stattfinden.

NonREM Phase 1 und 2 werden zusammenfassend auch als Leichtschlaf, NonREM 3 und 4 als Tiefschlafphasen bezeichnet. Zu Beginn der Nacht treten bei einem physiologischen Schlafrhythmus mehr Tiefschlafphasen, gegen Ende der Nacht mehr REM Phasen auf.

Die festgelegten Epochen können nun weiter in Schlafzyklen eingeteilt werden, wobei ein Schlafzyklus den Zeitraum vom Einschlafen über die NonREM Phasen einschließlich der darauf folgenden REM Phase umfasst. So durchläuft man pro Nacht etwa 4 bis 6 Schlafzyklen mit jeweils einer Dauer von ca. 60 bis 120 Minuten.

Des Weiteren werden Arousals registriert, welche Weckreaktionen von mindestens 3 bis maximal 15 Sekunden Dauer mit oder ohne Schlafstadienwechsel entsprechen. Mehr als 10 Arousals pro Stunde gelten derzeit als auffällig. Bei der Interpretation dieser Daten spielt neben geltenden Normwerten auch das subjektive Schlafempfinden eine Rolle. Außerdem muss bedacht werden, dass der Patient unter für ihn ungewohnten Bedingungen schlafen muss (first night effect) und dass auch das Alter des Patienten eine wichtige Rolle spielt. So ist der Anteil der REM Schlafphasen beim Neugeborenen am höchsten, während Tiefschlafphasen im Laufe des Alters anteilmäßig immer weniger werden.

Mit Hilfe oronasaler Druck- und Thermosensoren wird auf eine nicht invasive und wenig störende Art und Weise der respiratorische Flow bestimmt. Hierdurch lassen sich Apnoen, welche Atempausen von mindestens 10 Sekunden entsprechen, sowie Hypopnoen, welche durch eine Reduktionen des Atemflusses von mindestens 50 Prozent über einen Zeitraum von mindestens 10 Se-

kunden definiert sind, detektieren. Aus der Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde errechnet sich der Apnoe- Hypopnoe- Index (AHI).

Mit Hilfe von Brust- und Bauchgurten mit integrierten Dehnungssensoren lassen sich Atemanstrengungen registrieren. So lassen sich Apnoen und Hypopnoen in obstruktive Atemstörungen mit fortlaufenden Atemanstrengungen, in zentrale ohne Atemanstrengungen und in gemischte mit anfänglich zentralem und gegen Ende obstruktivem Anteil unterscheiden. Gleichzeitig werden über die Pulsoxymetrie Desaturationen registriert, welche Senkungen der Sauerstoffsättigung von mindestens 4 Prozent unter einem über 15 Minuten gebildeten Durchschnittswert entsprechen.[52, 54]

Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität während des physiologischen Schlafes

Diverse Studien beschäftigten sich bisher bereits mit der HRV Analyse während des physiologischen Schlafes und beschrieben damit vegetative Veränderungen zwischen den einzelnen Schlafstadien. Die einheitlichsten Ergebnisse zeigen sich zwischen REM und NonREM Schlaf mit dominantem Sympathikotonus im REM und höherem Vagotonus um NonREM Schlaf.[47, 55, 56]

Eine aktuelle Studie aus dem Jahre 2005 von Busek et al. verglich VLF-, LF- und HF- Power im REM Schlaf mit den korrespondierenden Werten im Stadium NonREM 2 und 4.

Sie beschrieben eine signifikante Zunahme der TF- Power während des REM im Vergleich zum NonREM Schlaf. Aufgrund des beschriebenen Einflusses der TF- Power auf die Einzelspektralbanden (HF, LF, VLF) verwendeten sie in der weiteren Analyse in den verschiedenen Schlafstadien die normalisierten Werte der einzelnen Spektralbanden (HF%, LF%, VLF%).[56]

Die VLF- Bande war im REM Schlaf signifikant höher als in den NonREM Phasen. Die Autoren interpretierten dies als mögliche verminderte Aktivität langsa-

mer regulatorischer Mechanismen wie dem Renin- Angiotensin- System oder der Thermoregulation während des NonREM Schlafes.[56]

Die HF- Bande zeigt bei Busek ein umgekehrtes Bild mit höheren Werten in den Stadien NonREM 2 und 4 als im REM Stadium. Dieses Ergebnis bestätigt die Veröffentlichung von Eisenbruch et al., die eine entsprechende Verteilung der HF- Bande zwischen NonREM und REM Schlaf feststellten. In beiden Studien wurde dies als erhöhter Vagotonus in den NonREM Phasen im Vergleich zur REM Phase interpretiert.[47, 56]

Die LF- Bande ergab hingegen keine übereinstimmenden Ergebnisse in den beiden Studien. Eisenbruch fand keinen Unterschied zwischen REM und Non-REM Schlaf, Busek hingegen beschrieb eine signifikant höhere LF- Bande in der REM als in den NonREM Phasen.[47, 56]

In der gemeinsamen Betrachtung der beiden letztgenannten Parameter durch die LF/HF- Ratio, als Marker für die sympathovagale Balance, zeigte sich nun aber wiederum übereinstimmend ein höherer Quotient im REM Schlaf, sowohl im Vergleich zum NonREM Stadium 2 als auch zum Stadium 4. Vollständigkeitshalber soll noch erwähnt werden, dass Eisenbruch et al. männliche und weibliche Probanden separat analysierten. Während sich bei den männlichen Probanden jeweils ein signifikant höherer Quotient während der REM Phase im Vergleich zu den NonREM Stadien 2 und 4 darstellte, zeigte sich bei den weiblichen Probandinnen lediglich zwischen dem Schlafstadium REM und NonREM 4 ein signifikant erhöhter Quotient. Diese Studie war allerdings auch die einzige, welche in der Auswertung zwischen Männern und Frauen unterschied.[47] Busek et al. bestätigten die signifikant höhere LF/HF- Ratio im REM Schlaf, sowohl im Vergleich zum Stadium NonREM 2 als auch 4.[56] Übereinstimmend wurden die Ergebnisse dahingehend interpretiert, dass während des NonREM Schlafes entsprechend der vagalen Dominanz die LF/HF- Ratio erniedrigt und während des REM Schlafes entsprechend eines dominanten Sympathikotonus erhöht ist.[47, 55, 56]

Obstruktive Schlafapnoe (OSA)

Definition und Epidemiologie

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) ist eine weit verbreitete Erkrankung, die epidemiologisch stark an das Auftreten von Adipositas gekoppelt ist. Die Prävalenz bei Männern lag 1993 in den USA bei 4%, bei Frauen bei 2%. Mittlerweile sind die Zahlen in den USA weiter angestiegen, während sie in Westeuropa in etwa diese Größenordnung erreicht haben dürften.[2] Prädiktoren, also Konstellationen in deren Kombination das OSAS gehäuft auftreten sind Menopause, dunkle Hautfarbe, Rauchen und hohes Alter. Es gibt allerdings auch OSA im Kindesalter, welche wie im Erwachsenenalter epidemiologisch eng an das Vorhandensein von Adipositas gekoppelt ist. Alkoholkonsum kann bei Veranlagung zur Manifestation eines OSAS führen.[1] Das OSAS tritt epidemiologisch gehäuft mit koronaren Herzerkrankungen, Apoplex, arterieller Hypertonie, pulmonal arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, Glukose- Intoleranz, plötzlichem Herztod, sowie Herzrhythmusstörungen auf.[3] Durch die sehr hohe Prävalenz und den unbestreitbaren Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen ist die Erforschung der OSA auch von hohem sozioökonomischen Interesse.

Pathogenese

Die obstruktive Schlafapnoe ist gekennzeichnet durch einen Kollaps der oberen Atemwege im Bereich des Oropharynx während des Schlafes, was zur Unterbrechung des respiratorischen Flusses führt. Die Abnahme der Ventilation führt zu Desaturierungen und einem Anstieg des $p\text{CO}_2$, was wiederum eine zentral nervöse Aktivierung bewirkt. Im EEG lässt sich dies durch das Auftreten von Arousals nachvollziehen. Die zentral nervöse Aktivierung führt zum einen zu einer Steigerung des Atemantriebs, zum anderen über sympathische Aktivierung zu einer Weckreaktion und Anstieg der Herzfrequenz.[7] Ist der inspiratori-

sche Atemwiderstand erhöht, kann aber kompensiert durch vermehrte Atemarbeit eine für den Gasaustausch noch ausreichende Ventilation aufrechterhalten werden, so spricht man von einem Upper Airway Resistance Syndrom (UARS).[57]

Der Oropharynx reicht von Uvula Spitze bis zur Epiglottis. Anders als z.B. die Trachea, die durch Knorpelspangen stabilisiert wird, ist der Oropharynx beim Menschen ein Raum begrenzt durch Weichteilgewebe, welcher zum Kollaps neigt. Physiologischerweise wird dieser aber durch eine Vielzahl von Muskeln verhindert. Sinkt der Muskeltonus nachts, so kommt es bei konstantem extraluminalen Druck zur Verengung der Atemwege, was zuerst zum Schnarchen, dann zu Hypopnoen und bei völligem Verschluss der Atemwege schließlich zur Apnoe führt.

Das epidemiologische Auftreten der obstruktiven Schlafapnoe ist stark an das Vorliegen von Adipositas gebunden. Mit Hilfe bildgebender Verfahren (CT und MRT) wurden bei OSA- Patienten vermehrte Fettgewebsablagerungen sowie submuköse Ödeme in den pharyngealen Lateralwänden festgestellt. Daneben soll eine Verminderung der funktionalen Residualkapazität im Liegen aufgrund des hohen abdominellen Druckes bei adipösen Patienten eine Rolle spielen. Hierdurch wird die Traktion der Trachea am Pharynx vermindert und dadurch die Kollapsneigung des Pharynx verstärkt. Da nicht alle Apnoepatienten übergewichtig sind[1] und die Ausprägung der OSA auch nicht direkt proportional vom Body-Mass-Index abhängt, müssen noch weitere Faktoren vorhanden sein, welche die Entstehung von obstruktiven Apnoen (OA) mit begünstigen. Zum einen sind dies bestimmte anatomische Gegebenheiten. Hierzu zählen Retrognathie, Tonsillarhypertrophie, Makroglossie und eine verkleinerte knöchernerne Umschließung des Pharynx.[7]

Eine weitere Rolle spielen neuromuskuläre Veränderungen. Die ersten Untersuchungen dazu veröffentlichten Remmers et al. bereits 1978, die eine Verminderung der elektromyographischen Aktivität zu Beginn einer Apnoe und einen Anstieg während des anschließenden Arousals feststellten.[58] Physiologisch erfolgt durch Verminderung des intraluminalen pharyngealen Drucks, registriert

durch muköse Rezeptoren, eine Aktivierung der dilatativen und stabilisierenden pharyngealen Muskulatur, unabhängig von der zentralen Steuerung der Atmung. Eine Störung dieser Funktion kann nun sowohl auf der sensorischen Rezeptorebene, als auch auf Ebene der Signalleitung sowie der Muskulatur liegen. Für eine Dysfunktion auf Ebene der Sensorik bzw. der Signalleitung bei OSA würde sprechen, dass bei diesen Patienten sowohl die Reizschwelle für Temperatur- und Vibrationsempfindung, als auch die Zwei- Punkt Diskrimination herabgesetzt sind.

Man stellte weiterhin fest, dass OSA- Patienten im Vergleich zur Normalpopulation im Wachheitszustand eine erhöhte elektromyographische Aktivität im M. tensor veli palatini, sowie im M. genioglossus aufwiesen. Diese erhöhte Aktivität ließ sich durch Anwendung von positivem nasalen Druck vermindern. Daraus schloss man, dass OSA- Patienten mehr als die Normalbevölkerung auf die Aktivität dieser Muskulatur angewiesen sind und die Ventilation dieser Patienten durch sensomotorische Dysfunktion stärker beeinflusst wird als bei einer Vergleichsgruppe.

Neben dieser lokalen Anpassung der Muskulatur an intraluminale Druckschwankungen spielt nach neueren Erkenntnissen auch die zentrale Atmungsregulation eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der OSA. Physiologisch wird noch vor der Inspiration die dilatative Pharynxmuskulatur durch das Atemzentrum aktiviert, so dass noch bevor der Druck im Pharynx abfällt dieser stabilisiert und dadurch einem Kollaps vorgebeugt wird. Die Koordination dieses Ablaufs wird zentral vermittelt. Bei Patienten mit schwerem OSAS wurde nun eine instabile Atmungsregulation mit gestörter Koordination von Atmung und Aktivität dilatativer Muskeln in den oberen Atemwegen im Vergleich zu Patienten mit mildem OSAS beschrieben. Ob diese Regulationsinstabilität nun Folge der OSA oder Mitauslöser der OSA ist, ist noch nicht geklärt.[7, 59]

Patil et al. beschrieben die Entstehung der OSA als „Two-hit“ Modell. So prädisponiert sowohl eine erhöhte pharyngeale Instabilität als auch vermehrte mechanische Belastung durch Adipositas oder bestimmte anatomische Begebenheiten dazu ein OSAS zu entwickeln. Es bedarf aber gleichzeitig eines Defektes in der neuromuskulären Antwort, damit es zur Entstehung von obstruktiven Hypopnoen und Apnoen kommt.[7]

Die pathophysiologischen Veränderungen bei OSAS haben Auswirkungen auf verschiedene Bereiche im menschlichen Körper.

So haben OSA- Patienten im Vergleich zu einer Kontrollpopulation erhöhte Katecholaminspiegel im 24-Stunden Urin. Hyperkapnie und Hypoxämie während der Apnoen und Hypopnoen führen zur Erhöhung des Sympathikotonus. Mit der Frage ab wann im Verlauf des respiratorischen Ereignisses die Erhöhung des Sympathikotonus einsetzt, setzt sich unter anderem diese Arbeit auseinander. Unbehandelte Patienten haben jedoch auch im Wachheitszustand und unter normoxämischen Bedingungen einen erhöhten Sympathikotonus.[13] Diese Veränderungen könnten zur Entstehung einer arteriellen Hypertonie bei OSAS beitragen.

Weiterhin wurde beobachtet, dass der Baroreflex, welcher bei gesteigertem arteriellen Blutdruck den Sympathikotonus senken sollte, bei OSA- Patienten abgeschwächt ist.[11, 16] Diese Beobachtung konnte auch im Tierversuch nachvollzogen werden und stellt einen weiteren möglichen Faktor für die Entstehung arterieller Hypertonie beim OSAS dar.[60]

Durch den vermehrten inspiratorischen Atemwegswiderstand entstehen außerdem inspiratorisch hohe negative intrathorakale Drücke. Diese führen zu einem vermehrten venösen Rückstrom zum rechten Herzen und damit zur Erhöhung der rechtskardialen Vorlast. Dies hat wiederum zu einer Ausschüttung von ANP in den herznahen Venen des systemischen Kreislaufs und im rechten Vorhof zur Folge, was in den Nieren eine verstärkte Natriurese bewirkt. Darüber erklärt man sich die beim OSAS und UARS vermehrt auftretende Nykturie, die also in diesem Zusammenhang keine kardiale Genese haben muss.[57]

Zum anderen kommt es durch den vermehrten Rückstrom zum rechten Herzen zu einer Volumenbelastung des Pulmonalkreislaufes. Zusätzlich bewirkt die hypoxische Vasokonstriktion der Pulmonalarterien während der Apnoe (Euler-Liljestrand- Reflex) eine weitere Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks (PAP).[61, 62] Häufige Druckspitzen im pulmonalen Kreislauf während der Apnoe- Phasen können zum vaskulären Endothelschaden und darauffolgend zum vaskulären Remodelling in der Lungenstrombahn führen, was dann wiederum eine dauerhafte und auch tagsüber messbare pulmonalarterielle Hypertonie

erklärt. Der wissenschaftliche Nachweis dieser Theorie muss allerdings erst erbracht werden.[54, 63]

Pulmonalarterielle Hypertonie und dauerhafte Volumenbelastung durch vermehrte Vorlast führt wiederum zu einer Rechtsherzbelastung und auf längere Sicht zum Cor pulmonale.

Aber auch Linksherzinsuffizienz tritt gehäuft mit einem OSAS auf.[64] Eine nahe liegende Ursache dafür ist der bei OSA häufig auftretende arterielle Hypertonus. Die negativen intrathorakalen Drücke während der Obstruktion bewirken außerdem einen erhöhten transmyokardialen Druckgradienten, der in einer erhöhten Nachlast resultiert.[9, 54] Bei häufig auftretenden Episoden mit erhöhter Nachlast reagiert der Herzmuskel mit konzentrischer Hypertrophie und ventrikulärem Remodelling. Durch Zunahme der Muskelmasse steigt der myokardiale Sauerstoffbedarf, das Remodelling führt zu kontraktile aber auch diastolischer Dysfunktion. Die diastolische Relaxation des linken Ventrikels ist neben dem Remodelling auch durch die Volumenbelastung des rechten Ventrikels und damit einem diastolischen Shift des interventrikulären Septums hin zur linken Kammer negativ beeinflusst. Diastolische Dysfunktion führt zu einer ineffizienten Ventrikelfüllung. Zusammen mit der erhöhten Nachlast des linken Ventrikels resultieren geringere Schlagvolumina.

Auch das verminderte myokardiale Sauerstoffangebot, einmal durch die passageren Hypoxämien zum anderen durch die postapnoeische Hyperventilation und damit Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve nach links mit konsekutiv behinderter Sauerstoffabgabe an das Gewebe, trägt zur systolischen und diastolischen Dysfunktion bei.

Herzinsuffizienz kann sich andersherum betrachtet ebenfalls ungünstig auf das OSAS auswirken. Flüssigkeitsretention und kardiale Einflusstauung können die Entstehung eines pharyngealen Ödems begünstigen, welches zur Obstruktion der Atemwege beitragen kann.[9]

Eine weitere häufige Ursache in der Ätiologie der Herzinsuffizienz neben der arteriellen Hypertonie ist die koronare Herzerkrankung, welche ebenfalls epidemiologisch gehäuft mit der OSA auftritt. Ein Beweis für den direkten patholo-

gisch ursächlichen Zusammenhang zwischen der Entstehung der koronaren Herzerkrankung und der OSA ist wissenschaftlich noch nicht erbracht. Es wurden jedoch verschiedene Formen endothelialer Dysfunktion bei OSAS nachgewiesen, welche nachgewiesenermaßen die Entstehung von Arteriosklerose begünstigen.[54] Zum einen ist die Regulation des Gefäßtonus bei OSA- Patienten gestört. Es wurden höhere Endothelin-1 Spiegel und niedrigere NO Spiegel bei obstruktiven Schlafapnoikern als bei einer gesunden Kontrollgruppe gefunden. Endothelin-1 ist ein langwirksamer vom vaskulären Endothel gebildeter vasokonstriktiver Mediator, bei dessen vermehrter Expression die Vasodilatation gestört ist.[65, 66] Das bei OSAS verminderte Stickstoffmonoxid hat physiologisch verschiedene protektive Funktionen im vaskulären Endothel.[67] Zum einen hat es einen vasodilatativen Effekt, zum anderen hemmt es Thrombozytenaggregation und Inflammation durch niedrigere Expression von Leukozytenadhäsionsmolekülen.[54] So wurde bei OSA- Patienten eine Überexpression verschiedener Adhäsionsmoleküle wie E- Selectin, vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) und intracellular adhesion molecule 1(ICAM-1), sowie auch bestimmter Adhäsionsmoleküle auf Monozyten wie CD15 und CD11c nachgewiesen.[68, 69] Die erhöhte Expression dieser Proteine führt zu einer verstärkten Diapedese von Leukozyten und damit zu einer vaskulären Rekrutierung von Leukozyten. Dies hat eine lokale vaskuläre Inflammation zur Folge, welche auch an systemisch erhöhten Entzündungsmarkern wie CRP und Interleukin- 6 nachvollzogen werden kann.[70, 71]

Auch eine verstärkte Gerinnungsneigung tritt bei OSAS auf. Die Blutviskosität,[54] wie auch der Plasma- Fibrinogen Spiegel sind im Vergleich zu Kontrollpopulationen erhöht,[72] die fibrinolytische Aktivität hingegen ist erniedrigt. So wurde eine erhöhte Aktivität des Plasminogen Aktivator Inhibitors festgestellt.[73] Aber auch die zelluläre Komponente der Blutgerinnung in Form der Trombozytenaggregation ist bei OSA- Patienten verstärkt.[74]

Intermittierende Hypoxämie und Reoxygenation führen zu oxidativem Stress und begünstigen die Entstehung freier Radikale, welche in der Entstehung der Arteriosklerose eine wesentliche Rolle spielen.[75-78] Auch die Gegenregulation durch Synthese antioxidativer Moleküle ist bei schweren OSA- Formen gestört.[79] Durch diesen oxidativen Stress wird wiederum sowohl die Entzündung als auch die prothrombotische Gerinnungssituation weiter unterhalten.[54] Den

wissenschaftlichen Nachweis für diese These erbrachten Ryan et al., die in einem in vitro Modell Zellen oxidativem Stress durch abwechselnde Hypoxie und Reoxygenation aussetzten und nach dieser Prozedur erhöhte NFκB Spiegel – als Entzündungsmarker – nachwiesen. Nach diesem in vitro Modell untersuchten sie die NFκB Spiegel von OSA- Patienten, welche im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe erwartungsgemäß erhöht waren.[80] All diese Effekte spielen in der Pathogenese der koronaren Herzerkrankungen eine Rolle und legen einen ätiologischen Zusammenhang zwischen OSAS und der Entstehung der KHK nahe.

Neben der koronaren Herzerkrankung treten aber auch cerebrale Ischämien gehäuft bei OSA- Patienten auf.[81-83] Altin et al. zeigten, dass bei Patienten mit schwerer OSA die Intima- Media- Dicke der Carotiswand als Marker für Arteriosklerose und Risikofaktor für die Entstehung zerebraler Ischämien im Vergleich zu Patienten mit nur leichtgradiger OSA oder nicht apnoischen Kontrollpersonen unabhängig von weiteren vaskulären Risikofaktoren verstärkt ist.[84] Neben arteriosklerotischen Veränderungen tragen natürlich auch die bei Herzerkrankungen begünstigt entstehenden kardialen Thromben durch Auslösen cerebraler thrombembolischer Ereignisse zur epidemiologischen Häufung von cerebralen Ischämien bei OSAS bei. Vorhofflimmern ist sicherlich die häufigste Ursache für die Bildung kardialer Thromben. In der Sleep Heart Health Studie war das Auftreten von Vorhofflimmern bei OSA- Patienten mit 4,8% zu 0,9% in der Kontrollgruppe ohne OSA deutlich signifikant erhöht.[85]

Aber auch für komplexe ventrikuläre Ektopie, in der Form von nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien, Bigemini und Trigemini wurde eine signifikante Häufung bei OSA- Patienten festgestellt.[85] Ursächlich für eine verstärkte Ektopie ist eine pathologisch erhöhte myokardiale Spontanaktivität mit erhöhter Gefahr für die Auslösung von Automatismen. Die derart erhöhte Spontanaktivität bei OSAS ist begründet durch den erhöhten Sympathikotonus, die passagegen Hypoxämien und die respiratorische Azidose während der Apnoephasen.[54]

Häufiger als tachykarde Rhythmusstörungen bei obstruktiven Schlafapnoikern sind jedoch nächtlich auftretende bradykarde Rhythmusstörungen. Hier wieder-

um am häufigsten sind Sinusbradykardien, welche während der Apnoe auftreten. Ursächlich hierfür ist wie bereits oben beschrieben ein reflektorisch erhöhter Vagotonus ausgelöst durch Hypoxie während der Apnoe. Die Ausprägung dieses vagalen Reflexes ist allerdings interindividuell von einer leichten Sinusbradykardie bis zum Sinusarrest unterschiedlich stark. Durch die anschließende Weckreaktion mit gesteigertem Sympathikotonus kommt es postapnoisch zum Herzfrequenzanstieg und zur Hyperventilation.[23] Es wurde bereits von mehreren Forschern versucht, diesen Zusammenhang als Screeningverfahren zur Schlafapnoediagnostik einzusetzen.[86] Neben der Sinusarrhythmie finden sich bei der OSA auch vermehrt SA, AV-Blockierungen und Sinusarreste. Die Prävalenz dieser bradykarden Rhythmusstörungen ist mit 5 - 10% im Vergleich zu einer entsprechenden Altersgruppe über der Norm.[87]

Kardiale Rhythmusstörungen sind eine Hauptursache für den plötzlichen Herztod. Der sich nächtlich ereignende plötzliche Herztod tritt bei OSA- Patienten gehäuft auf und korreliert auch mit dem Schweregrad der OSA. So war in einer Studie von Gami et al. das Risiko einen plötzlichen Herztod während der nächtlichen Stunden zu erleiden bei Patienten mit einem Apnoe- Hypopnoe- Index (AHI) > 40/h um 40% höher als bei Patienten mit einem AHI zwischen 5 und 39/h.[88]

Symptomatik

Zur nächtlichen Symptomatik der OSA gehören Schnarchen bzw. lautes hörbares Atmen und beobachtete Atempausen mit anschließendem nach Luft schnappen. Bei vielen Patienten ist eine Fremdanamnese des Partners wegweisend, einige Patienten hören sich zum Teil selbst schnarchen. Ein weiteres Symptombereich sind Schlafstörungen. Hierzu gehören die zum Teil bewusst wahrgenommenen Weckreaktionen im Anschluss an eine Apnoe oder Hypopnoe, die wie oben erwähnt als Arousals im EEG nachvollzogen werden können. Nächtliches Erwachen mit einer Dauer zwischen 3 - 5 Minuten tritt physiologisch bis zu dreimal pro Nacht auf, kürzeres Aufwachen mit einer Dauer von 15 - 20 Sekunden wird mit dem Alter häufiger und ist mit einer Frequenz zwi-

schen 5 und 10 pro Stunde noch physiologisch. Bei pathologisch vermehrt auftretenden Weckreaktionen kommt es zu einer Fragmentierung des Schlafes. Dadurch werden Tiefschlafphasen und REM Phasen seltener erreicht, Leichtschlaf- und Wachheitsphasen nehmen hingegen anteilmäßig zu.[54] Einige Patienten haben auch Schwierigkeiten nach dem plötzlichen Erwachen wieder einzuschlafen. Neben diesen Weckreaktionen werden bei OSA aber auch Einschlafstörungen beobachtet. All diese Symptome führen zu einem nichterholbaren Schlaf, der Tagesmüdigkeit, Konzentrationsstörungen, gedrückte Stimmung bis zur Depression und Erschöpfung zur Folge hat. Die Hypersomnolenz ist das am häufigsten beobachtete Symptom. Patienten berichten, dass sie bei monotonen Tätigkeiten, beim Lesen oder Fernsehen, aber auch zum Beispiel während des Essens oder im Gespräch unverhofft einschlafen. Von einer erhöhten Gefährdung ist auszugehen, wenn die Patienten während ihrer Arbeit oder des Autofahrens plötzlich einschlafen. Zur anamnestischen Bewertung dieser einzelnen Symptome stehen bestimmte Skalen wie die Epworth Sleepiness scale zur Verfügung.[7, 52, 89]

Diagnostik

Der Goldstandard in der Diagnostik der OSA ist die Polysomnographie. Da allerdings die Kapazitäten für diese Untersuchung beschränkt sind und die Untersuchung mit einem stationären Aufenthalt verbunden und damit relativ teuer ist, ist eine Vorselektionierung der Patienten von großer Bedeutung. Durch eine ausführliche Anamnese werden die charakteristischen Symptome der Erkrankung erfragt. Die subjektiv empfundene Tagesmüdigkeit wird mit einem etablierten Test anhand der Epworth Sleepiness Scale quantifiziert, der sowohl die Leistungsfähigkeit unter Tags, als auch die Neigung tagsüber ungewollt einzuschlafen miteinbezieht.[90] Mit Hilfe des Multiple Sleep Latency Tests (MSLT) kann Hypersomnolenz objektiv verifiziert und qualifiziert werden.[7] Hierbei soll sich der Patient 4 - 5mal tagsüber unter EEG-, EOG- und EMG- Überwachung ins Bett legen. Es wird die Zeit bestimmt, bis der Patient einschläft und in die Traumschlafphasen (REM Phase) gelangt.[91] Ein weniger aufwendiger Test mit allerdings ähnlich guter Aussagekraft ist der Osler Test, bei dem der Patient

aufgefordert wird bei einem optischen Signal einen Knopf zu drücken. Der Zeitpunkt, zu dem der Patient nicht mehr adäquat reagiert, kann mit Vergleichspersonen verglichen werden und ist wiederum ein guter Marker für objektive Tagesmüdigkeit.[90]

Weiterhin gibt es verschiedene einfachere apparative Screeningmethoden wie zum Beispiel die selektive nächtliche Pulsoxymetrie, welche der Polysomnographie vorangestellt werden können. Mit diesen Verfahren können nächtliche Atemstörungen zwar unterschiedlich gut quantifiziert, aber nicht ätiologisch geklärt werden.

