

Aus dem Lehrstuhl  
für Innere Medizin II  
Prof. Dr. Günter Riegger  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

**Auswirkung einer CPAP-Therapie bei Patienten  
mit chronischer Herzinsuffizienz  
und zentralem Schlafapnoesyndrom  
auf die kardiorespiratorische Reflexkontrolle am Tag**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
**Anton Zimmermann**

2009



Aus dem Lehrstuhl  
für Innere Medizin II  
Prof. Dr. Günter Riegger  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

**Auswirkung einer CPAP-Therapie bei Patienten  
mit chronischer Herzinsuffizienz  
und zentralem Schlafapnoesyndrom  
auf die kardiorespiratorische Reflexkontrolle am Tag**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
**Anton Zimmermann**

2009

Dekan:

Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Michael Pfeifer

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Kühnel

Tag der mündlichen Prüfung:

04. Oktober 2010

<b>A) Einleitung/Grundlagen .....</b>	<b>4</b>
<b>I. Krankheitsbilder .....</b>	<b>5</b>
1. Herzinsuffizienz .....	5
a) Definition und Einteilung .....	5
b) Ätiologie und Pathophysiologie .....	8
c) Klinik/Symptome .....	15
d) Diagnostik .....	16
e) Therapie .....	17
2. zentrale Schlafapnoe .....	22
a) Schlaf allgemein .....	22
b) Definition und Einordnung der zentralen Schlafapnoe .....	25
c) Pathophysiologie und Ätiologie .....	26
d) Klinik/Symptome .....	29
e) Diagnostik .....	30
f) Therapie .....	32
<b>II. Kardiorespiratorische Regulation .....</b>	<b>35</b>
1. Regulation der Atmung mit Schwerpunkt Chemosensitivität .....	36
a) Zentrale Rhythmogenese .....	36
b) Mechanorezeptoren des Atemapparats .....	36
c) Chemische Atemreize .....	37
d) Nicht rückgekoppelte Atemantriebe .....	39
2. Kardiovaskuläre Reflexkontrolle .....	41
a) Herzfrequenzvariabilität .....	41
i) Grundlagen .....	41
ii) Messung der HRV .....	43
iii) Klinische Bedeutung der HRV .....	46
b) Baroreflexsensitivität .....	49
i) Grundlagen .....	49
ii) Bestimmung der BRS .....	49
iii) Klinische Bedeutung der BRS .....	51
<b>III. Veränderungen von Chemoreflex, HRV und BRS beim Krankheitsbild</b>	
<b>Herzinsuffizienz in Kombination mit zentraler Schlafapnoe .....</b>	<b>52</b>
<b>IV. Ziele und Fragestellung der Arbeit .....</b>	<b>55</b>

<b>B) Methodik .....</b>	<b>56</b>
<b>I. Patienten (Klinische Daten) .....</b>	<b>56</b>
<b>II. Studiendesign und zeitliche Abfolge der Untersuchungen .....</b>	<b>59</b>
<b>III. Beschreibung der einzelnen Untersuchungen.....</b>	<b>60</b>
1. Ergospirometrie.....	60
2. Polysomnographie.....	60
3. Chemoreflexmessung mittels CO <sub>2</sub> -Rückatmung .....	61
4. Kardiovaskuläre Reflexkontrolle (Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität) .....	61
<b>C) Ergebnisse.....</b>	<b>63</b>
<b>I. Vergleich der beiden Gruppen CHFnonCSA und CHF_CSA zum Zeitpunkt 1..</b>	<b>63</b>
1. Schlaflabordaten, AHI .....	63
2. Ergospirometriedaten .....	64
a) VO <sub>2</sub> -peak.....	64
b) VE/VCO <sub>2</sub> -slope.....	64
3. Chemoreflexsensitivität .....	64
4. Daten der Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität .....	65
a) RR_VLF.....	65
b) RR_LF.....	65
c) RR_HF .....	66
d) a_VLF .....	66
e) a_LF .....	66
f) a_HF .....	66
g) sequence.....	67
h) kontrollierte Atmung.....	67
<b>II. Vergleich zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 innerhalb der Gruppe         CHF_CSA unter CPAP-Therapie .....</b>	<b>68</b>
1. Schlaflabordaten, AHI .....	68
2. Ergospirometriedaten .....	69
a) VO <sub>2</sub> -peak.....	69
b) VE/VCO <sub>2</sub> -slope.....	69
3. Chemoreflexdaten .....	69

4. Daten der Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität .....	70
a) RR_VLF .....	70
b) RR_LF .....	70
c) RR_HF .....	70
d) a_VLF .....	70
e) a_LF .....	71
f) a_HF .....	71
g) sequence .....	71
h) kontrollierte Atmung .....	71
<b>D) Diskussion .....</b>	<b>73</b>
<b>I. Vergleich der beiden Gruppen CHFnonCSA und CHF_CSA zum Zeitpunkt 1..</b>	<b>73</b>
1. Schlaflabordaten, AHI .....	73
2. Ergospiometriedaten .....	74
3. Chemoreflexdaten .....	75
4. Daten der Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität .....	77
<b>II. Vergleich zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 innerhalb der Gruppe</b>	
<b>CHF_CSA unter CPAP-Therapie .....</b>	<b>81</b>
1. Schlaflabordaten, AHI .....	81
2. Ergospiometriedaten .....	81
3. Chemoreflexsensitivität .....	83
4. Daten der Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität .....	84
<b>III. Abschließende Beurteilung der CPAP-Therapie und Ausblick .....</b>	<b>86</b>
<b>E) Zusammenfassung .....</b>	<b>89</b>
<b>F) Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>91</b>
<b>G) Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>92</b>
<b>H) Literaturverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>I) Lebenslauf .....</b>	<b>101</b>
<b>J) Danksagung .....</b>	<b>103</b>
<b>K) Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>104</b>

## A) EINLEITUNG/GRUNDLAGEN

*„[...] auf dem Bock saß ein fatter, rotbackiger Junge in einem Zustand von Schlaftrunkenheit. [...] Der Junge saß auf derselben Längsstange und schlief alsbald wieder ein. [...] Es lag etwas in dem Klang der letzten Worte, was den Jungen wieder lebendig machte. Er hüpfte auf und die schweren Augen, die zwischen den dicken Pausbacken hindurchblinzelten, starrten mit fürchterlicher Gier auf die Speisen, die er aus dem Korbe nahm. [...] Er schläft den ganzen Tag. Er schläft beim Gehen ein und schnarcht, wenn er bei Tisch serviert. [...] wahrhaftig er ist eine Naturmerkwürdigkeit.“<sup>1</sup>*

Dieses Zitat aus dem 1836 erschienenen Buch „Die Pickwicker“ von Charles Dickens beschreibt den massiv übergewichtigen Jungen „Fat Joe“. In Anlehnung daran entstand später der Begriff des sog. Pickwick-Syndroms. Die hier beschriebene Schlafsucht – eine Folge der Schlafapnoe – ist ein sehr häufiges Krankheitsbild. Die sog. zentrale Schlafapnoe ist wesentlich seltener, jedoch häufig verbunden mit dem Syndrom der Herzinsuffizienz. Die Kombination dieser beiden Krankheitsbilder ist Gegenstand der folgenden Arbeit. Bei Patienten mit diesen Beschwerden sind häufig auch Parameter der kardiorespiratorischen Reflexkontrolle verändert, wie z.B. die Chemoreflexsensitivität, die Herzfrequenzvariabilität und die Baroreflexsensitivität. Durch eine Beatmungstherapie mit einem positiven Druck mittels einer Maske, eine sog. CPAP-Therapie, kann nicht nur die Schlafqualität bei diesen Patienten verbessert und die Zahl der Apnoen verringert werden, sondern sie besitzt auch einen positiven Einfluss auf die Herz-Kreislauffunktion.

Im Folgenden soll nun die Auswirkung einer nächtlichen CPAP-Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und zentralem Schlafapnoesyndrom auf die kardiorespiratorische Reflexkontrolle am Tag untersucht werden.

---

<sup>1</sup> C. Dickens 1926, 63



# **I. Krankheitsbilder**

## **1. Herzinsuffizienz**

### **a) Definition und Einteilung**

"Eine Herzinsuffizienz liegt vor, wenn das Herz trotz ausreichenden Blutangebotes und Füllungsdrucks den Organismus in Ruhe oder während der Belastung nicht mehr genügend mit Blut versorgt. Ist die Pumpleistung schon im Ruhezustand nicht ausreichend, liegt eine Ruheherzinsuffizienz vor, ist sie erst unter Belastungsbedingungen eingeschränkt, spricht man von einer Belastungsherzinsuffizienz."<sup>2</sup>

So lautet eine von mehreren, unterschiedlich formulierten Definitionen der Herzinsuffizienz, die aber im Kern alle dasselbe aussagen. Die wichtigste Aufgabe des Herzens ist es also, die Peripherie sowohl in Ruhe als auch unter Belastung ausreichend mit Blut zu versorgen. Wenn das Herz diese Aufgabe erfüllt, ist es suffizient; wenn nicht, ist es insuffizient.<sup>3</sup>

"Der Begriff "Herzinsuffizienz" ist keine eigenständige Diagnose, sondern die Bezeichnung für ein Syndrom, das die Folge einer Erkrankung des Herzmuskels selbst oder die Konsequenz einer Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion durch extrakardiale Erkrankungen darstellt."<sup>4</sup>

Die Herzinsuffizienz hat aufgrund ihrer Häufigkeit und ihrer schlechten Prognose eine herausragende medizinische und soziale Bedeutung. Die Herzinsuffizienz ist die häufigste Klinikdiagnose bei über 65-jährigen Patienten. Und da dieser Teil der Bevölkerung in den nächsten Jahren aufgrund der demografischen Entwicklung weiter zunehmen wird, ist auch mit einer drastischen Steigerung sowohl der Prävalenz als auch der Inzidenz der Herzinsuffizienz zu rechnen. Manche sprechen sogar von einer Eskalation der Herzinsuffizienz-Epidemie. Ebenfalls bemerkenswert ist, dass die 5-Jahres-Mortalität der Herzinsuffizienz höher liegt als bei den meisten malignen Tumoren,<sup>5</sup> die 1-Jahres-Mortalität von schwer herzinsuffizienten Patienten liegt bei 50 – 60 %, um eine Zahl zu nennen.<sup>6</sup>

---

<sup>2</sup> G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 324

<sup>3</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 324

<sup>4</sup> G. Riegger 1998, 1103

<sup>5</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 324f

<sup>6</sup> Vgl. G. Riegger 1998, 1103

Das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz lässt sich nach unterschiedlichen Gesichtspunkten einteilen. Am bekanntesten und auch für diese Arbeit relevant ist sicherlich die Einteilung nach dem klinischen Schweregrad einer Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association, kurz NYHA, die in folgender Tabelle dargestellt ist:

I	Herzerkrankung ohne Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Normale körperliche Tätigkeit verursacht keine übermäßige Ermüdbarkeit, Dyspnoe oder Palpitationen.
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefrei in Ruhe. Normale körperliche Aktivität verursacht Müdigkeit, Palpitationen und Dyspnoe.
III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Wohlbefinden in Ruhe. Weniger als normale körperliche Tätigkeit verursacht Symptome.
IV	Beschwerden in Ruhe, bei geringster Steigerung der körperlichen Aktivität erhebliche Symptomatik.

**Tab. 1: Klassifikation des klinischen Schweregrades einer Herzinsuffizienz nach der NYHA. (G. Riegger 1998, 1106 Tab. 20.2-1)**

Eine andere Möglichkeit der Einteilung zeigte die American Heart Association (AHA) 2001 auf, und zwar mit Stadien von A bis D.<sup>7</sup>

Eine weitere Klassifizierungsmöglichkeit besteht darin, zwischen den betroffenen Ventrikeln zu unterscheiden. Ist der linke Ventrikel betroffen, spricht man von einer Linksherzinsuffizienz. Dies ist der Fall z.B. akut bei einer hypertensiven Krise oder chronisch bei langjähriger arterieller Hypertonie. Ist dagegen der rechte Ventrikel betroffen, ist natürlich von einer Rechtsherzinsuffizienz die Rede, wie z.B. akut bei einer Lungenembolie oder wenn

<sup>7</sup> Vgl. S. A. Hunt/D. W. Baker/M. H. Chin/M. P. Cinquegrani/A. M. Feldman/G. S. Francis/T. G. Ganiats/S. Goldstein/G. Gregoratos/M. L. Jessup/R. J. Noble/M. Packer/M. A. Silver/L. W. Stevenson/R. J. Gibbons/E. M. Antman/J. S. Alpert/D. P. Faxon/V. Fuster/G. Gregoratos/A. K. Jacobs/L. F. Hiratzka/R. O. Russell/S. C. Smith 2001, 2997

eine langjährige pulmonale Hypertonie besteht. Ist die Herzinsuffizienz bereits fortgeschritten, sind häufig beide Ventrikel betroffen.<sup>8</sup>

Im vorhergehenden Abschnitt sind bereits die Begriffe „akut“ und „chronisch“ gefallen. Dies führt uns zu folgender Unterscheidung, nämlich die akute Herzinsuffizienz, die mit einer sehr schnellen Verschlechterung der Pumpfunktion einhergeht, auf der einen Seite, und auf der anderen Seite die chronische Herzinsuffizienz, bei der die Leistungsfähigkeit des Myokards graduell, aber fortschreitend abnimmt.<sup>9</sup> "Beispiele für eine akute Herzinsuffizienz sind der kardiogene Schock oder das Lungenödem im Rahmen einer Kammertachykardie, eines großen Myokardinfarktes, eines akuten Klappenausrisses, oder einer massiven Lungenembolie. [...] Beispiele für chronische Herzinsuffizienz sind Patienten mit chronischer Koronarerkrankung nach einem großen Myokardinfarkt, hypertensiver Herzerkrankung oder dilatativer Kardiomyopathie."<sup>10</sup> Weil sich ja die chronische Herzinsuffizienz über einen langen Zeitraum entwickelt, kommt es zur Ausbildung von Kompensationsmechanismen, wie beispielsweise einer Hypertrophie des linken Ventrikels oder Flüssigkeitsretention im Körper. Aufgrund verschiedener Auslöser kann eine solche kompensierte chronische Herzinsuffizienz auch dekomensieren, was dann eine Krankenhauseinweisung des betroffenen Patienten notwendig macht.<sup>11</sup>

Schließlich kann man noch das sog. low-output-failure vom sog. high-output-failure unterscheiden. Low-output-failure ist charakterisiert durch eine Verschlechterung der peripheren Zirkulation mit Vasokonstriktion und kalten, blassen, manchmal sogar zyanotischen Extremitäten. Es ist die häufigere Form und Beispiele hierfür sind die hypertensive und koronare Herzkrankheit oder auch Klappenvitien. Das Gegenteil ist beim high-output-failure der Fall – das Herzzeitvolumen ist erhöht, die Extremitäten warm und gerötet. Trotzdem wird die Peripherie nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt, die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ist normal oder sogar erniedrigt. Eine Anämie, arteriovenöse Fisteln oder eine Thyreotoxikose sind Beispiele dafür.<sup>12</sup>

---

<sup>8</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 324

<sup>9</sup> Vgl. E. Braunwald/W. Grossman 1992, 444ff

<sup>10</sup> G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 324

<sup>11</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 324

<sup>12</sup> Vgl. E. Braunwald/W. Grossman 1992, 446

## b) Ätiologie und Pathophysiologie

Bei den Ursachen einer Herzinsuffizienz kann man im wesentlichen drei Gruppen unterscheiden:

- § Direkte myokardiale Erkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit)
- § Mechanische Überlastung des Herzens (z.B. Erkrankungen der Herzklappen)
- § Verminderung der Herzfunktion durch diastolische Behinderung der Ventrikelfüllung (z.B. Erkrankungen des Perikards)

Um die Pathophysiologie bei der Herzinsuffizienz zu verstehen und zu beschreiben, kann man sagen, dass die zunächst hilfreichen Kompensationsmechanismen im weiteren Verlauf der Herzinsuffizienz die hämodynamische Situation verschlechtern und so in einen Circulus vitiosus führen.<sup>13</sup> Auf diese Kompensationsmechanismen und deren Physiologie soll im folgenden Teil näher eingegangen werden. Man kann grob folgende drei Teilbereiche benennen:

Anpassung der Ventrikelgeometrie

Neurohumorale Abläufe

Veränderungen auf Myokardzelebene

Diese drei Bereiche sind zum Teil eng miteinander vernetzt und bedingen einander, so dass man sie nicht strikt getrennt sehen darf sondern als ein komplexes System.<sup>14</sup>

Beim ersten Punkt wäre zunächst der Frank-Starling-Mechanismus zu nennen. Dieser bewirkt, dass sich bei einer wachsenden Vorlast, also bei einer wachsenden Volumenbelastung, die Kontraktionskraft des Herzens erhöht.<sup>15</sup>

Ebenfalls bei der Ventrikelgeometrie zu nennen ist, dass der Herzmuskel bei längerdauernder Druck- oder Volumenbelastung mit einer Hypertrophie reagiert. Hier wiederum unterscheidet man eine konzentrische Hypertrophie von einer exzentrischen Hypertrophie. Unter konzentrischer Hypertrophie ist eine Zunahme der myokardialen Wanddicke bei

---

<sup>13</sup> Vgl. G. Riegger 1998, 1104f

<sup>14</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 329-338

<sup>15</sup> Vgl. G. Riegger 1998, 1104

gleichbleibendem oder sogar abnehmendem intrakavitären Durchmesser zu verstehen, die durch eine vermehrte Druckbelastung, wie sie z.B. bei arterieller Hypertonie oder Aortenstenose anzutreffen ist, hervorgerufen wird. Anders ist es bei der exzentrischen Hypertrophie. Hier führt eine vermehrte Volumenbelastung (z.B. bei Klappeninsuffizienz) zu einer Anhebung der diastolischen Wandspannung und dann kommt es zu einer Dilatation des Ventrikels bei gleichbleibender oder leicht vergrößerter Ventrikelstärke.<sup>16</sup>

### **Neurohumorale Abläufe:**

Das neurohumorale System besteht aus komplexen agonistischen und antagonistischen Regelkreisen, die alle dasselbe Ziel haben, nämlich eine den Bedürfnissen der Peripherie angepasste Auswurfleistung des Herzens aufrechtzuerhalten. Gesteuert wird dies hauptsächlich über den Gefäßtonus, die Myokardkontraktilität und das intravasale Volumen.<sup>17</sup> Folgende Systeme wirken vasokonstriktorisch, volumenretinierend und natriumretinierend:

- sympathisches Nervensystem
- Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)
- Vasopressin/antidiuretisches Hormon/ADH
- Endothelin

Gegenregulatorisch, also vasodilatierend, volumeneliminiierend und natriumeliminiierend arbeiten:

- natriuretische Peptide (atrialess natriuretisches Peptid = ANP, brain natriuretic peptide = BNP)
- vasodilatatorische Prostaglandine
- Bradykinin
- Dopamin

---

<sup>16</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 330

<sup>17</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 333

- endothelium-derived relaxing factor (EDRF = Stickstoffmonoxid, NO)<sup>18</sup>

Auf einige dieser einzelnen Punkte wird im Folgenden ein wenig näher eingegangen, beginnend mit dem

#### Sympathikus:

Eine Aktivierung desselben und die damit verbundene Katecholaminausschüttung führen zu Beginn zu einer Steigerung der Herzfrequenz und der Kontraktionskraft, was ja erwünscht ist. Aufgrund einer permanenten und chronischen Aktivierung des Sympathikus steigt der Plasma-Noradrenalin Spiegel an. Außerdem werden die kardialen Betarezeptoren zunehmend herunterreguliert. Das führt dazu, dass am Herzen selbst die freigesetzten Katecholamine immer weniger inotropiesteigernd wirken, in der Peripherie aber die Vasokonstriktion erhöhen, damit den peripheren Widerstand und dadurch wiederum das Afterload des linken Ventrikels. Das sowieso schon geschwächte Herz muss nun gegen einen zusätzlichen Druck arbeiten und hier befindet man sich bereits in dem oben erwähnten Teufelskreis.

Aktiviert werden die sympathischen Efferenzen über eine Erregung sowohl von arteriellen Chemorezeptoren als auch von Metaborezeptoren in Muskeln. Die erste Gruppe sitzt im Karotissinus und im Aortenbogen und wird aktiviert bei Hypoxämie, Hyperkapnie und Azidose. Die muskulären Fühler dagegen reagieren auf den anaeroben Metabolismus unter Belastungsbedingungen.

Eine wichtige Rolle spielt auch das Baroreflex-System, das nämlich die sympathischen Efferenzen hemmt, wenn es stimuliert wird. Auch auf die Bedeutung in dieser Arbeit sei bereits an dieser Stelle verwiesen. Bei diesem Baroreflex-System nun unterscheidet man zwischen einem arteriellen und einem atrialen Teilbereich. Der Erstere ist anzutreffen im Karotissinus, in der Aorta ascendens und im Aortenbogen und zeichnet für schnelle Korrekturen im Sekundenbereich verantwortlich. Den Letzteren findet man in den Pulmonalvenen sowie im linken Vorhof, dieses Niederdruck-Barorezeptorsystem ist in die längerdauernde Herzfrequenz- und Blutdrucksteuerung im Minuten- bis Stundenbereich eingebunden.

---

<sup>18</sup> Vgl. G. Riegger 1998, 1105

Bei zunehmender Herzinsuffizienz nun verlieren diese beiden Baroreflexsysteme immer mehr an Empfindlichkeit, so dass konsekutiv die sympathischen Efferenzen immer mehr die Oberhand gewinnen und damit in den Circulus vitiosus führen.<sup>19</sup>

#### Renin-Angiotensin-Aldosteron-System:

Hinter dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, kurz RAAS, verbirgt sich eine Hormonkaskade, die maßgeblich an der Regulation des Blutdruckes beteiligt ist. Beginnend mit dem Renin, das in den Glomerula der Nieren gebildet wird und bei niedrigem Blutdruck, Salzangel und adrenerger Stimulation ausgeschüttet wird, wandelt dieses Angiotensinogen in Angiotensin I um. Angiotensin I wird durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) in Angiotensin II umgewandelt. Angiotensin II hat mehrere Wirkungen, die alle dazu dienen, den Blutdruck zu erhöhen. So steigert es die Aldosteronproduktion, erhöht den peripheren Gefäßwiderstand durch Vasokonstriktion der Arteriolen, vermindert den renalen Blutfluss und die glomeruläre Filtrationsrate, setzt ADH frei, löst Durstgefühl aus und limitiert sich schließlich selbst, indem es die Ausschüttung von Renin über einen Rückkopplungsmechanismus hemmt.<sup>20</sup>

Natürlich setzt sich diese Hormonkaskade auch bei Herzinsuffizienz zunehmend in Gang, hat aber dann immer mehr unerwünschte Wirkungen, nämlich Erhöhung der Vor- und Nachlast, die das schwache Herz zusätzlich vor Probleme stellt.<sup>21</sup>

#### Vasopressin/antidiuretisches Hormon/ADH:

Dieses Hormon wird im Hypophysenhinterlappen (Neurohypophyse) freigesetzt und bewirkt zum einen eine direkte Vasokonstriktion, zum anderen eine erhöhte Wasserrückresorption über die Sammelrohre der Niere. Die Ausschüttung wird erstens durch Barorezeptoren angeregt, die auf Volumenmangel reagieren, und zweitens durch Osmorezeptoren, die auf Hyperosmolarität ansprechen. Außerdem wird ADH auch vermehrt über Angiotensin II aktiviert – wie bereits festgestellt. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz nun stehen diese nichtosmolaren Stimulationsfaktoren im Vordergrund und überzeichnen damit eine evtl. vorhandene Hypoosmolarität, die ja einen unterdrückenden Effekt auf die Freisetzung von

---

<sup>19</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 333ff

<sup>20</sup> Vgl. F. Jockenhövel 2000, 241f

<sup>21</sup> Vgl. G. Riegger 1998, 1106

ADH hätte. Somit wirkt sich dann der langfristig erhöhte Vasopressin-Spiegel negativ aus, und zwar durch übermäßige Vasokonstriktion und Volumenüberladung.<sup>22</sup>

Diese Systeme werden antagonisiert durch folgende, angefangen mit dem

endothelium-derived relaxing factor (EDRF = Stickstoffmonoxid, NO):

EDRF bewirkt zum einen Vasodilatation, aber auch gesteigerte Natriurese und eine Inhibition der Thrombozytenaggregation; am Myokard eine leichte positive Inotropie, Hemmung der Effekte einer  $\beta$ -Stimulation und Verminderung des O<sub>2</sub>-Verbrauchs.

Natriuretische Peptide:

Die beiden Hormone ANP und BNP wirken hauptsächlich über eine Vasodilatation, Steigerung der Natriurese, Senkung von Aldosteron und Endothelin und eine Hemmung des RAA-Systems und des Sympathikus.<sup>23</sup>

### **Veränderungen auf Myokardzelebene:**

Der dritte große Punkt unter den Kompensationsmechanismen soll hier nur kurz angesprochen werden. So ist es verständlich, dass Umbauten in der Ventrikelgeometrie (s.o.) natürlich auch mit Änderungen auf Myokardzelebene einhergehen. Bei der konzentrischen Hypertrophie kommt es z.B. zu einer vermehrten Synthese von Sarkomeren mit paralleler Anordnung zu den bereits vorhandenen Myofibrillen. Bei der exzentrischen Hypertrophie hingegen werden die vorhandenen Sarkomeren vermehrt gedehnt, und zusätzlich kommt es zur Bildung von neuen Sarkomeren, die aber in Serie zu den bereits existenten geschaltet sind.

Auch der myokardiale Kalziumstoffwechsel spielt eine wichtige Rolle. So wird dieser über ein komplexes System aus Rezeptoren und second-messengern gesteuert, unter anderem auch durch den  $\beta_1$ -Rezeptor, der ja bei Herzinsuffizienz zunehmend herunterreguliert wird und somit Einfluss nimmt auf den intrazellulären Kalziumspiegel und damit wiederum auf die Kontraktilität.

---

<sup>22</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 335

<sup>23</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 336f



Die kontraktilen Strukturen des Myokards sind ebenfalls nicht unerheblich. Der Aktivitätszustand von Troponin, Tropomyosin, Aktin und Myosin ist nämlich abhängig vom bereits erwähnten Kalzium und Änderungen der Sensitivität gegenüber Kalzium, die wiederum von verschiedenen second-messengern gesteuert wird.<sup>24</sup>

Man sieht also, dass die gesamten Kompensationsmechanismen eng miteinander verbunden sind, und Änderungen, wie sie physiologischerweise aber auch in besonderem Maße bei Herzinsuffizienz vorkommen, Auswirkungen bis hinunter auf die Myokardzelebene haben.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei einer Herzinsuffizienz das Herzminutenvolumen bzw. das Herzzeitvolumen vermindert ist; oder noch besser ausgedrückt: das Herzminutenvolumen kann die Bedürfnisse der Peripherie nicht mehr ausreichend befriedigen. Man spricht von forward failure oder Vorwärtsversagen. Es erhöht sich die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz, außerdem kann der Patient in eine azidotische Stoffwechsellage geraten. Und, wie bereits mehrfach angesprochen, der periphere Widerstand, der Afterload oder die Nachlast, erhöhen sich. Schließlich kommen noch die venösen Stauungsfolgen hinzu. Hier spricht man von backward failure oder Rückwärtsversagen. Es kommt zu Druckerhöhungen im linken oder rechten Herzen<sup>25</sup> und konsekutiv zu einer Lungenstauung bis Lungenödem vor dem linken Herz, und vor dem rechten Herz zu Ödemen und/oder einer vergrößerten Stauungsleber.<sup>26</sup> An dieser Stelle ist man eigentlich schon beim nächsten Gliederungspunkt angelangt, nämlich was der Patient von seiner Herzinsuffizienz bemerkt.