In der Polysomnographie sind Apnoen als Ventilationspausen von mindestens 10 Sekunden und Hypopnoen als Reduktion des Atemflusses auf mindestens 50% für eine Dauer von mindestens 10 Sekunden bei gleichzeitig auftretenden terminierenden Arousals bzw. Desaturierungen von 4% definiert.[54] Damit beide Atemstörungen als obstruktiv eingestuft werden können müssen Atemanstrengungen erhalten bleiben.

Ein neuerer Parameter in diesem Zusammenhang wird als Respiratory Effort Related Arousal (RERA) bezeichnet. Er bezeichnet eine Sequenz von Atemzügen mit steigender Atemarbeit über eine Dauer von wiederum mindestens 10 Sekunden, die durch ein Arousal terminiert wird. Dieser Parameter ist hinweisend für eine Upper Airway Resistance Syndrom (UARS), welches durch eine inkomplette Verlegung der oropharyngealen Atemwege charakterisiert ist, die jedoch durch eine erhöhte Atemarbeit kompensiert werden kann, so dass ein normaler Atemfluss erhalten bleibt. Die Symptomatik und die pathophysiologischen Folgen der Erkrankung sind nach Meinung vieler Autoren dem obstruktiven Schlafapnoe Syndrom ähnlich, die Diagnostik ist allerdings aufwendiger. Denn um die gesteigerte Atemanstrengung zu messen ist eine Ösophagussonde notwendig, mit Hilfe derer ein steigender negativer Druck während der Inspiration detektiert werden kann.[7, 57]

Mit Hilfe des Apnoe- Hypopnoe- Index (AHI) können unterschiedliche Schweregrade des OSAS festgelegt werden. Hierbei wird ein AHI von $< 5/h$ als noch normal, $5 - 15/h$ als leichtgradig, $15 - 30/h$ als moderat und $> 30/h$ als schweres obstruktives Schlafapnoesyndrom eingestuft.[54] Indikation zur Therapie besteht bei asymptomatischem OSAS mit einem $AHI \geq 15/h$ oder mit dokumentier-

ter Symptomatik beziehungsweise gleichzeitiger Begleiterkrankung bei einem AHI von $\geq 5/h$.

Zusätzlich zu der Detektion der Ventilationsstörung hat die Dokumentation der Sauerstoffsättigung einen hohen therapierelevanten Stellenwert. In der Auswertung werden die mittlere Sauerstoffsättigung sowie die Entsättigungsdauer angegeben.

Schließlich muss noch darauf geachtet werden in welchem Schlafstadium die Apnoen auftreten, da es eine Unterform der OSA gibt, bei der die Ereignisse beinahe ausschließlich in der REM- Phase auftreten. Die REM- related OSA tritt gehäuft unter ZNS- aktiven Medikamenten wie Sedativa und Narkotika auf. Die Ätiologie ist noch nicht geklärt und auch das Management dieser Unterform wird noch kontrovers diskutiert.[7]

Therapie

Die aktuell am weitesten verbreitete Therapieform des OSAS ist die CPAP (Continuous positive airway pressure) Beatmung während der Nacht über eine Nasenmaske. Durch einen von außen erzeugten und kontinuierlich aufrecht erhaltenen Druck werden die Atemwege gesichert und offen gehalten. Durch diese therapeutische Maßnahme lassen sich die Tagesmüdigkeitssymptome deutlich verbessern. Laut einer Kohortenstudie von Marin et al. aus dem Jahre 2005 lasse sich auch das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen bei OSA durch die regelmäßige CPAP- Anwendung deutlich verringern. OSA- Patientin mit CPAP- Therapie hatten sogar nicht mehr kardiovaskuläre Ereignisse als eine gesunde Kontrollgruppe.[92] Peker et al. zeigten in einer prospektiven Studie an 182 Männern mittleren Alters, dass die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei OSA- Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen mit 37% zu 6,6% deutlich erhöht war. In der Gruppe der OSA- Patienten war die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei CPAP behandelten Patientin wiederum weitaus geringer (6,7%) als ohne suffiziente Therapie (56%).[93]

In verschiedenen, Placebo- kontrollierten Studien konnte eine Verbesserung des Bluthochdrucks durch CPAP- Therapie gezeigt werden. In einer Studie von

Faccenda et al. wurde als Placebo ein orales Placebomedikament verabreicht, welches die OSA hätte verbessern sollen[94], in Studien von Becker et al. und Pepperell et al. wurden jeweils ineffektive CPAP- Drücke am Gerät in der Placebogruppe eingestellt.[95, 96] In allen drei Studien konnte in der effektiv therapierten CPAP Gruppe im Gegensatz zur Placebogruppe eine Verbesserung des arteriellen Hypertonus festgestellt werden.

Auch der pulmonal arterielle Druck lässt sich durch CPAP- Therapie senken. Durch Vermeidung obstruktiver Episoden während der Nacht wird der pulmonal hypoxischen Vasokonstriktion vorgebeugt. Außerdem werden intrathorakal negative Druckspitzen vermieden, woraus ein geringerer systemisch venöser Rückstrom und damit eine geringere pulmonale Volumenbelastung resultiert. Daher leistet die CPAP- Therapie einen entscheidenden Beitrag zur Risikoreduktion für die Entstehung von pulmonal arterieller Hypertonie und Rechtsherzinsuffizienz. Der Effekt auf fixierte pulmonal arterielle Hypertonie, bei der bereits ein Remodelling der Gefäße stattgefunden hat, ist noch umstritten.[63, 97]

Durch regelmäßige Anwendung der CPAP- Therapie konnte in mehreren Studien bei Herzinsuffizienz- Patienten eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) erzielt werden. Dieser Effekt ist allerdings nur solange vorhanden, wie die CPAP- Anwendung fortgesetzt wird.[9] Arias et al. zeigten in einer placebokontrollierten Studie, dass auch die diastolische Funktion unter CPAP- Therapie gebessert werden kann.[98] Die positiven Auswirkungen der CPAP- Therapie auf die Hämodynamik sind am ehesten mit einer verminderten linksventrikulären Nachlast, Vermeiden hoher negativ thorakaler Drücke und damit rechtskardialer Volumenbelastung, sowie dem konsekutiv verminderten Sympathikotonus zu erklären.[9, 98]

Auch die Inzidenz koronarer Herzerkrankung kann durch die Anwendung der CPAP- Therapie gesenkt werden. In einer prospektiven Studie von Milleron et al. hatten von insgesamt 54 Patienten in der Therapie- Gruppe 24% koronare Ereignisse im Laufe von $86,5 \pm 39$ Monaten im Vergleich zu 58% in der Gruppe, die eine CPAP- Therapie verweigerte.[99] Viele einzelne Aspekte der endothelialen Dysfunktion zeigen sich nach kontinuierlicher CPAP Anwendung verbes-

sert. So sinken die bei OSA erhöhten Endothelin- 1 Spiegel[65] und auch das NO- Level erreicht wieder Werte im Normbereich.[67, 100] Dadurch könne die bei OSA bestehende Fehlregulation des Gefäßtonus vermindert werden. Auch vermehrt exprimierte Adhäsionsmoleküle werden unter CPAP Therapie wieder herunterreguliert[68, 72], was zu einer verminderten inflammatorischen Komponente der Arteriosklerose mit Erniedrigung systemischer Entzündungsparameter wie dem CRP oder NFκB beiträgt.[71, 80] Auch oxidativer Stress kann durch Vermeidung intermittierender Hypoxien und Reoxygenationen vermieden werden, was durch verminderte Spiegel von Oxidantien wie den Peroxiden oder reaktiven Säurederivaten der Thiobarbitursäure (Thiobarbituric acid reactive substances) nach kontinuierlicher CPAP- Therapie auch an Zahlen festgemacht werden kann.[101] Des Weiteren lässt sich die erhöhte Trombozytenaggregation unter CPAP- Therapie wieder vermindern.[74] Schließlich ist auch der koronare Fluss durch Verbesserung der kardialen Auswurfleistung und Verminderung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks verbessert.[9]

Simantirakis et al. untersuchten die Wirkung der CPAP- Therapie auf das Auftreten schwerer Bradyarrhythmien. In dieser Studie waren Bradykardien und Sinuspausen die häufigsten Rhythmusstörungen, welche vor allem nachts auftraten. Die Häufigkeit konnte bereits nach 8 Wochen kontinuierlicher CPAP- Anwendung signifikant gesenkt werden.[102] In einer anderen Studie konnte die Rückfallwahrscheinlichkeit nach Kardioversion eines Vorhofflimmerns bei therapierten OSA- Patienten im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe innerhalb eines Jahres etwa halbiert werden.[103]

Obstruktive Schlafapnoe und HRV- Diagnostik

Viele Studien haben bisher belegt, dass die Herzfrequenzvariabilität durch die obstruktive Schlafapnoe beeinflusst wird.

Laut Aydin et al. haben Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe gemittelt über die gesamte Nacht eine höhere total frequency (TF-) Power als Kontrollprobanden, bei welchen eine nächtliche Ventilationsstörung ausgeschlossen wurde.[10] Szollosi et al. verglichen die Frequency- Domain Parameter zwischen

10 Minutensegmenten mit repetitiv auftretenden obstruktiven Apnoen und Phasen ohne Atemstörung. Auch sie stellten eine Erhöhung der TF- Power während der obstruktiven Apnoephasen fest. Einschränkend muss erwähnt werden, dass alle in die Studie von Szollosi aufgenommenen Patienten an Herzinsuffizienz litten. Die Zunahme der TF- Power kam durch einen signifikanten Anstieg der Absolutwerte aller drei untersuchten Einzelparameter zustande, wobei die VLF den größten Anteil ausmachte.[18]

Die VLF- Zunahme bei OSA- Patienten erscheint ebenfalls als gesichert.[10, 15, 104] So treten nach Veröffentlichungen von Shiomi et al. VLF (0.008 - 0.04 Hz, entspricht 0,48 - 2,4 pro Minute) Peaks während Episoden mit obstruktiven Apnoen auf. Die VLF- Erhöhungen waren außerdem zeitlich synchron zu Episoden mit Zyklen aus abwechselnd auftretenden Apnoen und hyperventilatorischen Phasen.[104] Guilleminault beschrieb bereits 1984 eine während der obstruktiven Apnoe auftretende Bradykardie, gefolgt von einer Tachykardie nach Wiederaufnahme der Ventilation.[105] Dieses Phänomen wurde in einer neueren Untersuchung von Spicuzza et al. bestätigt, die einen signifikanten Abfall der RR- Intervalle von der obstruktiven Apnoe hin zur postapnoischen Hyperventilationsphase feststellten.[17] Die mittlere Zykluslänge von Apnoen plus hyperventilatorischen Episoden von 25 - 120 Sekunden in der Arbeit von Shiomi et al. ergibt eine Frequenz von 0,5 - 2,4 pro Minute. Diese Oszillationsfrequenz mit fallender Herzrate während der Apnoe und ansteigender Rate nach Wiederaufnahme der Atmung liegt innerhalb des Frequenzbereichs des VLF- Spektrums, weshalb die Anpassung der Herzfrequenz an die Ventilation als eine Ursache für die beobachtete VLF Erhöhung nahe liegt.[104] Eine weitere Ursache ist der Sympathikusanstieg, welcher sich laut Meinung einiger Autoren ebenfalls in einem VLF- Anstieg zeigen kann.[42]

Des Weiteren war bei Szollosi eine signifikant höhere absolute HF- Power ($P < 0,01$) während der obstruktiven Apnoe im Vergleich zum Normalschlaf feststellbar.[18] Spicuzza et al., die Änderungen in den HRV- Parametern von der obstruktiven Apnoe hin zur darauffolgenden postapnoischen Hyperventilationsphase

untersuchten, stellten ebenfalls eine Erhöhung der HF- Power während der Apnoen im Vergleich zu den folgenden Hyperventilationsphasen fest.[17] Herzfrequenzundulationen im high frequency Bereich spiegeln nach Überzeugung vieler Autoren hauptsächlich Herzfrequenzänderungen durch die respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA) wieder.[8, 36] Nach den Ergebnissen von Szollosi und Spicuzza kommt es nun während der obstruktiven Apnoe, also bei konstantem Lungenvolumen unter Anstieg des negativen intrathorakalen Druckes und ansteigendem zentralen Atemtrieb zu einer Verstärkung der Herzfrequenzvariabilität im RSA- Bereich. Die Autoren führten unterschiedliche Erklärungsmodelle für dieses Phänomen an, nämlich einmal, dass die RSA neben den oben dargestellten peripheren Reflexmechanismen eben auch zentral vermittelt über den Atemreiz mit beeinflusst wird. Da der Atemreiz während der obstruktiven Apnoe erhöht ist, wäre dies nun eine Erklärung für die HF- Erhöhung während der obstruktiven Apnoe im Vergleich zur postapnoischen hyperventilatorischen Phase oder der Normalatmung, da in diesen Phasen verständlicherweise ein niedrigerer Atemreiz vorliegt. Ein anderer Erklärungsansatz für die HF- Erhöhung während der OSA wäre, dass der hohe negative intrathorakale Druck, registriert an thorakalen Dehnungsrezeptoren und weitervermittelt an das ZNS über vagale Afferenzen, per se zu einer HF- Erhöhung führt.[17, 18]

Es besteht weiterhin Einigkeit in der Literatur, dass gemittelt über die gesamte Nacht ein schweres OSAS zu einem Abfall der HF- Power führt.[10, 12] Inwieweit jedoch ein signifikanter Unterschied in der nächtlichen HF- Power zwischen Patienten mit leichtem und schwerem OSAS besteht, ist in der Literatur widersprüchlich beschrieben.[2, 10, 12, 15]

Die LF- Power ist während Phasen mit obstruktiven Apnoen im Vergleich zu Phasen ohne Ventilationsstörung laut Szollosi et al. noch stärker erhöht als die HF- Power. Dies resultiert trotz der ebenfalls erhöhten HF- Power in einer erhöhten LF/HF- Ratio während der obstruktiven Apnoe im Vergleich zum Normalschlaf. Diese Zunahme der LF/HF- Ratio wurde mit einer Erhöhung des Sympathikotonus durch die OSA interpretiert.[18] Bei Spicuzza et al. zeigte sich dieser Anstieg der LF- Power und der LF/HF- Ratio erst im Übergang zur

postapnoischen Hyperventilationsphase. Die Autoren interpretierten dies damit, dass während einer obstruktiven Apnoe die Hypoxie ihren Gipfel erst am Ende der Apnoe erreicht. Die Hypoxie bewirkt dann über Aktivierung des Sympathikus eine Terminierung der Apnoe. Für einen hypoxisch vermittelten Anstieg des Sympathikotonus am Ende der Apnoe spricht weiterhin, dass sowohl die normalisierte LF- Power als auch die postapnoische Tachykardie mit der Tiefe der Sauerstoffsättigung (mean lowest SaO₂) korreliert.[17]

Diese Erhöhung des Sympathikotonus durch das OSAS spiegelt sich wiederum auch in den über die gesamte Nacht gemittelten Frequency- Domain Parametern wieder. So ist eine Erhöhung der LF/HF- Ratio bei OSA- Patienten im Vergleich zu Gesunden beschrieben, wozu neben der LF- Erhöhung auch die oben erwähnte HF- Erniedrigung über die gesamte Nacht gemittelt beiträgt. Des Weiteren sind mehrere Untersuchungen veröffentlicht, die eine höhere LF/HF- Ratio und LF- Power bei Patienten mit schwerem OSAS im Vergleich zu Patienten mit leichtem OSAS gemessen am AHI beschreiben.[10, 12, 15] Ausnahmen hierzu, die ebenfalls nicht unerwähnt bleiben sollen, stellen die Arbeiten von Gula et al. und Yang et al. dar. Yang et al. fanden überhaupt keine signifikanten Unterschiede in den Frequency- Domain Parametern zwischen mildem (n = 31, AHI <20) und schwerem (n = 34, AHI ≥20)

OSAS.[106] Gula et al. fanden einen Anstieg der LF/HF- Ratio bei Patienten mit moderatem (n = 5, AHI 10 - 30) OSAS im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 7, AHI < 10). Überraschenderweise stellte sich diese erhöhte LF/HF Ratio bei Patienten mit schwerer OSA im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe nicht mehr dar, es fand sich hingegen eine signifikant niedrigere LF/HF- Ratio bei schwerem OSAS im Vergleich zu der Gruppe mit moderater OSA.[107]

Zusammenfassend betrachtet scheinen doch deutliche Hinweise für einen erhöhten Sympathikotonus bei OSA- Patienten aus der HRV Analyse dieser Patienten hervorzugehen. Weiterhin scheint auch eine positive Korrelation zwischen Höhe des Sympathikotonus und Höhe des AHI Wertes zu bestehen, wenngleich die Ergebnisse diesbezüglich weniger einheitlich sind.

Zentrale Schlafapnoe (CSA)

Definition und Epidemiologie

Im Jahre 1818 beschrieb Cheyne als Erster periodisch abwechselnd auftretende Apnoe und Hyperventilation bei kritisch kranken Patienten. Die Beobachtung dieses periodischen Atemmusters wurde 1836 durch Stokes bestätigt und galt fortan als

ominöses Zeichen für das bevorstehende baldige Versterben des Patienten. Später wurde das Atemmuster nach seinen Erstbeschreibern als Cheyne- Stokes- Atmung (CSR) benannt. Ob die CSR lediglich als Marker für einen weiten Fortschritt der zugrunde liegenden Erkrankung angesehen werden soll oder aber als unabhängiger Faktor, welcher die Grunderkrankung eigenständig beeinträchtigt und daher kausal therapiert werden müsse, wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert. Die aktuelle Lehrmeinung favorisiert nun allerdings eindeutig den zweiten Standpunkt. CSR tritt vor allem bei Herzinsuffizienz- Patienten auf, es gibt jedoch - wenn auch weit weniger häufig - Fälle bei Zustand nach Apoplex und bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz, auf welche in dieser Arbeit allerdings nicht weiter eingegangen wird.[108] Es stellte sich heraus, dass der Reiz für das Sistieren der Atembewegungen zentral vermittelt wird.

Das Krankheitsbild der zentralen Schlafapnoe (CSA) beschreibt nun das gehäufte nächtlich Auftreten von Episoden mit periodischer Atmung im Sinne der CSR, wobei die Apnoe- Phasen noch bestimmte Kriterien erfüllen müssen. Das periodische

Atemmuster ist charakterisiert durch abwechselnd auftretende Hyperventilation mit an- und absteigendem Atemzugvolumen und Atempausen. Während der Apnoe sind im Gegensatz zur obstruktiven Apnoe keine Atemanstrengungen feststellbar und die Dauer der Apnoephasen beträgt typischerweise 30 bis 60 Sekunden.[9] Die CSA ist wie schon die Cheyne- Stokes- Atmung epidemiologisch meist an das Vorhandensein einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz gebunden. In einer Studie von Sin et al. von 1999 hatten von 450 Herzinsuffizienz

Patienten 33% gleichzeitig eine CSA mit einem AHI von $\geq 10/h$, 29% bei einem AHI- Cutoff von 15/h und 25% bei 20/h.[6] Im Vergleich zu Herzinsuffizienz Patienten ohne zentraler Schlafapnoe haben Patienten mit CSA eine erhöhte kardiale Mortalität.[4, 5] Wenn man die hohe Prävalenz der Herzinsuffizienz bei älteren Patienten betrachtet (16% der über 75 jährigen) und die Altersverteilung in den Industrienationen miteinbezieht lässt sich daraus auch die hohe sozio-ökonomische Bedeutung der CSA erkennen.[108]

Als Risikofaktoren für die Entstehung der CSA ermittelten Sin et al. Vorhofflimmern (Odds ratio 4,3), männliches Geschlecht (Odds ratio 3,50), Alter über 60 Jahre (Odds ratio 2,37) und Hypokapnie ($pCO_2 < 38\text{mmHg}$) im Wachheitszustand (Odds ratio 4,33).[6]

Pathogenese

Die Pathophysiologie der periodischen Atmung bei Herzinsuffizienz als Ursprung des CSAS wird derzeit immer noch kontrovers diskutiert. Die eine Seite favorisiert nach den Studienergebnissen von Bradley et al. die Hyperventilation und die dadurch entstehende Hypokapnie als zentralen Ausgangspunkt für die Entwicklung der periodischen Atmung.[4] Andere wie Francis et al. bezweifeln den entscheidenden Einfluss der Hypokapnie. Sie wiederum postulieren, dass verschiedene Faktoren neben der alveolären CO_2 - Fraktion, wie die erhöhte Chemoreflex Sensitivität, die verlängerte Zirkulationszeit und ein vermindertes Lungenvolumen zusammen zur Instabilität der Atmung führen, welche dann schließlich in einer periodischen Atmung resultiert.[109]

Bradley et al. stellen die Genese der Hypokapnie und deren Einfluss auf das Atemmuster folgendermaßen dar:

Bei linksventrikulärer Insuffizienz besteht ein erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck, welcher eine erhöhte linksventrikuläre Vorlast, also erhöhte Füllungsdrücke und eine pulmonale Stauung verursacht. Hierdurch kommt es zur Irritation vagaler pulmonaler Rezeptoren, was zu einem erhöhten Atemantrieb mit resultierender Hyperventilation und Hypokapnie führt.[4, 9] Der Zu-

sammenhang zwischen erhöhter linksventrikulärer Vorlast und Hypokapnie wurde in einer Studie von Solin et al. bestätigt. Sie zeigten zum einen, dass der Wedge- Druck im Rechtsherzkatheter, welcher dem enddiastolischen linksventrikulären Druck und damit der linksventrikulären Vorlast entspricht, bei CSA- Patienten im Vergleich zu OSA- Patienten und gesunden Kontrollpatienten erhöht ist, was pathophysiologisch zu erwarten war. Zweitens bestätigte sich, dass der Wedge- Druck mit dem Ausmaß sowohl der Hypokapnie als auch der CSA gemessen am AHI positiv korreliert. Daraus kann interpretiert werden, dass eine erhöhte linksventrikuläre Vorlast tatsächlich eine gesteigerte Ventilation triggert und eine Verbindung zur CSA besteht.[110]

Fällt der arterielle CO_2 Partialdruck durch die Hyperventilation unter die Apnoeschwelle, so resultiert eine zentrale Apnoe. Diese führt dann wiederum zur CO_2 Kumulation und zum Anstieg des CO_2 Partialdrucks, was dann wiederum zu einer hyperventilatorischen Antwort führt. Daraus entsteht ein Kreislauf mit abwechselnd ansteigender Ventilation bis zur Hyperventilation und darauf folgend wieder absteigende Atemzugvolumina bis zur Apnoe, was dem typischen periodischen Atmungsmuster der Cheyne- Stokes- Atmung entspricht.[9, 111]

Francis et al. hingegen stellen die erhöhte Chemoreflex Sensitivität, die verlängerte Zirkulationszeit sowie ein verringertes Lungenvolumen als Einflussfaktoren auf das Atemmuster mehr in den Vordergrund.[109]

Die Chemoreflex Sensitivität ist bei CSAS erhöht. Javaheri zeigte, dass Herzinsuffizienzpatienten mit zentraler Schlafapnoe eine signifikant höhere ventilatorische Antwort auf CO_2 aufwiesen als Herzinsuffizienzpatienten ohne CSA. Er fand weiterhin eine positive Korrelation zwischen Sensitivität gegenüber CO_2 und dem Schweregrad der CSA gemessen am AHI. Demnach führt die erhöhte Chemoreflex Sensitivität während des Schlafens zu einer Destabilisierung der Atmung. Als Folge daraus wird bereits bei weniger niedrigen pCO_2 Werten eine Atemantriebssteigerung ausgelöst als bei einer gesunden Vergleichspopulation.[112] Francis sieht darin den Grund für den erniedrigten mittleren arteriellen CO_2 Partialdruck bei CSA- Patienten und interpretiert diesen demnach nur als sekundäres Phänomen der gesteigerten Chemoreflex Sensitivität.[109]

Die Zirkulationszeit ist bei Herzinsuffizienzpatienten verlängert. Nach Francis trägt auch diese als ein Faktor zur Instabilität der Atmung und damit zur Genese

der periodischen Atmung bei.[109] Belegt ist zusätzlich, dass sich das Ausmaß der verlängerten Zirkulationszeit auf das Muster der periodischen Atmung auswirkt. Hall et al. zeigten, dass die Zirkulationszeit gemessen anhand der lung to ear circulation time (LECT) streng mit der Zykluslänge der periodischen Atmung korreliert. Noch präziser korreliert sie mit der Dauer der hyperventilatorischen Phase, nicht aber mit der Apnoedauer. Daraus lässt sich schließen, dass bei Herzinsuffizienz die Zeit, in der oxygeniertes Blut aus den pulmonalen Kapillaren bis zu den peripheren und zentralen Chemorezeptoren fließt, verlängert ist. Je stärker eingeschränkt die linksventrikuläre Pumpfunktion und je länger die LECT desto länger ist die hyperventilatorische Phase im Zyklus der periodischen Atmung.[113]

Ein kleines Lungenvolumen hat nach Francis ebenfalls Einfluss auf die periodische Atmung. Vergrößerung des Lungenvolumens führt zur Stabilisierung der Atmung und stellt somit einen Eckpfeiler in der Therapie der CSA dar.[109]

Äquivalent zur obstruktiven Schlafapnoe führen auch zentrale Apnoen wiederum zu kardiovaskulären Belastungen.

Das bereits oben erwähnte gehäufte Auftreten zentraler Weckreaktionen, welche sich im EEG als Arousals darstellen, führt zum einen zu einer Störung der Schlafarchitektur und zum anderen zu einem erhöhten Sympathikotonus. Dieser wirkt sich anerkanntermaßen negativ auf eine bestehende Herzinsuffizienz aus, weshalb Beta-Blockade mittlerweile zur Standardtherapie der Herzinsuffizienz gehört. Die intermittierende Hypoxie führt zu einem erniedrigten mykardialen Sauerstoffangebot, was wiederum in einem erhöhten Sympathikotonus resultiert.[4, 9] Diese Zusammenhänge wurden durch Naughton et al. bestätigt, die in ihrer Studie erhöhte nächtliche Urin- Noradrenalin- Spiegel und tagsüber erhöhte Plasma- Noradrenalin- Konzentrationen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und CSA im Vergleich zu Patienten mit lediglich Herzinsuffizienz feststellten. Dies korrelierte mit dem Auftreten von Arousals und Apnoe induzierter Hypoxie.[4, 14]

Außerdem kann die pulmonale hypoxische Vasokonstriktion, wie bereits bei der obstruktiven Apnoe beschrieben, zu einem erhöhten pulmonal arteriellen Druck führen, welcher in einer erhöhten rechtsventrikulären Nachlast resultiert.[9]

Ebenso wie bei der obstruktiven Apnoe führen abwechselnde Hypoxien und Reoxygenation zu einer endothelialen Dysfunktion mit gestörter Balance vasoaktiver Substanzen, was zu einer Gerinnungsneigung, einer gestörten Regulation des Gefäßtonus mit Neigung zur Vasokonstriktion und über die Entstehung von Oxidantien zur Entstehung der Arteriosklerose beiträgt.[9]

Außerdem ist während der hyperventilatorischen Phase der periodischen Atmung auch der ventrikuläre transmurale Druck erhöht. Aufgrund der pulmonalen Stauung kommt es zu einer verminderten Elastizität der Lunge, weshalb konsekutiv während der hyperventilatorischen Phase eine erhöhte Atemarbeit notwendig wird. Diese erzeugt einen inspiratorisch erhöhten negativen Druck, welcher analog zur obstruktiven Apnoe, wenn auch in viel geringerem Ausmaß, zu einer erhöhten Nachlast führt. Durch die verminderte linksventrikuläre Kompensationsmöglichkeit auf geringe Nachlasterhöhung können bereits diese geringfügigen Schwankungen hämodynamisch wirksam werden.[9]

Auch kardiale Arrhythmien treten gehäuft in Verbindung mit CSA und Herzinsuffizienz auf. In einer Studie von Lanfranchi et al. an 47 Herzinsuffizienz-Patienten traten in der Gruppe mit schwerer zentraler Schlafapnoe, definiert als $AHI \geq 30/h$, signifikant mehr nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien auf als in der Gruppe mit leichter ($AHI \geq 15/h$) oder ohne CSA. Dies erlaubt den Schluss, dass bei Patienten mit schwerer CSA eine erhöhte elektrische Instabilität vorliegt.[114]

Symptome

Im Gegensatz zur obstruktiven Schlafapnoe gibt es bei der CSA weniger spezifische Symptome. Patienten, die während der Hyperventilation nach einer Apnoe erwachen geben zum Teil nächtlich paroxysmal auftretende Dyspnoe an.

Da der nächtliche Schlaf durch auftretende Arousals fragmentiert ist, berichten einige Patienten über Tagesmüdigkeit und verminderte Leistungsfähigkeit, jedoch deutlich seltener im Vergleich zu OSA- Patienten. Daher muss man bei gleichzeitigem Auftreten dieser Symptomatik und Herzinsuffizienz vor allem bei adipösen Patienten differentialdiagnostisch auch immer an ein gemischtes zentrales und obstruktives Schlafapnoesyndrom denken.[4, 115] Ein Grund für die subjektiv geringere Tagesmüdigkeit bei CSA im Vergleich zu OSA- Patienten mit vergleichbarem AHI mag sein, dass CSA- Patienten aufgrund ihrer zugrunde liegenden Herzinsuffizienz und dem oft fortgeschrittenen Alter in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit bereits eingeschränkt sind. Deshalb empfinden sie verminderte Leistungsfähigkeit tagsüber nicht derart wie OSA- Patienten, die meist keine einschränkende Begleiterkrankung haben und häufig auch noch jünger sind.[108] Eine neuere Studie von Hastings et al. an Patienten mit und ohne CSAS in jeweils vergleichbarem Herzinsuffizienzstadium zeigte, dass zwar kein signifikanter Unterschied in der subjektiv empfundenen Tagesmüdigkeit gemessen am Epworth Sleepiness Scale besteht, aber dass sich in objektiven Tests doch eine signifikant erhöhte Hypersomnolenz darstellt: Herzinsuffizienzpatienten mit CSAS verbringen eine signifikant längere Zeit im Bett, haben gemessen am Osler- Test eine erhöhte Einschlafneigung tagsüber und schließlich ist auch die Länge der Tagesaktivität bei CSA- Patienten signifikant kürzer.[116]

Diagnostik

Da die subjektiv wahrgenommene Symptomatik zentraler Schlafapnoen diagnostisch meist nicht wegweisend ist und objektive Verfahren, mit welchen man Hypersomnolenz verifizieren kann, apparativ und zeitlich sehr aufwendig sind, ist es wichtig bestimmte Faktoren festzulegen, welche Patienten mittels welcher Methode untersucht werden sollen um effizient nach CSA bei Herzinsuffizienzpatienten zu screenen.

Anamnestisch sollten Risikofaktoren für CSA, also Vorhofflimmern, männliches Geschlecht, Alter über 60 Jahre und Hypokapnie im Wachheitszustand abgeklärt und fremdanamnestisch ein Lebenspartner über eventuell beobachtete

Atempausen beziehungsweise das typische Atemmuster der periodischen Atmung befragt werden.[6, 115] Bei klinischem Verdacht können einer Polysomnographie verschiedene technische Screeningmethoden vorgeschaltet werden, auf die in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen wird.

Der Goldstandard zur Diagnose der zentralen Schlafapnoe ist die Polysomnographie. Hierbei können im Gegensatz zu den Screeningmethoden eine klare Differenzierung zur obstruktiven Schlafapnoe, eine genaue Quantifizierung der Atemstörung, sowie das Ausmaß der Beeinträchtigung der Schlafqualität erfolgen.

Definiert ist die zentrale Apnoe als eine Atempause von mindestens 10 Sekunden ohne fortlaufende Atemanstrengungen. Zentrale Hypopnoen sind festgelegt als Reduktionen des Atemflusses von mindestens 50 Prozent über einen Zeitraum von mindestens 10 Sekunden bzw. Desaturierungen von 4%, wiederum ohne Atemanstrengungen.[52, 54] Arousals sind diagnostisch nicht gefordert, sie treten jedoch häufig in den hyperventilatorischen Phasen der Cheyne- Stokes- Atmung auf.[4]

Der Schweregrad der Atemstörung wird entsprechend der OSA mit Hilfe des AHI eingeteilt.

Therapie

Erstes Ziel in der Therapie der zentralen Schlafapnoe ist optimale medikamentöse Einstellung der Herzinsuffizienz. Bei medikamentöser Kompensation der Herzinsuffizienz kann bei einigen Patienten auch eine Reversibilität der CSA erzielt werden.[108] Ist eine Besserung der CSA mittels medikamentöser Kompensation nicht möglich, so gibt es weitere Optionen, mit Hilfe derer die CSA beeinflusst werden kann:

Im Zuge einiger Studien ist Theophyllin aufgrund seiner Wirkung in der Steigerung des Atemantriebes zur Therapie der CSA untersucht worden. Es konnte zwar die Anzahl der Apnoen reduziert werden, jedoch verdoppelte sich auch der Renin Serumspiegel und es kam vermehrt zu kardialen Arrhythmien. Auf-

grund des damit erhöhten Risikos, einen plötzlichen Herztod zu erleiden, gehört Theophyllin nicht zu den first line Therapeutika bei CSAS.[108]

Acetazolamid ist ein Carboanhydrase Inhibitor, welcher zu einer metabolischen Azidose und damit zu einem gesteigerten Atemantrieb und innerhalb von Studien bei einem Teil der Patienten zu einer Verminderung der periodischen Atmung führte. Es liegen hierzu allerdings noch keine Langzeitergebnisse vor.[108]

Sauerstoffgabe führt nachgewiesenermaßen zu einer Reduktion des Schweregrades der CSA. Ihr Einsatz ist jedoch umstritten, da dauerhafte Hyperoxie zur Entstehung von freien Radikalen und damit oxidativem Stress beitragen kann, was dann wiederum kardiovaskuläre Schäden verursachen könnte. Außerdem konnte innerhalb von Studien durch Sauerstoffgabe keine Verbesserung der LVEF, sowie der Lebensqualität der CSA- Patienten erzielt werden. Aus diesen Gründen zählt auch die Sauerstofftherapie derzeit nicht zur first line Therapie der CSA.[9, 108]

Experimentell wird derzeit auch die Inhalation von CO² oder die künstliche Verlängerung des Totraumvolumens untersucht, wodurch der CO² Partialdruck ständig über der Apnoeschwelle gehalten wird. Experimentelle Ergebnisse an gesunden Probanden lassen eine sehr effektive Verhinderung der CSA vermuten. Gleichzeitig wurde jedoch auch ein Anstieg der Noradrenalinspiegel durch CO² Applikation bei Herzinsuffizienz- Patienten mit CSAS festgestellt.[108, 117]

Kardiale Resynchronisierung mittels eines biventrikulären Schrittmachers reduziert die Häufigkeit des Auftretens der periodischen Atmung und verbessert die Pumpfunktion, die Schlaf- sowie die Lebensqualität. Die Anwendung ist jedoch auf Patienten mit ventrikulärer Asynchronität beschränkt.[108]

Die derzeit etablierteste Therapie des CSAS ist die nächtliche CPAP- Therapie. Nach Francis trägt ein niedriges Lungenvolumen zur Instabilität der Atmung bei. Durch die CPAP- Therapie wird das mittlere Lungenvolumen erhöht und so kann ein Instabilitäts- Faktor, der zur Genese der periodischen Atmung beiträgt, eliminiert werden.

Bradley et al. führten eine placebokontrollierte Multicenter- Studie über die Auswirkung der CPAP- Therapie bei Herzinsuffizienz- Patienten mit CSAS durch. Die eine Gruppe erhielt eine optimale medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz plus CPAP, die andere lediglich die optimale medikamentöse Einstellung. Es zeigte sich, dass die regelmäßige Anwendung zu einer Senkung des Schweregrades des CSAS, zu einem verminderten Noradrenalin- Spiegel, einer höheren mittleren nächtlichen Sauerstoffsättigung, einer höheren linksventrikulären Ejektionsfraktion und einer Leistungssteigerung im 6 Minuten Gehstest führt. Es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied in puncto Langzeitüberleben bzw. Zeit bis zur Herztransplantation, subjektiver Lebensqualität, Anzahl von Krankenhausaufenthalten und Höhe des Plasmaspiegels des atrionatriuretischen Peptids.[111]

Die tagsüber gemessene Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ist am ehesten zurückzuführen auf einen niedrigeren Sympathikotonus, bessere myokardiale Oxygenierung, sowie auf die nächtliche linksventrikuläre Entlastung durch den erhöhten intrathorakalen Druck und der konsekutiv erniedrigten linksventrikulären Nachlast.

Wie bereits beschrieben führt CPAP- Anwendung jedoch auch zu einer verminderten Vorlast und damit niedrigeren Füllungsdrücken. Die Einleitung einer CPAP- Therapie bei Herzinsuffizienz Patienten mit bereits niedrigen Füllungsdrücken, z.B. aufgrund einer intensiven diuretischen Therapie, kann die Vorlast weiter senken und damit zu relevanten negativen Effekten auf das kardiovaskuläre System führen, weshalb laut Bradley et al. das CPAP- Druckniveau langsam in den therapeutischen Bereich hochtitriert und die medikamentöse Therapie an gegebenenfalls veränderte Kreislaufverhältnisse angepasst werden soll.[4]

Weiterhin wurde bereits mehrfach festgestellt, dass es nur dann zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Funktion kommt, wenn durch die CPAP- Therapie eine Reduktion der zentralen Apnoen erreicht werden kann.[9] Michael Arzt et al. zeigten, dass in einer Subpopulation von Herzinsuffizienz- Patienten mit CSAS, in welcher die CPAP- Therapie zu einer Senkung des CSA Schweregrades auf einen AHI < 15/h führte, neben der Verbesserung der LVEF auch einer Verlängerung des transplantations- freien Intervalls erzielt werden kann.[118]

Nach den Ergebnissen von Javaheri et al. kann durch die Einleitung einer CPAP-Therapie eine Stabilisierung der ventrikulären elektrischen Erregbarkeit erzielt werden: Nach Initiierung der CPAP- Therapie traten signifikant weniger ventrikuläre Extrasystolen und signifikant weniger Couplets auf als noch vor der CPAP- Therapie.[119]

Aufgrund der nicht eindeutigen Studienlage bezüglich Überlebensvorteils von CSA- Patienten mit CPAP- Therapie sind weitere Studien notwendig um weitere Subgruppen von Herzinsuffizienzpatienten zu identifizieren, bei welchen eine klare Indikation zur CPAP- Therapie mit einem deutlichen Profit an Lebensqualität und Langzeitüberleben besteht.

Zentrales Schlafapnoesyndrom und HRV- Diagnostik

Während der zentralen Apnoe kommt es im Vergleich zum Normalschlaf (Non-REM 2 - 4) laut der Studie von Szollosi et al. zu einem Anstieg der total frequency Power ($P < 0.001$). Dabei stieg die VLF- Power überproportional an ($P < 0.001$), während sowohl die LF- aber vor allem die HF- Power relativ betrachtet hoch signifikant verloren (LF%, $P < 0.001$; HF%, $P < 0.001$).[18] Interpretiert wurde dies dahingehend, dass beim Übergang von der Normalatmung zur CSA ein Shift von der HF- zur VLF- Bande stattfindet. Während der Normalatmung ist noch die HF- Power dominant, da diese – wie oben beschrieben – bei Normalatmung vor allem die Herzfrequenzoszillationen der respiratorischen Sinusarrhythmie widerspiegelt. Ist das physiologische Atemmuster gestört nimmt dieser Einfluss ab und die VLF- Bande wird führend.[4, 18]

Die VLF- Erhöhung durch CSA ist in vielen verschiedene Studien belegt.[4, 49, 50] Als ursächlicher Mechanismus wird meist eine Synchronisation der Oszillation von Herzfrequenz und periodischer Atmung angeführt. So ist beschrieben, dass während einer Apnoe die Herzfrequenz sinkt, währenddessen sie in der Hyperventilationsphase steigt.[4] Lorenzi-Filho et al. bestätigten diese Beobachtung indem sie gesunde wache Probanden im periodischen Muster atmen ließen und signifikante Undulationen der Herzfrequenz wie auch des Blutdrucks

proportional zum Atemmuster in der oben beschriebenen Weise nachwiesen. Der Mechanismus hinter dieser Synchronisation ist in der Literatur etwas umstritten, es wurden unter anderem auftretende

Arousals, Hypoxie während der Apnoephasen, aber auch Kohlenstoffdioxid Undulationen als Trigger für die Anpassung der Herzkreislauffunktion an die Ventilation angeführt. Lorenzi-Filho et al. widerlegten diese drei vermuteten Triggermechanismen der Synchronisation von Ventilation und Herzfrequenz. Dadurch, dass sie die Sauerstoffsättigung über 95% hielten, konnten sie die Hypoxie ausschließen. Da die Probanden während der Testreihe wach waren, spielen auch die Arousals als Weckreaktionen nicht die entscheidende Rolle. Außerdem ließen sie Probanden CO₂ angereichertes Gas inhalieren und es zeigte sich, dass auch durch pCO₂ Schwankungen der Zusammenhang zwischen VLF- Power und periodischer Atmung nicht beeinflusst wird. Daher wurde als weitere mögliche Ursache für die Synchronisation von Herzfrequenzoszillation mit der periodischen Atmung eine direkte Beeinflussung der Herz- Kreislauffunktion durch die Ventilation diskutiert. Umgekehrt könne auch eine primäre Oszillation innerhalb des zentralen Nervensystems Einfluss auf Ventilation, Herzfrequenz und Blutdruck nehmen. [120]

Eine pathophysiologische Bedeutung der Synchronisation von Ventilation und Herz- Kreislauffunktion könne nach Meinung einiger Autoren, entsprechend der oben genannten These zur respiratorischen Sinusarrhythmie, die Optimierung der Ausschöpfung des Sauerstoffangebotes sein: Während der Apnoe- Phase sinkt der alveoläre Sauerstoffpartialdruck; dementsprechend wird auch durch die Bradykardie der pulmonale Blutfluss gedrosselt. Dem erhöhten Sauerstoffpartialdruck während der hyperventilatorischen Phase wird dann auch der pulmonale Blutfluss durch Steigerung der Herzfrequenz angepasst.[4]

Ponikowski et al. zweifelten die alleinige Genese der VLF- Erhöhung bei Herzinsuffizienz- Patienten durch Synchronisation mit periodischer Atmung an, da in ihrer Studie nur 52% ihrer Herzinsuffizienzpatienten mit VLF- Dominanz in der HRV- Analyse (n = 23) eine periodische Atmung aufwiesen und sich bei denen wiederum nur bei 33% der Patienten eine signifikante Kohärenz zwischen Herzfrequenz- und Respirationoszillation zeigte. Sie postulierten hingegen die VLF- Erhöhung bei Herzinsuffizienz Patienten als Zeichen für eine generalisierte Sympathikusaktivierung. Laut Ponikowski et al. kommt es bei sympathischer

Dominanz zu einer verminderten Baroreflexsensitivität, resultierend in einer fehlenden oder abgeschwächten Koordination zwischen Blutdruck und Herzfrequenz. Dies sei dann verbunden mit einer verminderten Schwingungsfähigkeit der Herzfrequenz im LF- Bereich. Anstelle dessen sei die Herzfrequenzoszillation im langsameren VLF- Bereich relativ gesehen erhöht. Als einen Grund für diesen relativen Anstieg der VLF- Power bei sympathischer Dominanz postulierten die Autoren eine Verbindung der VLF- Erhöhung mit einer verstärkten Chemosensitivität auf Hypoxie. So war die Antwort auf transiente Hypoxie bei Patienten mit gleichzeitiger VLF- Erhöhung signifikant stärker als bei Patienten ohne VLF- Erhöhung, unabhängig von klinischen Parametern der Patienten. Zusätzlich war eine signifikante positive Korrelation zwischen Chemosensitivität auf Hypoxie und der VLF- Erhöhung nachweisbar. In einem angefügten Test war der VLF- Peak bei 5 von 6 Probanden durch hyperoxische Inhalation reversibel gewesen und stellte sich nach Beendigung der Sauerstoffinhalation wieder ein. Daher schlugen die Autoren eine erhöhte Chemosensitivität als Ursache für die sympathische Überaktivität, sowie für die dominante VLF- Power – und zwar unabhängig vom periodischen Atmungsmuster – vor.[42, 121]

Nach verschiedenen Publikationen ist das gleichzeitige Vorliegen einer Cheyne-Stokes- Atmung, einer erhöhten VLF- Power und einer verstärkten peripheren Chemosensitivität unabhängig von der NYHA- Klassifikation und Ejektionsfraktion mit einem schlechteren Outcome und einer erhöhten Rate kardialer Ereignisse verbunden.[4, 122, 123]

Der Vergleich der Absolutwerte von LF- und HF- Power zwischen Normalschlaf und CSA ergab keine signifikanten Unterschiede in der Studie von Szollosi et al. Die LF/HF- Ratio als Marker für die sympathovagale Balance war jedoch während der 10 Minuten Intervalle mit auftretenden CSA- Episoden im Vergleich zum Normalschlaf hoch signifikant erhöht ($P < 0.001$).[18] Dies stimme wiederum überein mit den Ergebnissen von Spicuzza et al., die während der zentralen Apnoe - allerdings hier im Vergleich zwischen Apnoe und postapnoischer Hyperventilationsphase - eine signifikant höhere LF/HF- Ratio feststellten.[17] Beide Autoren interpretierten dies als erhöhten Sympathikotonus hervorgerufen durch die CSA.[17, 18]

HRV Unterschiede zwischen OSA und CSA

In der Studie von Szollosi et al. wurden sowohl zentrale als auch obstruktive Apnoe Phasen separat erfasst und die HRV- Parameter beider Phasen gegeneinander aufgetragen. Hier zeigte sich eine hoch signifikant niedrigere HF- (P < 0,004) und eine gerade noch signifikant erniedrigte LF- Power (P < 0,049) während der zentralen Apnoe (CA) im Vergleich zur obstruktiven Apnoe (OA).[18] Bei Spicuzza et al., zeigte sich im Vergleich zur obstruktiven Apnoe während der zentralen Apnoe ebenfalls eine signifikant niedrigere HF- Power, die dann im Übergang zur postapnoischen Phase signifikant anstieg. Als eine mögliche Ursache für die niedrigere HF- Power während der CA im Vergleich zur OA führten die Autoren an, dass bei der CA neben dem Atemfluss auch der Atemantrieb fehle. Damit bestehen während einer CA keine Stimuli für die respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA), nämlich weder periphere Signale aus den thorakalen Dehnungsrezeptoren, welche Informationen über die Ventilation an das ZNS übermitteln, noch zentrale Stimuli durch den während der CA fehlenden Atemantrieb. Daher wird die RSA während der CA unterdrückt, was sich in einer erniedrigten HF- Power in der HRV- Analyse widerspiegelt.[17]

Zielsetzung der Arbeit

Diese Studie beschäftigt sich zum einen damit, bereits beschriebene Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität durch OSA und CSA zu verifizieren. Zum anderen weiteten wir die Untersuchungskriterien im Vergleich zu den Voruntersuchungen aus. Erstmals wurde nun der Einfluss von Phasen mit Hypopnoen, ohne darin enthaltene Apnoen, auf das Vegetativum ermittelt.

Weiterhin klammerten wir Zeitintervalle vor und nach Apnoen und Hypopnoen aus und analysierten in diesen Phasen Veränderungen im Vegetativum. Unsere Hypothese diesbezüglich war, dass die Polysomnographie, als derzeitiger Goldstandard in der Diagnostik des OSAS und CSAS, die Auswirkungen von Atemstörungen auf das vegetative Nervensystem unterschätzt. Sowohl die Entstehung einer OA als auch einer CA erfolgt nicht Schlag auf Schlag, sondern entwickelt sich über einen Zeitraum von mehreren Minuten. Erst wenn die harten Kriterien in der Einschränkung des Atemflusses oder im Abfall der Sauerstoffsättigung erfüllt sind, kommt es zur Registrierung als Apnoe oder Hypopnoe. Wir gingen davon aus, dass sich bereits in den Zeitintervallen vor den registrierten Atemereignissen detektierbare Veränderungen im HRV- Muster und damit im vegetativen Nervensystem abspielen und dass diese Veränderungen auch nach den Ereignissen noch eine gewisse Zeit nachhallen. Schließlich ist für die Prognose und damit auch für die Therapieindikation weniger die Atemstörung als solche, sondern mehr dessen Auswirkung auf das Vegetativum mit der sympathischen Überaktivität und all ihren negativen Folgen auf das kardiovaskuläre System von entscheidender Bedeutung. In dem Fall, dass beispielsweise während einer Untersuchungsnacht nur wenige Male die Kriterien einer Apnoe oder Hypopnoe erreicht werden, diese wenigen Ereignisse allerdings so gestreut sind, dass mit Vor- und Nachphase keine Erholungsphasen für das vegetative Nervensystem mehr zustande kommen, würde dies nach unserer Theorie zu einer eklatanten Unterschätzung der Beeinträchtigung des Patienten durch die derzeitige schlafmedizinische Routine- Diagnostik führen.

Unsere Zielsetzung war also die Phasen vor und nach festgelegten Atemereignissen HRV- analytisch genauer zu beleuchten und daraus Aussagen über vegetative Veränderungen in diesen Phasen abzuleiten.

Material und Methoden

Studienpopulation

Wir schlossen prospektiv alle Patienten mit Verdacht auf eine schlafbezogene Atemstörung in unsere Studie ein, welche sich zwischen Januar und Dezember 2006 einer diagnostischen Polysomnographie am Uniklinikum Regensburg unterzogen.

Während dieser diagnostischen Untersuchungsnacht führten wir zusätzlich zur polysomnographischen Standarddiagnostik zeitlich synchronisiert eine Langzeit-EKG Diagnostik durch. Sowohl die Polysomnographie-, als auch die Langzeit-EKG- Daten wurden separat und von unterschiedlichen Personen analysiert und im Anschluss in eine gemeinsame Datei importiert.

Schlafdiagnostik

Zur Schlafdiagnostik wurde eine Standardpolysomnographie durchgeführt. Dazu wurden Körperposition, Bein-, Augen-, sowie thorakoabdominale Bewegungen mittels Brust und Bauchgurt (Respirace®, NewMedics Medizinelektronik GmbH, Germany) erfasst. Des Weiteren wurde eine 2 Kanal Elektrokardiographie, eine Pulsoxymetrie (Brainlab for Windows, Version 3.30, Schwarzer GmbH Messgeräte für Medizin, Germany) durchgeführt und der nasobuccale Atemfluss mit Hilfe eines Thermistors (Schwarzer GmbH Messgeräte Medizin, Germany) gemessen. Zusätzlich wurden intermittierend kapilläre Blutgasanalysen durchgeführt.

Die polysomnographisch erhobenen Daten wurden durch einen Spezialisten ohne Kenntnis der Ergebnisse der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse ausgewertet. Diese Analyse umfasste Einteilung in die Schlafstadien und Erfassung von

Ventilationsstörungen. Hierbei wurden Apnoen definiert als fehlende Tidalvolumina über einen Zeitraum von ≥ 10 Sekunden, gemessen als Reduktion des Atemflusses auf weniger als 10% des 'Peak nominal airflows'. Hypopnoen definierten sich als Reduktion des Atemflusses auf weniger als 50% des durchschnittlichen Atemflusses oder alternativ als erkennbare Reduktion des Atemflusses in Kombination mit entweder einer gleichzeitigen Desaturierung um 4% oder mit gleichzeitigem Auftreten eines Arousals. Falls während einer Apnoe thorakoabdominale Atembewegungen persistierten, wurde diese als „obstruktive“ Apnoe eingestuft. Waren keine Atemanstrengungen nachweisbar wurden die Atemstörungen als „zentral“ deklariert. Der Apnoe- Hypopnoe- Index (AHI) wurde definiert als Summe der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde. Der oxygen desaturation index beschreibt die Anzahl an Desaturation $\geq 4\%$ pro Stunde im Schlaf.