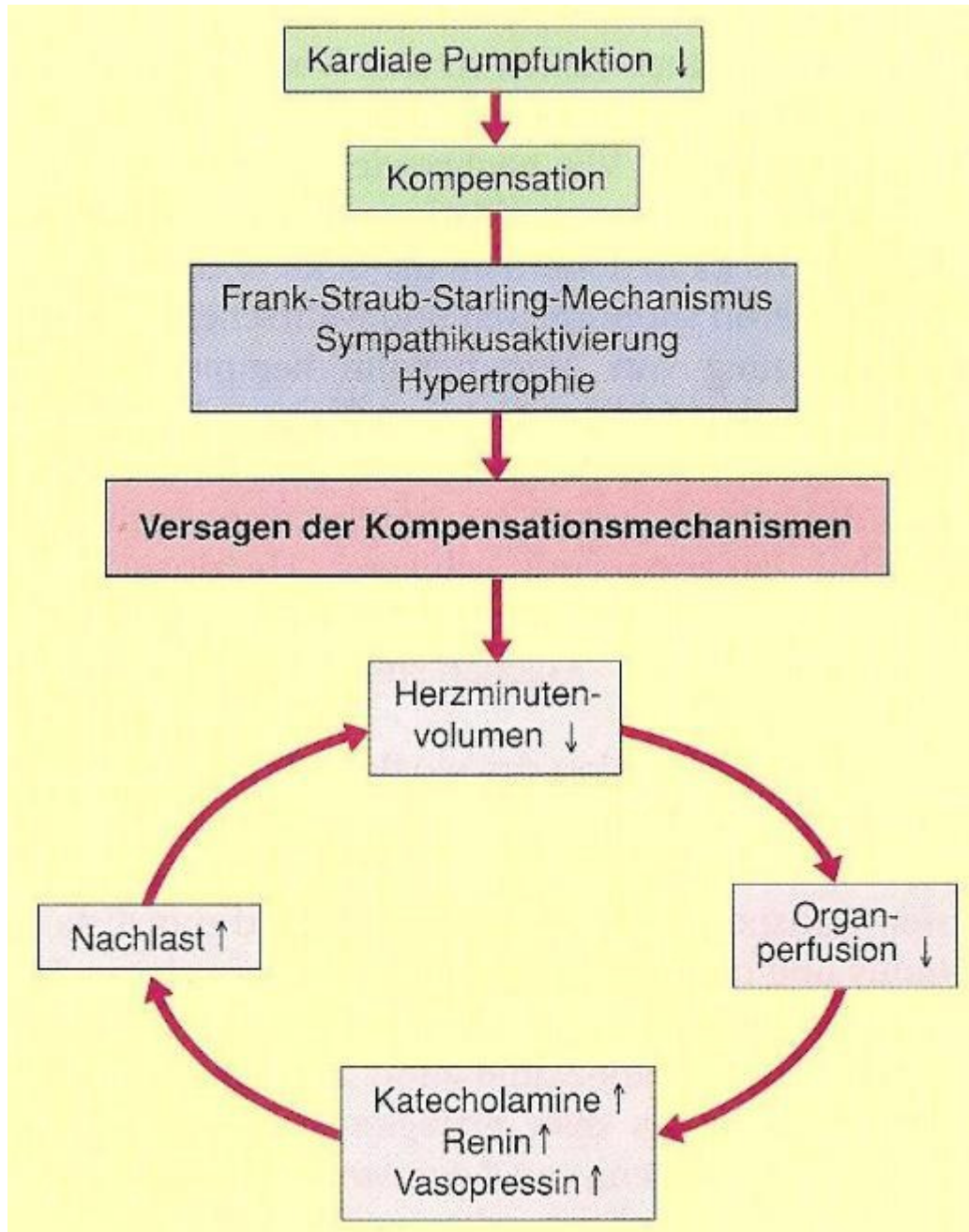
---

<sup>24</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 330ff

<sup>25</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 338ff

<sup>26</sup> Vgl. G. Riegger 1998, 1106f

Die folgende Abbildung fasst die pathophysiologischen Mechanismen noch einmal anschaulich zusammen.



**Abb. 1:** Bei Reduktion der kardialen Pumpfunktion vermögen Kompensationsmechanismen über einen bestimmten Zeitraum hinweg das Herzminutenvolumen aufrechtzuerhalten. Bei Versagen der Kompensationsmechanismen und Abfall des Herzminutenvolumens kommt es zur Aktivierung vasokonstriktorischer, natrium- und wasserretinierender Mechanismen, die eine weitere Nachlasterhöhung bedingen und damit einen Circulus vitiosus in Gang bringen, der eine weitere Reduktion der Pumpleistung des Herzens verursacht. (G. Riegger 1998, 1105 Abb. 20.2-

1)

### c) Klinik/Symptome

Der Übersichtlichkeit halber werden Symptome von Links- und Rechtsherzinsuffizienz getrennt besprochen, obwohl sie natürlich häufig in Kombination vorkommen.

Das Leitsymptom der Linksherzinsuffizienz ist die Atemnot, die anfangs nur unter Belastung, später aber auch in Ruhe oder bei Flachlagerung auftritt. Diese sog. Orthopnoe beruht auf dem vermehrten Blutvolumen im Lungenkreislauf, das sich bei horizontaler Lagerung dort ansammelt. Auch eine Tachypnoe ist charakteristisch. Ursachen der Dyspnoe sind eine erhöhte Atemarbeit durch Zunahme der Totraumventilation und eine Verringerung der Dehnbarkeit der Lunge. Außerdem treten Diffusionsstörungen auf, die aus reaktiver Bindegewebsvermehrung und Verdickung des alveolokapillären Interstitiums resultieren. Austritt von Flüssigkeit ins Interstitium und in die Wände von Bronchien und deren Ästen lassen den Atemwegwiderstand weiter ansteigen. Kommt noch eine gewisse Konstriktion der Bronchien hinzu, ähnelt die Symptomatik dem Asthma bronchiale, was einen auf einen diagnostischen Irrweg führen kann. Füllen sich auch noch die Alveolen mit Transsudationsflüssigkeit, spricht man von einem Lungenödem. Die Atemnot geht auch häufig mit einem hartnäckigen Husten einher. Anfallsartige Dyspnoeattacken während der Nacht nennt man Asthma cardiale, und sie sind sehr typisch für eine Linksherzinsuffizienz. Der Patient erfährt Linderung, indem er sich aufsetzt, aufsteht<sup>27</sup> oder zusätzlich die Atemhilfsmuskulatur einsetzt. Aufgrund des Vorwärtsversagens klagen die Patienten auch über Leistungsminderung, Schwächegefühl<sup>28</sup> oder zerebrale Symptome wie Verwirrtheit, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Desorientiertheit und Cheyne-Stokes-Atmung, die den zentralen Platz in dieser Arbeit einnimmt.

Bei der isolierten Rechtsherzinsuffizienz stehen mehr Ödeme und Gewichtszunahme im Vordergrund, obwohl sie natürlich auch bei Linksherzinsuffizienz auftreten. Die Ödeme entwickeln sich – der Schwerkraft folgend – zunächst im Bereich der unteren Extremitäten in der Knöchelregion. Zu Beginn sind diese nur am Abend sichtbar und verschwinden nachts wieder – wie man das ja auch von Gesunden kennt. Haben sie sich in schweren Fällen bis auf den Körperstamm ausgedehnt, spricht man von Anasarka. Ebenfalls ein Symptom ist die sichtbare Venenstauung, besonders am Hals. Weil dem rechten Herzen ja gewissermaßen die Leber vorgeschaltet ist, kann es auch hier zu einer Stauung kommen. Das Ganze kann sich

---

<sup>27</sup> Vgl. G. Riegger 1998, 1106f

<sup>28</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 343

von einer vergrößerten, schmerzhaften (aufgrund der Kapselspannung) Leber bis hin zur kardialen Zirrhose mit Aszites erstrecken.

Beiden, also sowohl der Rechts- als auch der Linksherzinsuffizienz, ist gemeinsam die Nykturie als Symptom. Desweiteren ist eine sympathikotone Überaktivität zu verzeichnen, mit Tachykardie, feucht-kalter Haut mit erhöhter Schweißneigung und Hitzeintoleranz aufgrund verminderter Hautdurchblutung. Ein dritter Herzton ist ebenfalls charakteristisch. Er entsteht durch das schnelle Abbremsen des einströmenden Blutes in den linken Ventrikel<sup>29</sup> und hat außerdem prognostische Bedeutung: bei einer Studie von Drazner et al. 2001 war das Vorhandensein eines 3. Herztones an ein deutlich höheres Risiko für Versterben an Pumpversagen gebunden.<sup>30</sup> Bei schwerer Herzinsuffizienz findet sich der sog. Pulsus alternans. Er fällt auf beim Palpieren oder bei der Blutdruckmessung und entsteht auf der Grundlage von unterschiedlich großen Herzschlagvolumina bei Kontraktionsunregelmäßigkeiten des linken Ventrikels. Untersucht man die Lungen perkutorisch, kann man unter Umständen Pleuraergüsse feststellen, ein Lungenödem wird durch Auskultation anhand der feuchten Rasselgeräusche diagnostiziert.<sup>31</sup>

#### d) Diagnostik

An dieser Stelle soll aufgrund ihrer herausragenden Bedeutung für diese Arbeit nur die Spiroergometrie Erwähnung finden.<sup>32</sup> Sie ist sehr wichtig, um die Belastbarkeit und den Schweregrad der Herzinsuffizienz zu erfassen. Die Spiroergometrie findet üblicherweise auf dem Laufband oder Fahrradergometer statt. Sie erfolgt als linear ansteigende Belastung bis zur höchsten Belastungsstufe, an der der Patient entweder wegen Dyspnoe oder wegen peripherer Erschöpfung oder wegen beidem aufgeben muss. Man beurteilt die maximale Sauerstoffaufnahme  $VO_{2max}$  und die Kohlendioxidabgabe.<sup>33</sup> Die maximale Sauerstoffaufnahme dient als prognostischer Parameter und geht mit einem hohen Risiko bei  $VO_{2max} < 10 \text{ ml/kg/min}$  und mit einem geringen Risiko bei  $VO_{2max} > 18 \text{ ml/kg/min}$

---

<sup>29</sup> Vgl. G. Riegger 1998, 1107f

<sup>30</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 345

<sup>31</sup> Vgl. G. Riegger 1998, 1107

<sup>32</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 349

<sup>33</sup> Vgl. G. Riegger 1998, 1109

einher.<sup>34</sup> Auf einen anderen, immer wichtiger werdenden Wert, den sog. VE/VCO<sub>2</sub>-slope wird an späterer Stelle noch genau eingegangen.

Außerdem wird versucht, durch den Anstieg der Atemfrequenz und durch den Quotienten zwischen CO<sub>2</sub>-Abgabe und O<sub>2</sub>-Aufnahme die anaerobe Schwelle zu bestimmen, die bei ca. 70% der maximalen Belastbarkeit liegt.<sup>35</sup>

## e) Therapie

Auf Allgemeinmaßnahmen wie Prävention, Bewegung oder Gewichtsreduktion soll hier nicht eingegangen werden.<sup>36</sup>

Medikamentöse Therapie:

Als Basismedikation der Herzinsuffizienz mit gesicherter Prognoseverbesserung gelten aktuell:

ACE-Hemmer

β-Blocker

Aldosteronantagonisten<sup>37</sup>

ACE-Hemmer:

Sie sind die Mittel der ersten Wahl bei der Therapie der Herzinsuffizienz. Die Wirkung erfolgt über die Blockade des Angiotensin-Converting-Enzyms und konsekutiver Verminderung des Angiotensin II. Es resultiert eine verminderte Vasokonstriktion, eine geringere Aldosteronausschüttung, ein verlangsamter Bradykininabbau, eine Verminderung der Proliferation glatter Gefäßmuskulzellen und geringere Ausbildung einer linksventrikulären Hypertrophie. Wichtige Nebenwirkungen sind ein trockener Reizhusten, ein Angioödem und eine ausgeprägte Hypotension, der aber durch eine einschleichende Dosierung entgegengewirkt werden kann.<sup>38</sup>

---

<sup>34</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 349

<sup>35</sup> Vgl. G. Riegger 1998, 1109

<sup>36</sup> Vgl. G. Riegger 1998, 1110

<sup>37</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 352

<sup>38</sup> Vgl. G. Riegger 1998, 1111f

Mit dem Einsatz von ACE-Hemmern lässt sich die Morbidität, die Mortalität und Hospitalitätsbedürftigkeit senken. Zudem verbessert sich die Symptomatik und die NYHA-Klassifizierung. Je ausgeprägter die Herzinsuffizienz, desto mehr profitiert der Patient vom Verabreichen eines ACE-Hemmers. All dies belegen mehrere Studien.<sup>39</sup>

#### β-Blocker:

Sie haben sich ebenfalls etabliert aufgrund groß angelegter multizentrischer Studien.<sup>40</sup> β-Blocker wirken am Herzen selbst über β<sub>1</sub>-Rezeptoren negativ inotrop, negativ dromotrop und negativ chronotrop. Zudem führen sie an der Niere zu einer verminderten Reninfreisetzung. Besonders günstig ist Carvedilol, ein sog. Hybridblocker, der zusätzlich α<sub>1</sub>-Rezeptoren blockiert und so eine Vasodilatation mit konsekutiver Blutdrucksenkung bewirkt.<sup>41</sup> Auch bei dieser Medikamentengruppe ist es wieder wichtig, in einer geringen Dosierung einzusteigen und langsam aufzutitrieren.

Der Einsatz von β-Blockern führt zu nachfolgenden Ergebnissen:<sup>42</sup>

- „Verbesserung der NYHA-Klassifizierung,
- Steigerung der Ejektionsfraktion,
- verminderte Progression,
- Reduktion der Hospitalisationsbedürftigkeit,
- Reduktion des Auftretens akuter Koronarsyndrome,
- weniger Ereignisse mit plötzlichem Herztod,
- Reduktion von Kardiovask./Gesamt mortalität.“<sup>43</sup>

#### Aldosteronantagonisten:

Auch ihr Einsatz<sup>44</sup> „führt bei mäßig- bis schwergradiger Herzinsuffizienz (EF ≤ 40%) zu einer hochsignifikanten Verbesserung der Prognose einschließlich Reduktion des Risikos für plötzlichen Herztod und Morbidität.“<sup>45</sup> Dies belegt die sog. RALES-Studie.<sup>46</sup> Die Wirkung

---

<sup>39</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 352f

<sup>40</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 353

<sup>41</sup> Vgl. T. Karow/R. Lang 2003, 63-66

<sup>42</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 353f

<sup>43</sup> G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 353

<sup>44</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 354

<sup>45</sup> G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 354

<sup>46</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 354

läuft über eine kompetitive Bindung an Aldosteronrezeptoren im spätdistalen Tubulus und Sammelrohr und dadurch über eine Hemmung der Natriumresorption und Kaliumsekretion.<sup>47</sup>

Zusätzlich zur oben aufgeführten Basismedikation können individuell weitere Medikamente eingesetzt werden, für die jedoch eine Prognoseverbesserung nicht eindeutig gesichert ist, sondern lediglich eine Symptomverbesserung. Diese werden im folgenden Teil beschrieben.<sup>48</sup>

#### AT-II-Rezeptor-Antagonisten:

Sie blockieren direkt die AT<sub>1</sub>-Rezeptoren und damit die Wirkung von Angiotensin II. Letztendlich kommt es also zu einer Blutdrucksenkung und einer Besserung der Herzinsuffizienz.<sup>49</sup> Die Studienlage bei dieser Medikamentengruppe ist derzeit noch nicht eindeutig geklärt. Sie bieten sich heute in erster Linie bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern an. Es konnte jedoch noch keine Überlegenheit im Hinblick auf die Überlebensrate nachgewiesen werden, z.B. in der ELITE II-Studie zwischen Captopril und Losartan.<sup>50</sup>

#### Diuretika:

Diuretika wirken über eine Hemmung der carriervermittelten Transportprozesse im Tubulussystem der Niere.<sup>51</sup> Sie bieten eine deutliche Symptomverbesserung besonders bei der Stauungsherzinsuffizienz. Allerdings existieren auch hier keine Studien, die eine Erhöhung der Lebenserwartung zeigen. Bei leichter Herzinsuffizienz bietet sich ein Thiazid an, ist das Krankheitsbild schwerer, ist ein Schleifendiuretikum zu empfehlen.<sup>52</sup> Es ist wichtig, diese Therapie mit einem ACE-Hemmer zu kombinieren, um die Gegenregulation durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zu verhindern. Außerdem macht die Gabe von Diuretika eine engmaschige Kontrolle der Elektrolyte erforderlich.<sup>53</sup>

#### Herzglykoside:

Sie sind sicherlich die älteste und bekannteste Medikamentengruppe in der Herzinsuffizienztherapie. Sie wirken über eine Hemmung der Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase positiv inotrop,

---

<sup>47</sup> Vgl. T. Karow/R. Lang 2003, 341

<sup>48</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 354

<sup>49</sup> Vgl. T. Karow/R. Lang 2003, 90

<sup>50</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 354f

<sup>51</sup> Vgl. T. Karow/R. Lang 2003, 333

<sup>52</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 355

<sup>53</sup> Vgl. G. Riegger 1998, 1110f

indem sie die Kalziumkonzentration in der Zelle erhöhen.<sup>54</sup> Auch bei ihnen ist wieder eine Symptomverbesserung, aber keine Prognoseverbesserung zu verzeichnen. Unbestritten ist aber ihre Effektivität bei supraventrikulären tachykarden Rhythmusstörungen wie beispielsweise eine Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern.<sup>55</sup>

#### Antiarrhythmika:

Weil fast die Hälfte der Patienten, die jährlich an Herzinsuffizienz versterben, einen plötzlichen Herztod erleidet – mit hoher Wahrscheinlichkeit aufgrund von ventrikulären Rhythmusstörungen, stellt sich natürlich die Frage nach der antiarrhythmischen Therapie. Diese ist aber nicht einfach zu beantworten, denn fast alle Antiarrhythmika haben einen negativ inotropen Effekt und wirken somit in die unerwünschte Richtung.<sup>56</sup> Deshalb ist eigentlich nur ein  $\beta$ -Blocker oder Amiodaron indiziert, oder aber man überdenkt auch die Möglichkeit eines implantablen Cardioverter-Defibrillators (ICD).<sup>57</sup>

Am Schluss der medikamentösen Therapie sollen noch die Nitrate und Hydralazin Erwähnung finden. Auch sie können im Einzelfall indiziert sein, besonders wenn es sich um eine ischämische Genese der Herzinsuffizienz handelt. Die Frage nach einer Antikoagulation sollte ebenfalls bedacht werden, bei Vorhofflimmern steht sie sowieso außer Diskussion.<sup>58</sup>

#### Andere Therapieoptionen:

Es gibt elektrophysiologische Verfahren, von denen der ICD bereits Erwähnung gefunden hat. Er ist besonders indiziert bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod oder lebensbedrohlicher Rhythmusstörung. Eine andere Möglichkeit stellt die Resynchronisationstherapie (biventrikuläres Pacing) dar. Hier wird die schlecht abgestimmte ventrikuläre Kontraktion, die ja bei vielen Patienten beobachtet werden kann und die eine weitere Verschlechterung der Herzinsuffizienz nach sich zieht, wieder besser synchronisiert. Von den chirurgischen Maßnahmen hat sich eigentlich nur die Herztransplantation etabliert. Transplantierte Patienten haben beispielsweise eine 10-Jahres-Überlebensrate von 50 %. Kranke mit einem hohen Risiko profitieren besonders von einer HTX.<sup>59</sup>

---

<sup>54</sup> Vgl. T. Karow/R. Lang 2003, 143ff

<sup>55</sup> Vgl. G. Riegger 1998, 1111

<sup>56</sup> Vgl. G. Riegger 1998, 1113

<sup>57</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 356

<sup>58</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 355

<sup>59</sup> Vgl. G. F. Hauf/Ch. Müller/H. Roskamm/W. Zeh 2004, 358ff



Insgesamt sieht man also, dass die Herzinsuffizienz eine äußerst komplexe Erkrankung darstellt, die noch lange nicht ausreichend befriedigend therapiert werden kann. Das zeigt sich beispielsweise darin, dass fünf Jahre nach Auftreten der ersten Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz nur noch ca. 50 % der Patienten am Leben sind.<sup>60</sup>

---

<sup>60</sup> Vgl. G. Riegger 1998, 1114

## 2. zentrale Schlafapnoe

### a) Schlaf allgemein

Als Einleitung in dieses Krankheitsbild soll ein Blick in die griechische Mythologie dienen: Hypnos, der sanfte Schlaf, und Thanatos der unbarmherzige Tod, waren Brüder, Söhne der Nachtgöttin Nyx. Die Beziehung zwischen Schlaf und Tod kommt in der Märchen- und Sagenwelt aller Völker vor. Doch während man im Volk schon immer um die Bedrohung im Schlaf wußte, begann die moderne Wissenschaft erst in jüngerer Vergangenheit damit, den Schlaf und die dabei evtl. auftretenden Störungen der Atmung genauer zu untersuchen.<sup>61</sup> Ein weiteres Beispiel aus der Literatur, das immer wieder gern zitiert wird und das auch als Einstieg in die vorliegende Arbeit diene, ist die Romanfigur des massiv übergewichtigen Jungen „Fat Joe“ aus den im Jahre 1836 erschienenen Pickwick-Papers von Charles Dickens: „He goes on errands fast asleep, and snores as he waits at table.“ Später wurde in Anlehnung an diese Beschreibung das sog. Pickwick-Syndrom geprägt.<sup>62</sup> Heute ist dieser Begriff oder auch der Ausdruck „Schlafapnoe“ allgemein bekannt, und zurecht, denn ca. 5 % der erwachsenen Männer in Deutschland sind betroffen, 1 % therapiebedürftig. 50 % aller Männer und 50 % aller Frauen nach dem Klimakterium schnarchen! Die Schlafapnoe ist ein interdisziplinäres Krankheitsbild und bedarf der Zusammenarbeit von Internisten, Pneumologen, Kardiologen, Otolaryngologen, Neurologen, Neurophysiologen, Psychologen und Psychiatern.<sup>63</sup> Im Folgenden soll aber zunächst der Schlaf als solcher und sein physiologischer Ablauf beschrieben werden.

Über die Funktion des Schlafes wurde schon immer spekuliert. Bereits in der Antike waren die verschiedensten Theorien in Umlauf, eine davon besagte, der Schlaf diene der Erholung des Organismus von den Sinneseindrücken. Im Mittelalter wurde erstmals davon ausgegangen, dass Schlaf ein aktiver Zustand ist. Bis heute weiß man nicht, wie Schlaf genau entsteht. Seit 1968 besteht jedoch eine international einheitliche Einteilung der Schlafstruktur nach Rechtschaffen und Kales. Hier geht die Auswertung eines Schlaf-EEGs ein, außerdem ein Elektrookulogramm für die Augenbewegungen und ein Elektromyogramm für die Muskelaktivität.<sup>64</sup>

---

<sup>61</sup> Vgl. N. Konietzko/H. Teschler/L. Freitag 1993, Vorwort

<sup>62</sup> Vgl. J. Schäfer 1996, 1

<sup>63</sup> Vgl. N. Konietzko/H. Teschler/L. Freitag 1993, Vorwort

<sup>64</sup> Vgl. J. Schäfer 1996, 3

Man unterscheidet grundsätzlich den Wachzustand und 5 Schlafstadien. Stadium 1 und 2 sind Leichtschlafstadien, Stadium 3 und 4 repräsentieren den Tiefschlaf. Von 1 bis 4 nimmt die Aktivität sowohl des EEG als auch der Muskeln kontinuierlich ab. Diese Stadien werden deswegen auch als orthodoxer Schlaf bezeichnet. Dem Stadium 4 folgt normalerweise ein Stadium, das auch paradox genannt wird, der sog. REM-Schlaf. Er ist gekennzeichnet durch das Auftreten von EEG-Mustern, wie sie im Leichtschlaf typisch sind, bei einer gleichzeitigen Atonie der quergestreiften Muskulatur. Außerdem werden in diesem Stadium auch charakteristische schnelle Augenbewegungen beobachtet, die ihm den Namen gegeben haben: rapid eye movements, REM-Stadium. Die anderen 4 Stadien werden dann sinnigerweise NonREM-Stadien genannt.<sup>65</sup> „Vereinfacht kann man den NREM-Schlaf, bzw. den orthodoxen Schlaf als einen Zustand niedrigster Hirnaktivität bei noch erhaltenem Muskeltonus zusammenfassen, den REM-Schlaf als einen Zustand hoher Hirnaktivität bei aufgehobenem Tonus der quergestreiften Muskulatur.“<sup>66</sup> Ein weiterer Begriff, der bereits hier eingeführt werden kann, ist das sog. Arousal oder Weckreaktion. Dies ist eine 2-5 Sekunden dauernde Unterbrechung des Schlafes, die mit einem Aktivitätsanstieg des EEG und EMG einhergeht, das Schlafgeschehen also in Richtung Erwachen verschiebt, vom Betroffenen aber nicht wahrgenommen wird. 50-80 Arousals pro Nacht sind normal, steigt die Zahl oder die Länge der Arousals, ist eine zunehmende Unausgeschlafenheit die Folge.<sup>67</sup> Die einzelnen Stadien werden in einer bestimmten Reihenfolge durchlaufen. Diese Abfolge nennt man dann Schlafzyklus, der beim Menschen ca. 90 min dauert, mehrere Schlafzyklen werden als Schlafperiode bezeichnet. Die ganze Aneinanderreihung der verschiedenen Schlafstadien lässt sich als sog. Schlafprofil auftragen, die Abbildung auf der folgenden Seite zeigt ein solches:<sup>68</sup>

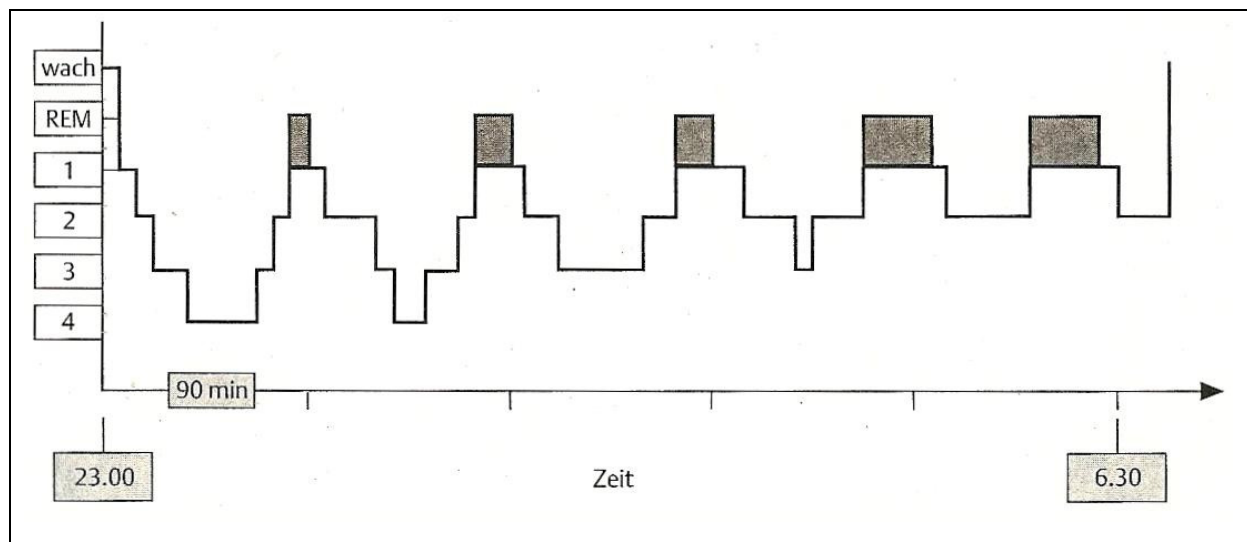
---

<sup>65</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 8ff

<sup>66</sup> L. Grote/H. Schneider 1996, 10

<sup>67</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 10

<sup>68</sup> Vgl. J. Schäfer 1996, 4



**Abb. 2: Schlafprofil. (J. Schäfer 1996, 4 Abb. 2.1)**

Man kann also erkennen, dass die Leichtschlafstadien in der ersten Nachthälfte wenig vertreten sind und in der zweiten Hälfte des Schlafes zunehmen, genauso wie der REM-Schlaf. Umgekehrt verhält es sich mit den Tiefschlafstadien 3 und 4, die vor allem in der ersten Hälfte registriert werden, zunehmend weniger werden und schließlich in der 2. Hälfte fast gar nicht mehr vorhanden sind.<sup>69</sup>

Ein Erwachsener braucht durchschnittlich ca. 7 Stunden Schlaf. Werden diese erheblich unterschritten, kommt es am Tage zu einer reduzierten körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit. Grob lässt sich sagen, dass der NREM-Schlaf für die körperliche Erholung, der REM-Schlaf für die geistige Erholung zuständig ist. Aber auch ein Zuviel an Schlaf ist nicht förderlich, auch hier kommt es zu einer Beeinträchtigung der Befindlichkeit am Tage.

Der Schlaf, bzw. der Wechsel zwischen Schlafen und Wachen, ist aber nicht nur von dieser Abfolge der verschiedenen Schlafstadien geprägt – man spricht auch von ultradianer Rhythmik, sondern weiterhin durch eine zirkadiane Rhythmik mitbestimmt. Diese beiden Periodizitäten werden von in bestimmten Hirnarealen gelegenen Schrittmachern beeinflusst, sog. endogenen Oszillatoren. Diese wiederum hängen von anderen endogenen Oszillatoren ab, wie z.B. der Temperaturrehythmik, aber auch von exogenen Faktoren, wie beispielsweise dem Wechsel von Tag und Nacht. Was die Temperatur betrifft, so kann man feststellen, dass bei fallender Temperatur die Einschlafneigung zunimmt, bei steigender Temperatur ist es umgekehrt. Der äußere Einfluss von Hell/Dunkel, bzw. die 24-Stunden-Periodik, zwingt sich

<sup>69</sup> Vgl. J. Schäfer 1996, 4

normalerweise dem endogenen Rhythmus auf, schaltet man diese exogenen Faktoren jedoch aus, kommt es zunehmend zu einem Auseinanderdriften der beiden Systeme und es werden Schlaf-Wach-Rhythmen von mehr als 30 Stunden beobachtet.

Außerdem hat sich gezeigt, dass auch viele verschiedene Hormone eine schlafinduzierende Wirkung (Serotonin, Melatonin) oder aber eine schlafhemmende Wirkung haben, wie beispielsweise TRH oder ACTH. Umgekehrt unterliegt aber auch die Ausschüttung von zahlreichen Hormonen ultradianen oder zirkadianen Periodizitäten.