Je nach Auftreten der verschiedenen Apnoeformen wurde die zugrunde liegende schlafabhängige Ventilationsstörung als obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS), zentrales Schlafapnoesyndrom (CSAS) oder aber gemischtes Schlafapnoesyndrom klassifiziert. Diese Formen wurden mit einem AHI von $> 30/h$ in schwere Schlafapnoe und von 10 bis $30/h$ in mild bis moderate Schlafapnoe unterteilt. Patienten mit einem AHI von $< 10/h$ wurden als „normal“ klassifiziert.

Holter Monitoring und HRV Analyse

Parallel zur Polysomnographie wurde ein 24h- Holter Langzeit- EKG (Medilog AR12 Digital Holter Recorder, Huntleigh Healthcare, Germany) aufgezeichnet. Der EKG Recorder hatte eine Abtastungsrate von 4,1 kHz und eine Auflösung von 16 bit. Noch vor der Aufzeichnung wurde der Holter Recorder mit Hilfe einer Infrarot Schnittstelle mit der Polysomnographie Hardware zeitlich synchronisiert. Im Nachhinein wurde diese zeitliche Synchronisation durch Abgleich charakteristischer Ereignisse im Holter EKG und im 2 Kanal EKG der Polysomnographie noch einmal überprüft und gegebenenfalls nachjustiert. Wir analysierten die erfassten Holter Daten mit Hilfe einer dafür geeigneten Software (Medilog Darwin Software, Huntleigh Healthcare, Germany). Hierbei identifizierten wir ektope

Herzschläge und schlossen diese aus der weiteren Analyse aus. Weiterhin teilten wir die Untersuchungsnacht in 5 Minuten Intervalle ein und kalkultierten mit Hilfe eines autoregressiven Modells für jedes dieser Intervalle absolute und normalisierte Frequency- Domain Parameter der Herzfrequenzvariabilität. Die Spektralbanden innerhalb der Frequency- Domain waren definiert als very low frequency (VLF-) Bande mit einem Spektrum von 0,008 - 0,04 Hz, als low frequency (LF-) mit einem Bereich von 0,04 - 0,15 Hz und als high frequency (HF-) mit 0,15 - 0,40 Hz. Die total frequency (TF-) Power setzte sich aus der Summe der Absolutwerte der 3 Banden zusammen. Die normalisierte Power der einzelnen Banden wurde wiederum definiert als Quotient aus den Absolutwerten geteilt durch die TF- Power. Letztlich wurde für jedes Intervall noch die LF/HF-Ratio errechnet.

Studiendesign

Die Frequency- Domain Parameter und dabei insbesondere die Absolutwerte sind interindividuell in ihrer Größenordnung sehr unterschiedlich. Die Normalisierung der Werte engt diese Streubreite etwas ein, was die Daten unterschiedlicher Patienten etwas vergleichbarer macht. Die Daten sind aber dennoch zu instabil, als dass man einen bestimmten Wert festlegen könnte, ab welchem eine Spektralbande pathologisch erniedrigt oder erhöht wäre. Dafür sind die verschiedenen Spektralniveaus sowohl interindividuell, als auch bei einzelnen Personen im Verlauf einer längeren Aufzeichnung unter verschiedenen physischen Zuständen zu verschieden. So ist die Herzfrequenzvariabilität bei einer Person zum Beispiel während des Schlafes nicht etwa konstant, sondern wie bereits ausführlich dargestellt zum Beispiel nur durch den Einfluss der verschiedenen Schlafstadien unterschiedlich. Diese Arbeit hat versucht, beiden Problemen, sowohl der interindividuellen Instabilität als auch der individuellen Veränderung der Parameter während des Untersuchungszeitraums gerecht zu werden. Es wurden daher keine Mittelwerte oder Mediane über die gesamte Untersuchungsnacht zwischen Gesunden und Kranken, sondern ausschließlich

verschiedene Phasen, in denen wir gleiche vegetative Erregungszustände vermuteten, innerhalb jeweils eines Probanden miteinander verglichen.

Als Analysezeitfenster wählten wir 5 Minuten, um eine möglichst differenzierte Analyse vorzulegen, welche gleichzeitig noch eine reelle Errechnung der Spektralbanden erlaubt. Die Task Force für Herzfrequenzvariabilität der European Society of Cardiology und der North American Society of Pacing and Electrophysiology legten das Untersuchungszeitintervall um physiologische Zusammenhänge des autonomen Nervensystems mit Hilfe der HRV- Diagnostik zu beschreiben auf 5 Minuten fest, in welchem auch eine Beschreibung der very low frequency Bande noch möglich ist.[8] Dementsprechend wurden für alle 5 Minutenintervalle die zugehörigen Frequency- Domain Parameter der HRV ermittelt. Gleichzeitig wurde das jeweilige 5 Minuten Fenster auf das Vorhandensein einer Atemstörung (zentrale Apnoe CA, obstruktive Apnoe OA, Hypopnoe H) untersucht und dementsprechend als Normalschlaf, CA, OA oder Hypopnoe Phase klassifiziert. 5 Minutenintervalle mit Auftreten von sowohl zentralen als auch obstruktiven Apnoen wurden aus der Analyse gestrichen. Bei gleichzeitigem Auftreten von Hypopnoen und entweder zentralen oder obstruktiven Apnoen wurden die Hypopnoen jeweils der Apnoe untergeordnet und dementsprechend die Phase als CA oder OA definiert. Die Hypopnoe Phase war demnach definiert als Episode mit Auftreten von Hypopnoen ohne Apnoen.

Da die polysomnographischen Kriterien zur Definition einer Apnoe oder Hypopnoe willkürlich festgelegt wurden und unserer Ansicht nach die Übergänge von Normalschlaf zur Apnoe oder Hypopnoe aufgrund ihrer Genese eher fließend sind, analysierten wir sowohl die 5 Minutenintervalle vor als auch die nach einer Ventilationsstörung separat und bezeichneten diese als praeCA vor der CA, praeOA vor der OA, praeH vor der Hypopnoe und entsprechend postCA, postOA und postH danach. Die Phasen mit normaler Respiration und außerhalb der prae- und post- Phasen wurden unterteilt nach Vorliegen von NonREM und REM Schlafphasen und demnach als Normal-NonREM und Normal-REM Phasen bezeichnet. 5 Minutenintervalle mit normaler Atmung aber Vorliegen von sowohl REM als auch NonREM Phasen wurden wiederum aus der Analyse gestrichen.

Statistische Analyse

Für jeden Patienten wurde die mittlere Power in den verschiedenen Spektralbanden jedes einzelnen Intervalltyps, der beim Patienten vorkam, ermittelt. Zuerst verglichen wir die Mittelwerte der Normal-NonREM mit Normal-REM Phasen innerhalb der einzelnen Probanden um den Einfluss der Schlafstadien auf die HRV unabhängig von den Atemereignissen zu analysieren.

Wie bereits durch Szollosi et al. etabliert, trugen wir im Anschluss die Phasen mit Ventilationsstörung gegen die Phasen ohne Atemstörung im NonREM Schlaf (Normal-NonREM) paarweise auf, unter der Zielsetzung signifikante Abweichungen der HRV vom vagal dominierten NonREM Schlaf durch die Atemereignisse zu detektieren. Zusätzlich zur Studie von Szollosi werteten wir die prae- und post- Phasen sowohl gegen den Normal-NonREM Schlaf als auch gegen die zugrunde liegende Ventilationsstörung aus.

Waren die Daten normalverteilt, führten wir einen gepaarten t-test, ansonsten den gepaarten Rank-Sum-Test durch. Das Signifikanzniveau wurde auf $P \leq 0,05$ festgelegt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg bewilligt und die Vorgaben der Declaration of Helsinki in der Version von 2002 umgesetzt. Von jedem Patienten wurde vor Ermittlung der Daten eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

Ergebnisse

Studienpopulation

Wir untersuchten 34 Patienten in einem mittleren Alter von 56 ± 12 Jahren, 12 davon waren Frauen. Bei 25 Patienten (73%) wurde ein obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) diagnostiziert, davon hatten wiederum 13 Patienten (38%) ein schweres OSAS mit einem AHI > 30 und 12 Patienten (35%) ein mild bis moderates OSA mit einem AHI von 10 - 30. Ein zentrales Schlafapnoesyndrom (CSAS) wurde bei lediglich 3 Patienten (9%) diagnostiziert. Bei weiteren 6 Patienten traten zwar nächtliche Hypopnoen und Apnoen auf, jedoch ohne dass diese die Kriterien eines Schlafapnoesyndroms erfüllten (AHI < 10).

Die mittlere Dauer obstruktiver Apnoen (OA) pro Nacht lag bei 49 ± 95 Minuten, die der zentralen Apnoen (CA) bei 11 ± 15 Minuten und der Hypopnoen (H) bei 92 ± 80 Minuten pro Nacht. Dabei traten die Hypopnoen durchschnittlich zu 23% im REM und zu 77% im NonREM Schlaf, zentrale Apnoen zu 22% im REM und 78% im NonREM und obstruktive Apnoen zu 19% im REM und 81% im NonREM Schlaf auf. Die mittlere Sauerstoffsättigung lag bei $91 \pm 3\%$.

Comorbiditäten und Medikationen sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Basischarakteristika der Studienpopulation

<i>Basischaracteristica</i>		%
Mean age \pm sd [years]	56 \pm 12	
Number of female	9	26%

<i>Sleep disorders</i>	<i>n</i>	%
Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS); mittlerer AHI 37,85 \pm 23,99	25	73%
Severe OSA (AHI > 30)	13	38%
Mild to moderate OSA (AHI 10 - 30)	12	35%
Zentrales Schlafapnoesyndrom (CSAS)	3	9%
Nicht signifikante Schlafapnoe, aber auftreten von Hypopnoen und Apnoen	6	18%

<i>Co- Morbiditäten</i>	<i>n</i>	%
arterielle Hypertonie	25	74%
Koronare Herzerkrankung	10	29%
Diabetes mellitus	3	9%
Terminale Niereninsuffizienz	1	3%
Chronic obstructive lung disease	2	6%

<i>Medikation</i>	<i>n</i>	%
ACE- Inhibitor/ AT-II-rezeptor Blocker	18	53%
β - Blocker	15	44%
Diuretika	12	26%
Ca ²⁺ Kanal Blocker	9	26%
Orale Antidiabetika	2	6%
Insuline	2	6%

Verteilung der Atemstörungen auf die Schlafstadien

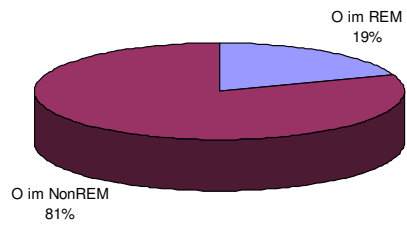
	REM	NonREM
Hypopnoe	0,23%	0,77%
Obstruktive Apnoe	0,19%	0,81%
Zentrale Apnoe	0,23%	0,77%

Schlafcharakteristika

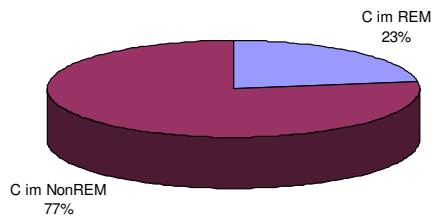
	Mittelwert	Standardabweichung
Epworth-Sleepiness-Scale	13,1	16,7
Schlaf- Effizienz	81,2	13,6
REM Latenz	122,3	70,8
Arousal Index	36	21,4
Mittlere Sauerstoffsättigung (%)	90,7	3
Dauer der Obstruktiven Apnoen (min)	49	95
Dauer der Zentralen Apnoen (min)	11	15
Dauer der Hypopnoen (min)	92	80

Tabelle 1 – Patientendaten

Verteilung der Obstruktiven Apnoen in Bezug auf die zugrundeliegenden Schlafstadien



Verteilung der Zentralen Apnoen im Bezug auf die zugrundeliegenden Schlafstadien



Verteilung der Hypopnoen im Bezug auf die zugrundeliegenden Schlafstadien

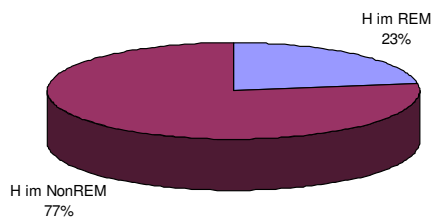


Abbildung 1 – Verteilung der Atemstörungen auf die zugrundeliegenden Atemstörungen

Vergleich von Normal-NonREM mit Normal-REM Phasen

In der HRV- Analyse zeigten sich erwartungsgemäß im Normalschlaf, also in Passagen, in denen keine Ventilationsstörungen auftraten, Unterschiede in der Verteilung der Frequency- Domain Parameter abhängig vom Schlafstadium. Hierzu trugen wir die Normal-NonREM und Normal-REM Phasen, in denen keine Ventilationsstörungen auftraten, gegeneinander auf.

	<i>Normal-NonREM</i>	<i>Normal-REM</i>
TF- Power		
median/ mean in (ms ²)	721,1	959,3
<i>P (versus Normal-REM)</i>	0,199	
n (versus Normal-REM)	19	
VLF%		
median/ mean	0,405	0,625
<i>P (versus Normal-REM)</i>	<0,001	
n (versus Normal-REM)	19	
LF%		
median/ mean	0,333	0,288
<i>P (versus Normal-REM)</i>	0,267	
n (versus Normal-REM)	19	
HF%		
median/ mean	0,259	0,093
<i>P (versus Normal-REM)</i>	<0,001	
n (versus Normal-REM)	19	
VLF		
median/ mean in (ms ²)	262,8	623,8
<i>P (versus Normal-REM)</i>	0,007	
n (versus Normal-REM)	19	
LF		
median/ mean in (ms ²)	265,8	311,2
<i>P (versus Normal-REM)</i>	0,559	
n (versus Normal-REM)	19	
HF		
median/ mean in (ms ²)	134,4	87,5
<i>P (versus Normal-REM)</i>	0,096	
n (versus Normal-REM)	19	
LF/HF- Ratio		
median/ mean	1,331	3,658
<i>P (versus Normal-REM)</i>	0,006	
n (versus Normal-REM)	19	

Tabelle 2 – Vergleich von Normal-NonREM mit Normal-REM Phasen

Die total frequency (TF-) Power unterschied sich nicht signifikant in diesen beiden Phasen.

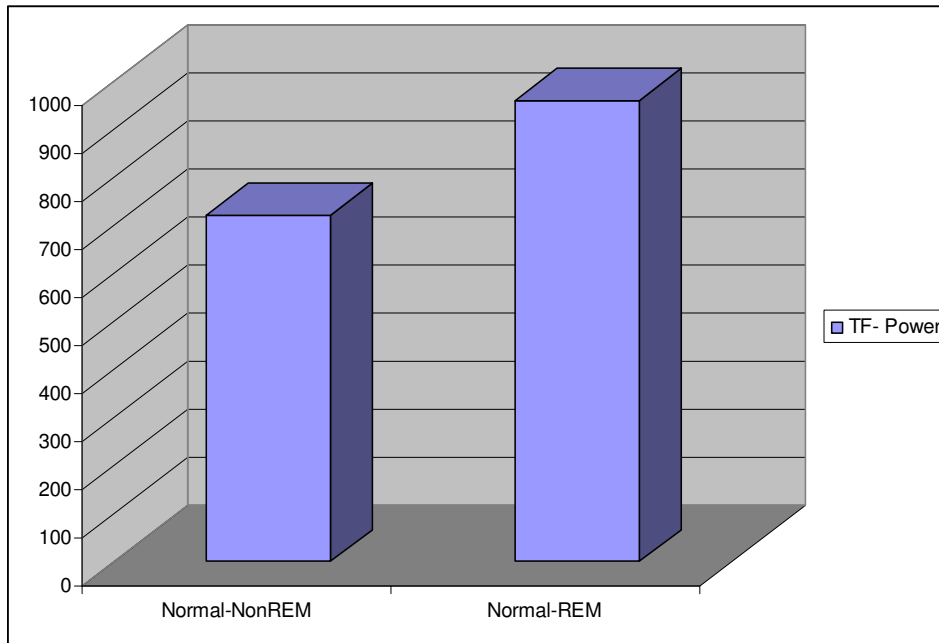


Abbildung 2 – Verteilung der absoluten HRV- Parameter in Normal-NonREM und Normal-REM Phasen

Die Absolutwerte zeigten eine signifikant höhere VLF- Power ($n = 19$; $P = 0,007$) während des Normal-REM Schlafes im Vergleich zum Normal-NonREM Schlaf. In der absoluten HF- Bande stellte sich ein Trend zu niedrigeren Werten im Normal-REM Schlaf ($n = 19$; $P = 0,096$) dar, während in der absoluten LF- Power keine signifikanten Unterschiede zwischen REM und NonREM Schlaf feststellbar waren.

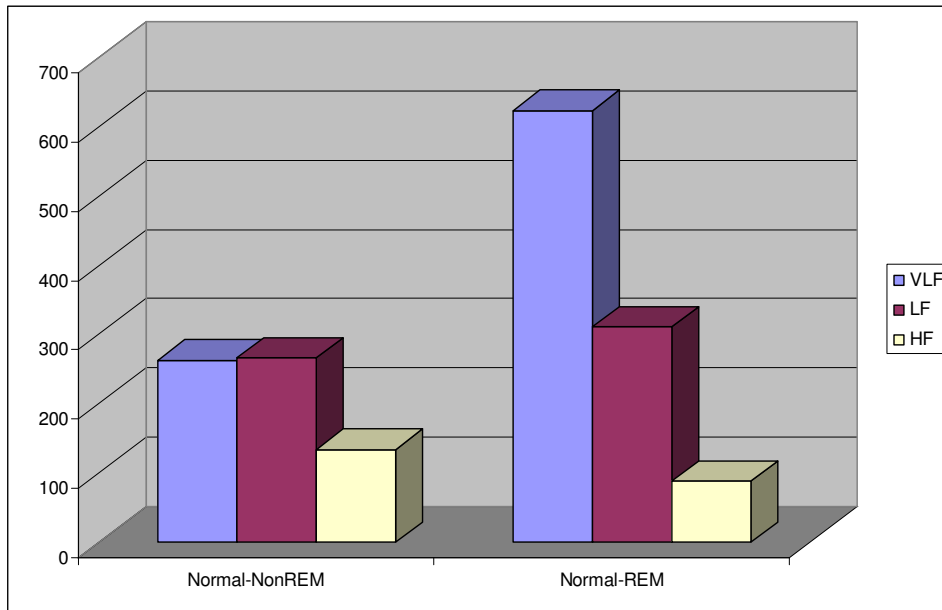


Abbildung 3 – Verteilung der absoluten HRV- Parameter in Normal-NonREM und Normal-REM Phasen

Auch wenn sich kein Unterschied in der TF- Power zwischen Normal-NonREM und Normal-REM Schlaf zeigte, so kam es doch zu einer relativen Umverteilung innerhalb der TF- Power. Die relative very low frequency Spektralbande VLF% war während der REM Phasen hoch signifikant höher als im NonREM Schlaf ($n = 19$; $P < 0,001$), während die HF% im REM Schlaf reziprok zur VLF% signifikant niedriger war ($n = 19$; $P < 0,001$) und die LF% keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Schlafphasen bot. Es kam also zu einer relativen Umverteilung innerhalb der TF- Power vom NonREM zum REM Schlaf zu Gunsten der VLF% und auf Kosten der HF%, während sich die Gesamtvariabilität nicht signifikant änderte.

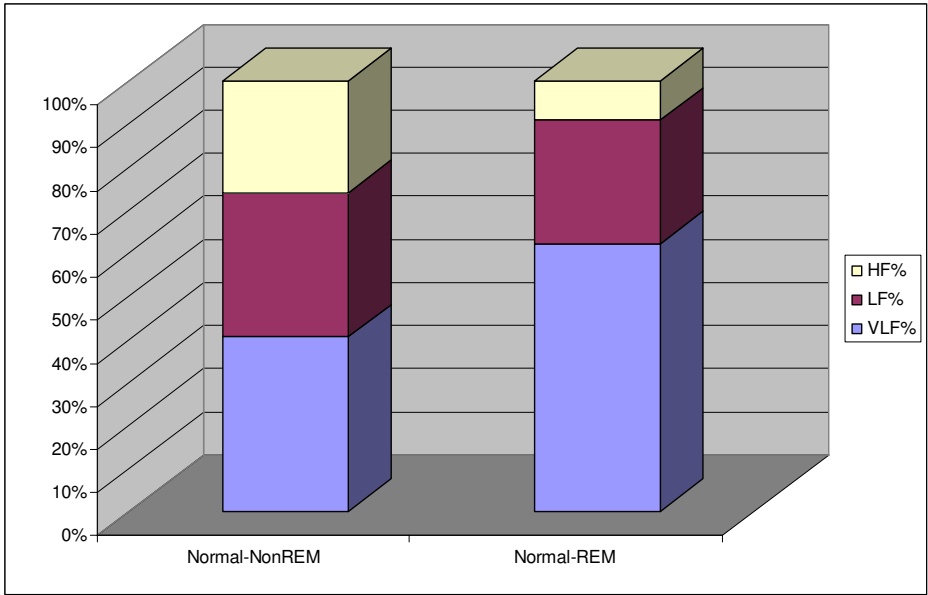


Abbildung 4 – Verteilung der normalisierten HRV- Parameter in Normal-NonREM und Normal-REM Phasen

Der Quotient aus LF und HF ergab eine signifikant niedrigere LF/HF- Ratio während des NonREM Schlafes im Vergleich zum REM Schlaf.

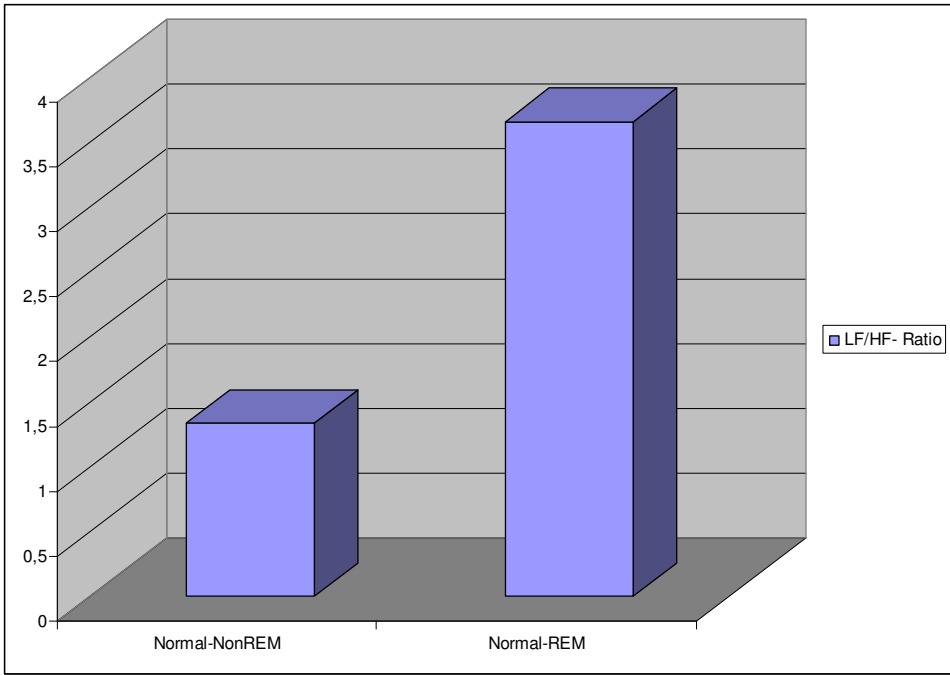


Abbildung 5 – Verteilung der LF/HF- Ratio in Normal-NonREM und Normal-REM Phasen

Vergleich von obstruktiven Apnoe Episoden mit Normal-NonREM Phasen

	Normal-NonREM	praeOA	OA	postOA
TF- Power				
median/ mean in (ms ²)	637,5	958,5	2229,2	990,3
<i>P</i> (versus Normal)		0,472	<0,001	0,356
n (versus Normal)		10	16	12
<i>P</i> (versus Obstr. Apnoe)		0,007		0,028
n (versus Obstr. Apnoe)		12		16

VLF%				
median/ mean	0,308	0,62	0,543	0,55
<i>P</i> (versus Normal)		<0,001	<0,001	<0,001
n (versus Normal)		10	16	12
<i>P</i> (versus Obstr. Apnoe)		0,112		0,9
n (versus Obstr. Apnoe)		12		16

LF%				
median/ mean	0,304	0,269	0,282	0,268
<i>P</i> (versus Normal)		0,44	0,6	0,452
n (versus Normal)		10	16	12
<i>P</i> (versus Obstr. Apnoe)		0,722		0,726
n (versus Obstr. Apnoe)		12		16

HF%				
median/ mean	0,331	0,085	0,145	0,113
<i>P</i> (versus Normal)		<0,001	<0,001	0,002
n (versus Normal)		10	16	12
<i>P</i> (versus Obstr. Apnoe)		0,064		0,399
n (versus Obstr. Apnoe)		12		16

VLF				
median/ mean in (ms ²)	239,8	722,9	1208,7	729,7
<i>P</i> (versus Normal)		0,048	<0,001	0,094
n (versus Normal)		10	16	12
<i>P</i> (versus Obstr. Apnoe)		0,034		0,039
n (versus Obstr. Apnoe)		12		16

LF				
median/ mean in (ms ²)	284,2	246,6	513,0	235,5
<i>P</i> (versus Normal)		0,675	0,004	0,749
n (versus Normal)		10	16	12
<i>P</i> (versus Obstr. Apnoe)		0,005		0,014
n (versus Obstr. Apnoe)		12		16

	<i>Normal-NonREM</i>	<i>praeOA</i>	<i>OA</i>	<i>postOA</i>
HF				
median/ mean in (ms ²)	298,5	95,1	235,4	84
<i>P (versus Normal)</i>		0,011	0,679	0,147
n (versus Normal)		10	16	12
<i>P (versus Obstr. Apnoe)</i>		<0,001		0,028
n (versus Obstr. Apnoe)		12		16

	<i>Normal-NonREM</i>	<i>praeOA</i>	<i>OA</i>	<i>postOA</i>
LF/HF- Ratio				
median/ mean	1,006	2,682	1,943	2,787
<i>P (versus Normal)</i>		0,003	0,012	0,046
n (versus Normal)		10	16	12
<i>P (versus Obstr. Apnoe)</i>		0,096		0,724
n (versus Obstr. Apnoe)		12		16

Tabelle 3 – Statistik der obstruktiven Apnoen

Im Verlauf von Episoden mit Normalatmung hin zu 5 Minuten Intervallen mit obstruktiven Apnoen kam es zu einem signifikanten Anstieg der TF- Power. Dabei war der Unterschied von Episoden im NonREM- Schlaf ohne Atemereignisse (Normal-NonREM) zu Episoden mit obstruktiven Apnoen hochsignifikant (n = 16; P < 0,001), während sich kein signifikanter Unterschied in der TF- Power zwischen Normalschlaf (Normal-NonREM) und den 5 Minutenintervallen vor (praeOA) und nach (postOA) den obstruktiven Episoden darstellte.