Zusammenfassend zu diesem Punkt kann man sagen, dass Abweichungen von diesen ultra- oder zirkadianen Abläufen abgeklärt werden müssen, um dem Patienten dann eine adäquate Therapie zukommen lassen zu können.<sup>70</sup>

## **b) Definition und Einordnung der zentralen Schlafapnoe**

Die zentrale Schlafapnoe gehört zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen, kurz SBAS;<sup>71</sup> diese wiederum zu den intrinsischen Schlafstörungen. Auf eine genaue Darstellung der verschiedenen Klassifikationen soll an dieser Stelle jedoch verzichtet werden.<sup>72</sup>

Die SBAS kann man folgendermaßen einteilen:

### „1. SBAS mit Obstruktion der oberen Atemwege

- a) obstruktive Schlafapnoe
- b) partielle Obstruktion (Schnarchen)

### 2. SBAS ohne Obstruktion der oberen Atemwege

- a) zentrale Schlafapnoe
- b) primär alveoläre Hypoventilation
- c) sekundär alveoläre Hypoventilation“<sup>73</sup>

Die zentrale Schlafapnoe ist definiert als das Sistieren des Atemflusses von mehr als 10 Sekunden Dauer, während gleichzeitig keine thorakale oder abdominelle Atmungstätigkeit zu verzeichnen ist. Dieses Nichtvorhandensein einer Atmungstätigkeit stellt den gravierenden Unterschied zur obstruktiven Schlafapnoe dar. Auch bei ihr stoppt der Atemfluss mehr als 10

---

<sup>70</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 10-21

<sup>71</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 49

<sup>72</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 3

<sup>73</sup> L. Grote/H. Schneider 1996, 49

Sekunden, die Atemmuskulatur bleibt jedoch weiter aktiviert, aber mit frustanem Ergebnis, da die Atemwege im Oropharynx verlegt sind. Beiden Apnoen ist gemeinsam, dass sie mit  $\text{SaO}_2$ -Abfällen von mehr als 4 % einhergehen. Die Phasen des Atemstillstands werden durch ein Arousal beendet, es folgt eine Hyperventilation zur Kompensation. Oft kommt auch die Kombination beider Apnoen vor, der zentrale Anteil geht dann dem obstruktiven Anteil voraus. Häufig ist der obstruktive Teil so gering ausgeprägt, dass eine gemischte Apnoe fälschlicherweise für eine zentrale Apnoe gehalten wird. Epidemiologisch gesehen dominiert bei weitem die obstruktive Schlafapnoe, die rein zentrale Schlafapnoe wird mit unter 1 % angegeben.

Eine Sonderform der zentralen Apnoe ist die sog. Cheyne-Stokes-Atmung, die häufiger mit kardiovaskulären Erkrankungen vergesellschaftet ist, was ja auch in dieser Arbeit von Relevanz ist. Bei diesem Atmungstyp wechseln sich Phasen mit geringer Atmungsamplitude und Phasen mit vermehrter Atmung ab. Diese Hyperventilationsphasen zeichnen sich durch eine gesteigerte Frequenz und Amplitude aus und zeigen einen typischen spindelförmigen, man kann auch sagen Crescendo – Decrescendo, Verlauf.<sup>74</sup>

### c) Pathophysiologie und Ätiologie

Wie kommt nun die zentrale Schlafapnoe zustande? Hier ist es zunächst einmal vonnöten, in ein paar Sätzen auf die Regulation der Atmung einzugehen. Da diese Thematik aber an späterer Stelle noch genauer abgehandelt wird, soll hier nur ein knapper Abriss erfolgen.

Zunächst einmal gibt es eine zentrale Rhythmogenese, die von Neuronengruppen in der Medulla oblongata gesteuert wird. Weil diese Neurone relativ verstreut liegen, soll man auch nicht unbedingt von einem Atemzentrum, sondern eher von einem Rhythmusgenerator sprechen. Dieser Generator erzeugt einen basalen Rhythmus, der durch verschiedene Atemreize, die teilweise rückgekoppelt sind, moduliert wird. Bei den rückgekoppelten Atemreizen sind zunächst die Mechanorezeptoren des Atemapparats zu nennen. Hier ist besonders der Hering-Breuer-Reflex hervorzuheben: bei zunehmender Lungendehnung wird die Inspiration gehemmt. Auch bei den chemischen Atemreizen  $\text{CO}_2$ , pH und  $\text{O}_2$  erfolgt eine Rückkopplung. Die stärkste Wirkung auf den Atemantrieb hat eine Erhöhung des arteriellen  $\text{pCO}_2$ .

---

<sup>74</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 48-57

Nicht rückgekoppelte Atemantriebe sind z.B. Temperaturveränderungen, eine veränderte Emotionslage, Nozizeptoren, arterielle Pressorezeptoren und Hormone. Die Atmung kann aber auch willentlich beeinflusst werden, beispielsweise beim Sprechen, Singen, Husten oder beim willkürlichen Atemanhalten.<sup>75</sup> Viele sprechen auch von einem Dualismus der Atmungskontrolle, einerseits die autonome Kontrolle, die nicht dem Willen unterliegt, andererseits die willkürliche Kontrolle.

Im Schlaf nun verschiebt sich logischerweise dieser Dualismus in Richtung autonome Kontrolle. In den verschiedenen Schlafstadien verringert sich das Atemminutenvolumen schrittweise, im REM-Schlaf noch stärker als im NREM-Schlaf. Weiterhin erfolgt eine Zunahme des Atemwegswiderstands und eine Abnahme der funktionellen Residualkapazität. Durch diese Veränderungen resultiert ein leichter Anstieg des  $p\text{CO}_2$  und ein leichter Abfall des  $p\text{O}_2$ . Weil aber im Schlaf auch die Reizschwelle für erhöhtes  $p\text{CO}_2$  und erniedrigtes  $p\text{O}_2$  steigt, werden beim Gesunden diese Veränderungen toleriert. Erst bei weitergehenden Verschiebungen kommt ein Arousal im Sinne einer Kompensationsreaktion zustande, um höhergradige Hypoxämien und Hyperkapnien im Schlaf zu vermeiden.<sup>76</sup>

Beim Schlafapnoepatienten kommt es jedoch zu einer Dysfunktion des Atemantriebs oder der Atmungsmuskulatur. Dadurch können die erwähnten physiologischen Veränderungen der Atmungsregulation im Schlaf, wie beispielsweise die verminderte Ansprechbarkeit der Chemorezeptoren, nicht mehr ausreichend kompensiert werden - es resultiert die Entwicklung einer respiratorischen Globalinsuffizienz. Die Mündung in eine Art Teufelskreis ist die Folge: auf der einen Seite führt der Schlaf durch die angesprochenen Veränderungen zu einer Atmungsstörung, andererseits beeinflusst dieselbige wiederum den Schlaf und führt zu dessen Störung.<sup>77</sup>

Interessant ist auch, dass der Wechsel von Hypoventilation bzw. Apnoe und anschließender Hyperventilation - man spricht von periodischer Atmung - bei vielen Gesunden ebenfalls auftritt, und zwar beim Übergang vom Wachzustand in den Schlaf.<sup>78</sup> Abschließend zu diesem Gliederungspunkt soll noch ein recht anschauliches Konzept vorgestellt werden, das sog. vektorielle Konzept der Apnoe.<sup>79</sup>

---

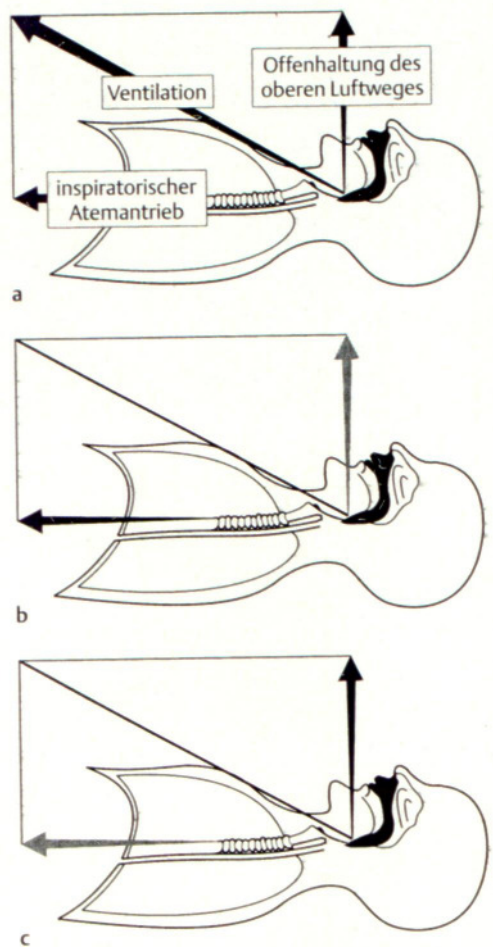
<sup>75</sup> Vgl. P. Scheid 2001, 258-262

<sup>76</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 43ff

<sup>77</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 62f

<sup>78</sup> Vgl. J. Schäfer 1996, 25ff

<sup>79</sup> Vgl. J. Schäfer 1996, 34



**Abb. 3: Vektoriell Konzept der Apnoe. (J. Schäfer 1996, 34 Abb. 3.9)**

Die Legende dazu sieht folgendermaßen aus:

**"a** Eupnoe. Ventilation als resultierender Vektor aus inspiratorischem Atemantrieb und Offenhaltung des Luftwegs.

**b** Obstruktive Apnoe. Der Vektor "inspiratorischer Atemantrieb" erreicht einen hohen Wert. Da der Vektor "Offenhaltung des oberen Luftwegs" aber gleichzeitig den Betrag Null erreicht, resultiert insgesamt keine Ventilation.

**c** Zentrale Apnoe. Der Vektor "Offenhaltung des oberen Luftwegs" erreicht den Normalwert. Da der Vektor "inspiratorischer Atemantrieb" jedoch den Betrag Null erreicht, resultiert insgesamt ebenfalls keine Ventilation. Mit diesem Konzept lassen sich alle Zwischenformen wie obstruktive Hypopnoe, zentrale Hypopnoe usw. erklären."<sup>80</sup>

<sup>80</sup> J. Schäfer 1996, 34



Zur Ätiologie der zentralen Schlafapnoe ist noch zu sagen, dass folgende Grunderkrankungen zu einer gestörten Regulation der Atmung im Schlaf führen können: Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, neuromuskuläre Erkrankungen und Krankheiten der Lunge.<sup>81</sup> In der vorliegenden Arbeit sind natürlich die Erkrankungen des kardiovaskulären Systems von Bedeutung, insbesondere die Herzinsuffizienz.

#### d) Klinik/Symptome

Bei den Symptomen der zentralen Schlafapnoe erscheint es zunächst sinnvoll, auch die Symptome der obstruktiven Schlafapnoe aufzuzählen, zum Einen, weil es teilweise die gleichen Beschwerden sind, zum Anderen, um den Unterschied zwischen beiden Apnoearten herauszuarbeiten.

##### Obstruktive Schlafapnoe:

Hier unterscheidet man zwischen Befunden in der Nacht und am Tage. Die Leitsymptome sind lautes, unregelmäßiges Schnarchen und eine gesteigerte Tagesschläfrigkeit. Die Patienten klagen trotz langem Nachtschlaf und vielleicht einem Mittagsschlaf über Müdigkeit, Unausgeschlafenheit - sie fühlen sich körperlich und geistig nicht erholt. Diese Schläfrigkeit zeigt sich zuerst bei monotonen Tätigkeiten, wie Lesen, Fernsehen oder Autofahren. Weitere Symptome bei Nacht sind Apnoen/Hypopnoen, Schlaffragmentierung, rezidivierende Hypoxämien, Herzrhythmusstörungen, Nykturie, intermittierende absolute Arrhythmien und arterielle Hypertonie. Dies führt neben der Einschlafneigung zu folgenden weiteren Befunden am Tag: Konzentrationsstörungen, morgendliche Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Leistungsabnahme, art. Hypertonie;<sup>82</sup> aber auch depressive Verstimmung, Persönlichkeitsstörungen, Libidoverlust und Potenzstörungen.<sup>83</sup>

##### Zentrale Schlafapnoe:

Hier können oft die gesteigerte Tagesschläfrigkeit und das laute, unregelmäßige Schnarchen als Leitsymptome fehlen. Vielmehr treten Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz während des Schlafs ins Blickfeld. Die Patienten geben als Leitsymptom eine Ein- bzw.

---

<sup>81</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 63

<sup>82</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 59ff

<sup>83</sup> Vgl. R. Schulz/W. Seeger 1998, 1483

Durchschlafstörung an, weil sie häufig nachts mit Atemnot und Kopfschmerzen aufwachen und Angst vor dem erneuten Einschlafen haben. Außerdem ist eine zentrale Schlafapnoe oft mit folgenden kardiovaskulären Befunden verbunden: Zunahme der Herzfrequenz im Schlaf, ausgeprägte bradykarde und tachykarde Herzrhythmusstörungen mit SA- und AV-Blockierungen, Blutdruckanstiege während der Schlafphase.<sup>84</sup>

## e) Diagnostik

Wie zu Beginn jeder Diagnostik sollte zunächst die Anamnese und die körperliche Untersuchung stehen. Um die Befragung zu standardisieren, stehen verschiedene Fragebögen zur Verfügung, wie z.B. die Stanford Sleepiness Scale, die Epworth Sleepiness Scale oder die Thayer List. In ihnen wird beispielsweise nach Häufigkeit und Zeitpunkt des Einschlafens gefragt, bei Situationen im Beruf, im Straßenverkehr oder in Gesellschaft mit anderen Menschen. Diese Fragebögen korrelieren z.T. ziemlich gut mit objektiven Meßmethoden.<sup>85</sup> Besonders wichtig ist bei diesen Krankheitsbildern auch die Fremdanamnese. Der Bettpartner kann wertvolle Hinweise über Schnarchen bzw. Aussetzer bei der Atmung im Schlaf geben.<sup>86</sup> Weiterhin sollte natürlich aufgrund der häufigen Vergesellschaftung nach kardiopulmonalen Störungen gefahndet werden. Dies geschieht mit Hilfe der Lungenfunktion, Blutgasanalyse, EKG, Langzeit-EKG und der Blutdruckmessung (24-Stunden-Messung).<sup>87</sup> Ebenfalls nicht unwesentlich ist ein HNO-ärztlicher Befund. Die anatomischen Gegebenheiten im Nasen-Rachen-Raum liefern evtl. einen Anhalt für eine mögliche Obstruktion und wo eine Therapie ansetzen kann.<sup>88</sup> Untersuchungen zur Vigilanz und Leistungsfähigkeit am Tage sind der sog. Multiple Schlaf-Latenz-Test (MSLT), bei dem der Patient die Aufgabe erhält, einzuschlafen und die Schlaflatenz gemessen wird, und Vigilanzuntersuchungen verschiedener Art, z.B. Fahrsimulatoren mit nur geringem Abwechslungsgrad. Zu diesen Tests ist aber zu sagen, dass Schläfrigkeit oder geringe Vigilanz methodologisch nur schwer zu erfassen sind. Die Ergebnisse hängen ab von persönlicher Motivation, innerer Anspannung, Schlafdauer und Schlafqualität des vorangehenden Nachtschlafes, Medikamenten-, Nikotin-, Alkohol- und Koffeinkonsum.

---

<sup>84</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 63

<sup>85</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 29-32

<sup>86</sup> Vgl. N. Konietzko/H. Teschler/H. Steveling 1993, 12

<sup>87</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 32

<sup>88</sup> Vgl. N. Konietzko/H. Teschler/H. Steveling 1993, 13

Besteht nach den ersten diagnostischen Schritten der Verdacht auf eine schlafbezogene Atmungsstörung (SBAS), empfiehlt sich eine genauere Untersuchung im Schlaflabor. Neuerdings ist dies auch unter häuslicheren Bedingungen mit ambulanten Systemen möglich, und die Schlaflaborkapazitäten bleiben mehr z.B. therapeutischen Maßnahmen vorbehalten. Im Schlaflabor nun lässt sich eine Reihe von Parametern untersuchen. Hier ist zunächst einmal natürlich das EEG zu nennen, das ja schon im einleitenden Teil zur Sprache gekommen ist. Mit ihm lassen sich elektrische Felder, die durch neuronale zerebrale Aktivität erzeugt werden, ableiten und so die Schlafstadien bestimmen. Weiterhin wichtig für die Schlafstadieneinteilung ist das sog. EOG (Elektrookulogramm). Hier werden z.B. die für den REM-Schlaf typischen schnellen Augenbewegungen erkannt. Ebenfalls von Bedeutung ist das EMG (Elektromyogramm). Dadurch können die verschiedenen Muskelzustände erfasst werden, beispielsweise die Atonie im REM-Schlaf oder bei den Arousals. Aber auch die Messungen der Herzfrequenz oder des Blutdrucks können Schlafstadien oder Arousals sehr gut abbilden, z.B. Herzfrequenzanstieg bei Arousal.

Um die Atmung im Schlaf zu registrieren, stehen auch eine Reihe von Meßsystemen zur Verfügung. Ein Standard ist die sog. Induktionsplethysmografie, bei der die Exkursion von Thorax und Abdomen mit einem speziellen Gurt gemessen wird. Diese Methode ist wichtig zur Unterscheidung von obstruktiver und zentraler Apnoe, da ja bekanntlich bei der zentralen Apnoe die Atmungsexkursionen ausbleiben. Eine besonders einfache Ableitung ist das Anbringen eines Mikrophons über dem Larynx, um Schnarchgeräusche aufzuzeichnen. Um den Luftfluss zu messen, kann man einen Nasenfühler platzieren.<sup>89</sup> "Zur Erfassung von Blutgasveränderungen wird die Pulsoxymetrie am häufigsten verwendet. Der Meßfühler ist leicht am Finger oder dem Ohr zu applizieren [...]"<sup>90</sup> Ein besonders aufwendiges System zur Messung der Atmungsanstrengung ist eine Platzierung einer Ösophagusdrucksonde.<sup>91</sup>

Weitere Parameter, die bestimmt werden können, sind beispielsweise Körperlage und Bewegung. Dies kann mit einfachen Sensoren geschehen, die an Stirn oder Sternum befestigt werden. Auch eine Aufzeichnung per Video hat Vorteile, die nicht von der Hand zu weisen sind, auch wenn dies als übertriebener Luxus erscheinen mag. So ist es für die Einsicht und Schulung des Patienten von enormer Bedeutung, wenn man ihm am nächsten Morgen seine

---

<sup>89</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 22-33

<sup>90</sup> L. Grote/H. Schneider 1996, 26

<sup>91</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 24

Atempausen oder das Aufschrecken aus dem Schlaf vorspielen kann.<sup>92</sup> Ein weiterer Vorteil bei der stationären Überwachung im Schlaflabor ist, dass geschultes Personal bei den Aufzeichnungen zugegen ist und ggf. intervenieren kann.<sup>93</sup>

Man sieht also, es steht eine Fülle an Instrumentarium zur Verfügung, um die verschiedenen Typen von Schlafapnoe zu diagnostizieren.

## f) Therapie

Bei der Therapie der zentralen Schlafapnoe ist zunächst festzustellen, dass sie sich in großen Teilen mit der Therapie der obstruktiven und logischerweise der gemischtförmigen Schlafapnoe deckt. Das Behandlungskonzept versteht sich als Stufentherapie, die bei allgemeinen Basismaßnahmen (z.B. Gewichtsreduktion) beginnt, auf deren Ausführung aber an dieser Stelle verzichtet wird.<sup>94</sup>

Mechanische Therapie:

Weil die CPAP-Therapie in dieser Arbeit eine herausragende Rolle spielt, soll sie hier auch etwas genauer vorgestellt werden; zunächst einmal folgt die Wirkungsweise beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom.

Obstruktive Schlafapnoe:

1981 wurde von Sullivan zum ersten Mal eine erfolgreiche Behandlung durch diese Technik beschrieben, die seitdem weltweit die Schlafapnoetherapie revolutioniert hat.<sup>95</sup> CPAP steht für Continuous Positive Airway Pressure und stellt ein System dar, bei dem durch ein Gebläse über ein Schlauchsystem und Nasenmaske ein kontinuierlicher positiver Druck unter Spontanatmung eingestellt wird. So sollen die Atemwege im Schlaf offengehalten werden. Zwei Hauptprinzipien sind wahrscheinlich für die Wirkung von CPAP verantwortlich: zum Einen sollen reflektorisch Druckrezeptoren aktiviert und so der Muskeltonus in diesem Bereich gesteigert werden, zum Anderen mechanisch durch das Prinzip der sog.

---

<sup>92</sup> Vgl. L. Freitag 1993, 31

<sup>93</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 34

<sup>94</sup> Vgl. H. Teschler/N. Konietzko 1993, 94-121

<sup>95</sup> Vgl. H. Teschler/N. Konietzko 1993, 106

pneumatischen Schienung; der positive Druck in den Atemwegen hält den Pharynx passiv offen.<sup>96</sup>

Die genaue Einstellung erfolgt im Schlaflabor. Dabei wird der Beatmungsdruck schrittweise erhöht bis zu der Druckstufe, die gerade noch ausreicht, um Apnoeereignisse zu unterdrücken (meistens Werte zwischen 6 und 10 cm Wassersäule). Die CPAP-Therapie hat eine sehr bemerkenswerte Erfolgsquote von ca. 95 % und besticht außerdem durch die geringe Nebenwirkungsrate.<sup>97</sup>

So kann es einmal zu Druckstellen an der Nase, Reizung und Austrocknung der Nasenschleimhäute oder zu einem REM-Rebound während der Einstellungs Nächte kommen. Ungeeignet für CPAP sind lediglich Personen mit geistiger Unfähigkeit, das Gerät daheim richtig anzuwenden, bzw. Patienten mit mangelnder Compliance.<sup>98</sup>

#### Zentrale Schlafapnoe:

Hier werden in der Literatur verschiedene Wirkweisen diskutiert. So soll die CPAP-Therapie auch in Abwesenheit einer pharyngealen Engstellung über eine Schleimhautreizung des Oropharynx zu einer Atemstimulation führen.<sup>99</sup>

Naughton et al fanden heraus, dass CPAP bei herzinsuffizienten Patienten mit zentraler Schlafapnoe die nächtlichen Atemereignisse reduziert, indem die Sauerstoffsättigung und der Kohlendioxidpartialdruck bis zur oder sogar über die Apnoeschwelle angehoben werden.<sup>100</sup>

Ein weiterer Mechanismus besteht darin, dass durch CPAP die Arbeit der inspiratorischen Muskeln verbessert wird. In der gleichen Studie konnte auch eine Erhöhung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und damit eine Abschwächung der Herzinsuffizienz erreicht werden.<sup>101</sup>

Dadurch, dass die zentrale Schlafapnoe und die Herzinsuffizienz über die Atmung, Sympathikus-Parasympathikus und die kardiorespiratorische Reflexkontrolle eng miteinander verstrickt sind, wie an späterer Stelle noch aufgezeigt wird, erscheint klar, dass eine CPAP-Therapie über eine Normalisierung der Atmung natürlich auch eine positive Wirkung auf die Herzinsuffizienz haben muss.

---

<sup>96</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 95

<sup>97</sup> Vgl. R. Schulz/W. Seeger 1998, 1483

<sup>98</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 97f

<sup>99</sup> Vgl. R. Schulz/W. Seeger 1998, 1485

<sup>100</sup> Vgl. M. T. Naughton/D. C. Benard/R. Rutherford/T. D. Bradley 1994, 1598-1604

<sup>101</sup> Vgl. J. T. Granton/M. T. Naughton/D. C. Benard/P. P. Liu/R. S. Goldstein/T. D. Bradley 1996, 277-282

Eine Weiterentwicklung der CPAP-Therapie stellt die sog. nasale BiPAP-Therapie dar. Das Prinzip ist ähnlich dem des CPAP-Verfahrens, nur dass hier zusätzlich zum inspiratorischen Druck (IPAP) auch separat ein expiratorischer Druck (EPAP) gewählt werden kann. Dadurch kann der EPAP oftmals deutlich niedriger gewählt werden, was besonders jenen Patienten zugute kommt, die bei alleiniger CPAP-Therapie mit hohen Drücken beatmet werden müssen (um ein entsprechendes Ergebnis zu erzielen), und die deshalb BiPAP erheblich besser tolerieren.<sup>102</sup>

Der Vollständigkeit halber sei bei den mechanischen Therapien noch die Versorgung mit oralen Prothesen erwähnt, die durch mechanische Verlagerungen im Pharynxbereich diesen offen halten sollen. Ein Beispiel wäre die sog. Esmarch-Bißprothese, die das Kinn vorverlagert.<sup>103</sup> Da diese Prothesen jedoch einen hohen Aufwand – auch bei den Kosten – mit sich bringen, gleichzeitig aber der Nutzen sehr fraglich ist, bleibt diese Therapieform noch eher experimenteller Natur. Die Chirurgie bleibt hauptsächlich der obstruktiven Schlafapnoe vorbehalten, deshalb soll sie hier nur angesprochen werden.<sup>104</sup>

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die zentrale Schlafapnoe – genau wie die Herzinsuffizienz – ein komplexes Krankheitsbild ist, dessen Behandlungsspektrum sicher noch nicht ausgereift ist.

---

<sup>102</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 97f

<sup>103</sup> Vgl. H. Teschler/N. Konietzko 1993, 106

<sup>104</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 100f

## **II. Kardiorespiratorische Regulation**

Das vegetative Nervensystem hat die Aufgabe, die Homöostase bzw. die Konstanterhaltung des “inneren Milieus” des Organismus zu gewährleisten. Dabei übernimmt die Medulla oblongata mit dem Hypothalamus als übergeordnetem Zentrum mit der Kontrolle von Atmung und Kreislauf eine wichtige Rolle.<sup>105</sup> In der Forschung und in der klinischen Praxis hat sich die Sympatho-Vagale Balance als Ausdruck des Tonus des vegetativen Nervensystems etabliert. Ausdruck dieses Verhältnisses von Sympathikus und Parasympathikus sind nun beispielsweise die Blutdruckvariabilität (BPV), die Herzfrequenzvariabilität (HRV) oder die Baroreflexsensitivität (BRS). Die beiden letzteren werden ja ausführlich in dieser Arbeit behandelt. Die periodisch auftretenden Schwankungen der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdruckes werden durch die HRV und die BPV widerspiegelt; diese Oszillationen ruft unter anderem die Atmung hervor, die ja im folgenden Punkt beschrieben wird. Über den Baroreflex sind die Herzfrequenz und der Blutdruck miteinander gekoppelt.<sup>106</sup> Barorezeptoren im Aortenbogen und im Carotissinus melden eine Blutdrucksteigerung an das Kreislaufzentrum. Dieses reagiert mit einer Hemmung des Sympathikus und einer Aktivierung des Parasympathikus. Abnahme von Herzfrequenz und Kontraktionskraft, sowie Verringerung des totalen peripheren Widerstandes sind die Folge.<sup>107</sup> Die Baroreflexsensitivität beschreibt nun die Empfindlichkeit dieser Pressorezeptoren auf Schwankungen des arteriellen Blutdruckes.<sup>108</sup> Diese Regulationsmechanismen sind kurzfristig und wirken innerhalb von Sekunden. Mittelfristige und langfristige Mechanismen wie das Renin-Angiotensin-System oder das ADH-System sind bereits im Kapitel “Herzinsuffizienz” angesprochen worden.<sup>109</sup>

Man sieht also, dass diese kardiorespiratorische Regulation, das Zusammenspiel von Atmung, Herzfrequenz und Blutdruck äußerst komplex ist. Die einzelnen Größen hängen voneinander ab, können sich gegenseitig beeinflussen und sind deshalb immer im Kontext mit den anderen zu sehen.<sup>110</sup>

---

<sup>105</sup> Vgl. H. Seller 2001, 714

<sup>106</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 1

<sup>107</sup> Vgl. C. Hick 2000, 92

<sup>108</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 1

<sup>109</sup> Vgl. C. Hick 2000, 92-95

<sup>110</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 5

# 1. Regulation der Atmung mit Schwerpunkt Chemosensitivität

## a) Zentrale Rhythmogenese

Wie bei der zentralen Schlafapnoe bereits angesprochen, wird jetzt genauer auf die Regulation der Atmung eingegangen. In der Medulla oblongata findet sich eine komplexe Verschaltung von inspiratorischen und expiratorischen Neuronen, die durch ihre rhythmische Aktivität die Atembewegungen hervorrufen. Diese Neurone hemmen und fördern sich gegenseitig und werden<sup>111</sup> „auch gemeinsam als Rhythmusgenerator bezeichnet, eine Bezeichnung, die dem Begriff Atemzentrum deshalb vorzuziehen ist, weil bei der verstreuten Lage der Neurone ein echtes Zentrum kaum zu erkennen ist.“<sup>112</sup> In der Nachbarschaft liegen auch sympathische und parasympathische Neurone, die das Herzkreislaufsystem steuern. Kardiale und respiratorische Neuronengruppen sind hier eng miteinander verflochten. So führt beispielsweise die Inspiration zu einer Aktivierung des Sympathikus und damit zu einer Erhöhung der Herzfrequenz bei Inspiration, die Expiration aktiviert den Parasympathikus und drosselt damit die Frequenz bei der Ausatmung: respiratorische Arrhythmie.<sup>113</sup>

Dieser Rhythmusgenerator nun bewirkt einen basalen Atemrhythmus, der durch sog. Atemreize modifiziert und den jeweiligen Bedürfnissen des Körpers angepasst wird. Diese Atemreize, die teils rückgekoppelt und teils nicht rückgekoppelt sein können und die sowohl von höheren Hirnzentren als auch aus der Körperperipherie gesendet werden können, sind Gegenstand der folgenden Punkte.<sup>114</sup>

## b) Mechanorezeptoren des Atemapparats

Hier ist an erster Stelle der bereits erwähnte Hering-Breuer-Reflex zu nennen. Dehnungsrezeptoren in der Wand von Trachea und Bronchien hemmen bei zunehmender Dehnung der Lunge die Inspiration und können so eine Überdehnung der Lunge verhindern. Die Lungendehnung kann daher als rückgekoppelter Atemreiz verstanden werden.

---

<sup>111</sup> Vgl. P. Scheid 2001, 258

<sup>112</sup> P. Scheid 2001, 258

<sup>113</sup> Vgl. C. Hick 2000, 143

<sup>114</sup> Vgl. P. Scheid 2001, 259



Diese Rezeptoren sind langsam adaptierende Lungendehnungsrezeptoren, es gibt aber auch schnelladaptierende. Diese sind beispielsweise an der Veränderung des Atemmusters bei Pneumothorax, Schleimhautirritationen durch Reizgase oder auch am Hustenreflex beteiligt. Die Atmung kann aber auch über Eigenreflexe der Atemmuskeln beeinflusst werden, die mit ihren Muskelspindeln ihren Dehnungszustand den medullären respiratorischen Neuronen übermitteln.<sup>115</sup>

### c) Chemische Atemreize

Auch die chemischen Atemreize sind in einem Regelkreis mit negativer Rückkopplung zu betrachten. Sie sind die arteriellen Werte von  $pO_2$ , pH und vor allem von  $pCO_2$ . Eine Änderung der Atmung kann diese Werte beeinflussen, umgekehrt können aber auch Veränderungen dieser arteriellen Blutgase auf die respiratorischen Neurone und damit auf die Atmung zurückwirken. Dieser Regelkreis dient somit der Homöostase des Organismus bezüglich Sauerstoffversorgung und Säure-Basen-Haushalt.

Man kann periphere und zentrale Chemorezeptoren unterscheiden. Die peripheren liegen insbesondere in den Glomerula carotica und in den Glomerula aortica. Die hier liegenden Chemorezeptoren vermitteln die Wirkungen aller drei chemischen Atemantriebe. Eine genaue Beschreibung des Aufbaus und der Wirkungsweise eines solchen Glomerulums würde an dieser Stelle jedoch zu weit führen. Schaltet man die peripheren Chemorezeptoren aus, fällt die Hypoxie als Atemantrieb weg, pH-Wert und arterieller  $pCO_2$  bleiben jedoch erhalten. Dies ist auf die Wirkung zentraler Chemorezeptoren zurückzuführen, die sich ebenfalls in der Medulla oblongata befinden und auf die in Kürze noch genauer eingegangen wird.

Die Wirkung des pH-Wertes bzw. der  $H^+$ -Ionen wird peripher und zentral gesteuert. Sinkt der arterielle pH-Wert unter den normalen Wert von ca. 7,4, so kommt es zu einer Vermehrung der Ventilation; steigt er darüber, so vermindert sich die Atmung.

---

<sup>115</sup> Vgl. P. Scheid 2001, 259

Beim Sauerstoff ist der Mechanismus so, dass eine O<sub>2</sub>-Verminderung im Blut zu einer Steigerung der Atmung führt, Hyperoxie hat jedoch keinen Einfluss auf die Ventilation. Und auch bei einer Sauerstoffverarmung muss der pO<sub>2</sub> schon ziemlich niedrig sein, um eine merkliche Steigerung der Ventilation zu erzielen. Überdies ist die Rückkopplung des Sauerstoffs überwiegend peripher vermittelt.

Den stärksten Anreiz zu Änderungen bei der Ventilation bietet jedoch das Kohlendioxid. Ist der arterielle pCO<sub>2</sub> erhöht, versucht der Körper das überschüssige Kohlendioxid durch gesteigerte Ventilation wieder loszuwerden, ist der pCO<sub>2</sub> erniedrigt, führt dies zu einer Hemmung der Atmung. Wie stark der Körper auf CO<sub>2</sub> reagiert, sieht man daran, dass die Ventilation bei Bedarf um das 8- bis 10fache gesteigert werden kann. Die Veränderungen werden – wie beim pH-Wert – sowohl peripher in den Glomerula carotica et aortica als auch zentral in der Medulla oblongata registriert.<sup>116</sup> Dabei geht man davon aus, dass die peripher vermittelte Atemantwort sehr viel schneller zu einer Änderung der Ventilation führt als die eher langsam agierenden zentralen Chemorezeptoren.<sup>117</sup> Wie genau sich eine Hyperkapnie zentral in der Medulla oblongata auswirkt, ist noch nicht abschließend geklärt. Es scheint aber einen engen Zusammenhang zwischen pH-Wert (wird, wie bereits erwähnt, ebenfalls zentral registriert) und CO<sub>2</sub> im Liquor zu geben. Dabei eröffnen sich zwei Möglichkeiten. Entweder gibt es voneinander unabhängige Sensoren für beide Parameter, oder es gibt einen gemeinsamen intrazellulären Messfühler für den pH-Wert. CO<sub>2</sub> kann leicht in die Zelle eindringen und so den pH-Wert erniedrigen. Beides führt zu einer gesteigerten Ventilation.<sup>118</sup>

Im Schlaf verschieben sich die Reizschwellen für erhöhten pCO<sub>2</sub> und erniedrigten pO<sub>2</sub> nach oben – angesprochen bereits im Kapitel „Pathophysiologie und Ätiologie“ bei der zentralen Schlafapnoe. Dadurch ist es einem gesunden Menschen möglich, den im Schlaf physiologischerweise auftretenden Anstieg von pCO<sub>2</sub> und den Abfall von pO<sub>2</sub> ohne Probleme zu tolerieren. Die Folge davon ist ein weitestgehend ungestörter Schlaf.<sup>119</sup>

Wie wichtig das Zusammenspiel der drei chemischen Atemreize ist, soll kurz an zwei klinischen Beispielen erläutert werden. Bei Erkrankungen, die mit einer chronischen Erhöhung des pCO<sub>2</sub> einhergehen (z.B. COPD), ist durch die Gewöhnung des Körpers an das erhöhte CO<sub>2</sub> dessen Antrieb oft vermindert oder gar erloschen und der O<sub>2</sub>-Antrieb der einzige

---

<sup>116</sup> Vgl. P. Scheid 2001, 260ff

<sup>117</sup> Vgl. P. Solin/T. Roebuck/D. Johns/E. Walters/M. Naughton 2000, 2199

<sup>118</sup> Vgl. D. Francis 1999, 26f

<sup>119</sup> Vgl. L. Grote/H. Schneider 1996, 43

Stimulus. Gibt man einem solchen Patienten unkontrolliert Sauerstoff, kann unter Umständen ein Atemstillstand eintreten. Ein anderes Beispiel ist die Kussmaul-Atmung, bei der z.B. ein entgleister Diabetiker versucht, die metabolische Azidose durch eine vermehrte Abatmung von CO<sub>2</sub> zu kompensieren.<sup>120</sup> Das subjektive Empfinden bei Hypoxie oder Hyperkapnie ist völlig verschieden. Eine Erhöhung des arteriellen pCO<sub>2</sub> ruft das unangenehme Gefühl des Erstickens hervor, während Sauerstoffmangel sogar als angenehm empfunden wird.<sup>121</sup>

#### d) Nicht rückgekoppelte Atemantriebe

Höhere Hirnzentren wie Kleinhirn, Hypothalamus oder Cortex cerebri können die Atmung ebenfalls modulieren; bei einem Ausfall dieser Zentren bleibt jedoch ein Grundrhythmus bestehen. So ist leicht nachvollziehbar, dass Warm- oder Kaltreize, eine veränderte Emotionslage oder aber auch Schmerzen die Ventilation beeinflussen können. Arterielle Pressorezeptoren und verschiedene Hormone (z.B. Adrenalin) sind weitere Beispiele für eine solche Modulation.

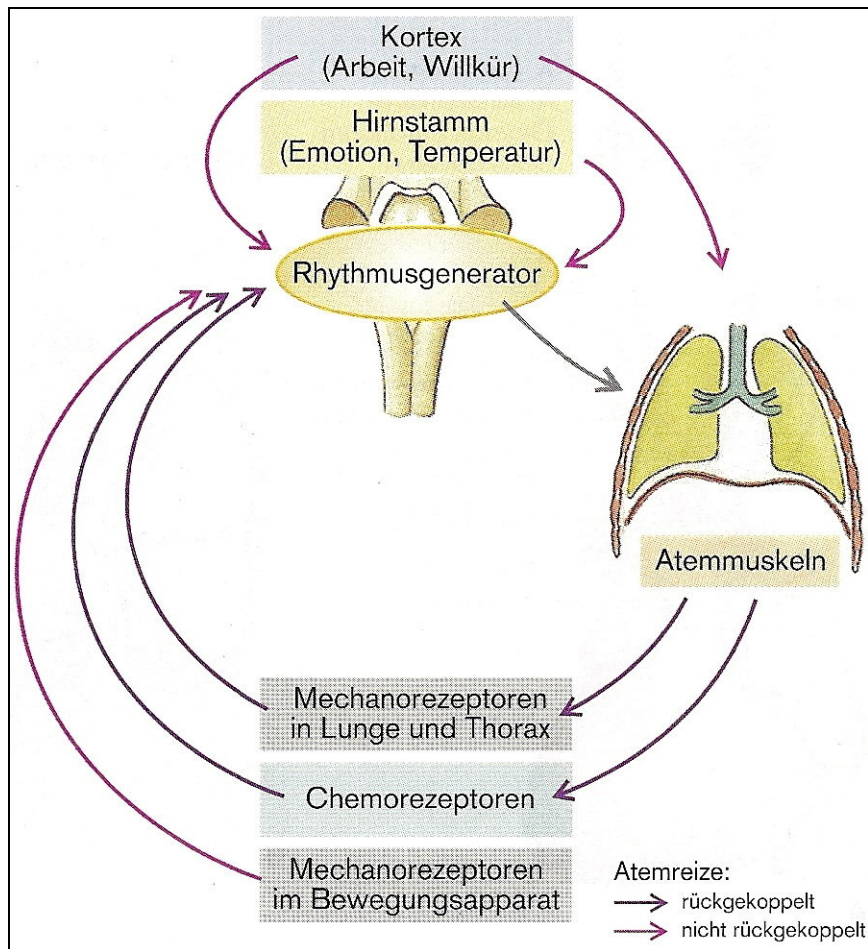
Die Atmung kann aber natürlich auch willkürlich verändert werden. Dies ist der Fall beim Sprechen, Singen oder Husten, ebenso beim absichtlichen Atemanhalten. Die Abbildung auf der nächsten Seite stellt die verschiedenen Atemantriebe noch einmal zusammenfassend und recht anschaulich dar.<sup>122</sup>

---

<sup>120</sup> Vgl. C. Hick 2000, 144-147

<sup>121</sup> Vgl. P. Scheid 2001, 262

<sup>122</sup> Vgl. P. Scheid 2001, 262



**Abb. 4: Zusammenwirken der verschiedenen Atemantriebe. (P. Scheid 2001, 262 Abb. 10.52)**

## 2. Kardiovaskuläre Reflexkontrolle

### a) Herzfrequenzvariabilität

#### i) Grundlagen

##### Geschichtliches

Erste Beobachtungen zum Phänomen Herzfrequenzvariabilität reichen bis ins 3. Jahrhundert nach Christus zurück. In dieser Zeit beschrieb der chinesische Arzt Wang Shuhe in seinen Schriften verschiedene Pulstypen und ihre klinische Bedeutung. Mit folgender Feststellung scheint der chinesische Gelehrte offenbar erkannt zu haben, dass ein variabler Herzschlag ein Zeichen für eine gute Gesundheit ist:

*„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.“<sup>123</sup>*

Erste wissenschaftliche Untersuchungen zu diesem Thema wurden im 19. Jahrhundert durchgeführt. Traube (1865) und Mayer (1876) befassten sich mit den zyklischen Variationen der Herzfrequenz und des Blutdruckes. 1927 wurde von Wenckebach und Winterberg das Buch „Die unregelmäßige Herztätigkeit“ veröffentlicht, in dem schon damals auf die Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität als Indikator für eine normale Herzfunktion hingewiesen wurde, wohingegen das als „Pulsstarre“ beschriebene Phänomen sehr häufig bei Erkrankungen des Herzkreislaufsystems gefunden wurde.<sup>124</sup> Klinische Bedeutung erlangte die HRV erstmals in den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts, wo sie als diagnostisch wichtiger Parameter in Form der „Kardiotokographie“ bei der Geburtshilfe zunehmend eine wichtige Rolle spielte.<sup>125</sup> Pionierarbeit leisteten dabei Hon und Lee 1965, die den Zusammenhang zwischen erniedrigter Respiratorischer Sinusarrhythmie (RSA, wird im Folgenden noch genauer besprochen) im Fötus und einem erhöhten Mortalitätsrisiko untersuchten.<sup>126</sup>

Seit den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts hat die Zahl der Publikationen zum Thema Herzfrequenzvariabilität rapide zugenommen und das Interesse ist bis heute ungebrochen.<sup>127</sup>

---

<sup>123</sup> Vgl. H. Mück/M. Mück-Weymann 2001, Geschichte

<sup>124</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 7

<sup>125</sup> Vgl. H. Mück/M. Mück-Weymann 2001, Geschichte

<sup>126</sup> Vgl. E. H. Hon/S. T. Lee 1965, 814-826

<sup>127</sup> Vgl. H. Mück/M. Mück-Weymann 2001, Geschichte

Diese Tatsache zeigt aber auch, dass weiterhin eine Vielzahl von offenen Fragen zu klären ist, insbesondere die Zusammenhänge mit verschiedenen Erkrankungen.

### Respiratorische Sinusarrhythmie (RSA)

Dieses Phänomen, das man sehr leicht an sich selbst beobachten kann, ist bereits ein Teil der HRV. Atmet man ein, beschleunigt sich die Herzfrequenz, atmet man aus, kommt es zu einer Verlangsamung der Herzschläge. Es gibt im Wesentlichen zwei Theorien für das Zustandekommen dieses Mechanismus:

Zum Einen soll das Zustandekommen der RSA zentral gekoppelt sein, wie bereits Traube 1865 vermutete. Dass die Neurone der Atmung und des Herz-Kreislauf-Systems im ZNS benachbart und auch eng miteinander verflochten sind, ist bereits im Kapitel über die Regulation der Atmung angesprochen worden.

Zum Anderen gibt es die Theorie des Baroreflexes. Atmung, Blutdruck und Herzfrequenz sind ja – wie schon erwähnt – miteinander gekoppelt. Werden beispielsweise die Afferenzen des Baroreflexes unterbrochen (Sino-aortale Denervierung), verringert sich die RSA.<sup>128</sup> Während einer Apnoe konnte durch rhythmische Reizung der Barorezeptoren eine RSA erzeugt werden.<sup>129</sup> „Es gibt experimentelle Belege für beide Theorien zur Entstehung der RSA. Es wird angenommen, dass unter normaler Atmung der Baroreflex den dominierenden Anteil an der Entstehung der RSA leistet und möglicherweise den zentralen Einfluss maskiert.“<sup>130</sup> Weitere Mechanismen in der Entstehung der RSA, denen jedoch nur eine geringe Rolle zugeschrieben wird, sind der sog. Bainbridgereflex, Low pressure Rezeptoren und die bereits angesprochenen Lungendehnungsrezeptoren. Das Parasympatholytikum Atropin wird häufig zur Quantifizierung des aktuellen Vagotonus verwendet, weil sich damit die RSA nahezu vollständig unterdrücken lässt. Berücksichtigen muss man dabei allerdings auch andere Faktoren wie z.B. Alter oder Geschlecht.<sup>131</sup>

---

<sup>128</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 7f

<sup>129</sup> Vgl. M. Piepoli/P. Sleight/S. Leuzzi/F. Valle/G. Spadacini/C. Passino/J. Johnston/L. Bernardi 1997, 1813-1821

<sup>130</sup> S. Voigt 2002, 8

<sup>131</sup> Vgl. I. Fietze 2003, 16

## *ii) Messung der HRV*

Die Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology versuchte 1996, verschiedene Messtechniken der HRV zu standardisieren, pathophysiologische Zusammenhänge darzustellen und klinische Anwendungsbereiche zu erläutern.<sup>132</sup> Die Vielzahl der Arbeiten, die in der Folge aus diesem Report zitieren, zeigt dessen Bedeutung. Auch die sich jetzt anschließende Darstellung zur Messung der HRV lehnt sich in weiten Teilen diesem Task Force-Bericht an.

Verursacht wird die HRV in erster Linie durch die autonom-nervale Beeinflussung des Sinusknotens durch den Sympathikus und Parasympathikus. Der Abstand zweier aufeinanderfolgender vom Sinusknoten generierten QRS-Komplexe im EKG (NN-Intervall) ist der Ausgangspunkt zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität. Daher müsste man streng genommen den Abstand der P-Wellen bestimmen; es hat sich aber gezeigt, dass der Abstand der R-Zacken ausreichend genau ist. Erschwert würde die Interpretation der HRV durch etwaige Extrasystolen, die deshalb vor der Analyse z.B. manuell entfernt werden müssen. Aus diesen Rohdaten werden nun Zeitreihen erstellt, deren periodische Änderungen sich mathematisch aufschlüsseln lassen, und zwar in einem Zeitbereich und einem Frequenzbereich.

### Zeitbereich (Time domain)

Die Analyse erstreckt sich auf die deskriptive Statistik aufeinanderfolgender NN-Intervalle und deren Differenzen. Ein Parameter ist die Standardabweichung (SD) aller NN-Zykluslängen.<sup>133</sup> Sie reflektiert vornehmlich die niederfrequenten HRV-Variationen im betrachteten Abschnitt.<sup>134</sup> Mit zunehmender Aufzeichnungsdauer verändert sie sich jedoch und so gibt es Kurzzeitanalysen im Minutenbereich und Langzeitanalysen im Stundenbereich. Ein weiterer wichtiger Parameter ist die RMSSD, die root of mean squared differences of successive NN intervals bzw. die mittlere Differenz aufeinanderfolgender Zyklusdauern. Sie gilt als selektives Maß für die tonische kardiale Vagusaktivität und erfasst vornehmlich hochfrequente Fluktuationen.

---

<sup>132</sup> Vgl. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology 1996, 1043-1065

<sup>133</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 7-10

<sup>134</sup> Vgl. I. Fietze 2003, 17

Neben diesen beiden Variablen gibt es noch weitere im Zeitbereich, auf die jedoch an dieser Stelle nicht genauer eingegangen werden soll. Nachteilig im Zeitbereich wirkt sich aus, dass die Parameter nicht sehr anschaulich sind und außerdem schlecht zwischen respiratorischen und nichtrespiratorischen Anteilen der HRV zu unterscheiden ist.<sup>135</sup>

### Frequenzbereich (Frequency Domain)

In diesem Bereich ist das zugrundeliegende Prinzip der Frequenz- oder auch Spektralanalyse die Zerlegung einer Kurve in Einzelkurven unterschiedlicher Frequenzen. Dabei ist die Zeitreihe der NN-Intervalle der Ausgangspunkt.<sup>136</sup> 1981 wurde von Akselrod et al. dieses Prinzip der Leistungsspektralanalyse eingeführt.<sup>137</sup> Ein Signal wird in Teilschwingungen zerlegt und mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation (FFT) oder autoregressiven Verfahren ein Leistungsspektrum errechnet. Die einzelnen Spektralkomponenten werden als Energiegehalt der Kurven gegen die Frequenz aufgetragen, wobei in diesem Spektrum der HRV drei peaks auffallen. Die Fläche unter diesen peaks wiederum entspricht der jeweiligen Leistung (Power) (siehe auch Abbildung 5).

#### HF-Power:

Diese hochfrequente Leistung (high frequency; 0,15 – 0,40 Hz) entspricht weitgehend der Respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA).<sup>138</sup> Die Periodenlänge beträgt etwa 4 Sekunden.<sup>139</sup> Das Maximum findet sich im Bereich der Atmungsfrequenz. Die HF-Power korreliert mit dem Vagotonus und quantifiziert die kardiale vagale Aktivität. Beeinflusst wird dieser Frequenzbereich u.a. vom Atemzugvolumen, von der Atmungsfrequenz, der mittleren Herzfrequenz und dem Alter.

#### LF-Power:

Der niedrige Frequenzbereich (low frequency; 0,04 – 0,15 Hz) entspricht den Mayer-Blutdruckwellen mit einer Periodendauer von ca. 10 – 20 sec.

---

<sup>135</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 10

<sup>136</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 10

<sup>137</sup> Vgl. S. Akselrod/D. Gordon/F. A. Ubel/D. C. Shannon/A. C. Berger/R. J. Cohen 1981, 220-222

<sup>138</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 10

<sup>139</sup> Vgl. I. Fietze 2003, 18



Die Schwankungen in der low frequency werden sowohl sympathisch als auch parasympathisch (über den Baroreflex) vermittelt.

VLF-Power:

Very low frequency (0,003 – 0,04 Hz).<sup>140</sup> Langwellige Oszillationen mit Periodendauern von etwa 30 – 120 Sekunden spiegeln humoral bedingte Sinusknotenmodulationen, hervorgerufen durch endogene Katecholamine oder das Renin-Angiotensin-System, sowie thermoregulatorische und vasomotorische Vorgänge wider. Zur Bestimmung der VLF sind Zeitreihen von mindestens 5 Minuten Dauer erforderlich.<sup>141</sup>

Bei der Betrachtung des HRV-Spektrums über 24 Stunden fällt auf, dass die Amplitude der niederfrequenten Anteile zunimmt. So ist es nicht verwunderlich, dass die Herzfrequenz innerhalb eines Tages deutlich von diesen niederfrequenten Rhythmen beeinflusst wird. Diese Beobachtung führte auch dazu, dass bisweilen der Frequenzanteil unter 0,04 Hertz in ein VLF-Band sowie ein ULF-Band (ultra low frequency) unterteilt wird. Ein weiterer Parameter zur Beschreibung der HRV ist der Quotient aus der LF-Power und HF-Power. Er wird als Ratio der HRV bezeichnet und ist ein Marker der Sympatho-Vagalen Balance. Die Varianz aller NN-Intervalle gibt die Gesamtleistung (Total Power) des Spektrums wieder. Die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität ist mittlerweile als nichtinvasive Methode zur Quantifizierung der Beeinflussung des Sinusknotens durch das autonome Nervensystem anerkannt. Als Zusammenfassung soll folgende Abbildung mit einem Algorithmus zur Bestimmung der HRV dienen:<sup>142</sup>

---

<sup>140</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 10f

<sup>141</sup> Vgl. I. Fietze 2003, 18

<sup>142</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 11f

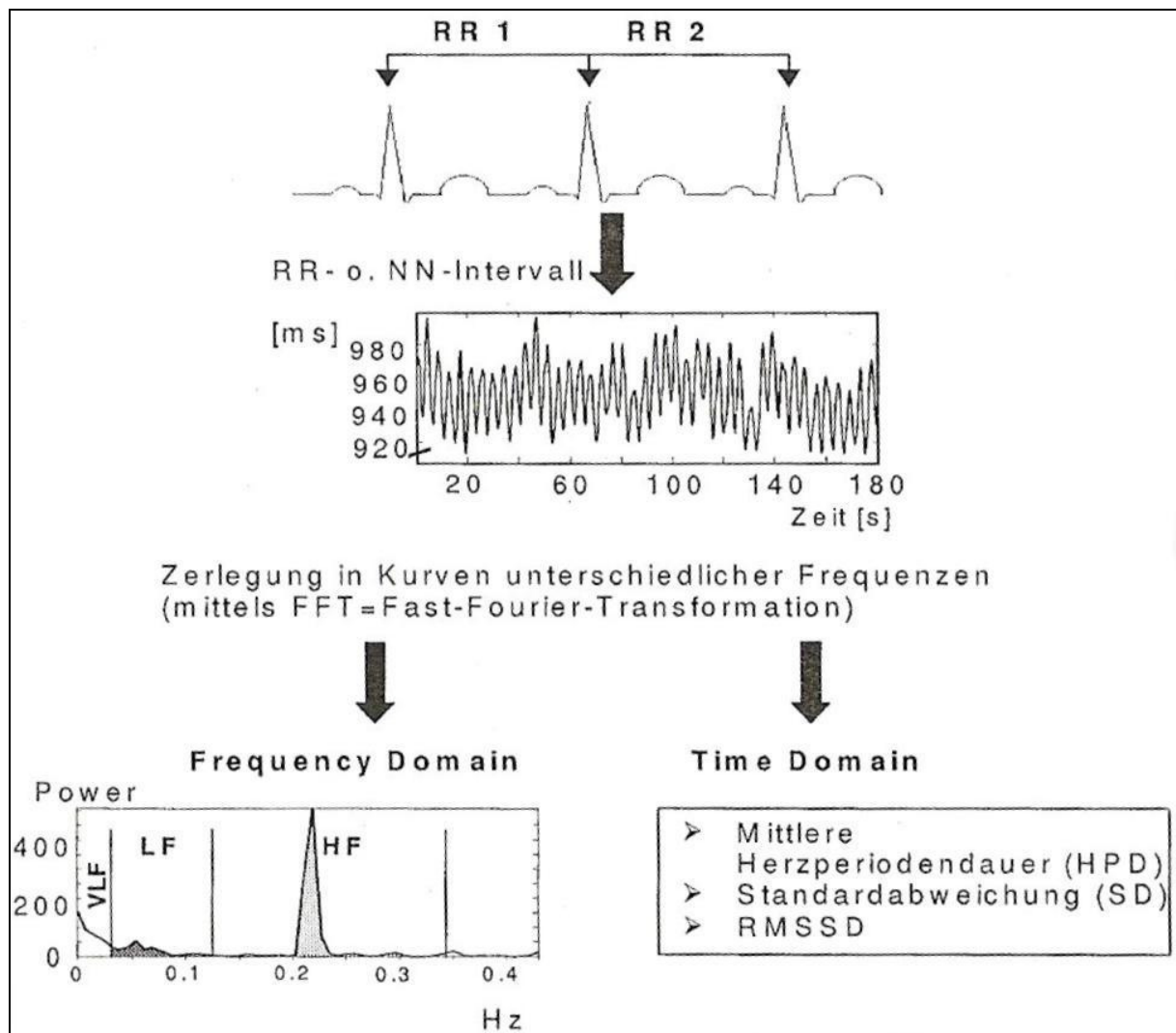


Abb. 5: Algorithmus zur Bestimmung der HRV (S. Voigt 2002, 12 Abb. 4)

### iii) Klinische Bedeutung der HRV

#### Einflussgrößen auf die HRV

Natürlich wird die Herzfrequenzvariabilität von verschiedenen Parametern beeinflusst. Mit zunehmendem Alter beispielsweise sinkt die HRV. Auch das Geschlecht spielt eine Rolle. So ist im Alter bis zu 40 Jahren die HRV bei Männern niedriger ausgeprägt, darüber besteht kein relevanter Unterschied mehr zwischen Männern und Frauen. Im Schlaf ist der vagale Tonus bekanntermaßen erhöht, daraus folgt ein erhöhter Anteil der HF-Power und deswegen

wiederum ist im Schlaf die RSA besonders ausgeprägt.<sup>143</sup> Das Verhältnis von LF-Power zu HF-Power, die schon bekannte Ratio der HRV, als Ausdruck der sympathovagalen Balance nimmt vom Wachzustand zum NonRem-Schlaf kontinuierlich ab. Im REM-Schlaf dagegen steigt die Aktivität des Sympathikus, wie auch Herzfrequenz und Blutdruck. Insbesondere auf die pathologischen Veränderungen der HRV im Schlaf, die ja für diese Arbeit besonders relevant sind, wird an späterer Stelle noch eingegangen.<sup>144</sup> Medikamente können ebenfalls die HRV modulieren. Ein Paradebeispiel sind natürlich die  $\beta$ -Blocker; sie vermindern die LF-Power bei konstanter HF-Power.  $\alpha$ -Sympathomimetika (z.B. Phenylephrin) erhöhen den Sympathikotonus (LF-Anstieg) bei steigendem Blutdruck und sinkender Herzfrequenz und der Vasodilatator Nitroprussidnatrium führt reflektorisch zu einem erhöhten Sympathikotonus (LF-Anstieg) und erniedrigtem Vagotonus (HF-Abfall). Ein gebräuchlicher klinischer Test ist der Kipptischversuch. Dabei steigt beim Übergang vom Liegen zum Stehen die LF-Power, was einem erhöhten Sympathikotonus entspricht.<sup>145</sup>

#### Anwendungsbereiche der HRV-Messung

Das Vorhandensein und das Ausmaß der HRV ist mittlerweile als prognostischer und diagnostischer Marker bei einer Vielzahl von Erkrankungen anerkannt, wie z.B. in der Pränataldiagnostik, der Kardiologie, der Diabetologie, der Endokrinologie, der Neurologie, der Sportmedizin, der Schlafmedizin,<sup>146</sup> aber auch in der Psychiatrie. So konnte bei depressiven Patienten eine verminderte Herzfrequenzvariabilität festgestellt werden.<sup>147</sup> Das Kardiotokogramm in der Geburtshilfe, das die Herzfrequenz des Feten im Zeitverlauf aufzeichnet, ist bereits angeklungen. Eine Gefährdung des Kindes lässt sich an einer eingengten Variationsbreite der Herzfrequenz ablesen.<sup>148</sup> Auch für den plötzlichen Kindstod kann die HRV ein wichtiger Prognosefaktor sein.<sup>149</sup>

„Ein langjähriger Diabetes mellitus führt häufig zu einer Polyneuropathie des autonomen Nervensystems. Hier sind sowohl parasympathische als auch sympathische Nervenfasern betroffen. Mittels der Analyse der HRV kann nicht-invasiv untersucht werden, ob eine

---

<sup>143</sup> Vgl. I. Fietze 2003, 18ff

<sup>144</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 22

<sup>145</sup> Vgl. I. Fietze 2003, 19

<sup>146</sup> Vgl. I. Fietze 2003, 18

<sup>147</sup> Vgl. M. Meichsner 2003, 32

<sup>148</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 12

<sup>149</sup> Vgl. P. Franco/H. Szliwowski/M. Dramaix/A. Kahn 1999, 33-39

autonome Polyneuropathie vorliegt. Es lassen sich durch Provokationstests auch frühe Erkrankungsstadien diagnostizieren.“<sup>150</sup>

Auch in der Kardiologie wurde die HRV bezüglich der Risikoeinschätzung intensiv untersucht. So konnte bei Postmyokardinfarktpatienten, die eine verminderte HRV an den Tag legten, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko festgestellt werden. Da ja Herzinsuffizienzpatienten in dieser Arbeit eine große Rolle spielen, werden diesbezügliche Zusammenhänge mit der HRV noch genauer dargestellt.