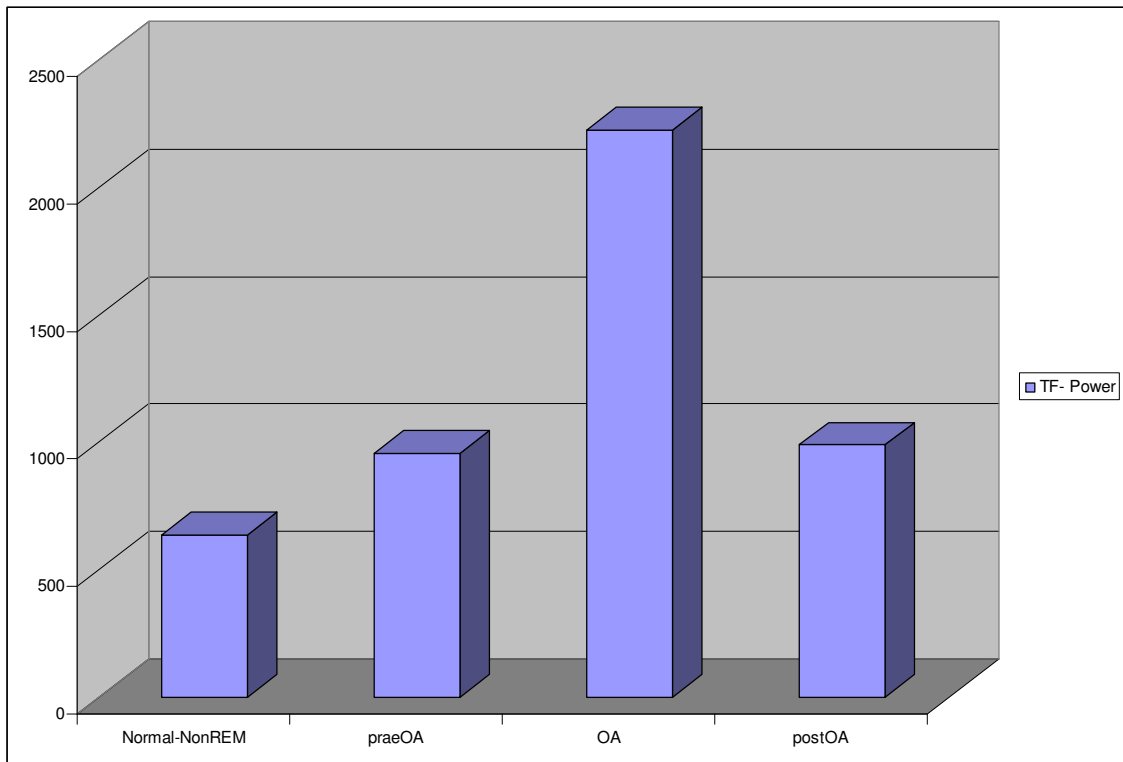


Abbildung 6 – TF- Power im Verlauf der obstruktiven Apnoe

In den Absolutwerten der VLF- Bande zeigte sich bereits ein signifikanter Anstieg von der Normalschlafphase zur praeOA Phase ($n = 19$; $P = 0,048$), der sich allerdings zur OA Phase hin noch mal signifikant steigerte ($n = 12$ $P = 0,034$), so dass sich insgesamt ein wiederum hochsignifikanter Unterschied in der absoluten VLF- Power zwischen obstruktiver Episode und Normalschlaf herausstellte ($n = 16$; $P < 0,001$). Von der OA Phase zur postOA Phase nahm die absolute VLF wieder signifikant ab, so dass sich während der postOA Phase im Vergleich zum Normalschlaf allerdings immer noch ein Trend zu höheren VLF Werten darbot ($n = 12$; $P = 0,094$).

Die absolute LF- Power stieg von der praeOA zur OA Phase signifikant an ($n = 12$; $P = 0,005$), während sich jedoch zwischen Normalschlaf und praeOA Phase noch kein Unterschied zeigte. Daraus ergab sich gleichzeitig ein signifikanter Unterschied zwischen LF und Normalschlaf ($n = 16$; $P = 0,004$). Bereits von der OA zur postOA Phase sank die absolute LF wiederum etwa auf das Niveau des Normalschlafes (NonREM) ab ($n = 16$; $P = 0,014$).

Im high frequency Bereich fand sich initial vom Normalschlaf hin zur praeOA Phase ein signifikanter Abfall in der absoluten HF- Spektralbande ($n = 10$; $P =$

0,011). Von der praeOA zur OA Phase kam es dann zu einem Anstieg der HF-Power (n = 12; P = 0,001), welche nach der OA hin zur postOA wieder abfiel (n = 16; P = 0,028).

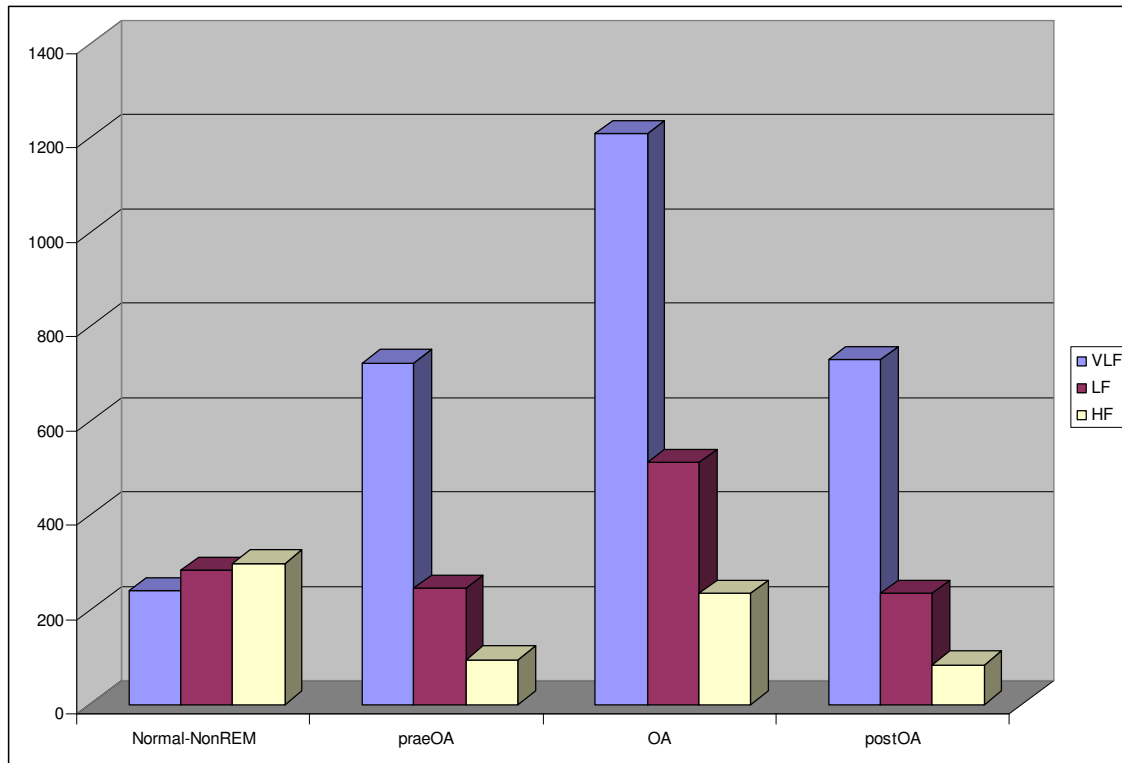


Abbildung 7 – Absolutwerte der HRV- Parameter im Verlauf der obstruktiven Apnoe

Auch unter Einbezug der TF- Power zeigten die normalisierten Spektralbanden signifikante Veränderungen im Verlauf der obstruktiven Apnoen.

Die VLF% hatte prozentual während der praeOA (n = 10; P < 0,001), OA (n = 16; P < 0,001) und postOA (n = 12; P < 0,001) Phase einen hochsignifikant höheren Anteil an der TF- Power als im Normalschlaf. Dabei blieb die VLF% von der praeOA über die OA Episode zur postOA Phase auf einem konstant hohen Niveau ohne signifikante Unterschiede zwischen diesen Phasen.

Der Verlauf der absoluten LF- Spektralbande entspricht grob betrachtet dem der TF- Power indem es von der praeOA zur OA Phase zu einem signifikanten Anstieg und von der OA zur postOA Phase wieder zu einem Abfall der Power kommt. Aufgrund dieser gleichförmigen Bewegung stellen sich innerhalb der normalisierten LF%- Power auch keine Unterschiede während des Normalschlafs, der praeOA, OA und postOA Phase dar.

Relativ an der Gesamtvariabilität (TF- Power) gemessen ist die HF% sowohl in der praeOA, als auch in der OA und postOA Phase einheitlich auf einem hoch signifikant niedrigeren Niveau als im Normalschlaf (praeOA gegen Normal-NonREM: $n = 10$; $P < 0,001$. OA gegen Normal-NonREM: $n = 16$; $P < 0,001$. postOA gegen Normal-NonREM: $n = 12$; $P = 0,002$).

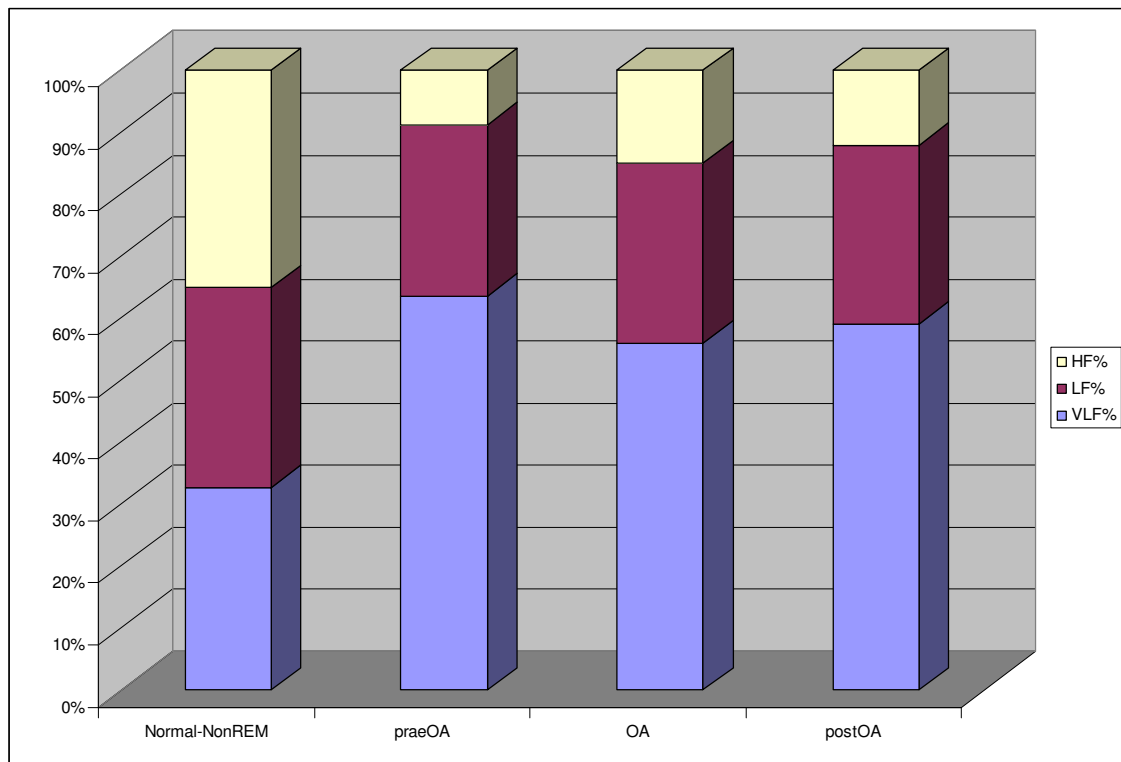


Abbildung 8 – Normalisierte HRV- Parameter im Verlauf der obstruktiven Apnoe

LF und HF in Relation betrachtet ergeben einen signifikanten Anstieg der LF/HF- Ratio vom Normalschlaf bereits zur praeOA Phase hin ($n = 10$; $P = 0,003$). Dieser signifikante Unterschied zum Normalschlaf bleibt auch während der OA trotz Anstieg der HF- Power ($n = 16$; $P = 0,012$) bestehen und ist auch noch über die OA Phase hinaus signifikant nachweisbar ($n = 12$; $P = 0,046$).

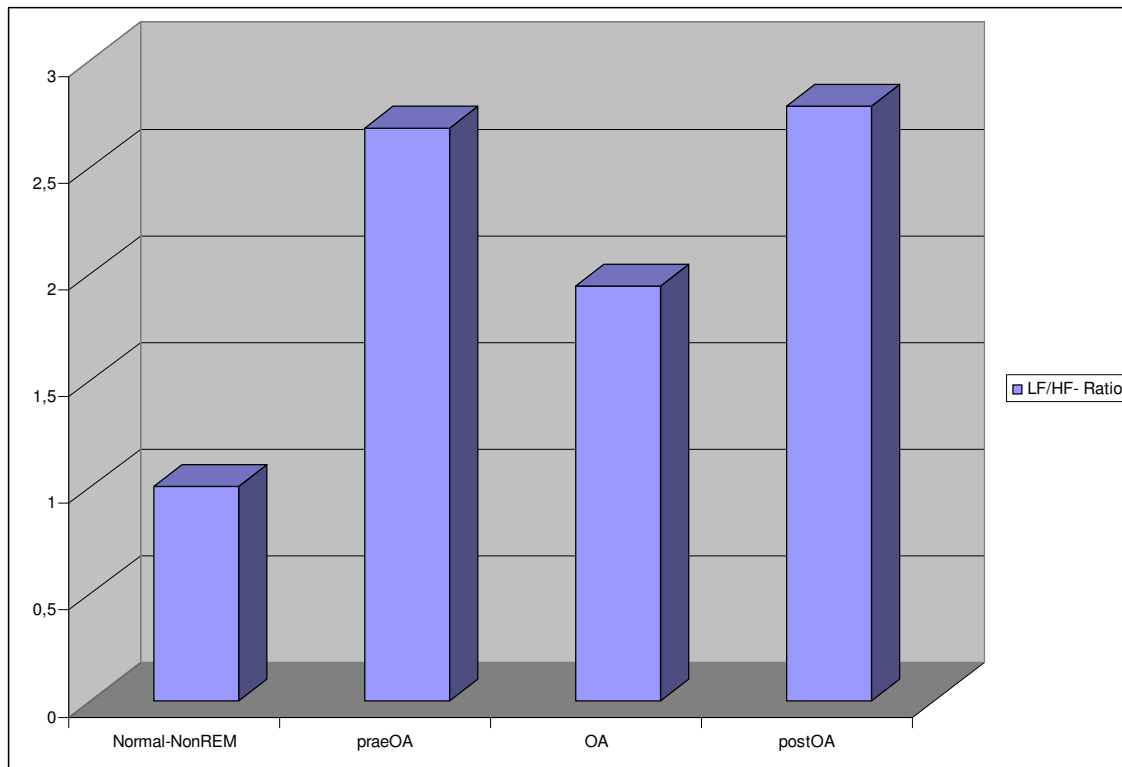


Abbildung 9 – LF/HF- Ratio im Verlauf der obstruktiven Apnoe

Vergleich von zentralen Apnoe Episoden mit Normal-NonREM Phasen

	<i>Normal-NonREM</i>	<i>praeCA</i>	<i>CA</i>	<i>postCA</i>
TF- Power				
median/ mean in (ms ²)	645,3	707,3	1990	867,6
<i>P (versus Normal)</i>		0,878	0,048	0,267
n (versus Normal)		13	19	13
<i>P (versus Obstr. Apnoe)</i>		0,202		0,354
n (versus Obstr. Apnoe)		13		14
VLF%				
median/ mean	0,349	0,524	0,544	0,521
<i>P (versus Normal)</i>		0,008	0,001	0,017
n (versus Normal)		13	19	13
<i>P (versus Obstr. Apnoe)</i>		0,754		0,74
n (versus Obstr. Apnoe)		13		14

	<i>Normal-NonREM</i>	<i>praeCA</i>	<i>CA</i>	<i>postCA</i>
LF%				
median/ mean	0,327	0,284	0,305	0,29
<i>P (versus Normal)</i>		0,325	0,548	0,457
n (versus Normal)		13	19	13
<i>P (versus Obstr. Apnoe)</i>		0,566		0,88
n (versus Obstr. Apnoe)		13		14

HF%				
median/ mean	0,262	0,128	0,103	0,117
<i>P (versus Normal)</i>		0,042	0,002	0,017
n (versus Normal)		13	19	13
<i>P (versus Obstr. Apnoe)</i>		0,478		0,556
n (versus Obstr. Apnoe)		13		14

VLF				
median/ mean in (ms ²)	255,2	446,9	1272,9	642,9
<i>P (versus Normal)</i>		0,3	0,004	0,051
n (versus Normal)		13	19	13
<i>P (versus Obstr. Apnoe)</i>		0,167		0,321
n (versus Obstr. Apnoe)		13		14

LF				
median/ mean in (ms ²)	242,0	158,6	462,5	354,9
<i>P (versus Normal)</i>		0,939	0,11	0,649
n (versus Normal)		13	19	13
<i>P (versus Obstr. Apnoe)</i>		0,257		0,429
n (versus Obstr. Apnoe)		13		14

HF				
median/ mean in (ms ²)	139,2	68,9	97,1	58,1
<i>P (versus Normal)</i>		0,25	0,766	0,572
n (versus Normal)		13	19	13
<i>P (versus Obstr. Apnoe)</i>		0,478		0,625
n (versus Obstr. Apnoe)		13		14

LF/HF- Ratio				
median/ mean	1,113	2,24	3,68	2,587
<i>P (versus Normal)</i>		0,357	0,018	0,283
n (versus Normal)		13	19	13
<i>P (versus Obstr. Apnoe)</i>		0,228		0,259
n (versus Obstr. Apnoe)		13		14

Tabelle 4 – Statistik der zentralen Apnoen

Die total frequency Power zeigte in unseren Ergebnissen signifikant höhere Werte während Episoden mit zentralen Apnoen im Vergleich zu den Phasen ohne Ventilationsstörung im NonREM Schlaf (n = 19; P = 0,048).

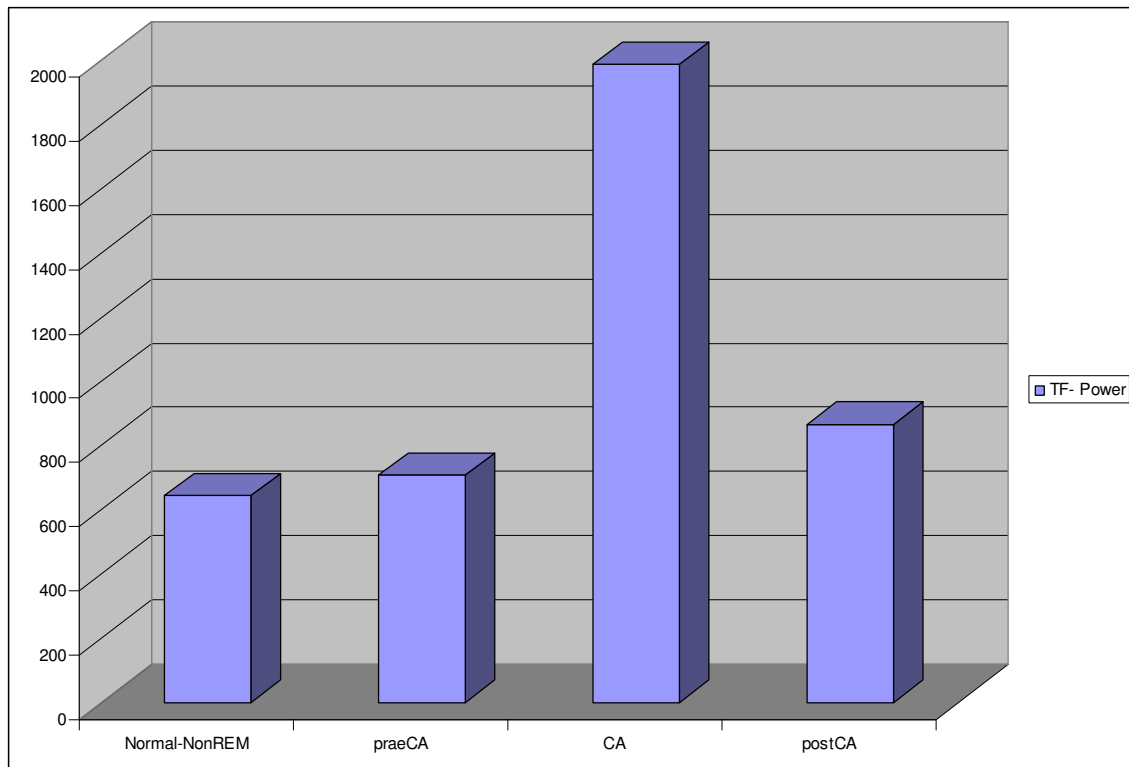


Abbildung 10 – TF- Power im Verlauf der zentralen Apnoe

In den Absolutwerten stellte sich eine hochsignifikante Zunahme der VLF-Power zwischen CA und Normal-NonREM Phase dar. Zwischen praeCA und Normal-NonREM Phase war der Unterschied nicht signifikant, zwischen postCA und Normal-NonREM stellte er sich als Trend dar.

In der LF- Spektralbande zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten in der Normal-NonREM, praeCA, CA oder postCA Phase und auch in den Absolutwerten der HF- Bande konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den analysierten Zeitintervallen ermittelt werden.

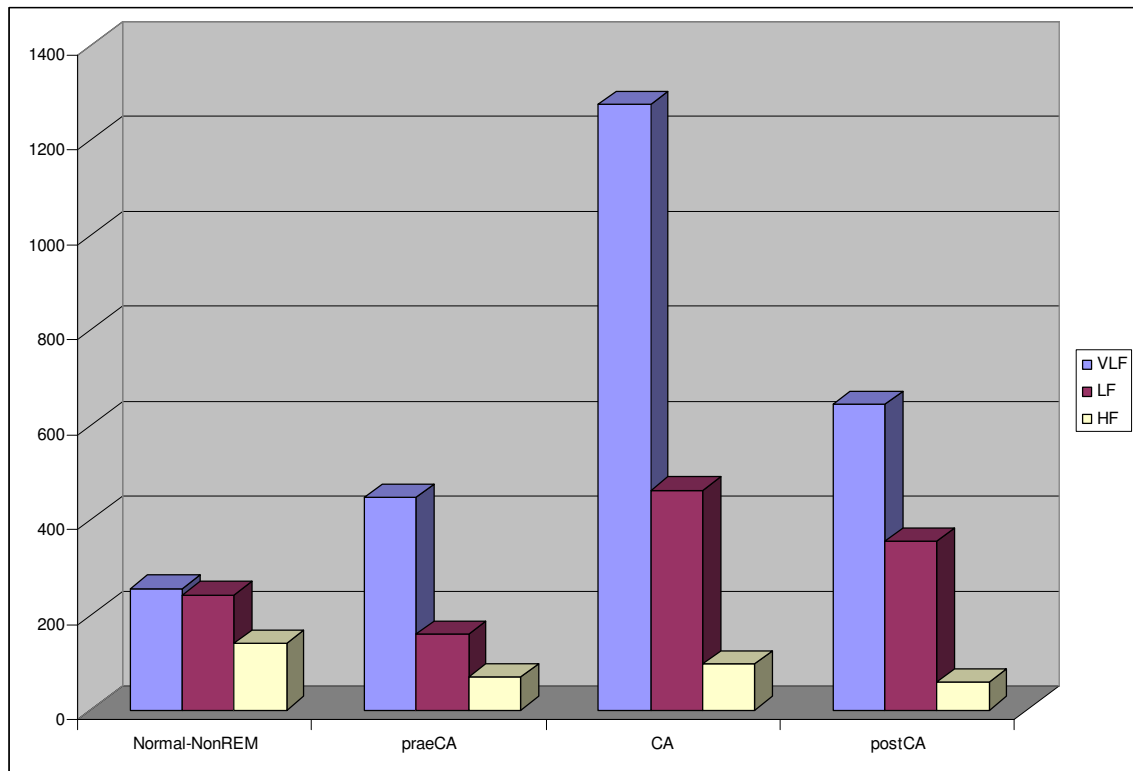


Abbildung 11 – Absolutwerte der HRV- Parameter im Verlauf der zentralen Apnoe

Ebenso wie bei der obstruktiven Apnoe hatte die überproportionale Zunahme der absoluten VLF- Power ($n = 19$; $P = 0,004$) den größten Anteil am Anstieg der TF- Power, was sich in einer hochsignifikanten Zunahme der VLF% darstellte. Im Unterschied zur absoluten VLF- Bande war in den normierten VLF% Werten die Zunahme im Vergleich zum Normalschlaf bereits in den 5 Minuten Intervallen vor den zentralen Episoden (praeCA versus Normal-NonREM: $n = 13$; $P = 0,008$) und noch in den Intervallen nach der CA (postCA versus Normal-NonREM: $n = 13$; $P = 0,017$) signifikant nachweisbar.

Der Verlauf der LF% zeigte wie bereits in den Absolutwerten keinen signifikanten Unterschied zwischen Normalschlaf, praeCA, CA oder postCA Phase.

Die HF nahm allerdings relativ zur Gesamt Power betrachtet als HF%, reziprok zum Anstieg der VLF%, vom Normalschlaf zur praeCA Phase ab ($n = 13$; $P = 0,042$). Dieses niedrige Level im Vergleich zum Normalschlaf blieb dann während der zentralen Episode ($n = 19$; $P = 0,002$) und der postCA Phase ($n = 13$; $P = 0,017$) bestehen.