Beim Herzinfarkt hat die HRV also eher eine prognostische, beim Diabetes eher eine diagnostische Bedeutung – in der Schlafmedizin, ebenfalls sehr wichtig für die vorliegende Studie, kann man auf Beides zurückgreifen. Bei Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom konnte bereits mit einem einfachen 24h-EKG mittels der HRV-Analyse eine Vermutung auf ein bestehendes OSAS angestellt werden. Außerdem scheint es eine enge Korrelation zwischen der HRV-Reduktion und dem Schweregrad eines OSAS zu geben.<sup>151</sup> Der Zusammenhang zwischen einem zentralen SAS und der Herzfrequenzvariabilität wird ebenfalls in einem späteren Gliederungspunkt noch genau erläutert.

---

<sup>150</sup> S. Voigt 2002, 13

<sup>151</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 13

## b) Baroreflexsensitivität

### i) Grundlagen

Koch veröffentlichte 1932 erstmalig die Funktion der reflektorischen Herzfrequenzänderung aufgrund kurzfristiger Blutdruckschwankungen am Sinus caroticus.<sup>152</sup> Über die Baroreflexschleife sind Blutdruck und Herzfrequenz bekanntermaßen miteinander gekoppelt. Die Barorezeptoren im Aortenbogen und im Carotissinus sind Proportional-Differential-Fühler – ein Begriff aus der Regeltechnik, d.h. sie können nicht nur die absolute Höhe des Blutdruckes messen, sondern auch die Geschwindigkeit des Druckanstieges. So hemmt ein Blutdruckanstieg den Sympathikus und aktiviert den Parasympathikus. Es resultiert eine Abnahme des arteriellen peripheren Widerstandes und der Herzfrequenz. Die Baroreflexsensitivität (BRS) ist ein Maß für die Empfindlichkeit der Barorezeptoren auf Blutdruckschwankungen und der Änderung der Herzfrequenz. Die Einheit der BRS ist ms/mmHg. Sie besagt, um wieviele Millisekunden sich das RR-Intervall der Herzschläge ändert, wenn sich der Blutdruck um 1 mm auf der Quecksilbersäule ändert. Es existiert auch noch der Begriff des „Resetting“ der Barorezeptoren. Er beschreibt eine Sollwertverstellung zu höheren oder niedrigeren Blutdruckwerten, wobei sich die Sensitivität nicht ändert.<sup>153</sup>

### ii) Bestimmung der BRS

Bei der BRS gibt es ebenfalls wieder verschiedene Meßmethoden. Lange Zeit musste man hier auf invasive Techniken zurückgreifen, d.h. der arterielle Blutdruck wurde experimentell verändert, z.B. durch vasoaktive Medikamente, und die Auswirkungen auf das RR-Intervall wurden registriert.<sup>154</sup> Die Barorezeptoren können aber auch direkt stimuliert werden, beispielsweise durch eine Karotissinusmassage, ein Valsalva-Manöver, den Kipptischversuch oder mittels Neck-Chamber-Methode.<sup>155</sup> Moderner ist die Messung der spontanen BRS mittels computergestützter Untersuchungsmethoden. Dabei berechnet sich die BRS näherungsweise aus der HRV und der systolischen Blutdruckvariabilität (BDS).

---

<sup>152</sup> Vgl. M. La Rovere/A. Mortara/P. Schwartz 1995, 761-774

<sup>153</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 16f

<sup>154</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 17

<sup>155</sup> Vgl. I. Fietze 2003, 22

Diese BDS ist der HRV in vielerlei Hinsicht ähnlich; es gibt auch hier einen Zeitbereich und einen Frequenzbereich mit den verschiedenen Frequenzspektren HF, LF und VLF. Da die BDS nicht Gegenstand dieser Arbeit ist, sondern nur für die Berechnung der BRS notwendig ist, sollen diese wenigen Informationen genügen.

Auch bei der computergestützten Auswertung der BRS gibt es wieder eine Time domain und eine Frequency domain:

#### Zeitbereich (Time domain)

Hier kommt die sog. „Sequenzmethode“ zur Anwendung. Dabei werden 4 oder mehr Herzschläge (in dieser Arbeit waren es 3), in denen der systolische Blutdruck und das RR-Intervall ansteigen oder abfallen, identifiziert und die BRS errechnet.<sup>156</sup> Außerdem gibt es im Zeitbereich eine neuere Methode, bei der unter kontrollierter Atmung mit 0,1 Hz gemessen wird und die auch in der vorliegenden Studie angewendet wurde.<sup>157</sup>

#### Frequenzbereich (Frequency domain)

Hier gehen die Leistungsspektren der HRV und der systolischen Blutdruckvariabilität (BDS) in die Berechnung ein. Mit der sog.  $\alpha$ -Index-Methode nach Pagani wird die BRS aus der HF-Power von HRV als auch BDS bestimmt; ebenso wird mit der LF-Power aus HRV und BDS verfahren.

Da in zahlreichen Studien eine sehr gute Korrelation zwischen den experimentellen und den noninvasiven Bestimmungsmethoden der BRS belegt werden konnte, wird man heutzutage die weniger belastende Methode für den Patienten vorziehen.

Der Baroreflex bzw. die BRS werden ebenfalls vom Vagus (schnelle Überleitung) und vom Sympathikus (langsame Überleitung) beeinflusst. Wie bei der HRV sind dabei die hochfrequenten Schwingungsanteile ( $a_{HF}$ ) vagal, die niederfrequenten Anteile ( $a_{LF}$ ) sowohl vagal als auch sympathisch vermittelt.<sup>158</sup>

---

<sup>156</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 14-17

<sup>157</sup> Vgl. L. C. Davies/D. P. Francis/P. Jurák/T. Kára/M. Piepoli/A. J. S. Coats 1999, 515-522

<sup>158</sup> Vgl. I. Fietze 2003, 22

### *iii) Klinische Bedeutung der BRS*

Auch die BRS unterliegt – wie die HRV – einer Reihe von Einflussgrößen. Bei einer Dominanz des Sympathikus sinkt sie, und sie steigt umgekehrt, wenn der Vagus vorherrscht.<sup>159</sup> Deshalb ist die BRS auch im Schlaf erhöht. Insgesamt muss man aber sagen, dass die Rolle des Baroreflexes im Schlaf noch nicht ganz verstanden ist. Ein Beispiel hierfür ist die Tatsache, dass im Schlaf Blutdruck und Herzfrequenz gleichermaßen abnehmen, während im Wachzustand ein Blutdruckabfall mit einer ReflEXTachykardie beantwortet wird. Das bereits erwähnte „Resetting“ der Barorezeptoren scheint sich also in der Nacht zu niedrigeren Blutdruckwerten zu orientieren.<sup>160</sup>

Eine niedrige BRS gilt als generell ungünstig. Mit dem Alter nimmt die BRS ab, das Geschlecht scheint eine untergeordnete Rolle zu spielen. Außerdem wird auch die BRS von einem zirkadianen Rhythmus bestimmt.

Die BRS kommt in ähnlichen Gebieten zur Anwendung wie die HRV. Wichtig zu erwähnen ist hier ebenfalls wieder die Kardiologie. Auch die BRS ist ein prognostischer Marker nach einem Myokardinfarkt. Bei arterieller Hypertonie, aber auch bei Herzinsuffizienz und Schlafapnoesyndrom, den Krankheitsbildern in dieser Arbeit, gilt sie als vermindert.<sup>161</sup>

---

<sup>159</sup> Vgl. I. Fietze 2003, 22

<sup>160</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 22

<sup>161</sup> Vgl. I. Fietze 2003, 22f

### **III. Veränderungen von Chemoreflex, HRV und BRS beim Krankheitsbild Herzinsuffizienz in Kombination mit zentraler Schlafapnoe**

Die beiden Krankheitsbilder „Herzinsuffizienz“ und „Zentrale Schlafapnoe“ sind häufig miteinander vergesellschaftet. So fanden Javaheri et al. heraus, dass bei einer Gruppe von 81 Patienten mit Herzinsuffizienz 40% dieser Patienten gleichzeitig eine zentrale Schlafapnoe aufwiesen.<sup>162</sup> Obwohl die zentrale Schlafapnoe für sich genommen ein relativ seltenes Leiden ist, ist sie bei Herzinsuffizienzpatienten ziemlich häufig anzutreffen. In einer anderen Studie versuchte Javaheri eine Erklärung für dieses Phänomen zu finden. Es stellte sich heraus, dass herzinsuffiziente Patienten mit CSA eine deutlich erhöhte Sensitivität auf Kohlendioxid aufwiesen als Patienten ohne zentrale Schlafapnoe (CHFnonCSA). Dies schlug sich in einer erhöhten Atemantwort auf CO<sub>2</sub>, also in einem gesteigerten VE/pCO<sub>2</sub>-slope nieder. Darüber hinaus ließ sich eine Korrelation zwischen dem Grad der CO<sub>2</sub>-Sensitivität und der Schwere der Schlafapnoe finden. Er ging dabei von folgender Hypothese aus: Vor dem Hintergrund der Atmungsregulation mit negativer Rückkopplung haben Personen mit kardiopulmonalen Erkrankungen eine erhöhte CO<sub>2</sub>-Sensitivität, um Schwankungen des arteriellen pCO<sub>2</sub> zu dämpfen und so gleichsam den Organismus vor einem dauerhaft erhöhten Kohlendioxid und dessen schädlichen Folgen zu schützen. Im Wachzustand ist dieser Mechanismus natürlich von Vorteil, im Schlaf dagegen wirkt er destabilisierend auf die Atmung: Während des Schlafens sinkt physiologischerweise die Ventilation. Die daraus folgende Erhöhung des pCO<sub>2</sub> beantwortet der CHF-CSA-Patient mit seiner erhöhten CO<sub>2</sub>-Sensitivität mit einer überschießenden Hyperventilation. Diese bringt das CO<sub>2</sub> natürlich rasch unter die Atemantriebsschwelle – es resultiert eine Apnoe. Unter diesem Atemstillstand steigt der pCO<sub>2</sub> wieder, bis dieses wieder mit einer überproportionalen Atemanstrengung beantwortet wird. Ein Circulus vitiosus ist die Folge.<sup>163</sup>

Eine Studie von Solin et al. schlüsselte die CO<sub>2</sub>-Sensitivität in die periphere und in die zentrale CO<sub>2</sub>-Sensitivität auf. So soll die zentrale CO<sub>2</sub>-Sensitivität den pCO<sub>2</sub> auf Dauer der Apnoeschwelle annähern und so das Risiko für einen herzinsuffizienten Patienten erhöhen, zusätzlich an einer zentralen Schlafapnoe zu erkranken. Die schneller reagierenden peripheren Chemorezeptoren führen dann zu den Schwankungen in der Atmung und sind verantwortlich

---

<sup>162</sup> Vgl. S. Javaheri/T. J. Parker/J. D. Liming et al. 1998, 2154-2159

<sup>163</sup> Vgl. S. Javaheri 1999, 949-954



für die Wiederkehr der Atemereignisse und den Schweregrad der zentralen Schlafapnoe bei herzinsuffizienten Patienten.<sup>164</sup>

Eine weitere Studie zu dieser Thematik existiert von Arzt et al. Sie fanden einen weit erhöhten VE/VCO<sub>2</sub>-slope, also eine erhöhte Atemantwort bei Belastung, bei Patienten mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe im Gegensatz zu Patienten nur mit Herzinsuffizienz. Der VO<sub>2</sub>-peak, eigentlich ein wichtiger prognostischer Marker der Herzinsuffizienz, unterschied sich in beiden Gruppen kaum.<sup>165</sup>

Patienten mit Herzinsuffizienz weisen auch eine erniedrigte Herzfrequenzvariabilität auf, wie zahlreiche Studien belegen.<sup>166</sup> Generell kann man sagen, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz die autonome Balance gestört ist, was sich in einem überschießenden Sympathikotonus und einer erniedrigten vagalen Aktivität widerspiegelt. Außerdem ist eine Verschlechterung dieser Werte mit einem Fortschreiten der Erkrankung und einer ungünstigeren Prognose verbunden.<sup>167</sup> Ponikowski et al. fanden beispielsweise heraus, dass eine erhöhte Atemantwort bei Belastung (erhöhter VE/VCO<sub>2</sub>-slope), wie sie ja bei herzinsuffizienten Patienten gefunden wird, mit einer erniedrigten Herzfrequenzvariabilität korreliert. Als weitere Aussage dieser Arbeit lässt sich treffen, dass je schwerer die Herzinsuffizienz ist (festgemacht an der NYHA-Klasse und der maximalen Sauerstoffaufnahme), desto niedriger die HRV ist. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine erhöhte periphere Chemorezeptorsensitivität vorherrscht, die einen maßgeblichen antreibenden Einfluss auf das sympathische Nervensystem besitzt. Dadurch wird die Sympathovagale Balance in Richtung Sympathikus verschoben.<sup>168</sup>

In einer anderen Studie beschreiben Ponikowski et al. ebenfalls eine Verringerung der HRV vergesellschaftet mit einer erhöhten peripheren Chemoreflexsensitivität bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Zusätzlich berichten sie aber hier auch von einer erniedrigten Baroreflexsensitivität, ebenfalls Ausdruck einer gestörten autonomen Aktivität. Dabei zeigten die herzinsuffizienten Patienten mit einer erhöhten Chemoreflexsensitivität abnorm niedrige

---

<sup>164</sup> Vgl. P. Solin/T. Roebuck/D. P. Johns/E. H. Walters/M. T. Naughton 2000, 2199

<sup>165</sup> Vgl. M. Arzt/M. Harth/A. Luchner/F. Munders/S. R. Holmer/F. C. Blumberg/G. A. J. Riegger/M. Pfeifer 2003, 1998-2003

<sup>166</sup> Vgl. P. Ponikowski/T. P. Chua/M. Piepoli/W. Banasiak/S. D. Anker/R. Szelemej/W. Molenda/K. Wrabec/A. Capucci/A. J. S. Coats 1998, 338

<sup>167</sup> Vgl. P. Ponikowski/T. P. Chua/M. Piepoli/D. Ondusova/K. Webb-Peploe/D. Harrington/S. D. Anker/M. Volterrani/R. Colombo/G. Mazzuero/A. Giordano/A. J. S. Coats 1997, 2586-2594

<sup>168</sup> Vgl. P. Ponikowski/T. P. Chua/M. Piepoli/W. Banasiak/S. D. Anker/R. Szelemej/W. Molenda/K. Wrabec/A. Capucci/A. J. S. Coats 1998, 341f

Baroreflexsensitivitätswerte sowohl mit der Phenylephrinmethode, als auch mit der mit der  $\alpha$ -Index-Methode.

Auch die Entwicklung der HRV bei einer fortschreitenden Herzinsuffizienz wird hier beschrieben. So ist im Anfangsstadium vor allem der HF-Bereich der HRV vermindert, die LF-Power steht im Vordergrund. Dies passt ins Bild einer Verschiebung der Sympathovagalen Balance in Richtung Sympathikus. Bei zunehmender Schwere der Herzinsuffizienz und einer weiteren Aktivierung des Sympathikus verbunden mit einer Schwächung des Baroreflexes kommt dem kardiovaskulären System schließlich die Fähigkeit abhanden, den Blutdruck und die Herzfrequenz angemessen zu modulieren. Dies schlägt sich in einer weiteren Verminderung der HF-Power, aber zusehends auch des LF-Bereichs nieder, die letztendlich dann sogar gegen null gehen kann. Es bleibt jedoch unklar, ob die erhöhte Chemosensitivität eine Ursache oder eine Folge des gesteigerten Sympathikotonus ist.<sup>169</sup>

Zum Schluss dieses Punktes sollen noch 2 Arbeiten vorgestellt werden, die einen Zusammenhang zwischen den 3 Krankheitsbildern bzw. Störungen „Herzinsuffizienz“, „Zentrale Schlafapnoe“ und einer „abnorm gesteigerten Aktivität des Sympathikus“ bzw. einer erhöhten Mortalität herstellen. Naughton et al. beschrieben, dass eine zentrale Schlafapnoe bei herzinsuffizienten Patienten assoziiert ist mit einer gesteigerten sympatho-adrenalen Aktivität. Dies spiegelte sich wider in einer Korrelation der Norepinephrinkonzentration im Urin und dem arteriellen Sauerstoffsättigungsgrad im Schlaf.<sup>170</sup> Die zweite Studie von Hanly et al. kam zu dem Ergebnis, dass herzinsuffiziente Patienten, die eine Cheyne-Stokes-Atmung im Schlaf entwickelten, eine höhere Mortalität aufwiesen als Patienten, die im Laufe der Erkrankung keine solche pathologische Atmung zeigten. Dabei könnte das Auftreten einer Cheyne-Stokes-Atmung lediglich das Zeichen einer Verschlimmerung der Herzinsuffizienz sein, umgekehrt wäre es aber auch möglich, dass die Cheyne-Stokes-Atmung selbst eine Verschlechterung der Herzfunktion bewirken kann.<sup>171</sup>

---

<sup>169</sup> Vgl. P. Ponikowski/T. P. Chua/M. Piepoli/D. Ondusova/K. Webb-Peploe/D. Harrington/S. D. Anker/M. Volterrani/R. Colombo/G. Mazzuero/A. Giordano/A. J. S. Coats 1997, 2586-2594

<sup>170</sup> Vgl. M. T. Naughton/D. C. Benard/P. P. Liu/R. Rutherford/F. Rankin/T. D. Bradley 1995, 473-479

<sup>171</sup> Vgl. P. J. Hanly/N. S. Zuberi-Khokhar 1996, 272-276

## **IV. Ziele und Fragestellung der Arbeit**

Wie in den Ausführungen des Grundlagenteils bereits eingehend geschildert, geht das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz häufig mit einer zentralen Schlafapnoe einher. Verbunden damit ist fast immer auch eine Beeinträchtigung der kardiorespiratorischen Reflexkontrolle, sprich eine gesteigerte Chemosensitivität auf  $\text{CO}_2$ , eine erniedrigte Herzfrequenzvariabilität und eine gestörte Baroreflexsensitivität. Dass eine CPAP-Therapie (continuous positive airway pressure) sowohl beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom als auch beim hier betrachteten zentralen Schlafapnoesyndrom signifikant die Apnoen und Hypopnoen vermindert und damit die Schlafqualität entscheidend verbessert, ist mittlerweile unbestritten.<sup>172</sup> CPAP kann aber auch andere Parameter des Herzkreislaufsystems entscheidend verbessern, wie in der Diskussion dieser Arbeit noch genau beschrieben wird. Beispiele hierfür sind eine Erniedrigung des  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ -slope, eine Erhöhung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)<sup>173</sup> oder eine geringere Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe.<sup>174</sup> Die Auswirkung einer CPAP-Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und zentralem Schlafapnoesyndrom auf die kardiorespiratorische Reflexkontrolle am Tag wurde bisher noch nicht untersucht.

Fragestellungen:

Unterscheiden sich Parameter der Polysomnographie, der Ergospirometrie, der Chemoreflexsensitivität, der Herzfrequenzvariabilität und der Baroreflexsensitivität bei einer gesunden Kontrollgruppe, einer Gruppe mit Herzinsuffizienz und einer Gruppe mit Herzinsuffizienz und zentralem Schlafapnoesyndrom zu einem Zeitpunkt?

Gibt es einen Unterschied zwischen den gleichen Parametern der Polysomnographie, der Ergospirometrie, der Chemoreflexsensitivität, der Herzfrequenzvariabilität und der Baroreflexsensitivität bei der Gruppe mit Herzinsuffizienz und zentralem Schlafapnoesyndrom zu einem Zeitpunkt 1 und einem Kontrollzeitpunkt 2 nach zwölfwöchiger CPAP-Therapie?

---

<sup>172</sup> Vgl. M. Arzt/T. D. Bradley 2006, 1300

<sup>173</sup> Vgl. M. Arzt/M. Schulz/R. Wensel/S. Montalván/F. C. Blumberg/G. A. J. Riegger/M. Pfeifer 2005, 794-802

<sup>174</sup> Vgl. D. D. Sin/A. G. Logan/F. S. Fitzgerald/P. P. Liu/T. D. Bradley 2000, 61-66

## B) METHODIK

### I. Patienten (Klinische Daten)

Es wurden insgesamt 40 Patienten in die Arbeit aufgenommen, die im Zeitraum von November 2003 bis August 2006 an der Universitätsklinik Regensburg in der Medizinischen Klinik II untersucht wurden. Diese 40 Patienten können in 2 Gruppen unterteilt werden, und zwar 14 Patienten mit Herzinsuffizienz aber ohne zentrale Schlafapnoe (CHFnonCSA), und 26 Personen mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe (CHF\_CSA). Die zweite Gruppe lässt sich noch einmal aufspalten in 9 Patienten, die im Folgenden keine CPAP-Therapie erhalten sollten, und 17 Personen, die auf CPAP eingestellt wurden. Von der Gruppe ohne CPAP-Therapie erschienen zum Kontrolltermin nach 12 Wochen 7 Patienten, von der Gruppe mit CPAP-Therapie kamen 11 Patienten zur Kontrolle.

Einschlusskriterien für die Studie waren eine chronische Herzinsuffizienz auf dem Boden einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie mit einer Ejektionsfraktion  $< 40\%$ , sowie eine stabile Medikation seit 3 Monaten. Zusätzlich musste bei den Patienten mit relevantem zentralen Schlafapnoesyndrom ein Apopnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von  $\geq 15/h$  vorliegen.

Ausschlusskriterien waren:

- ∇ Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, herzchirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 3 Monate
- ∇ Restriktive oder obstruktive Ventilationsstörung

Von den 40 Patienten waren 3 weiblich.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 59 Jahre, die Spanne ging von 37 bis 77.

Die Körpergröße der Personen betrug durchschnittlich 173 cm, im Bereich von 154 cm bis 188 cm.

Dem lässt sich ein mittleres Körpergewicht von 84 kg gegenüberstellen, die Gewichte reichen hier von 50 kg bis 111 kg.

Aus diesen beiden Mittelwerten lässt sich ein BMI von etwa  $28 \text{ kg/m}^2$  errechnen. Der BMI (body-mass-index, Körpermassenindex) lässt sich bekanntermaßen bestimmen aus dem Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat. Man sieht also, dass die

Patienten größtenteils übergewichtig waren, wenn man einen BMI von 23 – 24 als normal zugrundelegt.<sup>175</sup>

Bezüglich der NYHA-Klassifikation, die ja in der Einleitung schon zur Sprache gekommen ist, waren alle Patienten im mittleren Bereich anzusiedeln, nämlich 24 Personen in NYHA-Klasse II, 16 Probanden in NYHA-Klasse III.

Zum Abschluss dieses Punktes sollen noch ein paar Worte zur Medikation gesagt werden. Alle Patienten nahmen entweder ASS, einen ACE-Hemmer oder einen ATII-Blocker ein. Dasselbe gilt auch für die Diuretika. 35 Patienten waren auf einen  $\beta$ -Blocker eingestellt, 16 Patienten auf Digitalis. Bei 17 Personen zählte noch ein CSE-Hemmer zur Medikation. Die folgende Tabelle zeigt die genannten Parameter nochmals auf einen Blick:

---

<sup>175</sup> Vgl. P. Schwandt/W. O. Richter 1998, 786

Patient Nr.	Geschlecht	1=CHFnonCSA 2=CHF_CSA	Alter	Größe, cm	Gewicht, kg	Diagnose 1=dcm 2=khh	NYHA
1	m	1	40	185	91	1	3
2	m	1	62	176	66	2	2
3	m	1	64	185	94	2	3
4	m	1	56	154	100	1	2
5	m	1	46	171	79	1	2
6	w	1	64	158	75	1	2
7	w	1	64	167	50	1	2
8	m	1	57	180	97	2	3
9	m	1	54	170	75	1	3
10	m	1	39	188	106	1	2
11	m	1	51	174	84	2	3
12	m	1	55	169	95	2	3
13	m	1	37	185	87	1	3
14	m	1	48	174	69	1	2
15	m	2	77	172	74	1	3
16	m	2	53	175	95	1	2
17	m	2	63	181	111	1	2
18	m	2	72	163	80	2	3
19	m	2	65	169	92	1	3
20	m	2	50	173	80	1	2
21	m	2	73	170	74	1	3
22	m	2	50	178	96	2	3
23	m	2	47	174	102	2	2
24	w	2	65	162	84	2	2
25	m	2	69	177	76	1	2
26	m	2	71	175	84	2	2
27	m	2	64	169	66	1	3
28	m	2	50	180	84	2	3
29	m	2	65	174	77	2	2
30	m	2	69	173	107	2	2
31	m	2	70	186	78	2	2
32	m	2	66	177	80	2	2
33	m	2	64	161	69	2	3
34	m	2	66	158	54	1	2
35	m	2	63	168	70	1	2
36	m	2	69	176	92	2	3
37	m	2	63	165	70	2	2
38	m	2	60	173	82	1	2
39	m	2	49	172	108	1	2
40	m	2	62	180	102	1	2

**Tab. 2: Allgemeine Patientendaten.**

## **II. Studiendesign und zeitliche Abfolge der Untersuchungen**

Bei allen Patienten erfolgte am ersten Tag eine Chemoreflexmessung, sowie die Messung der Herzfrequenzvariabilität und der Baroreflexsensitivität. Sodann wurde im Schlaflabor die Diagnostiknacht durchgeführt um festzustellen, ob bei den Patienten ein relevantes zentrales Schlafapnoesyndrom vorlag. Am folgenden Tag schloss sich noch die Ergospirometrie auf dem Laufband an. Bei denjenigen Patienten, bei denen in der Nacht zuvor kein Schlafapnoesyndrom diagnostiziert werden konnte, bzw. der AHI unter 15/h lag, war damit die Untersuchungsreihe beendet. Die Probanden, die in der Folge eine CPAP-Therapie erhalten sollten, wurden anschließend in der sog. Therapienacht mit dem Gerät vertraut gemacht und auf den adäquaten Beatmungsdruck eingestellt. Vereinzelt war eine weitere Therapienacht vonnöten, wenn beispielsweise in der 1. Nacht die Apnoeereignisse noch nicht ausreichend unterdrückt werden konnten.

Nach etwa 12 Wochen wurden alle Schlafapnoepatienten erneut einbestellt, sowohl diejenigen ohne CPAP-Therapie, die als Kontrollgruppe dienen sollten, als auch diejenigen mit Beatmungstherapie. Alle Messungen, die auch beim 1. Zeitpunkt durchgeführt worden waren, fanden auch beim 2. Mal wieder nach dem gleichen Procedere statt.

### **III. Beschreibung der einzelnen Untersuchungen**

#### **1. Ergospirometrie**

In der Ergospirometrie sollen Patienten bei ansteigender Belastung bis zur individuellen Ausbelastung geführt werden. Der Test wird durch subjektive oder objektive Symptome limitiert. Subjektiv empfindet der Patient Erschöpfung, Dyspnoe oder Schmerz. Objektive Abbruchkriterien sind beispielsweise ein RR-Anstieg über 260/130 mmHg oder zu geringer RR-Anstieg, bestimmte Rhythmusstörungen oder eine ausgeprägte ST-Hebung im EKG.<sup>176</sup> In der vorliegenden Studie wurde bei den Patienten auf dem Laufband (Gerät: Oxycon Champion von Jaeger-Toennies) nach vorbeschriebenen Standardmethoden (Belastungsprotokoll: MOD. NAUGHTON) neben der Belastbarkeit (maximale Sauerstoffaufnahme,  $\text{VO}_2\text{-peak}$ ) die ventilatorische Effizienz unter Belastung gemessen ( $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{-slope}$ ). Der  $\text{VO}_2\text{-peak}$  repräsentiert zuverlässig die individuelle maximale Leistungsfähigkeit und wird hier in Millilitern pro kg Körpergewicht pro Minute angegeben.<sup>177</sup> In dieser Arbeit wurde der  $\text{VO}_2\text{-peak}$  als der höchste 30-Sekunden-Mittelwert in größtmöglicher Belastung angegeben. Die Bestimmung des  $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{-slope}$  erfolgt über die Berechnung der Steigung der Ausgleichsgeraden durch die Wertepaare von Atemminutenvolumen (VE) und abgeatmetem  $\text{CO}_2$  ( $\text{VCO}_2$ ). Das Verhältnis von VE zu  $\text{VCO}_2$  ist über weite Teile der Belastung linear.

#### **2. Polysomnographie**

Es wurde eine standardmäßige Polysomnographie durchgeführt mit Elektroencephalogramm, Elektrooculogramm und submentalem Elektromyogramm, um die Schlafstadien analysieren zu können. Ebenfalls gemessen wurden die thorako-abdominalen Atemexkursionen (induktionsplethysmographisch), der oronasale Atemfluss und die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie. Damit erhält man eine Aussage über die Apnoen und Hypopnoen, die schließlich in den Wert AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index) münden, dem entscheidenden Parameter dieser Untersuchung. Er ist definiert als die Anzahl der Apnoe- und

---

<sup>176</sup> Vgl. P. Haber 2004, 128f

<sup>177</sup> Vgl. P. Haber 2004, 142



Hypopnoeepisoden von mehr als 10 s Dauer je Stunde Schlaf.<sup>178</sup> Der Grenzwert wird bei 15/h angegeben, diese allgemein gebräuchliche Übereinkunft wurde auch in diese Arbeit übernommen.<sup>179</sup>

### **3. Chemoreflexmessung mittels CO<sub>2</sub>-Rückatmung**

Die Erfassung der hyperkapnischen Chemosensitivität erfolgt mittels 4-minütiger Rückatmung aus einem 6 Liter fassenden Gasreservoir, das initial mit 100% Sauerstoff gefüllt ist. Mit der hohen Sauerstoffkonzentration fällt die periphere Reaktion auf die Hyperkapnie sehr gering aus und kann deshalb vernachlässigt werden. Die zentrale hyperkapnische Chemosensitivität ist die Steigung der Ausgleichsgeraden durch die Wertepaare aus Atemminutenvolumen (VE) und dem endtidalen PCO<sub>2</sub> (PETCO<sub>2</sub>). Die Einheit wird in l/min/mmHg angegeben.

### **4. Kardiovaskuläre Reflexkontrolle (Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität)**

Diese Messungen wurden bei allen Probanden unter standardisierten Bedingungen zwischen 13:00 und 17:00 Uhr in einem ruhigen, reizarmen Zimmer bei angenehmer Raumtemperatur durchgeführt. Alle Patienten durften 24 Stunden vor der Untersuchung weder rauchen noch alkohol- oder koffeinhaltige Getränke zu sich nehmen. Außerdem wurden sie über einen Zeitraum von mindestens 2 Stunden vor der Messung nüchtern gelassen. Bei jedem Patienten wurde zunächst eine 20-minütige Aufzeichnung in entspannter Rückenlage durchgeführt, nachdem er vorher bereits 15 Minuten in der gleichen Position geruht hatte, um sich an die Gegebenheiten zu gewöhnen. Während dieser 20 Minuten erfolgte die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) und der Baroreflexsensitivität (BRS), letztere mit der  $\alpha$ -Index-Methode nach Pagani bzw. der Sequenz-Methode. Daran schloss sich eine 5-minütige Messung nochmals der BRS an, diesmal unter kontrollierter Atmung mit 0,1 Hz unter visueller und akustischer Anleitung. Mit EKG-Elektroden und einer speziellen Meßeinheit am

---

<sup>178</sup> Vgl. J. Schäfer 1996, VI

<sup>179</sup> Vgl. J. Schäfer 1996, 12

Handgelenk (A. radialis) führte man die Aufzeichnung des RR-Intervalls (Ableitung mit der höchsten positiven R-Zacke), des Blutdrucks (beat to beat) und der Atmung durch. Mit Hilfe eines Analog-Digital-Wandlers erfolgte die Einspeisung der Daten in ein spezielles Computer-Programm (Matlab). Vor der endgültigen Auswertung durch die Software musste man noch manuell evtl. vorhandene Extrasystolen identifizieren und aus der Aufnahmedatei entfernen.

Der für die vorliegende Arbeit entscheidende Parameter bei der HRV ist die Varianz ( = Power; = Leistung ) der Herzfrequenz zum Quadrat in den 3 Frequenzspektren VLF, LF und HF. Diese sind bereits im Grundlagenteil erwähnt und dort ausführlich besprochen worden. An dieser Stelle seien nur nochmals kurz die Frequenzbereiche und die Medianwerte einer gesunden Kontrollgruppe von 20 Personen, die in dieser Arbeit gemessen wurden, angeführt:

VLF:	0,003 – 0,04 Hz,	262,9 ms <sup>2</sup>
LF:	0,04 – 0,15 Hz,	153,0 ms <sup>2</sup>
HF:	0,15 – 0,4 Hz,	143,5 ms <sup>2</sup>

Bei der Baroreflexsensitivität ergeben sich die sog. Alpha-Indizes aus der Wurzel aus dem Quotienten der Power der Herzfrequenzvariabilität geteilt durch die Power der systolischen Blutdruckvariabilität im selben Frequenzband. Zusätzlich kam noch die Sequence-Methode und das Verfahren mit kontrollierter Atmung zur Anwendung. Hier stellt die Einheit der Quotient aus Millisekunden und Millimetern auf der Quecksilbersäule dar (ms/mmHg). Auch bei diesen Parametern der BRS sei auf die ausführliche Darstellung im Grundlagenteil verwiesen.

Die statistische Auswertung wurde mittels der Software Sigmastat 3.0 durchgeführt.

## C) ERGEBNISSE

### I. Vergleich der beiden Gruppen CHFnonCSA und CHF\_CSA zum Zeitpunkt 1

Die folgende Tabelle soll einen Überblick über die Ergebnisse geben, bevor dann im Einzelnen auf die verschiedenen Werte eingegangen wird:

Parameter	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
AHI (Ereignisse/h)	5,4	31,9*	
VO <sub>2</sub> -peak (ml/kg/min)	18,7 ± 4,5	18,8 ± 4,1	
VE/VCO <sub>2</sub> -slope	31,9 ± 7,1	34,8 ± 7,3	
CO <sub>2</sub> -Rückatmung (l/min/mmHg)	1,1 ± 0,4	1,4 ± 0,4	
RR_VLF (ms <sup>2</sup> )	156,1	333,6	262,9
RR_LF (ms <sup>2</sup> )	167,6	160,9	153,0
RR_HF (ms <sup>2</sup> )	183,2	209,5	143,5
a_VLF (ms/mmHg)	4,6	5,3	7,5
a_LF (ms/mmHg)	6,1	6,8	10,2
a_HF (ms/mmHg)	7,1	4,5	16,3*
sequence (ms/mmHg)	5,9	5,5	11,3#
kontrollierte Atmung (ms/mmHg)	11,4	5,9	8,8

**Tab. 3: Vergleich der Gruppen 3 (gesund), 1 (CHFnonCSA) und 2 (CHF\_CSA) zum ZP1 (baseline), angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Median. Werte auf 1 Stelle nach dem Komma gerundet. \* P ≤ 0,001 # P ≤ 0,05**

### 1. Schlaflabordaten, AHI

Zunächst einmal sollen die Patienten bezüglich des AHI-Wertes betrachtet werden, der sich ja erwartungsgemäß signifikant zwischen den beiden Gruppen unterscheiden müsste. Hierbei kam der Mann-Whitney Rangsummentest zur Anwendung. Dabei erreicht die Gruppe 1 (CHFnonCSA) mit 14 Patienten einen Median von 5,4/h und die Gruppe 2 (CHF\_CSA) mit

26 Patienten einen Median von 31,9/h; daraus folgt: die beiden Gruppen unterscheiden sich bezüglich des AHI – wie erwartet – signifikant voneinander ( $P \leq 0,001$ ).

## 2. Ergospirometriedaten

### a) $\text{VO}_2$ -peak

Bei den folgenden Parametern kam der ungepaarte t-Test für unabhängige Stichproben zur Anwendung. Zunächst die Ergebnisse für die maximale Sauerstoffaufnahme:

Die Gruppe 1 (CHFnonCSA) mit diesmal nur 13 Patienten (bei einer Patientin fiel die Messung auf dem Laufband aus) kam auf einen durchschnittlichen  $\text{VO}_2$ -peak von 18,7 ml/kg/min mit einer Standardabweichung von 4,5;

Die Gruppe 2 (CHF\_CSA) mit diesmal 25 Patienten erzielte einen Durchschnittswert von 18,8 ml/kg/min, Standardabweichung 4,1.

Somit kann bezüglich dieses Wertes kein signifikanter Unterschied ( $P = 0,955$ ) festgestellt werden.

### b) $\text{VE}/\text{VCO}_2$ -slope

13 Patienten der Gruppe 1 erzielten einen Durchschnittswert für den  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ -slope von  $31,9 \pm 7,1$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung);

25 Patienten der Gruppe 2 erzielten einen mittleren slope von  $34,8 \pm 7,3$ .

Der Unterschied stellte sich als nicht signifikant heraus ( $P = 0,244$ ).

## 3. Chemoreflexsensitivität

Bei den Patienten der Gruppe 1 lag der mittlere Wert für die  $\text{CO}_2$ -Rückatmung bei  $1,1 \pm 0,4$  l/min/mmHg.

Bei den Patienten der Gruppe 2 lag der Mittelwert etwas höher bei  $1,4 \pm 0,4$  l/min/mmHg.

Jedoch auch hier lässt sich keine signifikante Differenz ableiten ( $P = 0,091$ ).

## 4. Daten der Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität

Bei den Daten der Herzfrequenzvariabilität und der Baroreflexsensitivität stand zusätzlich eine Gruppe von 20 gesunden Kontrollpersonen zur Verfügung, so dass der Vergleich auf 3 Gruppen ausgeweitet werden konnte.

### a) RR\_VLF

Im Folgenden kam der one way ANOVA-Test zur Anwendung, genauer gesagt die Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks. Dabei erzielte die Gruppe 3 der Gesunden im niedrigsten Frequenzband eine Power von 262,9 (Median), die Gruppe 1 der Herzinsuffizienten ohne Schlafapnoe eine Power von 156,1 (Median) und die Gruppe 2 (CHF\_CSA) eine Power von 333,6 (Median). Die Einheit ist jeweils  $\text{ms}^2$ . Zwischen den 3 Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied ( $P = 0,550$ ).

### b) RR\_LF

Auch im niedrigen Frequenzbereich konnte keine Signifikanz festgestellt werden ( $P = 0,938$ ).

Die Daten im Einzelnen:

Gruppe 3:	Median:	153,0 $\text{ms}^2$
Gruppe 1:	Median:	167,6 $\text{ms}^2$
Gruppe 2:	Median:	160,9 $\text{ms}^2$

### c) RR\_HF

Kein signifikanter Unterschied besteht auch bei diesem Wert ( $P = 0,953$ ). Die Gruppe 3 erreichte einen Median von  $143,5 \text{ ms}^2$ , die Gruppe 1 von  $183,2 \text{ ms}^2$  und die Gruppe 2 von  $209,5 \text{ ms}^2$ .

### d) a\_VLF

Bei den Parametern für die Baroreflexsensitivität (zunächst  $\alpha$ -Index-Methode nach Pagani) kam Gruppe 3 (Gesunde) im niedrigsten Frequenzbereich auf einen Wert von  $7,5 \text{ ms/mmHg}$ , Gruppe 1 auf einen Wert von  $4,6 \text{ ms/mmHg}$  und Gruppe 2 auf  $5,3 \text{ ms/mmHg}$ . Die Zahlenwerte stellen jeweils den Median dar. Es zeigte sich keine signifikante Differenz ( $P = 0,552$ ).

### e) a\_LF

Die Ergebnisse für den mittleren Frequenzbereich sind folgende:

Gruppe 3:     Median:        $10,2 \text{ ms/mmHg}$

Gruppe 1:     Median:        $6,1 \text{ ms/mmHg}$

Gruppe 2:     Median:        $6,8 \text{ ms/mmHg}$

Es resultiert ein P-Wert von  $0,229$  und somit keine signifikante Differenz zwischen den 3 Gruppen.

### f) a\_HF

Die gesunden Personen der Gruppe 3 erreichten hier eine Power von  $16,3 \text{ ms/mmHg}$ , die Patienten der Gruppe 1 eine Power von  $7,1 \text{ ms/mmHg}$  und die Patienten der Gruppe 2 eine Power von  $4,5 \text{ ms/mmHg}$ . Es ist jeweils wieder der Median angegeben. Hier lässt sich erstmals ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Der P-Wert ist  $\leq 0,001$ . Dies zieht einen Vergleich der Gruppen in Zweierpaaren mit der Methode nach Dunn nach sich:

Die Gruppe der gesunden Probanden unterscheidet sich signifikant sowohl von Gruppe 1 als auch von Gruppe 2. Zwischen Gruppe 1 und 2 besteht hingegen keine signifikante Differenz.

### g) sequence

Auch bei den Werten der sequence-Methode besteht Signifikanz ( $P = 0,026$ ). Man kam zu folgendem Ergebnis:

Gruppe 3: Median: 11,3 ms/mmHg

Gruppe 1: Median: 5,9 ms/mmHg

Gruppe 2: Median: 5,5 ms/mmHg

Mit der Dunn-Methode lässt sich das Resultat wieder genauer aufschlüsseln. Danach unterscheiden sich die Gesunden (Gruppe 3) von Gruppe 2 (CHF\_CSA) signifikant voneinander, Gruppe 3 vs Gruppe 1 oder Gruppe 1 vs Gruppe 2 hingegen nicht.

### h) kontrollierte Atmung

Keine signifikanten Unterschiede bestehen dagegen wieder bei der Methode mit visuell und akustisch kontrollierter Atmung. Der P-Wert beträgt 0,080. Gruppe 3 kommt auf 8,8 ms/mmHg (Median), Gruppe 1 auf 11,4 ms/mmHg (Median) und Gruppe 2 auf 5,9 ms/mmHg (Median).

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich erwartungsgemäß der AHI bei Gruppe 1 und 2 signifikant unterscheidet. Außerdem herrscht eine signifikante Differenz bei den Parametern a\_HF und sequence, und zwar sind hier die Werte zwischen der Gruppe der Gesunden und einer oder beiden Gruppen der Kranken verschieden. Die Gruppen 1 und 2 untereinander differieren jedoch bei keinem Parameter (außer AHI) signifikant. Mögliche Gründe werden im Gliederungspunkt D) diskutiert.

## **II. Vergleich zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 innerhalb der Gruppe CHF CSA unter CPAP-Therapie**

Auch hier soll zunächst einmal eine Tabelle der Ergebnisse einen groben Überblick liefern:

Parameter	ZP1	ZP2
AHI (Ereignisse/h)	25,7 ± 10,4	14,6 ± 11,7*
VO <sub>2</sub> -peak (ml/kg/min)	21,1 ± 3,3	20,8 ± 2,7
VE/VCO <sub>2</sub> -slope	32,1 ± 6,0	33,0 ± 7,1
CO <sub>2</sub> -Rückatmung (l/min/mmHg)	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,3
RR_VLF (ms <sup>2</sup> )	538,9 ± 468,8	321,7 ± 355,3
RR_LF (ms <sup>2</sup> )	167,4	103,9
RR_HF (ms <sup>2</sup> )	51,6	65,2
a_VLF (ms/mmHg)	8,6 ± 7,1	6,7 ± 4,0
a_LF (ms/mmHg)	11,2 ± 10,3	8,9 ± 4,8
a_HF (ms/mmHg)	4,6 ± 2,0	4,4 ± 1,8
sequence (ms/mmHg)	7,4 ± 3,6	6,9 ± 4,8
kontrollierte Atmung (ms/mmHg)	6,3	5,9

**Tab. 4: Vergleich der verschiedenen Parameter zum ZP1 und ZP2, angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Median. Werte auf 1 Stelle nach dem Komma gerundet. \* P ≤ 0,05**

### **1. Schlaflabordaten, AHI**

Zum Zeitpunkt 1 wurde ein Teil der Patienten der Gruppe 2 (CHF\_CSA) auf eine CPAP-Therapie eingestellt. Dabei lag der durchschnittliche Beatmungsdruck bei 8,04 mbar. 11 Patienten nahmen zum Zeitpunkt 2 nach ca. 12 Wochen den Wiedervorstellungstermin wahr. Zu Beginn der Studie ließ sich bei den Patienten ein AHI von 25,7/h ± 10,4/h im Schnitt messen, zum 2. Zeitpunkt hingegen waren es nur noch 14,6/h ± 11,7/h. Daraus lässt sich



ersehen, dass der Unterschied, wie erwartet, signifikant ist ( $P = 0,016$ ). Verwendet wurde der gepaarte t-Test für abhängige Stichproben – wie auch bei den folgenden Parametern.

## 2. Ergospirometriedaten

### a) $\text{VO}_2$ -peak

Bezüglich der maximalen Sauerstoffaufnahme zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Zeitpunkten ( $P = 0,549$ ).

Die Ergebnisse im Einzelnen:

ZP1:  $\text{VO}_2$ -peak: 21,1 ml/kg, Standardabweichung: 3,3

ZP2:  $\text{VO}_2$ -peak: 20,8 ml/kg, Standardabweichung: 2,7

### b) $\text{VE}/\text{VCO}_2$ -slope

Auch hier ließ sich keine signifikante Differenz zwischen den beiden Zeitpunkten nachweisen ( $P = 0,532$ ).

Zu Beginn konnte man bei den Patienten einen slope von  $32,1 \pm 6,0$  errechnen, nach den 12 Wochen CPAP-Therapie war das Ergebnis mit  $33,0 \pm 7,1$  in etwa gleich.

## 3. Chemoreflexdaten

Die  $\text{CO}_2$ -Rückatmung brachte die folgenden Ergebnisse:

Zum Zeitpunkt 1 wurde ein Durchschnittswert von 1,5 l/min/mmHg erzielt (Standardabweichung: 0,3).

Zum Zeitpunkt 2 kam man auf einen Mittelwert von 1,4 l/min/mmHg (Standardabweichung: 0,3).

Bei der Chemoreflexsensitivität ist also ebenfalls kein relevanter Unterschied auszumachen ( $P = 0,409$ ).

## 4. Daten der Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität

### a) RR\_VLF

Zum Zeitpunkt 1 kamen die Patienten auf eine Power von  $538,9 \text{ ms}^2 \pm 468,8$  im Schnitt, zum 2. Zeitpunkt auf eine Power von  $321,7 \text{ ms}^2 \pm 355,3$  im Schnitt. Der P-Wert von 0,343 zeigt, dass bei RR\_VLF kein signifikanter Unterschied nachzuweisen ist.

### b) RR\_LF

Ergebnisse für den mittleren Frequenzbereich RR\_LF (Wilcoxon Signed Rank Test):

ZP1: Median:  $167,4 \text{ ms}^2$

ZP2: Median:  $103,9 \text{ ms}^2$

Es besteht keine signifikante Differenz zwischen beiden Zeitpunkten ( $P = 0,578$ ).

### c) RR\_HF

In der high-frequency-domain brachte der Wilcoxon Signed Rank Test ebenfalls keine Signifikanz zutage ( $P = 0,688$ ).

Die Resulte im Einzelnen:

ZP1: Median:  $51,6 \text{ ms}^2$

ZP2: Median:  $65,2 \text{ ms}^2$

### d) a\_VLF

Die Daten der Baroreflexsensitivität wurden bis auf den Wert mit kontrollierter Atmung alle mit dem gepaarten t-Test berechnet. Zunächst folgen die Werte nach der  $\alpha$ -Index-Methode nach Pagani, zuerst a\_VLF:

ZP1:  $8,6 \pm 7,1 \text{ (ms/mmHg)}$

ZP2:  $6,7 \pm 4,0 \text{ (ms/mmHg)}$

Es konnte keine signifikante Differenz der Werte zwischen beiden Zeitpunkten festgestellt werden ( $P = 0,459$ ).

#### e) a\_LF

Zum Zeitpunkt 1 erzielten die Patienten einen durchschnittlichen a\_LF-Wert von 11,2 ms/mmHg (Standardabweichung 10,3).

Zum Zeitpunkt 2 erzielten die Patienten einen etwas niedrigeren Wert von 8,9 ms/mmHg (Standardabweichung 4,8).

Daraus folgt, dass bei einem P-Wert von 0,591 kein signifikanter Unterschied besteht.

#### f) a\_HF

Auch im höchsten Frequenzbereich konnte keine signifikante Differenz nachgewiesen werden ( $P = 0,742$ ).

Zu Beginn lag der a\_HF-Wert bei  $4,6 \pm 2,0$  ms/mmHg, am Ende der Studie in etwa gleich bei  $4,4 \pm 1,8$  ms/mmHg.

#### g) sequence

Die Auswertung der Ergebnisse nach der sequence-Methode ergab Folgendes:

ZP1:  $7,4 \pm 3,6$  (ms/mmHg)

ZP2:  $6,9 \pm 4,8$  (ms/mmHg)

Hier sieht man ebenfalls, dass sich nicht signifikant viel verändert hat ( $P = 0,393$ ).

#### h) kontrollierte Atmung

Bei der kontrollierten Atmung erzielten die Patienten zum Zeitpunkt 1 6,3 ms/mmHg (Median), zum Zeitpunkt 2 5,9 ms/mmHg (Median).

Es lässt sich kein signifikanter Unterschied ausmachen ( $P = 0,375$ ). Verwendet wurde dieses Mal der Wilcoxon Signed Rank Test.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass beim Vergleich der beiden Zeitpunkte 1 und 2 bei den 11 Patienten mit CPAP-Therapie nur bezüglich des Schlaflaborparameters AHI eine signifikante Änderung zu verzeichnen war. Mögliche Gründe dafür sind Gegenstand in der sich nun anschließenden Diskussion.

Anmerkung:

Auf die Auswertung der Patientendaten, die man zum Zeitpunkt 2 von denjenigen Patienten erhalten hatte, die nach 12 Wochen zur Kontrolle erschienen waren, aber zum Vergleich keine CPAP-Therapie bekommen hatten, wurde aus zweierlei Gründen verzichtet.

- § Zum Einen fiel die Zahl mit 7 zum follow-up-Termin erschienenen Patienten sehr gering aus.
- § Zum Anderen konnte man – wie bereits gesagt – bei den Patienten mit CPAP-Therapie bei keinem Parameter der kardiorespiratorischen Reflexkontrolle signifikante Änderungen verzeichnen.

## D) DISKUSSION

### I. Vergleich der beiden Gruppen CHFnonCSA und CHF\_CSA zum Zeitpunkt 1

Die Gruppe 1, Patienten mit Herzinsuffizienz aber ohne zentrale Schlafapnoe (CHFnonCSA), wurde zum Zeitpunkt 1 mit der Gruppe 2, Patienten mit Herzinsuffizienz und zusätzlich mit zentraler Schlafapnoe (CHF\_CSA), verglichen. Für die Parameter der Herzfrequenzvariabilität und der Baroreflexsensitivität stand überdies eine Gruppe 3, gesunde Probanden, zum Vergleich zur Verfügung. Von den 40 Patienten waren es nur 3 Frauen, d.h., die Männer waren mit über 92 % vertreten. Bei der CANPAP-Studie, von der noch die Rede sein wird, waren es sogar 96 Prozent. Diese Zahlen bestätigen einmal mehr, dass überwiegend Männer vom Krankheitsbild der Herzinsuffizienz und auch vom Krankheitsbild der Herzinsuffizienz in Kombination mit der zentralen Schlafapnoe betroffen sind.<sup>180</sup>

#### 1. Schlaflabordaten, AHI

Hier wies Gruppe 2, wie zu erwarten, einen signifikant höheren AHI-Wert auf als Gruppe 1, nämlich 31,9/h im Vergleich zu 5,4/h. Da diese Tatsache gleichermaßen eine Voraussetzung für diese Arbeit war und viele andere Studien auf das gleiche Ergebnis kommen, bedarf dieser Punkt keiner weiteren Diskussion und es soll lediglich eine dieser Studien als Bestätigung aufgeführt werden. So untersuchten Arzt et al. 2003 die Atemantwort bei Belastung bei Patienten mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe. Dabei kamen die Patienten mit CHF\_CSA auf einen AHI von  $29,1 \pm 2,6$  und die Patienten mit CHFnonCSA auf einen AHI von  $7,2 \pm 1,2$ .<sup>181</sup>

---

<sup>180</sup> Vgl. T. D. Bradley/A. G. Logan/R. J. Kimoff/F. Sériès/D. Morrison/K. Ferguson/I. Belenkie/M. Pfeifer/J. Fleetham/P. Hanly/M. Smilovitch/G. Tomlinson/J. S. Floras for the CANPAP Investigators 2005, 2028

<sup>181</sup> Vgl. M. Arzt/M. Harth/A. Luchner/F. Muders/S. R. Holmer/F. C. Blumberg/G. A. J. Riegger/M. Pfeifer 2003, 2000

## 2. Ergospirometriedaten

Der erste Parameter bei der Ergospirometrie, der  $\text{VO}_2$ -peak, also die maximale Sauerstoffaufnahme bei Belastung war bei Gruppe 1 und 2 praktisch gleich:  $18,7 \text{ ml/kg/min} \pm 4,5$  (Gruppe 1) und  $18,8 \text{ ml/kg/min} \pm 4,1$  (Gruppe 2). Auch dies deckt sich wieder mit den Ergebnissen der oben erwähnten Studie von Arzt et al. Sie fanden ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe CHFnonCSA und der Gruppe CHF\_CSA bezüglich der maximalen Sauerstoffaufnahme: erstere Gruppe erzielte einen Wert von  $16,3 \pm 1,3 \text{ ml/kg/min}$ , zweitere Gruppe einen Wert von  $15,9 \pm 1,1 \text{ ml/kg/min}$ .<sup>182</sup> Leider wurde in der vorliegenden Arbeit diesbezüglich kein Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe auf dem Laufband angestellt. Ein Durchschnittswert für einen gesunden Mann wird in der Literatur mit  $42 \text{ ml/kg/min}$  angegeben, wobei man aber beachten muss, dass dieser Wert von einer Reihe von Faktoren abhängig ist wie z.B. dem Alter oder dem Körpergewicht.<sup>183</sup> Deshalb soll diese Angabe nur als grober Richtwert zum Vergleich dienen.

In einer Arbeit von Mancini et al. heißt es, die maximale Sauerstoffaufnahme sei der beste prognostische Wert bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Hier wird eine Reihe von Studien zitiert, bei denen der  $\text{VO}_2$ -peak von herzinsuffizienten Patienten meistens um die  $14 \text{ ml/kg/min}$  schwankte.<sup>184</sup> Daran kann man sehen, dass in der vorliegenden Studie die Patienten durchschnittlich eine deutlich bessere Leistung auf dem Laufband zeigten. Dies spiegelt sich auch in der NYHA-Klasse wider. Alle Patienten zusammen waren in der NYHA-Klasse von 2,4 (Median) anzusiedeln. Schlüsselte man mittels des Mann-Whitney Rangsummentestes in Gruppe 1 und 2 auf, so kam Gruppe 1 auf einen Median von 2,5 und Gruppe 2 auf einen Median von 2,0. Gruppe 2 (CHF\_CSA) schnitt hier also sogar ein bißchen besser ab. Noch anschaulicher wird es, wenn man sich die Zahlenverhältnisse vor Augen führt: 7 Patienten der Gruppe 1 wiesen eine NYHA-Klasse II auf, 7 Patienten eine NYHA-Klasse III. In Gruppe 2 lag das Verhältnis zugunsten von NYHA II – 17 Patienten mit NYHA II und 9 Patienten mit NYHA III. Insgesamt sieht man also, dass ein Großteil der Patienten eine noch relativ milde Herzinsuffizienz zeigte.

---

<sup>182</sup> Vgl. M. Arzt/M. Harth/A. Luchner/F. Muders/S. R. Holmer/F. C. Blumberg/G. A. J. Riegger/M. Pfeifer 2003, 2000

<sup>183</sup> Vgl. P. Haber 2004, 144

<sup>184</sup> Vgl. D. Mancini/T. LeJemtel/K. Aaronson 2000, 1080-1082

Der zweite betrachtete Parameter bei der Ergospirometrie, der VE/VCO<sub>2</sub>-slope, war in der bereits mehrfach zitierten Studie von Arzt et al. bei den Patienten mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe signifikant höher als bei den Patienten ohne Schlafapnoe (CHFnonCSA), und zwar  $29,7 \pm 0,9$  vs.  $24,9 \pm 0,6$ . Dies konnte in diesem Vergleich leider nicht bestätigt werden. Hier erzielte die Gruppe 1 (CHFnonCSA)  $31,9 \pm 7,1$ , die Patienten der Gruppe 2 (CHF\_CSA) einen slope von  $34,8 \pm 7,3$ . Zwar zeigt sich also ein Trend in Gruppe 2 zu einer erhöhten Atemantwort auf CO<sub>2</sub>, dieser erreicht jedoch keine statistische Signifikanz. Dieses Ergebnis stellt sich so dar, obwohl im Vergleich zu Arzt et al. die gleiche Methode angewandt wurde, die Patientenzahl in etwa vergleichbar war und auch die NYHA-Klassen ungefähr im selben Bereich lagen.<sup>185</sup> Ein möglicher Grund könnte sein, dass bei der vorliegenden Testung der Patienten diese insgesamt eine bessere Leistung auf dem Laufband erzielten, angezeigt durch eine höhere maximale Sauerstoffaufnahme. Es wäre möglicherweise der Schluss zu ziehen, dass sich der VE/VCO<sub>2</sub>-slope erst bei einer weiteren Verschlechterung der Herzfunktion der Patienten erhöht.