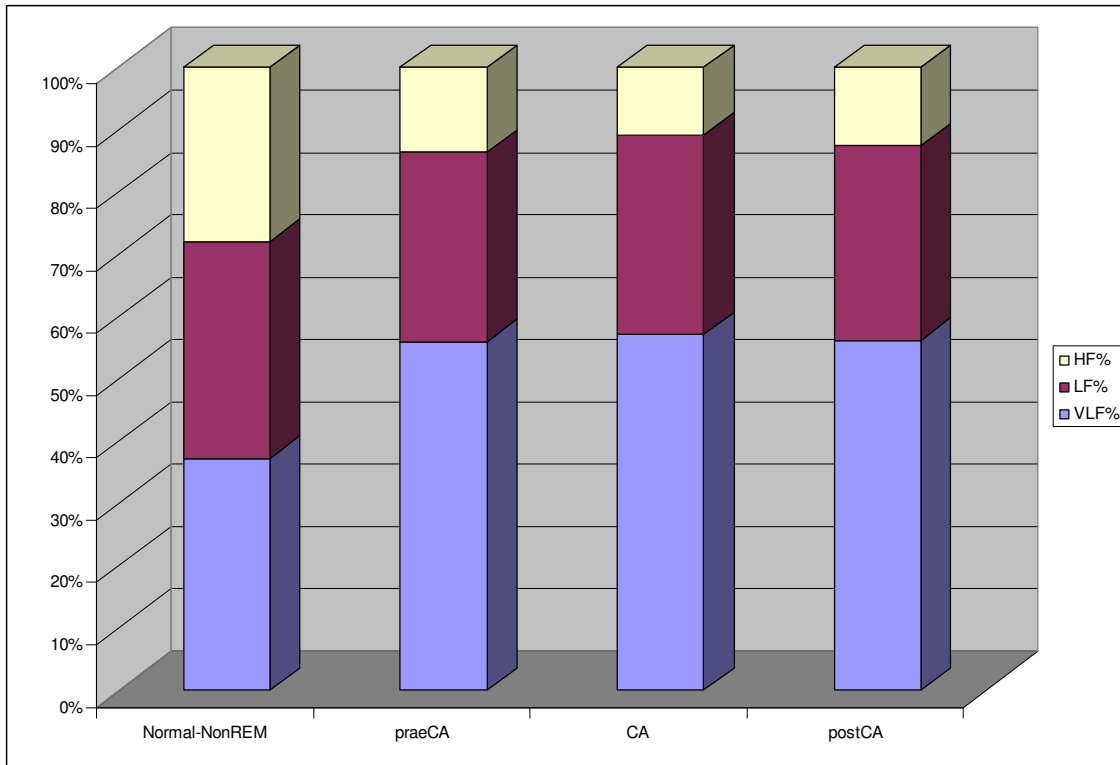


Abbildung 12 – Normalisierte HRV- Parameter im Verlauf der zentralen Apnoe

Eine nicht signifikant höhere LF- Power und eine ebenso nicht signifikant niedrigere HF- Power während der zentralen Apnoe im Vergleich zum Normalschlaf führte allerdings zu einem signifikanten Anstieg der LF/HF-Ratio während der CA (n = 19; P = 0,018). Die LF/HF- Ratio war bereits in den praeCA Phasen bei 10 von 13 Patienten und noch in den postCA Phasen bei 10 von 13 Patienten erhöht, beide Male ohne signifikante Werte zu erreichen.

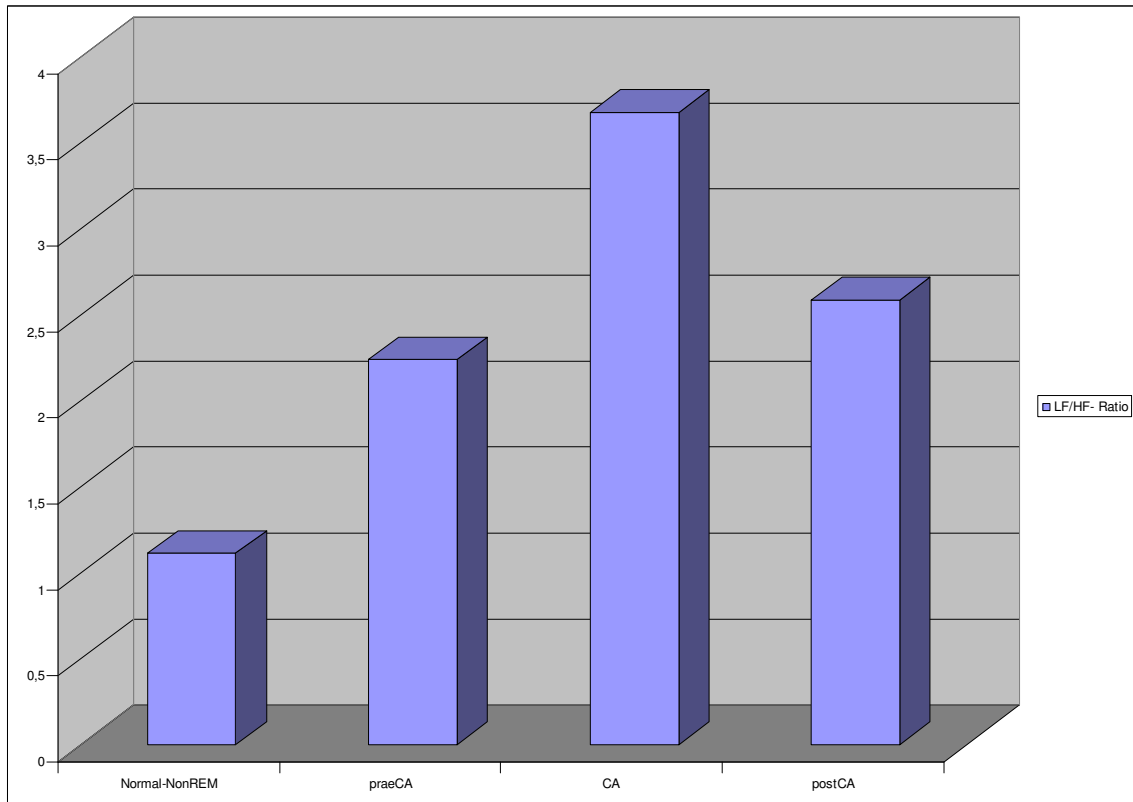


Abbildung 13 – LF/HF- Ratio im Verlauf der zentralen Apnoe

Vergleich von zentralen mit obstruktiven Apnoe Phasen

	OA	CA
TF- Power		
median/ mean in (ms ²)	2229,2	1990
<i>P (versus CA)</i>	0,9	
n (versus CA)	11	

VLF%		
median/ mean	0,557	0,561
<i>P (versus CA)</i>	0,94	
n (versus CA)	11	

LF%		
median/ mean	0,275	0,323
<i>P (versus CA)</i>	0,379	
n (versus CA)	11	

	OA	CA
HF%		
median/ mean	0,145	0,103
<i>P (versus CA)</i>	0,131	
n (versus CA)	11	

VLF		
median/ mean in (ms ²)	1208,708	1272,886
<i>P (versus CA)</i>	0,92	
n (versus CA)	11	

LF		
median/ mean in (ms ²)	512,956	462,5
<i>P (versus CA)</i>	0,841	
n (versus CA)	11	

HF		
median/ mean in (ms ²)	235,409	97,1
<i>P (versus CA)</i>	0,031	
n (versus CA)	11	

LF/HF- Ratio		
median/ mean	1,943	3,68
<i>P (versus CA)</i>	0,083	
n (versus CA)	11	

Tabelle 5 – Vergleich von OA mit CA Phasen

Zum Vergleich der autonomen Veränderungen zwischen obstruktiver und zentraler Schlafapnoe wurden die 5 Minuten Intervalle, die obstruktive Schlafapnoen enthielten gegen Intervalle mit zentralen Apnoen aufgetragen. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied im high frequency Bereich. Die HF- Power war während der Episoden mit obstruktiven Apnoen signifikant höher als in Phasen mit zentralen Apnoen (n = 11; P = 0,031).

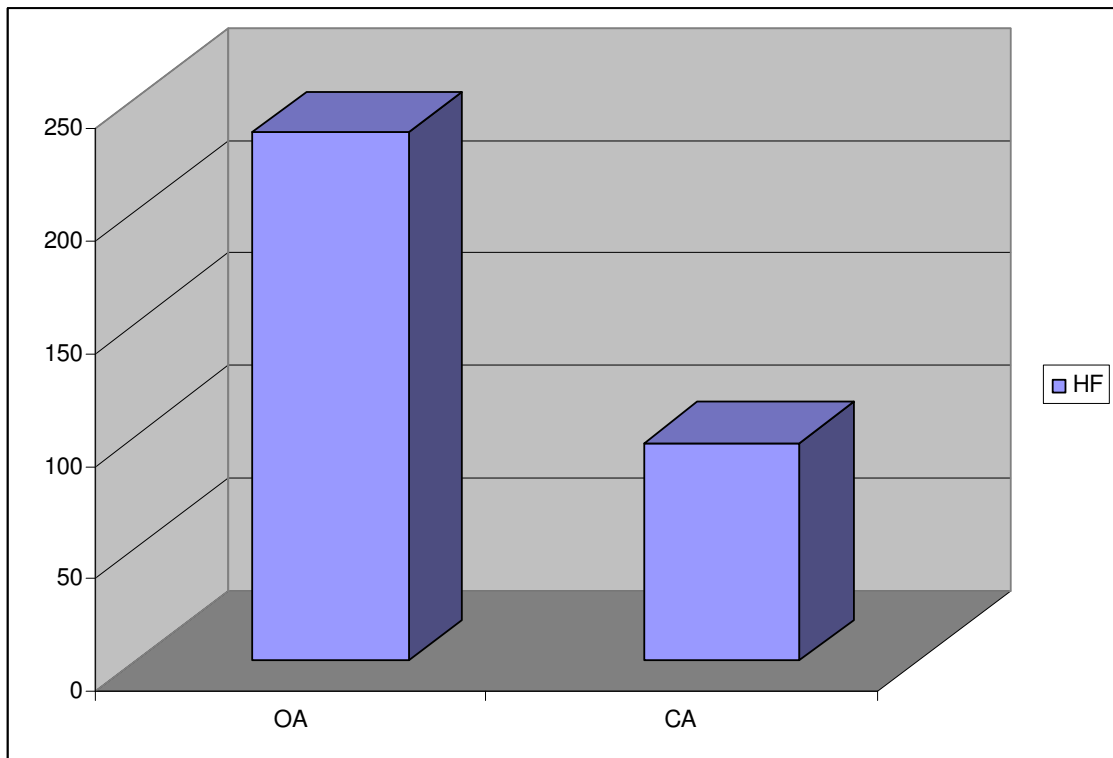


Abbildung 14 – Verteilung der HF- Power während OA und CA Episoden

Vergleich von Hypopnoe Episoden mit Normal-NonREM Phasen

Zu guter Letzt haben wir Zeitintervalle mit enthaltenen Hypopnoen analysiert, in denen keine Apnoen auftraten und diese mit Normalschlafphasen (Normal-NonREM) ohne Ventilationsstörungen in Beziehung gesetzt.

	<i>Normal-NonREM</i>	<i>praeH</i>	<i>H</i>	<i>postH</i>
TF- Power				
median/ mean in (ms ²)	645,3	697,4	1556,1	1613,1
<i>P (versus Normal)</i>		0,559	0,003	0,006
n (versus Normal)		27	29	28
<i>P (versus Hypopnoe)</i>		0,016		0,662
n (versus Hypopnoe)		32		30

	<i>Normal-NonREM</i>	<i>praeH</i>	<i>H</i>	<i>postH</i>
VLF%				
median/ mean	0,348	0,491	0,532	0,514
<i>P (versus Normal)</i>		0,002	<0,001	<0,001
n (versus Normal)		27	29	28
<i>P (versus Hypopnoe)</i>		0,354		0,687
n (versus Hypopnoe)		32		30

LF%				
median/ mean	0,307	0,273	0,265	0,275
<i>P (versus Normal)</i>		0,267	0,147	0,301
n (versus Normal)		27	29	28
<i>P (versus Hypopnoe)</i>		0,772		0,733
n (versus Hypopnoe)		32		30

HF%				
median/ mean	0,289	0,206	0,154	0,159
<i>P (versus Normal)</i>		0,014	0,001	0,004
n (versus Normal)		27	29	28
<i>P (versus Hypopnoe)</i>		0,453		0,824
n (versus Hypopnoe)		32		30

VLF				
median/ mean in (ms ²)	255,2	527,4	1067,0	918,0
<i>P (versus Normal)</i>		0,059	<0,001	<0,001
n (versus Normal)		27	29	28
<i>P (versus Hypopnoe)</i>		0,005		0,378
n (versus Hypopnoe)		32		30

LF				
median/ mean in (ms ²)	223,1	185,2	380,7	386,3
<i>P (versus Normal)</i>		0,937	0,066	0,103
n (versus Normal)		27	29	28
<i>P (versus Hypopnoe)</i>		0,064		0,772
n (versus Hypopnoe)		32		30

HF				
median/ mean in (ms ²)	139,2	86,8	142,2	118,6
<i>P (versus Normal)</i>		0,245	0,799	0,897
n (versus Normal)		27	29	28
<i>P (versus Hypopnoe)</i>		0,116		0,623
n (versus Hypopnoe)		32		30

LF/HF- Ratio				
median/ mean	1,109	2,108	2,429	2,64
<i>P (versus Normal)</i>		0,114	0,026	0,046
n (versus Normal)		27	29	28
<i>P (versus Hypopnoe)</i>		0,469		0,888
n (versus Hypopnoe)		32		30

Tabelle 6 – Statistik der Hypopnoen

Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der TF- Power während Phasen mit Hypopnoen im Vergleich zu den Normalschlaf- Phasen ($n = 29$; $P = 0,003$), welche bis in das 5 Minutenintervall nach der Hypopnoe anhielt (postH: $n = 28$; $P = 0,006$).

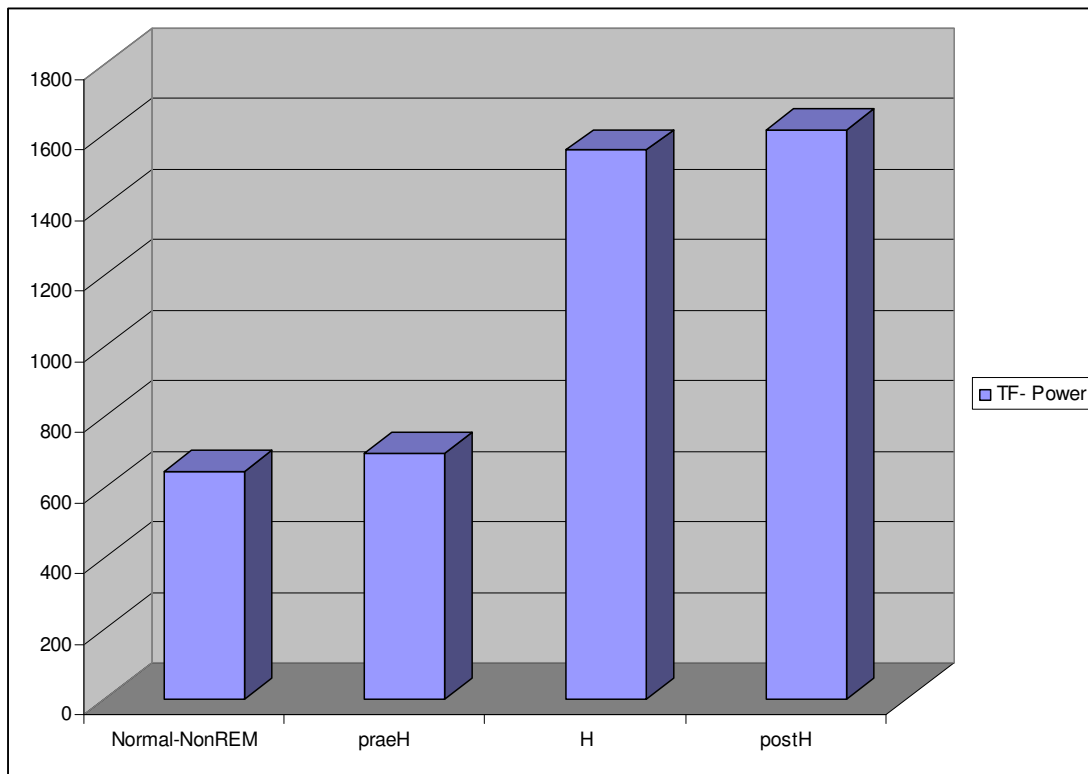


Abbildung 15 – TF- Power im Verlauf der Hypopnoe

Bereits von der Normalschlafphase zur praeH Phase zeigte sich ein Trend zu einem Anstieg der absoluten VLF ($n = 27$; $P = 0,059$). Von der praeH Phase zur Hypopnoe Phase stieg die VLF- Power ein weiteres Mal signifikant an ($n = 32$; $P = 0,005$), so dass sich insgesamt während der Hypopnoeepisode ein hochsignifikanter Unterschied zum Normalschlaf ergab ($n = 29$; $P < 0,001$). Während der postH Phase blieb dieses hohe VLF- Niveau konstant, immer noch hochsignifikant höher im Vergleich zum Normalschlaf ($n = 28$; $P < 0,001$).

Im low frequency Bereich zeigte sich ein Trend zu einer höheren absoluten LF Power während der Hypopnoe Phase im Vergleich zum Normalschlaf ($n = 29$; $P = 0,066$).

Dagegen stellten sich im high frequency Bereich in den Absolutwerten keine signifikanten Veränderungen zwischen den untersuchten Episoden dar.

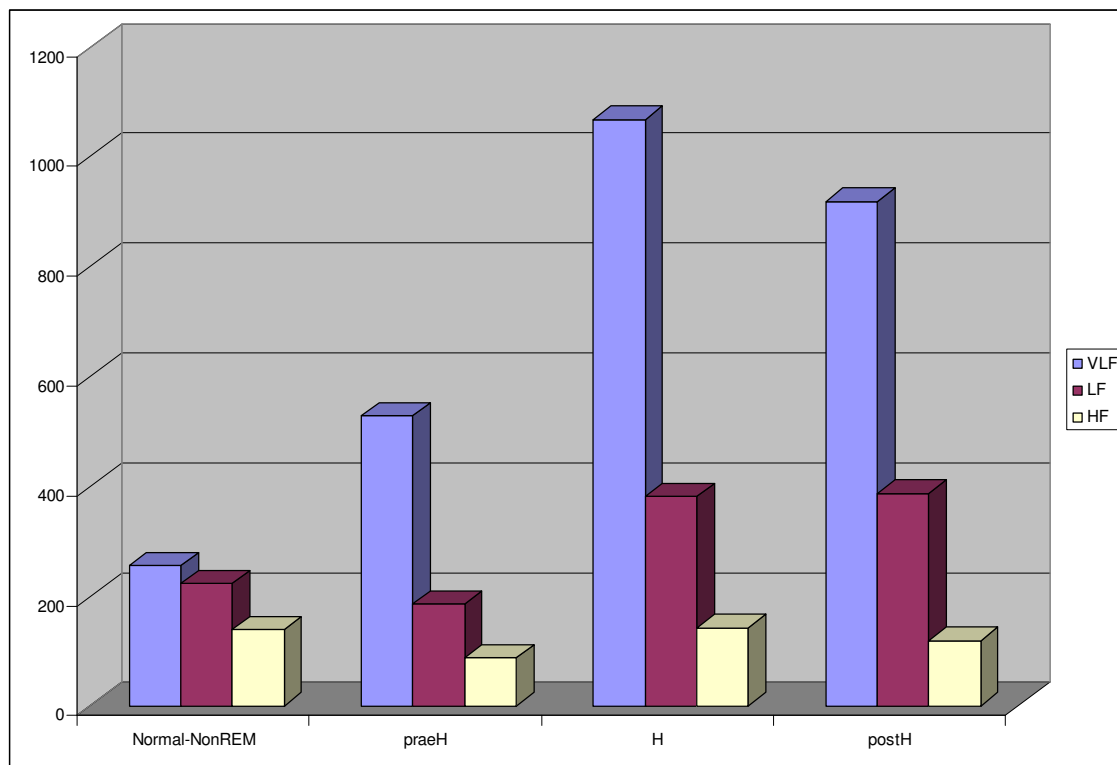


Abbildung 16 – Absolutwerte der HRV- Parameter im Verlauf der Hypopnoe

Ebenso wie bei OA und CA hatte auch während der Hypopnoe die VLF den größten Anteil an der gesteigerten Gesamtvariabilität (TF- Power). Dies stellte sich wiederum in einer hochsignifikant erhöhten VLF% während der Hypopnoe im Vergleich zur Normal-NonREM Phase dar ($n = 29$; $P < 0,001$). Der Anstieg der normalisierten VLF% fand bereits vom Normalschlaf hin zur praeH Phase statt ($n = 27$; $P = 0,002$). Auch in der postH Phase war dieser Unterschied im Vergleich zur Normal-NonREM Phase noch auf gleichem Level vorhanden ($n = 28$; $P < 0,001$).

Während sich in der normalisierten LF% keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Hypopnoe zeigten nahm die HF% wiederum reziprok zur VLF% vom Normalschlaf zur praeH Phase hin signifikant ab ($n = 27$; $P = 0,014$) und blieb dann auf diesem niedrigen Level bis zur postH Phase (H versus Normal: $n = 27$; $p = 0,014$. postH versus Normal: $n = 28$; $P = 0,004$).

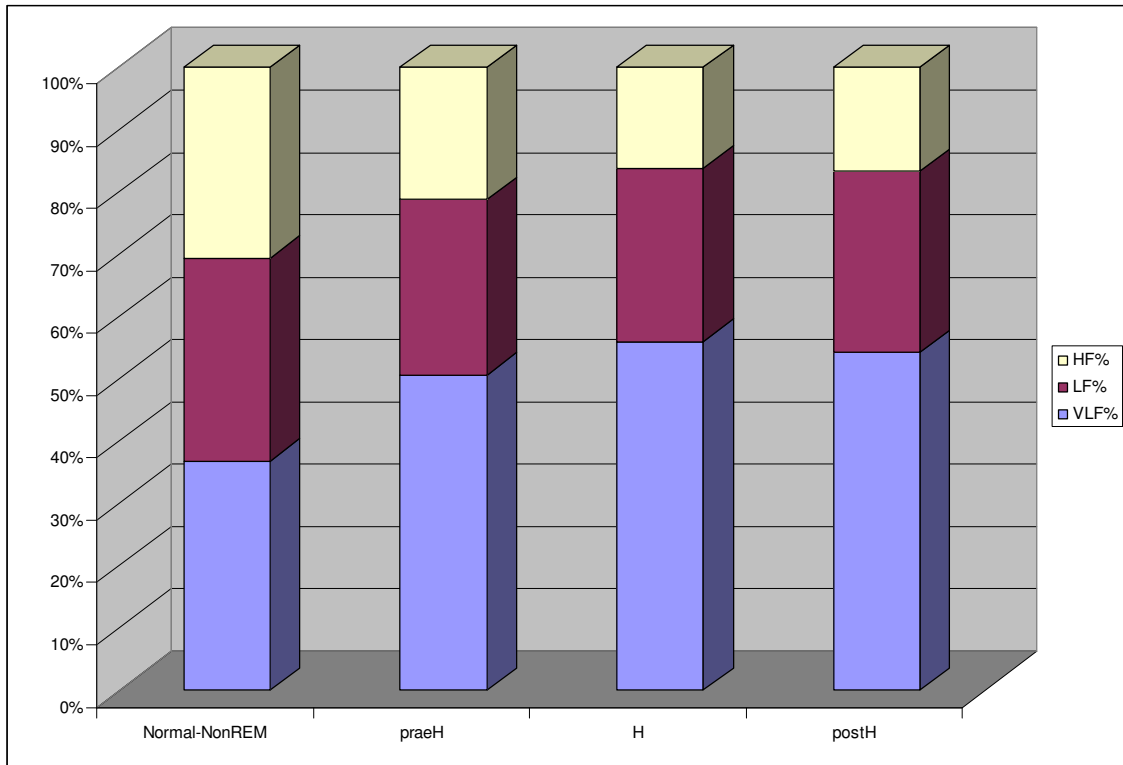


Abbildung 17 – Normalisierte HRV- Parameter im Verlauf der Hypopnoe

Auch die LF/HF- Ratio war erwartungsgemäß während der Hypopnoe Phasen im Vergleich zum Normalschlaf signifikant erhöht ($n = 29$; $P = 0,026$). Diese Erhöhung der LF/HF- Ratio war auch in der postH Phase gegenüber dem Normalschlaf noch signifikant nachweisbar ($n = 28$; $P = 0,046$).

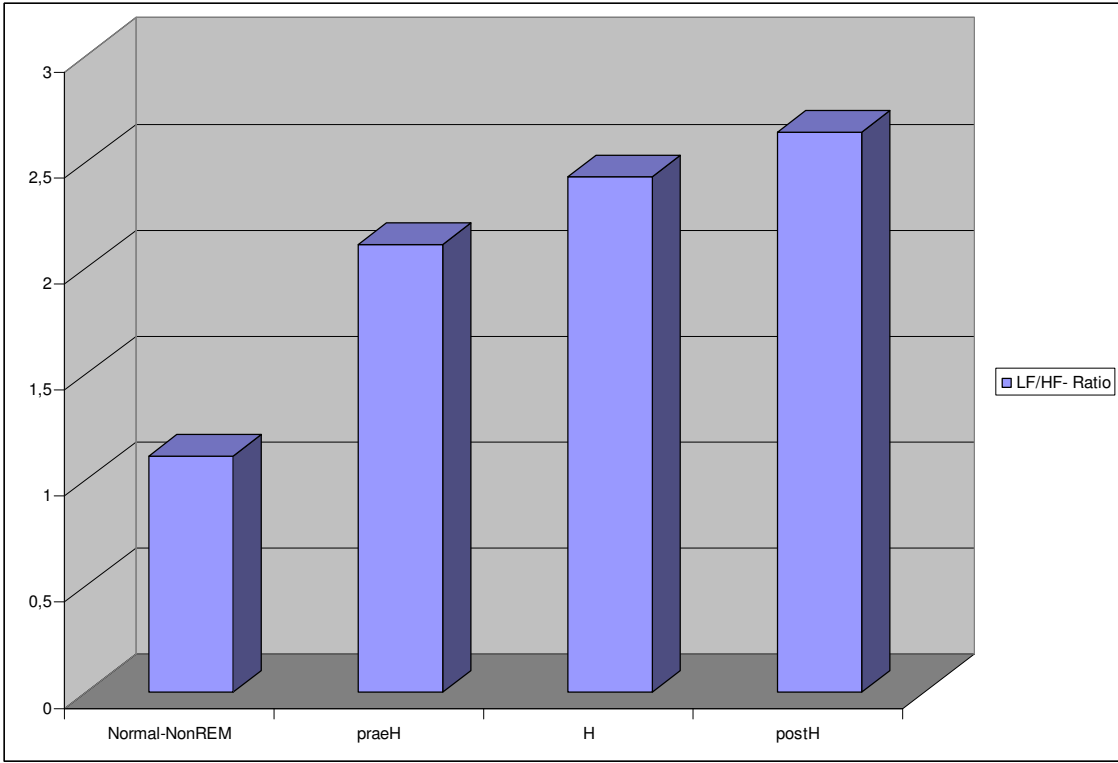


Abbildung 18 – LF/HF- Ratio im Verlauf der Hypopnoe

Diskussion

Vergleich von Normal-NonREM mit Normal-REM Phasen

Die HRV Analyse im Normalschlaf, also dem Schlaf, der nicht durch Atemereignisse gestört wurde, brachte Ergebnisse hervor, die mit früheren Publikationen gut übereinstimmen. Wir fanden eine Umverteilung vom NonREM hin zum REM Schlaf zu Gunsten der VLF- und auf Kosten der HF- Spektralbande, während die LF- Bande relativ wie absolut keine signifikanten Unterschiede aufwies.

In der VLF- Bande kam es absolut wie relativ zu einer Zunahme im REM Schlaf im Vergleich zum NonREM Schlaf. Eine entsprechende Verteilung ist in der Studie von Busek et al. beschrieben. Die Autoren interpretierten dieses Phänomen als mögliche verminderte Aktivität langsamer regulatorischer Mechanismen wie dem Renin-Angiotensin System oder der Thermoregulation während des NonREM Schlafes.[56] Aktuellere Interpretationen der VLF- Power von Perini oder Ponikowski bringen jedoch eine VLF- Zunahme auch mit einem erhöhten Sympathikotonus in Verbindung,[42, 44] so dass die erhöhte VLF- Power im REM Schlaf durchaus Ausdruck eines höheren Sympathikotonus im Vergleich zum NonREM Schlaf sein kann.