Eine Studie zum VE/VCO<sub>2</sub>-slope wurde 2001 auch von Ponikowski et al. durchgeführt. Sie fanden heraus, dass eine erhöhte Atemantwort bei Belastung, also ein gesteigerter VE/VCO<sub>2</sub>-slope, ein sehr guter Marker für eine schlechte Prognose bei herzinsuffizienten Patienten war und außerdem mit einer verschlechterten kardiovaskulären Reflexkontrolle einherging. Diese hervorragende prognostische Wertigkeit konnte die maximale Sauerstoffaufnahme nicht erreichen und deshalb stellten Ponikowski et al. den VE/VCO<sub>2</sub>-slope von der Wichtigkeit für die Risikoabschätzung bei herzinsuffizienten Patienten über den VO<sub>2</sub>-peak. Auf den Teilaspekt der zentralen Schlafapnoe wurde in dieser Arbeit allerdings nicht eingegangen.<sup>186</sup>

### 3. Chemoreflexdaten

Bei der CO<sub>2</sub>-Rückatmung erzielten die Patienten der Gruppe 1  $1,1 \pm 0,4$  l/min/mmHg. Die Patienten der Gruppe 2 hatten eine etwas höhere CO<sub>2</sub>-Chemosensitivität mit  $1,4 \pm 0,4$  l/min/mmHg. Der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Chua et al. untersuchten ebenfalls die Chemoreflexsensitivität bei herzinsuffizienten Patienten, genauer

---

<sup>185</sup> Vgl. M. Arzt/M. Harth/A. Luchner/F. Muders/S. R. Holmer/F. C. Blumberg/G. A. J. Riegger/M. Pfeifer 2003, 1998-2003

<sup>186</sup> Vgl. P. Ponikowski/D. P. Francis/M. F. Piepoli/L. C. Davies/T. P. Chua/C. H. Davos/V. Florea/W. Banasiak/P. A. Poole-Wilson/A. J. S. Coats/S. D. Anker 2001, 967-972

gesagt, den Zusammenhang zwischen der Chemosensitivität und der bereits oben erwähnten Atemantwort bei Belastung. Dabei zeigte sich, dass eine Gruppe von herzinsuffizienten Patienten eine signifikant höhere, zentrale hyperkapnische Chemosensitivität aufwies als eine gesunde Kontrollgruppe ( $3,15 \pm 0,41$  vs.  $2,02 \pm 0,25$  l/min/mmHg,  $p = 0,025$ ). Betrachtet man sich diese Zahlen, so liegt bei den Werten in der vorliegenden Arbeit eigentlich noch keine krankhaft erhöhte Chemosensitivität vor, zumal sich beide Studien in Patienteneigenschaften und Methodik sehr ähnlich sind. Es könnte spekuliert werden, dass dies mit einer zu geringen Patientenzahl zu tun habe und sich bei einem großen Patientengut möglicherweise die Chemoreflexsensitivität erhöhen würde und zwischen Gruppe 1 (CHFnonCSA) und Gruppe 2 (CHF\_CSA) signifikant aufspalten würde. Diese Aussage wird jedoch dadurch relativiert, dass bei Chua et al. eine vergleichbare, ja geringere Anzahl an Patienten untersucht wurde. Ein zweiter denkbarer und wahrscheinlicherer Grund wäre erneut darin zu sehen, dass die Patienten in unserer Untersuchung eine wesentlich bessere Leistung auf dem Laufband ablieferten ( $18,7$  ml/kg/min  $\pm 4,5$ , Gruppe 1) als die herzinsuffiziente Gruppe von Chua et al. ( $16,6$  ml/kg/min  $\pm 0,9$ ), gemessen an der maximalen Sauerstoffaufnahme. Von der NYHA-Klassifizierung waren diese beiden Gruppen zwar wieder relativ gleich, doch ist die Einteilung nach NYHA sicherlich subjektiver einzustufen als der  $VO_2$ -peak. Als dritter Punkt wäre zu nennen, dass bei Chua kein einziger der Patienten einen  $\beta$ -Blocker erhielt, während dies in der vorliegenden Studie bei fast allen Patienten der Fall war. Chua et al. kommen zu folgenden Schlussfolgerungen:

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist die zentrale  $CO_2$ -Chemoreflexsensitivität erhöht. Diese korreliert außerdem mit einer gesteigerten Atemantwort auf  $CO_2$  bei Belastung. Somit könnte diese Zunahme der Chemosensitivität zu einem steileren  $VE/VCO_2$ -slope, sprich einer erhöhten Atemantwort führen.<sup>187</sup>

Bereits 1993 dokumentierten Wilcox und seine Mitarbeiter eine Steigerung der hyperkapnischen zentralen Chemosensitivität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit allerdings nur im Trend und nicht signifikant bestätigt werden.<sup>188</sup>

Eine bereits erwähnte Studie von Ponikowski et al. kommt bezüglich der Chemosensitivität zu ähnlichen Ergebnissen wie Chua und seine Mitarbeiter. Sie beschreiben ebenfalls eine

---

<sup>187</sup> Vgl. T. P. Chua/A. I. Clark/A. A. Amadi/A. J. S. Coats 1996, 650-657

<sup>188</sup> Vgl. I. Wilcox/R. R. Grunstein/F. L. Collins/M. Berthon-Jones/D. T. Kelly/C. E. Sullivan 1993, 37f



signifikante Korrelation zwischen einer erhöhten Atemantwort auf CO<sub>2</sub> bei Belastung und der peripheren, sehr viel stärker jedoch der zentralen CO<sub>2</sub>-Sensitivität. Sie folgern weiter, dass eine gesteigerte Atemantwort verbunden sein könnte mit Störungen bei den verschiedenen kardiorespiratorischen Reflexen bis hin zu einer gesteigerten Sympathikusaktivität, im Umkehrschluss sei damit evtl. die prognostische Nützlichkeit des VE/VCO<sub>2</sub>-slope zu erklären.<sup>189</sup>

Dies kann eine Studie von Narkiewicz und seinen Mitarbeitern ebenfalls bestätigen,<sup>190</sup> auch schon bei Patienten mit einer noch recht milden Herzinsuffizienz.<sup>191</sup> Sie schildern eine gesteigerte Atemantwort und erhöhte Sympathikusaktivität selektiv nur bei einer vermehrten zentralen CO<sub>2</sub>-Sensitivität. Sie vermuten, dieser Anstieg der Sensitivität könnte einen Beitrag zur Pathophysiologie der Herzinsuffizienz liefern.<sup>192</sup>

## **4. Daten der Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität**

Bei den Daten der Herzfrequenzvariabilität stand zusätzlich zu Gruppe 1 und Gruppe 2 eine Gruppe 3 mit 20 gesunden Personen zur Verfügung. Die Werte der Power der drei Frequenzbänder RR\_VLF, RR\_LF und RR\_HF wurden in der Einheit ms<sup>2</sup> angegeben. Bei der Betrachtung der 3 Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, weder beim Vergleich der gesunden Gruppe mit einer der herzinsuffizienten Gruppen, noch beim Vergleich der beiden kranken Gruppen untereinander. Es ließ sich auch kein Trend in die erwartete Richtung erkennen, nämlich zu schlechteren Werten bei den herzinsuffizienten Patienten. Ein wahrscheinlicher Grund hierfür könnte sein, dass nicht alle Patienten für die Messungen der Herzfrequenzvariabilität geeignet waren, sei es wegen Vorhofflimmern oder sei es wegen eines Schrittmacherrhythmus. Bei einer höheren Patientenzahl hätte sich evtl. ein anderes Ergebnis gezeigt. Deshalb soll hier auch auf eine nochmalige genaue Auflistung der einzelnen Zahlenwerte der Resultate verzichtet werden.

Es existiert mittlerweile eine Reihe von Studien zur Herzfrequenzvariabilität. Wie bereits angeklungen – befassten sich auch Ponikowski und seine Mitarbeiter verstärkt mit diesem

---

<sup>189</sup> Vgl. P. Ponikowski/D. P. Francis/M. F. Piepoli/L. C. Davies/T. P. Chua/C. H. Davos/V. Florea/W. Banasiak/P. A. Poole-Wilson/A. J. S. Coats/S. D. Anker 2001, 967-972

<sup>190</sup> Vgl. K. Narkiewicz/C. A. Pesek/P. J. H. van de Borne/M. Kato/V. K. Somers 1999, 262-267

<sup>191</sup> Vgl. P. Ponikowski/D. P. Francis/M. F. Piepoli/L. C. Davies/T. P. Chua/C. H. Davos/V. Florea/W. Banasiak/P. A. Poole-Wilson/A. J. S. Coats/S. D. Anker 2001, 971

<sup>192</sup> Vgl. K. Narkiewicz/C. A. Pesek/P. J. H. van de Borne/M. Kato/V. K. Somers 1999, 262-267

Thema. So beschreiben sie beispielsweise 1998 einen positiven Zusammenhang zwischen verschiedenen HRV-Parametern und der NYHA-Klasse, der maximalen Sauerstoffaufnahme und – am stärksten – dem VE/VCO<sub>2</sub>-slope. Mit anderen Worten – je schlechter die Herzfunktion der Patienten, desto schlechter, also niedriger, die Werte der Herzfrequenzvariabilität. Auch hier kommt man darin überein, dass die Pathophysiologie für eine niedrige HRV bei Herzinsuffizienz in einer gestörten Sympathovagalen Balance zu suchen ist, und zwar in einer Überaktivität des Sympathikus, einem abnehmenden Parasympathikotonus und einem gestörten Baroreflex.

Ponikowski et al. zogen auch einen Vergleich bezüglich des VE/VCO<sub>2</sub>-slopes zwischen den herzinsuffizienten Patienten der angesprochenen Arbeit und einer gesunden Kontrollgruppe im gleichen Labor heran. Dabei kamen die gesunden Probanden auf einen slope von 28, die herzinsuffizienten Patienten auf einen slope von 36. Vergleicht man diese Zahlen mit den Werten unserer Patienten, so erkennt man, dass diese deutlich unter 36 liegen. Dies passt wieder in das bereits angerissene Bild, dass die herzinsuffizienten Patienten in der vorliegenden Arbeit von der Herzfunktion her gesehen noch relativ gut abschneiden und dass damit die Sympathovagale Balance auch noch nicht so verändert ist, dass es signifikant zu messen wäre. Beim VE/VCO<sub>2</sub>-slope konnte bei uns kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Deshalb erscheint es folgerichtig, dass sich auch bei den anderen Parametern der kardiorespiratorischen Reflexkontrolle keine signifikanten Differenzen ergaben.<sup>193</sup>

Etwas zwiegespalten stellt sich das Ergebnis bei den Parametern der Baroreflexsensitivität dar. Die  $\alpha$ -Index-Methode nach Pagani brachte einen signifikanten Unterschied beim high-frequency-Spektrum zutage, bei der VLF-Power und bei der LF-Power ließ sich lediglich der Trend erkennen, dass die gesunden Probanden eine höhere Baroreflexsensitivität (BRS) besaßen als die herzinsuffizienten Patienten. Die Zahlenwerte beim Hochfrequenzspektrum führen nochmals die deutlichen Unterschiede vor Augen: so kamen die gesunden Personen auf einen Wert von 16,3 ms/mmHg, die Gruppe 1 der Patienten (CHFnonCSA) auf 7,1 ms/mmHg und die Gruppe 2 der Patienten (CHF\_CSA) auf 4,5 ms/mmHg. Die BRS der Gesunden unterscheidet sich demnach signifikant von der BRS in beiden Patientengruppen, vergleicht man die beiden Patientengruppen untereinander, so lässt sich immerhin noch eine relativ schlechtere BRS bei den Patienten mit CHF\_CSA erkennen.

---

<sup>193</sup> Vgl. P. Ponikowski/T. P. Chua/M. Piepoli/W. Banasiak/S. D. Anker/R. Szelemiej/W. Molenda/K. Wrabec/A. Capucci/A. J. S. Coats 1998, 338-344

Bei der Sequenz-Methode bestand zwischen Gruppe 3 mit 11,3 ms/mmHg ein deutlicher Unterschied zu Gruppe 1 mit 5,9 ms/mmHg. Gegenüber Gruppe 2 mit 5,5 ms/mmHg erreichte dieser Unterschied sogar statistische Signifikanz. Im Gruppenvergleich der herzinsuffizienten Patienten untereinander war also die Gruppe CHF\_CSA nur minimal schlechter als Gruppe CHFnonCSA. In der Messung mit kontrollierter Atmung zeigte sich wiederum kein signifikanter Unterschied. Es lässt sich lediglich herausheben, dass Gruppe 2 eine sehr viel niedrigere Baroreflexsensitivität besaß als Gruppe 1 oder Gruppe 3.

In einer Studie von 1999 untersuchten Davies et al. bei gesunden Kontrollpersonen und bei herzinsuffizienten Patienten verschiedene Untersuchungsmethoden zur Baroreflexsensitivität und deren Reproduzierbarkeit. Im Einzelnen kamen die Bolus-Phenylephrin-Methode, die  $\alpha$ -Index-Methode im HF-Bereich und im LF-Bereich, die sequence-Methode und die Methode der kontrollierten Atmung zur Anwendung. Mit allen Untersuchungstechniken konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Gesunden und Herzinsuffizienten nachgewiesen werden. Demnach weisen herzschwache Patienten eine deutlich eingeschränkte Baroreflexsensitivität auf. Bezüglich Reproduzierbarkeit und Fehlerrate schnitt die Phenylephrin-Methode – vormals Goldstandard – am schlechtesten ab. Die besten Werte erzielte die neuere Methode, bei der die Patienten kontrolliert mit 0,1 Hz atmen mussten. Bis auf die Phenylephrinmethode wurden alle diese Techniken ja auch in der vorliegenden Arbeit verwendet. Leider konnten die Ergebnisse von Davies und seinen Mitarbeitern nicht in allen Bereichen bestätigt werden. Insbesondere die sehr gut abschneidende Methode mit der kontrollierten Atmung zeigte bei uns keine signifikanten Unterschiede auf.<sup>194</sup>

Diese Ergebnisse kann man nun von zwei Gesichtspunkten aus betrachten. Auf der einen Seite passen die unveränderten Parameter bei der BRS ins bereits gezeichnete Bild der nicht bzw. noch nicht veränderten kardiovaskulären Reflexkontrolle bei unseren noch relativ gesunden Patienten. Bei der Chemoreflexsensitivität, der Herzfrequenzvariabilität und eben auch bei der Baroreflexsensitivität zeigen sich keine nennenswerten Unterschiede. Andererseits bestätigen die unterschiedlichen Werte bei der HF-Power und der Sequenzmethode die bereits mehrfach dargestellte verschlechterte Baroreflexsensitivität bei herzinsuffizienten Patienten. Bezogen auf diese Arbeit könnte man auch den Schluss ziehen, dass die Parameter der BRS wesentlich sensitiver als die Parameter beispielsweise der HRV sind, und sie deshalb auch schon bei vergleichsweise noch milden Verläufen der Herzinsuffizienz erste Veränderungen anzeigen. Dies ist jedoch rein spekulativ und erfordert

---

<sup>194</sup> Vgl. L. C. Davies/D. P. Francis/P. Jurák/T. Kára/M. Piepoli/A. J. S. Coats 1999, 515-522

weitere Untersuchungen. Natürlich kann man auch wieder die geringe Patientenzahl anführen. Hier kam die gleiche Problematik wie bei der HRV zum Tragen. Bei einer deutlich größeren Anzahl an Versuchspersonen hätte sich möglicherweise bei jedem Parameter eine signifikante Veränderung gezeigt.

## **II. Vergleich zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 innerhalb der Gruppe CHF CSA unter CPAP-Therapie**

### **1. Schlaflabordaten, AHI**

Bei der Gruppe 2 (CHF\_CSA) wurde ein Teil der Patienten auf eine CPAP-Therapie eingestellt und ca. 12 Wochen später nachuntersucht. Dabei zeigte sich, dass durch CPAP der AHI von ursprünglich  $25,7/h \pm 10,4/h$  im Schnitt zum Zeitpunkt 1 auf  $14,6/h \pm 11,7/h$  zum Zeitpunkt 2 senken ließ. Dieser Unterschied fiel – wie erwartet – signifikant aus; die CPAP-Therapie in den 12 Wochen erwies sich als effektiv. Dass eine CPAP-Therapie die Anzahl der Hypopnoe- bzw. Apnoe-Ereignisse signifikant verringern kann und damit die Qualität des Schlafes entscheidend verbessert, gilt mittlerweile als unumstritten und ist durch eine Vielzahl von Studien und auch in der vorliegenden Arbeit belegt worden. Beispielhaft soll hier die großangelegte Multi-Center-Studie CANPAP angeführt werden, bei der 258 Patienten mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe untersucht wurden. Diejenigen Patienten, die auf CPAP eingestellt waren, hatten deutlich weniger Atemereignisse als die Patienten, die „nur“ medikamentös optimal versorgt wurden.<sup>195</sup>

### **2. Ergospirometriedaten**

Bezüglich der maximalen Sauerstoffaufnahme und des  $VE/VCO_2$ -slopes konnte keine signifikante Veränderung zwischen Zeitpunkt 1 und 2 verzeichnet werden. Es ließ sich auch kein Trend erkennen, dass durch die CPAP-Therapie eine leichte Verbesserung der Patienten auf dem Laufband erzielt worden wäre. An dieser Stelle muss eine Studie von Arzt et al. genannt werden, die 2005 die Auswirkung einer CPAP-Therapie auf die ventilatorische Effizienz bei Belastung bei herzinsuffizienten Patienten beschrieb. Dabei fanden sie heraus, dass sowohl eine nächtliche CPAP-Therapie als auch eine Therapie mit Sauerstoff in gleichem Maße die zentrale Schlafapnoe lindert. Aber nur mit CPAP gelang es, die

---

<sup>195</sup> Vgl. T. D. Bradley/A. G. Logan/R. J. Kimoff/F. Sériès/D. Morrison/K. Ferguson/I. Belenkie/M. Pfeifer/J. Fleetham/P. Hanly/M. Smilovitch/G. Tomlinson/J. S. Floras for the CANPAP Investigators 2005, 2025-2033

linksventrikuläre Ejektionsfraktion und den VE/VCO<sub>2</sub>-slope signifikant zu verbessern. Auf die maximale Sauerstoffaufnahme oder die NYHA-Klasse hatte die Therapie keinen Einfluss. Dies deckt sich bezüglich des VO<sub>2</sub>-peak auch mit den Ergebnissen in der vorliegenden Arbeit. Die bei Arzt et al. aufgetretene signifikante Änderung des VE/VCO<sub>2</sub>-slope konnte hier jedoch nicht bestätigt werden. Als mögliche Gründe könnte man erneut aufführen eine zu geringe Patientenzahl oder – was wahrscheinlicher ist – wiederum die Tatsache, dass unsere Patienten bezüglich der Herzfunktion noch ziemlich leistungsfähig waren, was sich in einem VO<sub>2</sub>-peak von 21,1 ml/kg/min zum Zeitpunkt 1 ausdrückte. Bei Arzt und Kollegen kamen die Patienten lediglich auf 16,2 ml/kg/min. Für die Richtigkeit dieser Vermutung steht zudem eine interessante Aufschlüsselung, die in dieser Studie zusätzlich vorgenommen wurde. In der CPAP-Gruppe zeigten sich „responder“ und „nonresponder“. Die responder, also Patienten, bei denen die Verbesserung der ventilatorischen Effizienz besonders ausgeprägt war, wiesen eine von vornherein niedrige maximale Sauerstoffaufnahme, eine geringere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und einen wesentlich schlechteren VE/VCO<sub>2</sub>-slope auf. Eine CPAP-Therapie scheint also eine um so größere positive Wirkung zu haben, je höher der Grad der Herzinsuffizienz und damit je beeinträchtigter der funktionelle Status der Patienten ist.<sup>196</sup> Dies scheint auch eine Studie von Andreas et al. zu bestätigen, bei denen bei Patienten mit einem wesentlich höheren Grad der Herzinsuffizienz mit nächtlicher Sauerstofftherapie sogar eine Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme erreicht werden konnte.<sup>197</sup> Arzt et al. diskutierten drei wesentliche Gründe, weshalb eine CPAP-Therapie einer Sauerstofftherapie in Bezug auf die ventilatorische Effizienz so überlegen zu sein scheint.

Zunächst einmal soll durch CPAP die Herzfunktion gesteigert werden durch eine Abnahme von Vorlast und Nachlast, beide Begriffe sind ja schon im Grundlagenteil gefallen. Der durch CPAP verursachte, erhöhte intrathorakale Druck reduziert den venösen Rückstrom zum Herzen und damit die Vorlast. Derselbe intrathorakale Druck führt auch zu einer Verringerung der Schwingungsamplitude dieses Drucks, damit zu einer Abnahme des transmuralen, linksventrikulären Drucks und somit auch des Afterloads. Weiterhin senkt CPAP den bei Herzinsuffizienten meist erhöhten Sympathikotonus, meßbar beispielsweise mittels der Plasma-Norepinephrinkonzentration. Zusätzlich scheint CPAP aber auch über eine Reduktion der krankhaft gesteigerten CO<sub>2</sub>-Sensibilität bei herzinsuffizienten Patienten zu einer Steigerung der ventilatorischen Effizienz beizutragen; dies ist aber Gegenstand des nächsten Gliederungspunktes.<sup>198</sup>

---

<sup>196</sup> Vgl. M. Arzt/M. Schulz/R. Wensel/S. Montalván/F. C. Blumberg/G. A. J. Riegger/M. Pfeifer 2005, 794-802

<sup>197</sup> Vgl. S. Andreas/C. Clemens/H. Sandholzer/H. R. Figulla/H. Kreuzer 1996, 1486-1490

<sup>198</sup> Vgl. Fußnote 196

### 3. Chemoreflexsensitivität

Die Werte bei der CO<sub>2</sub>-Rückatmung stellten sich im Vergleich zwischen Zeitpunkt 1 (1,5 l/min/mmHg) und Zeitpunkt 2 (1,4 l/min/mmHg) fast unverändert dar. Eine CPAP-Therapie schien also keinerlei Auswirkung auf die zentrale CO<sub>2</sub>-Sensitivität zu haben. Dies mag zum Einen wieder daran liegen, dass 11 Patienten zu wenig waren, um möglicherweise Veränderungen festzustellen. Zum Anderen soll an dieser Stelle nochmals die Argumentation von Punkt I. der Diskussion aufgegriffen werden. An besagtem Gliederungspunkt wurden die Untersuchungswerte von unseren Patienten und den Patienten der Studie von Chua et al. verglichen und man kam zu dem Ergebnis, die Patienten der vorliegenden Arbeit hätten noch keine krankhaft veränderte Chemoreflexsensitivität, was daran liegen könne, dass sie wesentlich bessere Werte bezüglich der maximalen Sauerstoffaufnahme auf dem Laufband erzielten. Schlüsselt man diese Zahlen noch weiter auf, so zeigt sich, dass die 11 Patienten mit CHF\_CSA, die eine CPAP-Therapie erhielten, sogar einen noch höheren VO<sub>2</sub>-peak zu verzeichnen hatten, nämlich 21,1 ml/kg/min. Betrachtete man alle CHF-Patienten zusammen, waren es nur etwa 18 ml/kg/min.

Weiterhin stellt Chua et al. in seiner Arbeit fest, dass Herzinsuffizienzpatienten der NYHA-Klasse III eine signifikant höhere CO<sub>2</sub>-Sensitivität besaßen als diejenigen der Klasse II. Auch wenn die NYHA-Klassifizierung nicht ganz so objektiv einzustufen ist wie beispielsweise der VO<sub>2</sub>-peak, so lässt sich doch nachvollziehen, dass in der vorliegenden Arbeit die zentrale Chemoreflexsensitivität sozusagen geringer ausfallen musste, wenn man bedenkt, dass 9 von 11 Patienten in NYHA-Klasse II einzuordnen waren und dies in der Zusammenschau mit den VO<sub>2</sub>-peak-Werten sieht.<sup>199</sup> Einen anderen diesbezüglich interessanten Aspekt werfen Arzt und Bradley in einem Artikel von 2006 auf. Darin diskutieren sie eine geringere Wirksamkeit von CPAP in Bezug auf die Herzfunktion, z.B. einem geringeren Anstieg des LVEF, im Vergleich zu früheren Studien. Sie vermuten, ein zunehmend verbreiteter Einsatz von  $\beta$ -Blockern für die Behandlung der Herzinsuffizienz könne dahinterstecken. Dadurch, dass ein therapeutischer Effekt von CPAP ja auch über eine Verminderung der sympathischen Aktivität vermittelt werden soll und die Einnahme von  $\beta$ -Blockern an derselben Stelle ansetzt, ist es durchaus vorstellbar, dass die  $\beta$ -Blocker die Aktivität des Sympathikus bereits soweit gesenkt haben, dass die Wirkung einer CPAP-Therapie für die Herzfunktion oder die kardiorespiratorische Reflexkontrolle zu Behandlungsbeginn schon entscheidend abgeschwächt ist, wenn nicht

---

<sup>199</sup> Vgl. T. P. Chua/A. I. Clark/A. A. Amadi/A. J. S. Coats 1996, 650-657

sogar zu vernachlässigen ist. Hier passt ebenfalls ins Bild, dass 10 von 11 Patienten in der vorliegenden Studie mit  $\beta$ -Blockern versorgt waren.<sup>200</sup>

Eine andere Studie von Javaheri weist auf einen Zusammenhang zwischen der Schwere der zentralen Schlafapnoe und der zentralen Chemoreflexsensitivität hin. Dabei erzielten 10 Patienten (CHF\_CSA) mit derselben Methodik bei der Polysomnographie einen AHI von 57/h und eine Chemosensitivität von 5,1 l/min/mmHg. Stellt man nun die Daten der 11 Patienten der vorliegenden Arbeit gegenüber, nämlich ein AHI von 25,7/h und eine zentrale CO<sub>2</sub>-Sensibilität von 1,5 l/min/mmHg, sieht man den enormen Unterschied in beiden Patientengruppen. Eindrucksvoll untermauert werden diese Werte durch zwei weitere Zahlen von Javaheri. Demnach betrug der VE/pCO<sub>2</sub>-slope, also der Parameter für die zentrale CO<sub>2</sub>-Sensitivität bei den Patienten mit Herzinsuffizienz aber ohne zentrale Schlafapnoe  $2,1 \pm 1,0$  l/min/mmHg, bei gesunden Probanden betrug er  $2,92 \pm 0,92$  l/min/mmHg. All dies belegt, dass die Ergebnisse für die CO<sub>2</sub>-Rückatmung unserer Patienten eigentlich noch im normalen Bereich verglichen mit anderen Studien liegen und dass somit die ausgebliebene Verbesserung der zentralen CO<sub>2</sub>-Sensibilität durch CPAP evtl. damit zu erklären wäre.<sup>201</sup>

#### **4. Daten der Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität**

Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 nach CPAP-Therapie. Lediglich im HF-Bereich der HRV ließ sich ein sehr geringer Trend Richtung einer erhöhten Herzfrequenzvariabilität erkennen. Als in Betracht zu ziehende Gründe könnten einmal mehr die möglicherweise zu geringe Patientenzahl oder der bereits mehrfach besprochene noch relativ gute Gesundheitszustand unserer Patienten angeführt werden. Wahrscheinlich wird die Aussagekraft dieser Arbeit durch die Kombination von beiden Gründen limitiert. Da diese Problematik in vorhergehenden Gliederungspunkten bereits ausführlich diskutiert worden ist, soll an dieser Stelle nur noch relativ überschaubar darauf eingegangen werden. Es sind also sicherlich noch einige weitere Studien mit einer weitaus größeren Patientenzahl, die gleichzeitig an einem schwereren Grad der Herzinsuffizienz leiden, vonnöten, um mehr Klarheit darüber zu erlangen, ob eine CPAP-Therapie positive Effekte auf Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität haben kann.