Das Ergebnis, dass kein signifikanter Unterschied in der LF- Bande zwischen REM und NonREM Schlaf besteht, deckt sich mit den Veröffentlichungen von Elsenbruch et al.,[47] während Busek et al. durchaus erhöhte LF- Werte während des REM Schlafs feststellten.[56]

Im high frequency Bereich herrscht wiederum Einigkeit in den Ergebnissen mit niedrigeren Werten im NonREM Schlaf. In unserer Studie konnten wir einen Trend hierzu in den Absolutwerten und einen hoch signifikanten Unterschied dahingehend in der normalisierten HF% Bande feststellen. Höhere HF- Werte im NonREM Schlaf wurden mit einem erhöhten Vagotonus erklärt.[47, 56]

Aus den absoluten LF- und HF- Werten ergab sich eine signifikant höhere LF/HF- Ratio im REM als im NonREM Schlaf, wiederum übereinstimmend mit früheren Veröffentlichungen. Die Beobachtung wird auch von allen Autoren einhellig als Veränderung der sympathovagalen Balance vom NonREM zum REM Schlaf zu Gunsten des Sympathiko- und auf Kosten des Parasympathikotonus interpretiert.[47, 55, 56]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich innerhalb einer Untersuchungs- nacht Unterschiede im Verlauf der einzelnen HRV- Spektralbanden entsprechend den unterschiedlichen Schlafphasen und unabhängig von Atemstörungen ergeben. Die Interpretation der Veränderungen zeigt übereinstimmend mit früheren Veröffentlichungen einen HRV- analytisch erhöhten Sympathikotonus im REM Schlaf, was sich in einer erhöhten LF/HF- Ratio und einer VLF- Erhöhung darstellt, sowie einen verminderten Vagotonus, gemessen an einer niedrigeren HF- Power im REM im Vergleich zum NonREM Schlaf.

Vergleich von obstruktiven Apnoe Episoden mit Normal-NonREM Phasen

Die ermittelten HRV Ergebnisse während der OA sind gut mit früheren Veröffentlichungen vereinbar. So zeigt sich in Übereinstimmung mit der Arbeit von Szollosi et al. aus dem Jahre 2007 eine hoch signifikant erhöhte TF- Power während der OA im Vergleich zu Episoden im NonREM- Schlaf ohne Atemereignisse.[18] Diese Erkenntnis deckt sich auch mit anderen Veröffentlichungen, in denen die TF- Power bei Patienten mit OSAS über die gesamte Nacht gemittelt im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden erhöht war.[10]

Wie bei Szollosi et al. hatte auch in unserer Studie die VLF- Erhöhung den größten Anteil am Anstieg der TF- Power, welche relativ gesehen am stärksten

zunahm. Dies resultierte in einem hoch signifikanten Anstieg der relativen VLF%, prozentual an der TF- Power gemessen.

Wie oben beschrieben gibt es für die Zunahme der VLF- Bande während der obstruktiven Apnoe verschiedene Theorien: Die ältesten Interpretationen erklären dies mit einer Zunahme langsamer Regulationsprozesse, wie der Thermoregulation oder dem Renin- Angiotensin- Aldosteron System.[35, 47, 48]

Andere Autoren bringen wie bereits mehrfach erwähnt die VLF- Zunahme auch mit einem Anstieg des Sympathikotonus in Verbindung.[42, 44]

Shiomi et al. schlugen eine weitere Möglichkeit als Ursache für VLF- Zunahme während einer obstruktiven Apnoe vor: Laut deren Publikationen kommt es während Episoden mit aufeinander folgenden OA zu einem Ventilationsmuster ähnlich der „periodischer Atmung“ mit abwechselnd apnoischen und hyperventilatorischen Phasen – wenngleich die Genese dieses Atemmusters völlig unterschiedlich zu dem der Cheyne- Stokes Atmung ist.[104] Weiterhin ist eine Frequenzabnahme während der obstruktiven Apnoe und eine Zunahme während der postapnoischen Hyperventilationsphase mehrfach beschrieben.[17, 105] Bei Shiomi et al. stimmte die Zykluslänge von Apnoe- und Hyperventilationsphase (0,5 - 2,4 pro Minute) mit der Zykluslänge der VLF- Spektralbande überein, weshalb sie eine Synchronisation der Herzfrequenz mit der Oszillation der Atmung bei obstruktiver Schlafapnoe als Ursache einer VLF- Erhöhung vorschlugen.[104] Der Versuchsaufbau unserer Studie ist allerdings zu ungenau um eine Aussage für oder gegen diese Theorie der Genese der VLF- Erhöhung während Episoden mit OA zu treffen. Da die von uns analysierten 5 Minutenfenster mehrere Apnoen und dazwischen liegende hyperventilatorische Phasen enthalten, ist es uns nicht möglich Herzfrequenzveränderungen in diesen Phasen auszumachen, welche dann für eine Veränderung der VLF- Power verantwortlich sein könnten. Mit Analyse der 5 Minuten Intervalle können wir also lediglich bestätigen, dass es zu einer VLF- Zunahme während Phasen mit OA kommt.

Die Erhöhung der VLF- Power im Vergleich zum Normalschlaf ist allerdings nicht erst während Episoden mit obstruktiven Schlafapnoen sondern bereits in den Übergangsphasen vor und auch noch nach diesen Intervallen nachweisbar. Die praeOA Phase zeigt hierbei eine signifikant erhöhte absolute VLF- Power

im Vergleich zum Normalschlaf, der entsprechende Unterschied in den normalisierten Werten (VLF%) ist sogar hochsignifikant. In der 5 Minutenphase nach der OA Phase ist die VLF- Erhöhung im Vergleich zum Normalschlaf in den Absolutwerten immerhin noch als Trend nachweisbar. In der normalisierten VLF% zeigt sich auch noch in der postOA Phase ein signifikant höherer Wert als im Normalschlaf. Dies zeigt erstmalig, dass Veränderungen in der VLF- Spektralbande nicht nur während Intervallen mit obstruktiven Apnoen sondern bereits vor polysomnographischer Festlegung einer Apnoe und nach hinten noch darüber hinaus auftreten. Die Interpretation dieses Phänomens ist letztlich unklar. Es wäre möglich, dass sich hinter dieser VLF- Erhöhung vor der obstruktiven Apnoe bereits eine Sympathikusaktivierung aufgrund eines zunehmenden Atemwegwiderstandes verbirgt, worauf unten noch genauer eingegangen wird. Eine andere Möglichkeit wäre, dass sich in den Phasen um obstruktive Episoden ohne erreichter Apnoe oder Hypopnoeschwelle aufgrund erhöhter Atemwegwiderstände in den oberen Luftwegen eine Undulation der Ventilation ergibt, welche sich dann wiederum in der HRV- Analyse in einer VLF- Erhöhung widerspiegelt.

Neben dem VLF- trug auch ein signifikanter LF- Anstieg vom Normalschlaf (NonREM) zur OA zur Zunahme der TF- Power bei, ebenfalls übereinstimmend mit den Ergebnissen von Szollosi et al.[18] Da dieser Anstieg im Größenbereich der TF- Power Zunahme lag, war die relative LF% zwischen OA- und Normalschlaf- Phase gleich.

Auch in über die Untersuchungsnacht gemittelten Daten von Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom und gesunden Kontrollprobanden ist eine LF- Erhöhung in der Gruppe der Schlafapnoepatienten beschrieben.[10] Die LF- Bande wird in der Literatur meist als Marker für den sympathischen Anteil des vegetativen Nervensystems herangezogen.[8, 17] Daher kann nun aus der deutlichen Erhöhung der absoluten LF- Power ein Anstieg des Sympathikotonus während 5 Minuten Intervallen mit obstruktiven Apnoen interpretiert werden.

Die HF- Power zeigt einen komplexen Verlauf vom Normalschlaf zur OA und zurück. Erst einmal kommt es zu einem signifikanten Abfall der HF- Power vom Normalschlaf zur praeOA Phase, welcher sich auch in der normalisierten HF%-Bande hochsignifikant darstellt. Dies kann als fallender Vagotonus in der Vorphase der obstruktiven Apnoe interpretiert werden, welcher nach Meinung vieler Autoren wiederum mit der HF- Spektralbande korreliert.[8, 17, 37] Von der praeOA zur OA Phase kommt es jedoch zu einem signifikanten Anstieg der absoluten HF- Power. Im weiteren Verlauf fällt sie von der OA zur postOA Phase wieder signifikant ab. Spicuzza et al. beschrieben eine HF- Erhöhung während der OA im Vergleich zu einem 3 Minutenintervall nach einer Apnoe und Szollosi et al. stellten eine signifikante HF- Erhöhung während 10 Minutenintervallen mit rezidivierenden obstruktiven Apnoen im Vergleich zu NonREM Phasen ohne Ventilationsstörungen fest.[17, 18] Sowohl Spicuzza et al. als auch Szollosi führten dieses Phänomen auf folgende Mechanismen zurück:

Während der obstruktiven Apnoe kommt es zu einer mechanischen Behinderung der Ventilation unter anderem durch Erschlaffung der Pharynxmuskulatur während des Schlafes. Diese führt zu einem immer weiter ansteigenden Atemantrieb bis dieser eine Schwelle erreicht, in der es über eine zentral nervöse Aktivierung zu einer Weckreaktion mit Terminierung der mechanischen Ventilationsbehinderung kommt.

Eine Theorie zur Genese der HF- Erhöhung besteht nun darin, dass sich in der hohen HF- Power der gesteigerte Atemantrieb widerspiegelt. Der Hauptmechanismus für die Entstehung von Undulationen der Herzfrequenz im high frequency Bereich liegt in der Anpassung der Herzfrequenz an die physiologische Atmung. Damit spiegelt die HF- Power hauptsächlich die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) wider. Für diese Synchronisation der Herzfrequenz mit der Atmung macht man zentrale und periphere Mechanismen verantwortlich. Mit peripheren Mechanismen sind reflektorische Verschaltungen im Herzkreislauf und Atemsystem gemeint. So trägt nach Meinung einiger Autoren der Bainbridge Effekt, mit Steigerung der Herzfrequenz durch die während der Inspiration erhöhten Vorlast zur Aufrechterhaltung der RSA bei.

Aber auch direkte Informationen an das Kreislaufzentrum über thorakale und pulmonale Dehnungsrezeptoren sollen in der Genese der RSA mit eine Rolle spielen.[27, 28] Neben diesen peripheren Reflexmechanismen soll nun aber

auch eine direkte zentrale Verschaltung von Atem- und Kreislaufzentrum zur Genese der RSA beitragen, so dass der Rhythmusgenerator der Atmung auch direkt die zentralen Schaltstellen der Herzfrequenz beeinflusst. Der zentrale Impuls zur Ventilation ist bei der OA nicht beeinträchtigt, da es definitionsgemäß zu Atembemühungen kommen muss, die lediglich aufgrund des behinderten Atemweges nicht effektiv sind. Dies führt dazu, dass der zentrale Atemantrieb während der OA im Vergleich zum Normalschlaf ohne erhöhten Atemwegswiderstand sogar erhöht ist. Spicuzza et al. gehen nun davon aus, dass durch den erhöhten Atemantrieb zentral vermittelt die respiratorische Sinusarrhythmie zunimmt, obwohl keine messbare Ventilation in dieser Phase vorhanden ist. Die erhöhte RSA zeigt sich in der Frequency-Domain Analyse dann in einer erhöhten HF-Power. [17]

Des Weiteren kommt es durch Atemanstrengungen der Atemmuskulatur bei verschlossenen oberen Atemwegen zu einem Anstieg des intrathorakalen negativen Druckes. So ist eine andere Theorie über die Genese der HF-Erhöhung während obstruktiven Apnoen, dass sich der intrathorakale Druck direkt auf die HF auswirkt.[17, 18]

Der aussagekräftigste Parameter über die sympathovagale Balance, der LF und HF gleichzeitig beinhaltet, ist die LF/HF-Ratio.[8] Sie ist in unserer Studie in Übereinstimmung mit Szollosi et al. während der OA im Vergleich zum Normalschlaf erhöht, was einer Erhöhung des Sympathikotonus entspricht.[18] Viele weitere recherchierte Studien beschrieben eine LF/HF-Erhöhung bei OSAS Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden, welche meist mit dem Schweregrad des OSAS gemessen am AHI korrelierte.[10, 12, 15, 107] Neu an unseren Ergebnissen ist wiederum, dass nicht erst mit Einsetzen der obstruktiven Apnoe sondern bereits im Zeitintervall vor und auch noch im 5 Minutenintervall nach der obstruktiven Episode eine LF/HF-Erhöhung im Vergleich zum Normalschlaf nachweisbar ist. Diese Beobachtung fügt sich gut in den Zusammenhang mit signifikantem Absinken der HF-Power bereits vom Normalschlaf zur praeOA Phase, was einer Abnahme des Vagotonus entspricht. Gleichzeitig nimmt die VLF-Power im selben Zeitraum signifikant zu, was ebenfalls zu einem Anstieg des Sympathikotonus passt. Die Schlussfolgerung daraus ist, dass bereits vor Erreichen der Apnoeschwelle und ohne auftretende Enttächtigungen,

welche sich als Hypopnoen darstellen würden, eine Zunahme des Sympathikotonus eintritt. Eine mögliche Ursache dafür wäre, dass es bereits in dieser praeOA Phase zu einem Absinken des Muskeltonus im Hypopharynxbereich mit konsekutiv erhöhtem Atemwegswiderstand kommt, welcher allerdings noch durch eine erhöhte Atemarbeit begleitet von einem erhöhten Sympathikotonus kompensiert wird, so dass es zu keinen Ventilationsausfällen oder Sättigungsabfällen kommt. Dieser Mechanismus entspräche dem Pathomechanismus des Upper Airway Resistance Syndroms (UARS). Dieses kann allerdings nur mittels ösophagealer Drucksonde diagnostiziert werden, mit Hilfe derer intrathorakale Druckabfälle durch die angestrengte Atmung gegen den erhöhten Widerstand der oberen Luftwege gemessen werden können. Die übereinstimmende Meinung über die pathophysiologische Bedeutung des UARS ist, dass sowohl die intrathorakalen Druckschwankungen als auch die Sympathikuserhöhung durch die vermehrte Atemarbeit bereits entsprechende Auswirkungen auf die Herzkreislauffunktion haben, wie man sie beim OSAS findet.[57] Um diese These der Sympathikusaktivierung ausgelöst durch vermehrte Atemarbeit durch den erhöhten Widerstand zu verifizieren, könnte man in einer Folgestudie den Einfluss eines künstlichen Atemwegswiderstandes auf die HRV analysieren.

Die Konsequenz aus unseren Ergebnissen ist, dass in der aktuellen polysomnographischen Diagnostik der Einfluss obstruktiver Apnoen auf das autonome Nervensystem eher unterschätzt wird. Ein erhöhter Sympathikotonus wirkt sich bei Erkrankungen wie der Herzinsuffizienz oder der Koronaren Herzerkrankung, mit welchen das OSAS wie oben erwähnt gehäuft assoziiert ist, negativ auf das Fortschreiten der Erkrankung und die Prognose des Patienten aus. Daher muss eine Konsequenz aus den Beobachtungen unserer Studie sein, dass die Indikation zur Initiierung einer CPAP- Therapie bei grenzwertigem OSAS in Zukunft vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenen kardiovaskulären Begleiterkrankungen enger gestellt wird.

Vergleich von zentralen Apnoe Episoden mit Normal-NonREM Phasen

Einschränkend muss vorweg erwähnt werden, dass die Studie nicht auf Interpretation der zentralen Schlafapnoe ausgerichtet war. Es wurde also keine Patientengut mit Herzinsuffizienz und vorliegender Cheyne- Stokes- Atmung (CSR) rekrutiert. Die Patienten wurden auch nicht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz und nach der Auswurfleistung ihres Herzens untersucht. So erfüllten auch nur lediglich 3 Patienten (9%) die Kriterien eines zentralen Schlafapnoesyndroms. Trotzdem zeigte sich, dass immer wieder zentrale Schlafapnoen auch bei Patienten mit obstruktiv dominiertem Schlafapnoesyndrom sporadisch auftraten. Auch wenn uns nun nicht das typische zentrale Schlafapnoe Patientengut mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und ausgeprägter CSR vorlag, so interessierten uns dennoch die Auswirkungen dieser meist sporadisch aufgetretenen Apnoen auf die HRV- Verteilung und damit die Auswirkungen auf das vegetative Nervensystem. So trugen wir die zentralen Ereignisse, sowie die praeCA und postCA Intervalle gegen den Normal-NonREM Schlaf auf und untersuchten außerdem bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen obstruktiver und zentraler Ereignisse, ob sich der unterschiedliche Typ der Apnoen mit ihrer völlig unterschiedlichen Genese auch HRV analytisch nachvollziehen lasse.

Auch die während Episoden mit zentralen Apnoen detektierten Ergebnisse stimmen gut mit früher erhobenen Daten überein. Wie bei Szollosi et al. zeigte sich eine signifikant erhöhte VLF- Power während der 5 Minuten Episoden mit zentralen Apnoen sowohl in absoluten, wie auch in relativen Werten.[18] Die bezogen auf die TF- Power betrachtet überproportionale Zunahme der VLF- Power führte zu einer relativen Abnahme der HF%. Dies kann man mit den Worten von Bradley als einen Shift von der während Normalatmung dominanten HF- Power hin zu einer VLF- Dominanz während der zentralen Apnoe interpretieren.[4] Während der physiologischen Atmung und in Ruhe wird die Herzfrequenz hauptsächlich durch die respiratorische Sinusarrhythmie beeinflusst. Dieser Einfluss nimmt in Folge der Veränderung des Ventilationsmusters wäh-

rend einer Cheyne- Stokes- Atmung entscheidend ab.[4] Für den mehrfach beschriebenen Anstieg der VLF- Power während der zentralen Apnoe[4, 49, 50] werden wiederum hauptsächlich zwei Erklärungsmodelle favorisiert. Zum einen wurde von verschiedenen Autoren eine Synchronisation der Herzfrequenz mit der bei zentraler Schlafapnoe typisch auftretenden periodischen Atmung beschrieben. Die Herzfrequenz nimmt während der hypoventilierten Phasen der periodischen Atmung ab und steigt in der Hyperventilationsphase wieder an. Die daraus resultierende Verminderung der pulmonalen Perfusion während der Apnoe und Steigerung während der hyperventilatorischen Phase begünstigt eine bessere Ausschöpfung des aktuellen Sauerstoffangebotes.[4, 124] Ponikowski et al. bezweifelten allerdings die alleinige Genese des VLF- Peaks durch Synchronisation mit der periodischen Atmung, da sie auch bei Herzinsuffizienzpatienten ohne zentralem Schlafapnoesyndrom VLF- Erhöhungen feststellten. Sie favorisierten die These, dass ein Anstieg des Sympathikotonus für die VLF- Erhöhung verantwortlich sei.[42] Wir haben in unserer Auswertung nicht berücksichtigt, ob während der Episoden mit Auftreten zentraler Apnoen auch jeweils ein periodisches Ventilationsmuster vorgelegen hat, weshalb wir zu einer eventuellen Synchronisation mit dem Atemmuster keine Aussage treffen können.

Was wir im Vergleich zu den bisherigen Veröffentlichungen neu beschreiben können ist, dass nicht erst während der zentralen Apnoen sondern bereits in einem 5 minütigen Intervall vor Episoden mit CA (praeCA) und auch noch in einem 5 Minuten Intervall danach (postCA) eine Erhöhung der relativen VLF% im Vergleich zum Normalschlaf nachweisbar ist. Die HF% zeigt exakt das reziproke Bild der VLF% Verteilung mit niedrigeren Werten in den praeCA, CA und postCA Episoden im Vergleich zum Normalschlaf.

Die LF/HF- Ratio ist wiederum während der CA Phase signifikant zum Normalschlaf erhöht. Aufgrund der oben erwähnten Verteilung bestehen gewisse Anhalte für erhöhte LF/HF- Werte bereits in der praeCA Phase sowie ebenfalls noch in der postCA Phase im Vergleich zum Normalschlaf, ohne dass signifikante Unterschiede in unserer Studie dargeboten werden können.

Summa summarum ergibt sich aus dem VLF-, VLF%-, LF/HF- Anstieg und dem Abfall der HF% in Übereinstimmung zu den Beobachtungen während der obstructiven Apnoe und des REM Schlafes ein Anstieg des Sympathikotonus durch das Auftreten zentraler Apnoen. Die entsprechende Umverteilung der TF- Power bereits vor und noch nach der CA mit erhöhter VLF% und verminderter HF% legt eine Veränderung der vegetativen Balance zu Gunsten des Sympathikus bereits in einem Zeitfenster vor der zentralen Apnoe und auch nach hinten darüber hinaus nahe. Die Verteilung der LF/HF- Ratio in der praeCA und postCA Phase im Vergleich zum Normalschlaf wurde deshalb erwähnt um zu zeigen, dass die nicht signifikanten Unterschiede hier nicht unbedingt gegen die Sympathikusaktivierung vor und noch nach der zentralen Apnoe sprechen. In diesem Fall ist es eher wahrscheinlich, dass die Fallzahl und Auswahl der Patienten in unserer Studie nicht ausreichte um einen signifikanten Unterschied in der LF/HF- Ratio zwischen praeCA-, postCA- und Normalschlaf- Phase nachzuweisen. Unserer Ansicht nach würde sich eine Nachfolgestudie lohnen, welche die Veränderungen im vegetativen Nervensystem vor und nach zentralen Apnoen noch mal zielgerichtet an Herzinsuffizienz Patienten analysiert. Denn gerade bei Herzinsuffizienz spielt der Sympathikotonus eine entscheidende Rolle im Progress der Erkrankung und ist damit von hohem diagnostischen Interesse. Laut unserer Ansicht sprechen die Ergebnisse unserer Studie dafür, dass auch der Einfluss der CA auf das vegetative Nervensystem durch die aktuelle Polysomnographie nicht adäquat erfasst und eher unterschätzt wird. Die nicht derart überzeugenden Ergebnisse der HRV Analyse in den praeCA und postCA Phasen zeigen aber auch, dass die HRV Analytik diese Lücke in der Standarddiagnostik der Schlafmedizin derzeit nicht adäquat zu schließen vermag.

Vergleich von zentralen mit obstruktiven Apnoe Phasen

Die Ergebnisse unserer Studie haben gezeigt, dass obstruktive und zentrale Apnoen sehr ähnliche Auswirkungen auf die HRV- Verteilung haben. Während beider Ventilationsstörungen kam es im Vergleich zum Normalschlaf zu einem signifikanten Anstieg der TF- Power. Die Zunahme der VLF- Spektralbande hatte bei beiden Apnoeformen den größten Anteil am Anstieg der TF- Power. Auch die Verteilung innerhalb der TF- Power mit erhöhter VLF% und verminderter HF% war identisch. Gleichzeitig kam es bei beiden Apnoeformen zum LF/HF- Anstieg. In Veröffentlichungen von Szollosi et al. und Spicuzza et al. ist eine während der obstruktiven Apnoe signifikant höhere HF- Power im Vergleich zur zentralen Apnoe bei Patienten mit Auftreten von sowohl zentralen als auch obstruktiven Apnoen vorbeschrieben.[17, 18] Da auch in unserer Studie wie beschrieben ein unterschiedlicher Verlauf der absoluten HF- Banden zwischen obstruktiven und zentralen Apnoen von der prae bis zur post Phase auffiel, untersuchten wir Patienten bei denen beide Apnoeformen auftraten auf Unterschiede in der Verteilung der Frequency- Domain Parameter zwischen obstruktiven und zentralen Episoden. Und in der Tat zeigte sich während der obstruktiven Apnoe eine signifikant höhere absolute HF- Power als während der Episoden mit zentralen Apnoen.

Sowohl Spicuzza als auch Szollosi führten dieses Phänomen auf den unterschiedlichen Entstehungsmechanismus und die völlig verschiedenen pathophysiologischen Zustände während beider Apnoeformen zurück. Während der obstruktiven Apnoe steigt die HF- Power wie ausführlich beschrieben korrelierend zum wachsenden Atemreiz und dessen Einfluss auf die RSA, welche sich in der HF- Bande widerspiegelt, an. Ein zweiter ebenfalls beschriebener möglicher Mechanismus besteht darin, dass sich der Anstieg des negativen intrathorakalen Druckes während der obstruktiven Apnoe direkt in der HF- Power widerspiegelt.

Während der zentralen Apnoe finden sich weder eine Zunahme des Atemreizes noch ein Anstieg des negativen intrathorakalen Druckes.

Dies wird von Spicuzza als Ursache für die unterschiedliche HF- Verteilung zwischen CA und OA angegeben, welche nun auch durch unsere Studie belegt ist.[17]

Vergleich von Hypopnoe Episoden mit Normal-NonREM Phasen

Auch während Phasen mit alleinigem Auftreten von Hypopnoen, ohne dass die Ventilation zum Stillstand kam, traten signifikante Veränderungen der Frequency- Domain Parameter im Vergleich zum Normalschlaf auf. Es ergaben sich deutliche Zeichen für eine Sympathikusaktivierung mit einer im Vergleich zum Normalschlaf signifikant erhöhten LF/HF- Ratio, einer ebenso signifikant erhöhten VLF- Bande – absolut wie normalisiert – und einer signifikant verminderten HF%. All diese Veränderungen während der Hypopnoephase sind sowohl während der obstruktiven Apnoe, der zentralen Apnoe, als auch während der REM Phase nachweisbar und werden jeweils als Zeichen eines erhöhten Sympathikotonus interpretiert. Dies zeigt, dass auch ohne Stillstand der Ventilation eine deutliche Reaktion im vegetativen Nervensystem nachzuvollziehen ist. Dadurch wird der diagnostische Wert der Hypopnoe gestärkt, welche auch ohne das Auftreten von Apnoen per se zur sympathischen Aktivierung mit all ihren negativen Folgen vor allem in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen führen kann.

Noch bis in die 5 Minuten Phase nach Auftreten der Hypopnoen (postH) ist die Sympathikusaktivierung weiterhin nachweisbar. Und auch in der 5 Minuten Phase vor einer Hypopnoe Phase (praeH), also noch vor Erreichen der Hypopnoeschwelle zeigen sich bereits signifikante Veränderungen von VLF% und HF% im Vergleich zum Normalschlaf entsprechend der Konstellation während Episoden mit erhöhtem Sympathikotonus. LF/HF- Ratio und Absolutwerte zeigen allerdings in der praeH Phase noch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zum Normalschlaf. Ohne sich in der Interpretation der HRV Konstellation in der praeH Phase festzulegen, wird auch während der Hypopnoe das ve-

getative Nervensystem länger beeinflusst, als dass es die Auswertung der Polysomnographie vermuten lässt.