---

<sup>200</sup> Vgl. M. Arzt/T. D. Bradley 2006, 1300-1308

<sup>201</sup> Vgl. S. Javaheri 1999, 949-954



Eine signifikante Verbesserung der HRV durch CPAP zeigten bereits 1995 Butler et al. in einer Studie. Sie vermuteten, die Wirkung sei durch eine Stimulation von pulmonalen Afferenzen von Mechanorezeptoren vermittelt. Diese Studie ist aber nur sehr bedingt mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar, da dort nur die Kurzzeitapplikation von CPAP über 45 Minuten getestet wurde, während bei uns die erneute Untersuchung der Patienten nach 3 Monaten stattfand.<sup>202</sup>

In einer Promotionsschrift aus dem Jahre 2002 konnte zwar durch CPAP – wie in der vorliegenden Arbeit – keine Verbesserung der Herzfrequenzvariabilität nachgewiesen werden, jedoch eine Verbesserung der Parameter der Baroreflexsensitivität, was letztendlich als Therapieerfolg gewertet wurde. Es ist zwar einerseits zu beachten, dass die Ergebnisse dieser Studie wiederum nur äußerst bedingt mit den unsrigen zu vergleichen sind. So wurde dort z.B. das obstruktive Schlafapnoesyndrom untersucht und die Datensätze sind während der 2. Therapienacht erstellt worden. Es handelte sich hier also ebenfalls um eine Kurzzeitanwendung von CPAP. Andererseits aber scheinen – besonders wenn man sich noch einmal die Ausführungen im Punkt I.4. der Diskussion in Erinnerung ruft – die Daten der Baroreflexsensitivität sensibler und früher auf Veränderungen der kardiorespiratorischen Reflexkontrolle zu reagieren und einer Therapie durch CPAP zugänglicher zu sein als die Parameter der Herzfrequenzvariabilität.<sup>203</sup>

---

<sup>202</sup> Vgl. G. C. Butler/M. T. Naughton/M. A. Rahman/T. D. Bradley/J. S. Floras 1995, 672-679

<sup>203</sup> Vgl. S. Voigt 2002, 26-84

### **III. Abschließende Beurteilung der CPAP-Therapie und Ausblick**

Auch wenn in der vorliegenden Arbeit eine CPAP-Therapie keine relevanten Auswirkungen auf Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität zu haben schien, so haben doch bereits eine Reihe von Studien neben der Verbesserung der Schlafqualität eine positive Beeinflussung von verschiedenen Parametern des Herzkreislaufsystems durch CPAP belegt. So fanden beispielsweise Krachman et al. 2003 heraus, dass durch CPAP die Sauerstoffmenge im Körper von herzinsuffizienten Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung deutlich erhöht werden konnte.<sup>204</sup>

Kaye und seine Mitarbeiter konnten nachweisen, dass eine kurzzeitige Anwendung von CPAP die sympatho-nervale Aktivität des Herzens senken kann.<sup>205</sup> In einer anderen Studie von 2004 untersuchten Kaye et al. den Sauerstoffverbrauch des Herzens unter CPAP und kamen zu dem Schluss, dass dadurch die Herzarbeit reduziert und der myokardiale Sauerstoffverbrauch gemindert wird und so insgesamt die Herzfunktion ökonomisiert wird.<sup>206</sup>

Von Interesse ist natürlich auch, ob durch eine CPAP-Therapie die Mortalität bzw. die Herztransplantationsrate bei diesen Patienten gesenkt werden kann. Dieser Frage gingen Sin et al. im Jahr 2000 nach. Sie fanden heraus, dass durch die Beatmungstherapie bei herzinsuffizienten Patienten das relative Risiko bezüglich der Mortalitäts- bzw. Transplantationsrate entscheidend vermindert werden konnte, in besonderem Maße jedoch bei Patienten, die zusätzlich an einer zentralen Schlafapnoe litten. Und nur bei diesen Patienten (CHF\_CSA) verbesserte sich auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion signifikant. Das zusätzliche Vorhandensein der zentralen Schlafapnoe schien sich also negativ auf die Herzfunktion und das Überleben dieser Patienten auszuwirken und deshalb wohl profitierten sie besonders von einer CPAP-Therapie. Aufgrund der eher geringen Patientenzahl von 66 forderten Sin et al. eine größer angelegte Studie, um mehr Klarheit in diese Thematik zu bringen.<sup>207</sup> Von der bereits erwähnten CANPAP-Studie, einer Multi-Center-Studie mit 258 Patienten, erhoffte man sich deshalb mehr Aufschluss. Das Ergebnis stellte sich so dar, dass CPAP zwar die zentrale Schlafapnoe linderte, die nächtliche Sauerstoffsättigung erhöhte, die linksventrikuläre Funktion verbesserte und die Aktivität des Sympathikus verminderte. Die

---

<sup>204</sup> Vgl. S. L. Krachman/J. Crocetti/T. J. Berger/W. Chatila/H. J. Eisen/G. E. D'Alonzo 2003, 59-66

<sup>205</sup> Vgl. D. M. Kaye/D. Mansfield/A. Aggarwal/M. T. Naughton/M. D. Esler 2001, 2336-2338

<sup>206</sup> Vgl. D. M. Kaye/D. Mansfield/M. T. Naughton 2004, 599-603

<sup>207</sup> Vgl. D. D. Sin/A. G. Logan/F. S. Fitzgerald/P. P. Liu/T. D. Bradley 2000, 61-66

CANPAP-Studie scheiterte jedoch in der Absicht, einen positiven Effekt von CPAP auf die Morbidität und die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe nachzuweisen. Mit CPAP kann also keine lebensverlängernde Wirkung bei diesen Patienten verzeichnet werden. Weil sich zunächst eine frühe Abweichung der Überlebensraten zugunsten der Kontrollgruppe zeigte und sich erst nach 18 Monaten eine Begünstigung der CPAP-Patienten nachweisen ließ, wurde die CANPAP-Studie vorzeitig abgebrochen.<sup>208</sup> In einer post-hoc-Analyse dieser Studie jedoch wurden die Patienten noch einmal aufgeteilt in solche, bei denen der AHI mittels CPAP unter die wichtige Grenze von 15/h gesenkt werden konnte und solche, bei denen dies nicht gelang. Bei diesen sog. CPAP-CSA-unterdrückten Patienten zeigte sich nun im Gegensatz zu vorher eine signifikante Steigerung der Überlebensrate im Vergleich zu den Kontrollpatienten.<sup>209</sup>

Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass bei Patienten mit CHF-CSA neben CPAP natürlich auch die Behandlung der Herzinsuffizienz als solche im Vordergrund stehen sollte. Eben weil zentrale Schlafapnoe und Herzinsuffizienz häufig miteinander vergesellschaftet sind und sie pathophysiologisch eng verflochten sind, kommt der Linderung der Herzinsuffizienz enorme Bedeutung zu. So gibt es Studien, die belegen, dass schon eine Intensivierung der Medikation, die Implantation eines Schrittmachers oder sogar eine Herztransplantation nicht nur die Herzinsuffizienz erleichtern können, sondern eben auch die Schlafapnoe.<sup>210</sup>

Im Grundlagenteil ist schon angeklungen, dass es mittlerweile Weiterentwicklungen von CPAP gibt. So existiert die BiPAP-Therapie, bei der mit unterschiedlichen in- und expiratorischen Drücken gearbeitet wird. Und im Vergleich hierzu wiederum einen Fortschritt stellt die Adaptive Servo-Ventilation (ASV) dar, mit der es möglich ist, sich den Atemanstrengungen des Patienten kontinuierlich und variabel anzupassen und die deshalb noch schonender und besser verträglich für den Patienten ist. So verglichen Teschler und Kollegen 2001 eine Sauerstofftherapie, CPAP, eine Bilevel-Therapie und ASV miteinander. Unbehandelt resultierte ein AHI von 44,5/h, sank mit Sauerstoff auf 28,2/h, weiter mit CPAP auf 26,8/h, mit der Bilevel-Therapie noch weiter auf 14,8/h und mit ASV auf einen Tiefpunkt

---

<sup>208</sup> Vgl. T. D. Bradley/A. G. Logan/R. J. Kimoff/F. Sériès/D. Morrison/K. Ferguson/I. Belenkie/M. Pfeifer/J. Fleetham/P. Hanly/M. Smilovitch/G. Tomlinson/J. S. Floras for the CANPAP Investigators 2005, 2025-2033

<sup>209</sup> Vgl. M. Arzt/J. S. Floras/A. G. Logan/R. J. Kimoff/F. Series/D. Morrison/K. Ferguson/I. Belenkie/M. Pfeifer/J. Fleetham/P. Hanly/M. Smilovitch/C. Ryan/G. Tomlinson/T. D. Bradley/CANPAP Investigators 2007, 3173-3180

<sup>210</sup> Vgl. M. Arzt/T. D. Bradley 2006, 1301f

von 6,3/h. Man sieht also, dass die Adaptive Servo-Ventilation den anderen Verfahren bei weitem überlegen war.<sup>211</sup>

Ähnliche Ergebnisse bringt auch eine topaktuelle Studie von Arzt et al. Dabei erwies sich eine dynamische BiPAP-Therapie im Vergleich zu einer herkömmlichen CPAP- bzw. BiPAP-Therapie ebenfalls als vielfach effektiver und wurde zudem von den Patienten auch noch als angenehmer bewertet. Inwieweit sich diese neuen Verfahren der CPAP-Therapie auch bei den in dieser Arbeit behandelten Parametern der kardiorespiratorischen Reflexkontrolle, also der Chemoreflexsensitivität, der Herzfrequenzvariabilität und der Baroreflexsensitivität, als überlegen erweisen, wird sich in Zukunft sicherlich zeigen.<sup>212</sup>

---

<sup>211</sup> Vgl. H. Teschler/J. Döhring/Y.-M. Wang/M. Berthon-Jones 2001, 614-619

<sup>212</sup> Vgl. M. Arzt/R. Wensel/S. Montalvan/T. Schichtl/S. Schroll/S. Budweiser/F. C. Blumberg/G. A. Riegger/M. Pfeifer 2007, Epub ahead of print

## E) ZUSAMMENFASSUNG

Wie eingangs bereits erwähnt worden ist, stellt die Herzinsuffizienz ein sehr häufiges Krankheitsbild dar. Die zentrale Schlafapnoe für sich genommen ist eher selten, jedoch überdurchschnittlich häufig mit der Herzinsuffizienz vergesellschaftet. Man darf diese beiden Krankheitsbilder, sofern sie bei einem Patienten beide nachgewiesen werden, nicht einzeln betrachten, sondern muss sie immer im Zusammenhang sehen. Dies kommt beispielsweise dadurch zum Ausdruck, dass bei einer Behandlung der Herzinsuffizienz auch die zentrale Schlafapnoe gelindert wird, und versucht man primär, die Schlafapnoe zu unterdrücken, so wird sich auch die Herzfunktion des Patienten verbessern.

Die Kombination dieser beiden Krankheitsbilder ist häufig auch mit Störungen der kardiorespiratorischen Reflexkontrolle verbunden. So trifft man häufig auf eine erhöhte Chemoreflexsensitivität, eine verminderte Herzfrequenzvariabilität und eine gestörte Baroreflexsensitivität. Diese Abweichungen von einer gesunden Reflexkontrolle können ihrerseits zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und der zentralen Schlafapnoe beitragen.

Eine CPAP-Therapie hat – mittlerweile unumstritten – eine positive Wirkung auf die Schlafqualität und die Unterdrückung von Apnoen und Hypopnoen sowohl beim obstruktiven als auch beim zentralen Schlafapnoesyndrom. Unter CPAP lassen sich aber auch andere Parameter entscheidend verbessern, wie die Herzfunktion oder die Atemantwort bei Belastung, um nur zwei Beispiele zu nennen.

In der vorliegenden Arbeit nun sollte die Auswirkung einer CPAP-Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und zentralem Schlafapnoesyndrom auf die kardiorespiratorische Reflexkontrolle am Tag getestet werden; will heißen: profitieren solche Patienten nach einer dreimonatigen CPAP-Therapie auch am Tag bezüglich ihrer Chemoreflexsensitivität, Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität? Im ersten Teil der Untersuchung, als gesunde Kontrollpersonen, eine Patientengruppe mit Herzinsuffizienz aber ohne Schlafapnoe (CHFnonCSA) und eine Gruppe mit Herzinsuffizienz + zentraler Schlafapnoe (CHF\_CSA) miteinander verglichen wurden, konnte neben der erwarteten Verbesserung des AHI nur bei einigen wenigen Parametern ein Unterschied zwischen Gesunden und Kranken bzw. der CHFnonCSA-Gruppe und der CHF\_CSA-Gruppe nachgewiesen werden. Im zweiten Teil, als die Auswirkung einer CPAP-Therapie über drei

Monate bei den Patienten mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe getestet wurde, konnte nur die Schlafqualität signifikant verbessert werden.

Die Überlegungen für mögliche Gründe für dieses Resultat kamen zu folgendem Ergebnis:

Zum Einen könnte man eine zu geringe Patientenzahl anführen. Wäre diese höher ausgefallen, hätten sich möglicherweise größere Unterschiede gezeigt. Zum Anderen konnte durch den Vergleich mit vielen anderen Studien gezeigt werden, dass die Patienten in der vorliegenden Arbeit eine vergleichsweise noch recht gute Herzfunktion aufwiesen und sich deshalb evtl. erst bei einem höheren Grad der Herzinsuffizienz bzw. der Schlafapnoe signifikante Unterschiede aufgetan hätten.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass sicherlich in Zukunft noch weitere Untersuchungen zu diesem Thema folgen müssen – mit sehr viel mehr Patienten und einem höheren Grad der Krankheitsbilder, um festzustellen, ob der Nutzen, den die CPAP-Therapie bereits heute in vielerlei Hinsicht sicherlich schon hat, auch auf das Feld der kardiorespiratorischen Reflexkontrolle ausgedehnt werden kann.

## F) ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Bei Reduktion der kardialen Pumpfunktion vermögen Kompensationsmechanismen über einen bestimmten Zeitraum hinweg das Herzminutenvolumen aufrechtzuerhalten. Bei Versagen der Kompensationsmechanismen und Abfall des Herzminutenvolumens kommt es zur Aktivierung vasokonstriktorischer, natrium- und wasserretinierender Mechanismen, die eine weitere Nachlasterhöhung bedingen und damit einen Circulus vitiosus in Gang bringen, der eine weitere Reduktion der Pumpleistung des Herzens verursacht. (G. Riegger 1998, 1105 Abb. 20.2-1) .....	14
Abb. 2: Schlafprofil. (J. Schäfer 1996, 4 Abb. 2.1) .....	24
Abb. 3: Vektorielltes Konzept der Apnoe. (J. Schäfer 1996, 34 Abb. 3.9).....	28
Abb. 4: Zusammenwirken der verschiedenen Atemantriebe. (P. Scheid 2001, 262 Abb. 10.52) .....	40
Abb. 5: Algorithmus zur Bestimmung der HRV (S. Voigt 2002, 12 Abb. 4).....	46

## G) TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Klassifikation des klinischen Schweregrades einer Herzinsuffizienz nach der NYHA. (G. Riegger 1998, 1106 Tab. 20.2-1).....	6
Tab. 2: Allgemeine Patientendaten. ....	58
Tab. 3: Vergleich der Gruppen 3 (gesund), 1 (CHFnonCSA) und 2 (CHF_CSA) zum ZP1 (baseline), angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung bzw. Median. Werte auf 1 Stelle nach dem Komma gerundet. * $P \leq 0,001$ # $P \leq 0,05$ .....	63
Tab. 4: Vergleich der verschiedenen Parameter zum ZP1 und ZP2, angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung bzw. Median. Werte auf 1 Stelle nach dem Komma gerundet. * $P$ $\leq 0,05$ .....	68



## H) LITERATURVERZEICHNIS

ANDREAS S./CLEMENS C./SANDHOLZER H./FIGULLA H. R./KREUZER H.: Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure.

In: *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1486-1490.

ARZT M./BRADLEY T. D.: Treatment of Sleep Apnea in Heart Failure.

In: *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1300-1308.

ARZT M./FLORAS J. S./LOGAN A. G./KIMOFF R. J./SERIES F./MORRISON D./FERGUSON K./BELENKIE I./PFEIFER M./FLEETHAM J./HANLY P./SMILOVITCH M./RYAN C./TOMLINSON G./BRADLEY T. D./CANPAP INVESTIGATORS: 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).

In: *Circulation* 2007; 115 (25): 3173-3180.

ARZT M./HARTH M./LUCHNER A./MUDERS F./HOLMER S. R./BLUMBERG F. C./RIEGGER G. A. J./PFEIFER M.: Enhanced Ventilatory Response to Exercise in Patients With Chronic Heart Failure and Central Sleep Apnea.

In: *Circulation* 2003; 107: 1998-2003.

ARZT M./SCHULZ M./WENSEL R./MONTALVÀN S./BLUMBERG F. C./RIEGGER G. A. J./PFEIFER M.: Nocturnal Continuous Positive Airway Pressure Improves Ventilatory Efficiency During Exercise in Patients With Chronic Heart Failure.

In: *Chest* 2005; 127: 794-802.

ARZT M./WENSEL R./MONTALVAN S./SCHICHTL T./SCHROLL S./BUDWEISER S./BLUMBERG F. C./RIEGGER G. A./PFEIFER M.: Effects of Dynamic Bilevel Positive Airway Pressure Support on Central Sleep Apnea in Men with Heart Failure.

In: *Chest* 2007; Epub ahead of print.

**B**RADLEY T. D./LOGAN A. G./KIMOFF R. J./SÉRIÈS F./MORRISON D./FERGUSON K./BELENKIE I./PFEIFER M./FLEETHAM J./HANLY P./SMILOVITCH M./TOMLINSON G./FLORAS J. S. FOR THE CANPAP INVESTIGATORS: Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure.

In: *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-2033.

BRAUNWALD E./GROSSMAN W.: 16 Clinical Aspects of Heart Failure.

In: BRAUNWALD E. (Editor): Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia/London/Toronto/Montreal/Sydney/Tokyo <sup>4</sup>1992, 444-463.

BUTLER G. C./NAUGHTON M. T./RAHMAN M. A./BRADLEY T. D./FLORAS J. S.: Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in congestive heart failure.

In: *Am J Coll Cardiol* 1995; 25: 672-679.

**C**HUA T. P./CLARK A. I./AMADI A. A./COATS A. J. S.: Relation Between Chemosensitivity and the Ventilatory Response to Exercise in Chronic Heart Failure.

In: *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 650-657.

**D**AVIES L. C./FRANCIS D./JURÁK P./KÁRA T./PIEPOLI M./COATS A. J.: Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity in normal controls and in patients with chronic heart failure.

In: *Clin Sci (Lond)* 1999; 97 (4): 515-522.

DICKENS C.: Die Pickwicker. Hamburg 1926.

**F**IETZE, I.: Barorezeptorsensitivität, Herzfrequenzvariabilität und Blutdruckvariabilität bei Patienten mit einem milden-moderaten und schweren obstruktiven Schlafapnoe Syndrom und bei gesunden Probanden. Berlin 2003.

FRANCIS, D. P.: Very low frequency cardiovascular rhythms, cardiorespiratory reflexes, and periodic breathing in chronic heart failure. London 1999.

FRANCO P./SZLIWOWSKI H./DRAMAIX M./KAHN A.: Decreased autonomic responses to obstructive sleep events in future victims of sudden infant death syndrome.

In: *Pediatr Res* 1999; 46 (1): 33-39.

FREITAG L.: Technische Aspekte der Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen.

In: KONIETZKO N./TESCHLER H./FREITAG L. (Hrsg.): Schlafapnoe. Berlin/Heidelberg/New York/London/Paris/Tokyo/Hong Kong/Barcelona/ Budapest 1993, 22-42.

GRANTON J. T./NAUGHTON M. T./BENARD D. C./LIU P. P./GOLDSTEIN R. S./BRADLEY T. D.: CPAP improves inspiratory muscle strength in patients with heart failure and central sleep apnea.

In: *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 277-282.

GROTE L./SCHNEIDER H.: Schlafapnoe und kardiovaskuläre Erkrankungen. Stuttgart/New York 1996.

HABER P.: Lungenfunktion und Spiroergometrie. Wien/New York 2004.

HANLY P. J./ZUBERI-KHOKHAR N. S.: Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure.

In: *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 272-276.

HAUF G. F./MÜLLER CH./ROSKAMM H./ZEH W.: 17 Herzinsuffizienz.

In: ROSKAMM H./NEUMANN F.-J./KALUSCHE D./BESTEHORN H.-P. (Hrsg.): Herzkrankheiten: Pathophysiologie. Diagnostik. Therapie. Berlin/Heidelberg/New York <sup>5</sup>2004, 322-366.

HICK, C.: 4 Blutkreislauf.

In: HICK, C./HICK, A. (Hrsg.): Kurzlehrbuch Physiologie. München/Jena <sup>3</sup>2000, 79-114.

HILDEBRANDT H.: Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. Berlin/New York <sup>258</sup>1998.

HON, E. H./LEE, S. T.: Electronic evaluation of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations.

In: *Am J Obstet Gynecol* 1965; 87: 814-826.

HUNT S. A./BAKER D. W./CHIN M. H./CINQUEGRANI M. P./FELDMAN A. M./FRANCIS G. S./GANIATS T. G./GOLDSTEIN S./GREGORATOS G./JESSUP M. L./NOBLE J./PACKER M./SILVER M. A./LYNNE W. S./GIBBONS R. J./ANTMAN E. M./ALPERT J. S./FAXON D. P./FUSTER V./GREGORATOS G./JACOBS A. K./HIRATZKA L. F./RUSSELL R. O./SMITH S. C.: ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure).

In: *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.

**J**AVAHERI S.: A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure.

In: *N Engl J Med* 1999; 341: 949-954.

JAVAHERI S./PARKER T. J./LIMING J. D. et al.: Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations.

In: *Circulation* 1998; 97: 2154-2159.

JOCKENHÖVEL F.: 10 Hormonale Regulation.

In: HICK, C./HICK, A. (Hrsg.): Kurzlehrbuch Physiologie. München/Jena <sup>3</sup>2000, 229-256.

**K**AROW T./LANG R.: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung. Köln 2003.

KAYE D. M./MANSFIELD D./AGGARWAL A./NAUGHTON M. T./ESLER M. D.: Acute Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiac Sympathetic Tone in Congestive Heart Failure.

In: *Circulation* 2001; 103: 2336-2338.

KAYE D. M./MANSFIELD D./NAUGHTON M. T.: Continuous positive airway pressure decreases myocardial oxygen consumption in heart failure.

In: *Clinical Science* 2004; 106: 599-603.

KONIETZKO N./TESCHLER H./FREITAG L.: Vorwort.

In: KONIETZKO N./TESCHLER H./FREITAG L. (Hrsg.): Schlafapnoe. Berlin/Heidelberg/New York/London/Paris/Tokyo/Hong Kong/Barcelona/ Budapest 1993, Vf.

KONIETZKO N./TESCHLER H./STEVELING H.: Schlafapnoe: Synopsis und Differentialdiagnose.

In: KONIETZKO N./TESCHLER H./FREITAG L. (Hrsg.): Schlafapnoe. Berlin/Heidelberg/New York/London/Paris/Tokyo/Hong Kong/Barcelona/ Budapest 1993, 6-21.

KRACHMAN S. L./CROCETTI J./BERGER T. J./CHATILA W./EISEN H. J./D'ALONZO G. E.: Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Oxygen Body Stores in Patients With Cheyne-Stokes Respiration and Congestive Heart Failure.

In: *Chest* 2003; 123: 59-66.

**L**A ROVERE M./MORTARA A./SCHWARTZ P.: Baroreflex sensitivity.

In: *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 761-774.

**M**ANCINI D./LEJEMTEL T./AARONSON K.: Peak VO<sub>2</sub>. A Simple yet Enduring Standard.

In: *Circulation* 2000; 101: 1080-1082.

MEICHSNER, M.: Untersuchungen zur Herzfrequenzvariabilität bei Gesunden – Normwerterstellung mit dem Analysegerät Vagus 2000. Zwickau 2003.

MÜCK H./MÜCK-WEYMANN M.: herzratenvariabilitaet.de (= hrv24.de = herzfrequenzvariabilitaet.de). Köln 2001.

**N**ARKIEWICZ K./PESEK C. A./VAN DE BORNE P. J. H./KATO M./SOMERS V. K.: Enhanced Sympathetic and Ventilatory Responses to Central Chemoreflex Activation in Heart Failure.

In: *Circulation* 1999; 100: 262-267.

NAUGHTON M. T./BENARD D. C./LIU P. P./RUTHERFORD R./RANKIN F./BRADLEY T. D.: Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea.

In: *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 473-479.

NAUGHTON M. T./BENARD D. C./RUTHERFORD R./BRADLEY T. D.: Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal PCO<sub>2</sub> in heart failure.

In: *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1598-1604.

**P**IEPOLI, M./SLEIGHT P./LEUZZI S./VALLE F./SPADACINI G./PASSINO C./JOHNSTON J./BERNARDI L.: Origin of Respiratory Sinus Arrhythmia in Conscious Humans. An Important Role for Arterial Carotid Baroreceptors.

In: *Circulation* 1997; 95: 1813-1821.

PONIKOWSKI P./CHUA T. P./PIEPOLI M./BANASIAK W./ANKER S. D./SZELEMEJ R./MOLEND A W./WRABEC K./CAPUCCI A./COATS A. J. S.: Ventilatory Response to Exercise Correlates With Impaired Heart Rate Variability in Patients With Chronic Congestive Heart Failure.

In: *Am J Cardiol* 1998; 82: 338-344.

PONIKOWSKI P./CHUA T. P./PIEPOLI M./ONDUSOVA D./WEBB-PEPLOE K./HARRINGTON D./ANKER S. D./VOLTERRANI M./COLOMBO R./MAZZUERO G./GIORDANO A./COATS A. J. S.: Augmented Peripheral Chemosensitivity as a Potential Input to Baroreflex Impairment and Autonomic Imbalance in Chronic Heart Failure.

In: *Circulation* 1997; 96: 2586-2594.

PONIKOWSKI P./FRANCIS D. P./PIEPOLI M. F./DAVIES L. C./CHUA T. P./DAVOS C. H./FLOREA V./BANASIAK W./POOLE-WILSON P. A./COATS A. J. S./ANKER S. D.:

Enhanced Ventilatory Response to Exercise in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Exercise Tolerance. Marker of Abnormal Cardiorespiratory Reflex Control and Predictor of Poor Prognosis.

In: *Circulation* 2001; 103: 967-972.

**R**IEGGER G.: 20.2 Herzinsuffizienz.

In: CLASSEN M./DIEHL V./KOCHSIEK K. (Hrsg.): Innere Medizin. München/Köln/Würzburg <sup>4</sup>1998, 1103-1114.

**S**CHÄFER J.: Schnarchen, Schlafapnoe und obere Luftwege. Stuttgart/New York 1996.

SCHEID, P.: 10 Atmung.

In: KLINKE, R./SILBERNAGL, S. (Hrsg.): Lehrbuch der Physiologie. Stuttgart/New York <sup>3</sup>2001, 217-272.

SCHULZ R./SEEGER W.: 23.13 Atemregulationsstörungen.

In: CLASSEN M./DIEHL V./KOCHSIEK K. (Hrsg.): Innere Medizin. München/Köln/Würzburg <sup>4</sup>1998, 1482-1486.

SCHWANDT P./RICHTER W. O.: 11.3 Überernährung.

In: CLASSEN M./DIEHL V./KOCHSIEK K. (Hrsg.): Innere Medizin. München/Köln/Würzburg <sup>4</sup>1998, 786-794.

SELLER, H.: 28 Neurovegetative Regulationen.

In: KLINKE, R./SILBERNAGL, S. (Hrsg.): Lehrbuch der Physiologie. Stuttgart/New York <sup>3</sup>2001, 701-716.

SIN D. D./LOGAN A. G./FITZGERALD F. S./LIU P. P./BRADLEY T. D.: Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Heart Failure Patients With and Without Cheyne-Stokes Respiration.

In: *Circulation* 2000; 102: 61-66.

SOLIN, P./ROEBUCK, T./JOHNS, D. P./WALTERS, E. H./NAUGHTON M. T.: Peripheral and Central Ventilatory Responses in Central Sleep Apnea with and without Congestive Heart Failure.

In: *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2194-2200.

**T**ASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ELECTROPHYSIOLOGY: Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use.

In: *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.

TESCHLER H./DÖHRING J./WANG Y.-M./BERTHON-JONES M.: Adaptive Pressure Support Servo-Ventilation. A Novel Treatment for Cheyne-Stokes Respiration in Heart Failure.

In: *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 614-619.

TESCHLER H./KONIETZKO N.: Konservative Therapie des Schlafapnoesyndroms (SAS).  
In: KONIETZKO N./TESCHLER H./FREITAG L. (Hrsg.): Schlafapnoe. Berlin/Heidelberg/New York/London/Paris/Tokyo/Hong Kong/Barcelona/ Budapest 1993, 94-124.

**V**OIGT, S.: Nächtliche Herzfrequenzvariabilität, Blutdruckvariabilität und Barorezeptorsensitivität bei Patienten mit Obstruktivem Schlafapnoesyndrom vor und unter einer Beatmungstherapie. Berlin 2002.

**W**ILCOX I./GRUNSTEIN R. R./COLLINS F. L./BERTHON-JONES M./KELLY D. T./SULLIVAN C. E.: The role of central chemosensitivity in central apnea of heart failure.

In: *Sleep* 1993; 16: 37-38.



# I) LEBENS LAUF

## Angaben zur Person

Name: Anton Zimmermann

Anschrift: Badstr. 52  
93059 Regensburg

Telefon: 0941/37802453  
Mobil: 0179/1409748

Email: Anton.Zimmermann@gmx.de

Geburtsdatum: 08.09.1979

Geburtsort: Landshut

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Konfession: römisch-katholisch

## Schulbildung

09/1985 - 07/1989 Grundschule Elsendorf  
09/1989 - 07/1990 Hauptschule Mainburg  
09/1990 - 07/1999 Gabelsberger Gymnasium Mainburg, Abitur

## Zivildienst

09/1999 - 07/2000 Betreuerhelfer im Cabriniheim Offenstetten

## Berufsausbildung

10/2000 - 09/2002 Vorklinisches Studium / Universität Regensburg

10/2002 - 03/2006 Klinisches Studium / Universität Regensburg

04/2006 - 03/2007 Praktisches Jahr:  
1. Tertial: Chirurgie / Uniklinik Regensburg  
2. Tertial: Orthopädie / Asklepiosklinikum Bad Abbach

3. Tertial: Innere Medizin / Eric Williams Medical Sciences Complex,  
Trinidad

04/2007

Abschluß des Medizinstudiums mit dem 3. Staatsexamen

seit 02/2008  
Kelheim

Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung der Goldbergklinik

## J) DANKSAGUNG

Zunächst einmal möchte ich mich natürlich bei Herrn Professor Dr. M. Pfeifer und PD Dr. F. C. Blumberg für die Überlassung des Themas bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank selbstverständlich meinen Betreuern Dr. M. Arzt und Dr. R. Wensel für die Unterstützung sowohl bei Fragen während der praktischen Durchführung, als auch bei Problemen im Rahmen der Auswertung, sei es bei den unterschiedlichen Softwareprogrammen oder auch der Statistik.

Ebenfalls meinen Dank aussprechen möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in der Pneumologie und im Schlaflabor der Universitätsklinik Regensburg.

Besonders hervorheben will ich hier jedoch Frau Ch. Cordes, die bei Fragen oder Problemen bezüglich der verschiedenen Untersuchungsberichte mit Ihrer freundlichen Art stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Nicht vergessen möchte ich natürlich an dieser Stelle all die Patienten und gesunden Probanden, die sich für diese Arbeit zur Verfügung gestellt haben. Herzlichen Dank!

Und schließlich gilt meine Dankbarkeit selbstverständlich auch meiner Familie für die Unterstützung während dieser Zeit!

Regensburg, im Juni 2009

## **K) EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Promotionsschrift ohne fremde Hilfe verfasst zu haben.  
Alle verwendeten Hilfsmittel und die Literatur wurden vollständig angegeben.

Regensburg, am 22.06.2009

Zimmermann Anton

---