Zur Ursache der Sympathikuserhöhung während der Hypopnoe kann man in unserer Studie nur schwerlich Vermutungen anstellen, da in unserer polysomnographischen Auswertung nicht zwischen obstruktiven und zentralen Hypopnoen unterschieden wurde. Der ursächliche Mechanismus ist bei beiden Ventilationsstörungen ein völlig unterschiedlicher. Gleich an beiden Formen ist, dass es zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung kommt, was auch in unserer Studie eine Bedingung für die Festlegung einer Hypopnoe war. Hypoxie, als Ursache der Entsättigung, wurde von Ponikowski et al. als Ursache für den VLF- Anstieg bei Herzinsuffizienz Patienten postuliert. Bei diesen Patienten soll die Chemosensitivität gegenüber Hypoxie verstärkt sein und der Organismus daher früher auf Hypoxie mit einer Sympathikusaktivierung reagieren, was sich dann in einer VLF- Erhöhung niederschlägt. Der VLF- Anstieg war in den Untersuchungen auch durch Inhalation von Sauerstoff und damit Aufhebung der Hypoxie reversibel gewesen.[42, 121] Im Unterschied zu dieser Studie war bei uns Herzinsuffizienz kein Einschlusskriterium und wir führten auch keine Diagnostik über die Herzfunktion unserer Patienten durch. Daher gehen wir in unserer Studie nicht von einem Patientengut aus, bei dem in Bezug zu Ponikowski die Chemosensitivität gegenüber Hypoxie verstärkt ist. Trotzdem haben wir in unserer Studie dokumentierte Hypopnoen und zeitgleich Anstiege der VLF- Power festgestellt. Den Beweis für einen ursächlichen Zusammenhang von Hypoxie und VLF- Erhöhung auch ohne Herzinsuffizienz als Grunderkrankung müsste man in einer Studie erbringen, in der sämtliche weitere mögliche Einflussfaktoren auf die VLF- Power, welche in unserer Studie vorstellbar sind – wie Sympathikusaktivierung durch Obstruktion der oberen Atemwege oder durch zentral vermittelte Ventilationsstörungen, sowie zyklische Undulationen der Atmung im very low frequency Bereich – sicher ausgeschlossen werden.

Zusammenfassung

Wir konnten in unserer Studie bestätigen, dass es im Laufe einer Nacht während Phasen mit polysomnographisch festgestellten Ventilationsstörungen HRV analytisch zu einem Anstieg des Sympathikotonus kommt.

Zusätzlich können wir nun erstmalig postulieren, dass nicht nur Apnoen sondern auch Hypopnoen zu Veränderungen im HRV Muster im Sinne eines erhöhten Sympathikotonus führen. Demnach konnten wir zeigen, dass in der Frage nach Indikation zur Therapie bei schlafbezogenen Atemstörungen Hypopnoen vom Standpunkt der vegetativen Dysbalance auf gleichem Niveau bewertet werden müssen wie Apnoen.

Am deutlichsten konnte für die obstruktiven Apnoe nachgewiesen werden, dass noch bevor die Folgen der Obstruktion der Atemwege polysomnographisch erfasst werden, bereits Veränderungen im vegetativen Nervensystem im Sinne eines erhöhten Sympathikotonus auftreten, welche HRV analytisch erfasst werden können. Ebenso hat sich bestätigt, dass diese Veränderungen auch noch einen gewissen Zeitraum über die Apnoe hinaus erhalten bleiben. Die Konsequenz daraus ist, dass die Polysomnographie, als derzeitiger Goldstandard in der Diagnostik schlafbezogener Atemstörungen, die Auswirkung der obstruktiven Apnoe auf das Vegetativum unterschätzt. Die Folgerung daraus muss sein, dass der Indikationszeitpunkt zur Therapie bei OSAS in Zukunft neben der absoluten Zahl an Atemereignissen auch an deren Erscheinungsmuster bemessen werden muss. Denn da der Sympathikotonus bereits vor festgelegter OA und auch noch ein bestimmtes Intervall danach erhöht ist, haben sporadisch auftretende OA mit Sicherheit weitaus mehr negative Auswirkungen für den Einzelnen als bisher angenommen. Deshalb muss diagnostisch erwogen werden, ob die Zeiträume zwischen den registrierten Apnoen entsprechend lang sind, dass es auch wirklich zu einem Absinken des Sympathikotonus kommen kann. Diese Forderung solle in Zukunft vor allem bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko oder bereits bestehenden kardiovaskulären Erkran-

kungen aufgrund der hier hohen klinischen Relevanz besondere Beachtung finden.

Auch in den Phasen vor und nach zentralen Apnoen ließen sich Veränderungen in der Verteilung der HRV- Spektralbanden im Vergleich zum Normalschlaf feststellen. Die Ergebnisse unserer Studie legen nahe, dass auch bei zentraler Schlafapnoe durch die pathologische Veränderung der Atemsteuerung bereits eine sympathovagalen Dysbalance auftritt, noch bevor Apnoen oder Hypopnoen registriert werden und dass diese Veränderungen auch länger anhalten als es die Analyse der Ventilationskurve erahnen lässt. Hierzu empfehlen wir weitere Untersuchungen, in welchen die nächtlichen Veränderungen im HRV Muster mit Schwerpunkt auf die praeCA und postCA Phasen noch einmal gezielt an Herzinsuffizienz Patienten mit diagnostiziertem zentralen Schlafapnoe Syndrom untersucht werden könnten. Dies hätte schließlich auch Einfluss auf den Indikationszeitpunkt zur Therapie beim CSAS, welcher momentan wie beschrieben nicht völlig unumstritten ist.

Literaturverzeichnis:

1. Heinzer, R. and J. Aubert (2007) *Das obstruktive Schlafapnoesyndrom*. Service de Pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Centre d'investigation et de recherche sur le sommeil (CIRS), Université de Lausanne CME zu **Volume**
2. Young, T., et al., *The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults*. 1993. p. 1230-1235.
3. Shahar, E., et al., *Sleep-disordered Breathing and Cardiovascular Disease . Cross-sectional Results of the Sleep Heart Health Study*. 2001. p. 19-25.
4. Bradley, T.D. and J.S. Floras, *Sleep Apnea and Heart Failure: Part II: Central Sleep Apnea*. 2003. p. 1822-1826.
5. Lanfranchi, P.A., et al., *Prognostic Value of Nocturnal Cheyne-Stokes Respiration in Chronic Heart Failure*. 1999. p. 1435-1440.
6. Sin, D.D., et al., *Risk Factors for Central and Obstructive Sleep Apnea in 450 Men And Women with Congestive Heart Failure*. 1999. p. 1101-1106.
7. Patil, S.P., et al., *Adult Obstructive Sleep Apnea: Pathophysiology and Diagnosis*. 2007. p. 325-337.
8. Electrophysiology, T.F.o.t.E.S.o.C.t.N.A.S.o.P., *Heart Rate Variability : Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use*. 1996. **93**(5): p. 1043-1065.
9. Arias, M.A., et al., *[Sleep apnea-hypopnea syndromes and heart failure]*. Rev Esp Cardiol, 2007. **60**(4): p. 415-27.
10. Aydin, M., et al., *Cardiac autonomic activity in obstructive sleep apnea: time-dependent and spectral analysis of heart rate variability using 24-hour Holter electrocardiograms*. Tex Heart Inst J, 2004. **31**(2): p. 132-6.
11. Carlson, J.T., et al., *Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **154**(5): p. 1490-6.
12. Narkiewicz, K., et al., *Altered Cardiovascular Variability in Obstructive Sleep Apnea*. 1998. p. 1071-1077.
13. Narkiewicz, K. and V.K. Somers, *The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension*. J Hypertens, 1997. **15**(12 Pt 2): p. 1613-9.
14. Naughton, M.T., et al., *Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(2): p. 473-9.
15. Park, D.H., et al., *Correlation between the Severity of Obstructive Sleep Apnea and Heart Rate Variability Indices*. J Korean Med Sci, 2008. **23**(2): p. 226-31.
16. Resta, O., et al., *Depressed baroreceptor reflex in patients with obstructive sleep apnea (OSA)*. Boll Soc Ital Biol Sper, 1996. **72**(9-10): p. 247-54.
17. Spicuzza, L., et al., *Autonomic Modulation of Heart Rate during Obstructive versus Central Apneas in Patients with Sleep-disordered Breathing*. 2003. p. 902-910.
18. Szollosi, I., et al., *Sleep apnea in heart failure increases heart rate variability and sympathetic dominance*. Sleep, 2007. **30**(11): p. 1509-14.
19. Schmidt, R. and F. Lang, *Physiologie des Menschen*, ed. Auflage. 2007, Heidelberg: Springer Verlag.
20. Klinke, R. and S. Silbernagl, *Lehrbuch der Physiologie*, ed. Auflage. 2003, Stuttgart: Thieme.
21. Thews, G. and P. Vaupel, *vegetative Physiologie*, ed. Auflage. 2005, Heidelberg: Springer.
22. Barbieri, R., J.K. Triedman, and J.P. Saul, *Heart rate control and mechanical cardiopulmonary coupling to assess central volume: a systems analysis*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2002. **283**(5): p. R1210-20.
23. Koehler, U., et al., *Schlafapnoe, autonome Dysfunktion und kardiovaskuläre Morbidität*. Der Internist, 2002. **43**(9): p. 1091-1098.
24. Iellamo, F., et al., *Spontaneous baroreflex control of heart rate during exercise and muscle metaboreflex activation in heart failure*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. **293**(3): p. H1929-36.
25. Salo, L.M., et al., *Nonuniformity in the von Bezold-Jarisch reflex*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007. **293**(2): p. R714-20.
26. Zimmer, H.-G., *The Isolated Perfused Heart and Its Pioneers*. 1998. p. 203-210.
27. Hilz, M.J. and M. Dütsch, *Methoden zur quantitativen Untersuchung des autonomen Nervensystems*. Der Nervenarzt, 2005. **76**(6): p. 767-780.
28. Patzak, A., et al., *[Heart rate variability--physiology, methods of registration and application in pediatric sleep laboratory]*. Wien Klin Wochenschr, 2000. **112**(5): p. 234-50.
29. Yasuma, F. and J.-i. Hayano, *Respiratory Sinus Arrhythmia: Why Does the Heartbeat Synchronize With Respiratory Rhythm?* 2004. p. 683-690.
30. Hrushesky, W.J., et al., *The respiratory sinus arrhythmia: a measure of cardiac age*. Science, 1984. **224**(4652): p. 1001-4.
31. Dixon, E.M., et al., *Neural regulation of heart rate variability in endurance athletes and sedentary controls*. Cardiovasc Res, 1992. **26**(7): p. 713-9.

32. Mück, H. and M. Mück-Weymann. *Herzratenvariabilität*. [WWW Document] 2007 15.11.2007 [cited; Available from: <http://www.hrv24.de/index.htm>.
33. Wolf, M.M., et al., *Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction*. Med J Aust, 1978. **2**(2): p. 52-3.
34. Ziemssen, T. and M. Süß (2001) *Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems - Allgemeine Grundlagen*. **Volume**,
35. Akselrod, S., et al., *Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control*. 1981. **213**(4504): p. 220-222.
36. Guzzetti, S., et al., *Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure*. 1995. p. 1100-1107.
37. van Ravenswaaij-Arts, C.M., et al., *Heart rate variability*. Ann Intern Med, 1993. **118**(6): p. 436-47.
38. Pomeranz, B., et al., *Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis*. 1985. p. H151-153.
39. Kobayashi, H., K. Ishibashi, and H. Noguchi, *Heart rate variability; an index for monitoring and analyzing human autonomic activities*. Appl Human Sci, 1999. **18**(2): p. 53-9.
40. Spielmann, N., *Heart rate variability in relation to the menstrual cycle in trained and untrained women*. 2004, Humboldt University of Berlin: Berlin.
41. Mortara, A., et al., *Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation*. 1994. p. 422-430.
42. Ponikowski, P., et al., *Detection and significance of a discrete very low frequency rhythm in RR interval variability in chronic congestive heart failure*. The American Journal of Cardiology, 1996. **77**(15): p. 1320-1326.
43. Bernardi, L., et al., *Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal dynamic exercise?* 1990. p. 969-981.
44. Perini, R., et al., *The influence of exercise intensity on the power spectrum of heart rate variability*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1990. **61**(1-2): p. 143-8.
45. Pichon, A.P., et al., *Spectral analysis of heart rate variability during exercise in trained subjects*. Med Sci Sports Exerc, 2004. **36**(10): p. 1702-8.
46. Piepoli, M., et al., *Autonomic control of the heart and peripheral vessels in human septic shock*. Intensive Care Med, 1995. **21**(2): p. 112-9.
47. Eisenbruch, S., M.J. Harnish, and W.C. Orr, *Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females*. Sleep, 1999. **22**(8): p. 1067-71.
48. Taylor, J.A., et al., *Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans*. Circulation, 1998. **98**(6): p. 547-55.
49. Ichimaru, Y. and T. Yanaga, *Frequency characteristics of the heart rate variability produced by Cheyne-Stokes respiration during 24-hr ambulatory electrocardiographic monitoring*. Comput Biomed Res, 1989. **22**(3): p. 225-33.
50. Saul, J.P., et al., *Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis*. Am J Cardiol, 1988. **61**(15): p. 1292-9.
51. Bigger, J.T., Jr., et al., *Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction*. Circulation, 1992. **85**(1): p. 164-71.
52. Maurer, J.T. and K. Hörmann, *Diagnostik und Therapie von schlafbezogenen Atmungsstörungen Teil 1: Begriffliche Systematik*. HNO, 1998. **46**(12): p. 958-968.
53. Gold, R., *Der differentialdiagnostische Nutzen der Polysomnographie bei chronischer Insomnie*. 2003, Technische Universität München: München.
54. Jain, V., *Clinical perspective of obstructive sleep apnea-induced cardiovascular complications*. Antioxid Redox Signal, 2007. **9**(6): p. 701-10.
55. Scholz, U.J., et al., *Vegetative Background of Sleep: Spectral Analysis of the Heart Rate Variability*. Physiology & Behavior, 1997. **62**(5): p. 1037-1043.
56. Busek, P., et al., *Spectral analysis of the heart rate variability in sleep*. Physiol Res, 2005. **54**(4): p. 369-76.
57. Hollandt, J.H., et al., *Das Upper Airway Resistance Syndrom (UARS) - Obstruktives Schnarchen*. HNO, 2000. **48**(8): p. 628-634.
58. Remmers, J.E., et al., *Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep*. 1978. p. 931-938.
59. Randerath, W. and W. Galetke, *Die Muskulatur der oberen Atemwege: Strukturelle und pathophysiologische Aspekte beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom*. Somnologie - Schlaforschung und Schlafmedizin, 2006. **10**(4): p. 201-204.
60. Lai, C.J., et al., *Enhanced sympathetic outflow and decreased baroreflex sensitivity are associated with intermittent hypoxia-induced systemic hypertension in conscious rats*. 2006. p. 1974-1982.
61. Bady, E., et al., *Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome*. 2000. p. 934-939.
62. Sanner, B.M., et al., *Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome*. Arch Intern Med, 1997. **157**(21): p. 2483-7.
63. Alchanatis, M., et al., *Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics*. Respiration, 2001. **68**(6): p. 566-72.

64. Javaheri, S., et al., *Sleep Apnea in 81 Ambulatory Male Patients With Stable Heart Failure : Types and Their Prevalences, Consequences, and Presentations*. 1998. p. 2154-2159.
65. Phillips, B.G., et al., *Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure*. *J Hypertens*, 1999. **17**(1): p. 61-6.
66. Kato, M., et al., *Impairment of Endothelium-Dependent Vasodilation of Resistance Vessels in Patients With Obstructive Sleep Apnea*. 2000. p. 2607-2610.
67. Schulz, R., et al., *Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy*. 2000. p. 1046-1051.
68. Dyugovskaya, L., P. Lavie, and L. Lavie, *Increased Adhesion Molecules Expression and Production of Reactive Oxygen Species in Leukocytes of Sleep Apnea Patients*. 2002. p. 934-939.
69. Chin, K., et al., *Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome*. *Am J Med*, 2000. **109**(7): p. 562-7.
70. Shamsuzzaman, A.S.M., et al., *Elevated C-Reactive Protein in Patients With Obstructive Sleep Apnea*. 2002. p. 2462-2464.
71. Yokoe, T., et al., *Elevated Levels of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome Are Decreased by Nasal Continuous Positive Airway Pressure*. 2003. p. 1129-1134.
72. Chin, K., et al., *Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. **153**(6 Pt 1): p. 1972-6.
73. Rangemark, C., et al., *Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients*. *Sleep*, 1995. **18**(3): p. 188-94.
74. Bokinsky, G., et al., *Spontaneous Platelet Activation and Aggregation During Obstructive Sleep Apnea and Its Response to Therapy With Nasal Continuous Positive Airway Pressure: A Preliminary Investigation*. 1995. p. 625-630.
75. Lavie, L., *Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder*. *Sleep Med Rev*, 2003. **7**(1): p. 35-51.
76. Lefler, D.J. and D.N. Granger, *Oxidative stress and cardiac disease*. *Am J Med*, 2000. **109**(4): p. 315-23.
77. Suzuki, Y.J., et al., *Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases*. *Free Radic Biol Med*, 2006. **40**(10): p. 1683-92.
78. Prabhakar, N.R., *Sleep Apneas . An Oxidative Stress?* 2002. p. 859-860.
79. Christou, K., et al., *Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients*. *Sleep Med*, 2003. **4**(3): p. 225-8.
80. Ryan, S., C.T. Taylor, and W.T. McNicholas, *Selective Activation of Inflammatory Pathways by Intermittent Hypoxia in Obstructive Sleep Apnea Syndrome*. 2005. p. 2660-2667.
81. Turkington, P.M., et al., *Prevalence and Predictors of Upper Airway Obstruction in the First 24 Hours After Acute Stroke*. 2002. p. 2037-2042.
82. Yaggi, H.K., et al., *Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(19): p. 2034-41.
83. Bassetti, C.L., M. Milanova, and M. Gugger, *Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke: Diagnosis, Risk Factors, Treatment, Evolution, and Long-Term Clinical Outcome*. 2006. p. 967-972.
84. Remzi, A., et al., *Evaluation of carotid artery wall thickness with high-resolution sonography in obstructive sleep apnea syndrome*. 2005. p. 80-86.
85. Mehra, R., et al., *Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep-disordered Breathing: The Sleep Heart Health Study*. 2006. p. 910-916.
86. Stein, P.K., et al., *A simple method to identify sleep apnea using Holter recordings*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003. **14**(5): p. 467-73.
87. Koehler, U., et al., *Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment*. 1998. p. 434-439.
88. Gami, A.S., et al., *Day-Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea*. 2005. p. 1206-1214.
89. Merritt, S.L. and B.E. Berger, *Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome*. *Am J Nurs*, 2004. **104**(7): p. 49-52.
90. Rühle, K.H., G. Nilius, and N. Mamedova, *Ein Lese-Test zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom*. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*.
91. Geisler, P., S. Kotterba, and S. G. Hellwach - *Narkolepsie Erkennen*. 12.02.2008 [cited; Available from: <http://www.hellwach-narkolepsie-erkennen.de/index.php?id=44>].
92. Marin, J.M., et al., *Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study*. *Lancet*, 2005. **365**(9464): p. 1046-53.
93. Peker, Y., et al., *Increased Incidence of Cardiovascular Disease in Middle-aged Men with Obstructive Sleep Apnea: A 7-Year Follow-up*. 2002. p. 159-165.
94. Faccenda, J.F., et al., *Randomized Placebo-controlled Trial of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in the Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome*. 2001. p. 344-348.
95. Becker, H.F., et al., *Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea*. 2003. p. 68-73.

96. Pepperell, J.C., et al., *Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial.* *Lancet*, 2002. **359**(9302): p. 204-10.
97. Arias, M.A., et al., *Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: A randomized, controlled cross-over study.* 2006. p. 1106-1113.
98. Arias, M.A., et al., *Obstructive Sleep Apnea Syndrome Affects Left Ventricular Diastolic Function: Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Men.* 2005. p. 375-383.
99. Milleron, O., et al., *Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study.* 2004. p. 728-734.
100. Lavie, L., et al., *Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients.* *Journal of Molecular Neuroscience*, 2003. **21**(1): p. 57-63.
101. Lavie, L., A. Vishnevsky, and P. Lavie, *Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea.* *Sleep*, 2004. **27**(1): p. 123-8.
102. Simantirakis, E.N., et al., *Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: A long-term evaluation using an insertable loop recorder.* 2004. p. 1070-1076.
103. Kanagala, R., et al., *Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation.* 2003. p. 2589-2594.
104. Shiomi, T., et al., *Augmented very low frequency component of heart rate variability during obstructive sleep apnea.* *Sleep*, 1996. **19**(5): p. 370-7.
105. Guilleminault, C., et al., *Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique.* *Lancet*, 1984. **1**(8369): p. 126-31.
106. Yang, A., et al., *Influence of obstructive sleep apnea on heart rate turbulence.* *Basic Research in Cardiology*, 2005. **100**(5): p. 439-445.
107. Gula, L.J., et al., *Heart Rate Variability in Obstructive Sleep Apnea: A Prospective Study and Frequency Domain Analysis.* 2003. p. 144-149.
108. Brack, T., *Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure: ominous sign or innocent bystander?* *Swiss Med Wkly*, 2007. **137**(9-10): p. 133-8.
109. Francis, D.P., et al., *Quantitative General Theory for Periodic Breathing in Chronic Heart Failure and its Clinical Implications.* 2000. p. 2214-2221.
110. Solin, P., et al., *Influence of Pulmonary Capillary Wedge Pressure on Central Apnea in Heart Failure.* 1999. p. 1574-1579.
111. Bradley, T.D., et al., *Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure.* 2005. p. 2025-2033.
112. Javaheri, S., *A Mechanism of Central Sleep Apnea in Patients with Heart Failure.* 1999. p. 949-954.
113. Hall, M.J., et al., *Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure.* *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. **154**(2 Pt 1): p. 376-81.
114. Lanfranchi, P.A., et al., *Central Sleep Apnea in Left Ventricular Dysfunction: Prevalence and Implications for Arrhythmic Risk.* 2003. p. 727-732.
115. Wiegand, U., *Zentrale Schlafapnoe bei Herzinsuffizienz, in Rationelle Diagnostik und Therapie bei Herzinsuffizienz.* 2005. p. 295-300.
116. Hastings, P.C., et al., *Symptom burden of sleep-disordered breathing in mild-to-moderate congestive heart failure patients.* 2006. p. 748-755.
117. Andreas, S., et al., *Treatment of Cheyne-Stokes respiration with nasal oxygen and carbon dioxide.* 1998. p. 414-419.
118. Arzt, M., et al., *Suppression of Central Sleep Apnea by Continuous Positive Airway Pressure and Transplant-Free Survival in Heart Failure: A Post Hoc Analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients With Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP).* 2007. p. 3173-3180.
119. Javaheri, S., *Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Sleep Apnea and Ventricular Irritability in Patients With Heart Failure.* 2000. p. 392-397.
120. Lorenzi-Filho, G., et al., *Entrainment of Blood Pressure and Heart Rate Oscillations by Periodic Breathing.* 1999. p. 1147-1154.
121. Ponikowski, P., et al., *Chemoreceptor dependence of very low frequency rhythms in advanced chronic heart failure.* 1997. p. H438-447.
122. Ponikowski, P., et al., *Oscillatory Breathing Patterns During Wakefulness in Patients With Chronic Heart Failure : Clinical Implications and Role of Augmented Peripheral Chemosensitivity.* 1999. p. 2418-2424.
123. Tateishi, O., et al., *Apnea-related heart rate variability and its clinical utility in congestive heart failure outpatients.* *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2002. **7**(2): p. 127-32.
124. Lorenzi-Filho, G., et al., *Entrainment of blood pressure and heart rate oscillations by periodic breathing.* *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **159**(4 Pt 1): p. 1147-54.

G E B A U E R J O H A N N E S

PERSÖNLICHE INFORMATION

1. Familienstand: ledig
2. Staatsangehörigkeit: deutsch
3. Geburtsdatum: 02.03.1982
4. Geburtsort: Passau
5. Eltern: Eckhart Gebauer (Lehrer); Gabriela Gebauer (Krankenschwester)

WOHN- UND LEBENSITUATION

Hauptwohnsitz in Regensburg
Zweitwohnsitz im Elternhaus in Neuhaus a. Inn

KONFESSION UND VERHÄLTNIS ZUR KIRCHE

römisch – katholisch

AUSBILDUNG

1988 – 1992 Grundschule Neuhaus a. Inn
1992 – 2001 Auersperg-Gymnasium Passau-Freudenhain
2002 Malteser Berufsfachschule Regensburg Ausbildung zum Rettungssanitäter
2002 – 2004 Vorklinik Universität Regensburg
2004 – 2008 klinischer Studiumabschnitt Universität Regensburg

BERUFLICHER WERDEGANG

seit 01.01.09 Assistenzarzt in der Klinik Donaustauf, Pneumologie

BESONDERE FACHLICHE INTERESSEN UND ENGAGEMENTS

03.2005 – 08.2007 Leitung der studentischen Arbeitsgruppe Notfallmedizin
Seit 06.2006 Mitglied der Arbeitsgruppe KRAFT (kontinuierliche Rettungsmedizinische Aus- und Fortbildung im Team) des Rettungszentrum Regensburgs

DISSERTATIONSTHEMA

Herzfrequenzvariabilität als Marker für vegetative Dysfunktion bei Patienten mit Schlafapnoesyndrom
Innere Medizin II am Uniklinikum Regensburg

WEHRDIENST

2001 – 2002 Grundwehrdienst als Sanitäts-Soldat beim AbgTZg243 in Regen

Erklärung

Das Dissertationsthema wurde von PD Dr. Roland Wensel angeregt und die Ausarbeitung der Dissertation von PD Dr. Roland Wensel sowie von Dr. Clemens Jilek überwacht.

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Danksagung

Hiermit möchte ich noch einige Personen erwähnen, die mich beim Erstellen dieser Arbeit besonders unterstützt haben. An erster Stelle danke ich meinem Bruder Matthias Gebauer und meinem Vater Eckhart Gebauer, die beide mit mir zusammen viele Stunden investierten ein System zu erarbeiten, mit dem es schließlich gelang die riesigen Datenmengen zu bewältigen. Ohne deren Können im Bereich der Informatik wäre eine solch detaillierte Auswertung der Daten für mich nicht möglich gewesen.

Ebenso dankbar bin ich meiner Lebensgefährtin Ramona Rinkl für die tägliche Unterstützung während meiner langwierigen Datenauswertung und der anschließenden Verfassung dieser Arbeit.

Auch meinem Doktorvater PD Dr. Roland Wensel und meinem Betreuer Dr. Clemens Jilek gilt mein aufrichtiger Dank. Sie hatten beide zu jeder Zeit ein offenes Ohr für mich und haben mir durch ihr Engagement und ihre mitreißende Begeisterung für die Materie die medizinische Forschung ein ganzes Stück näher gebracht.

Abschließend danke ich meiner Mutter Gabriela Gebauer für das Korrekturlesen meiner Arbeit.