

1. Einleitung	8
1.1 Epidemiologische Gesichtspunkte zur zentralen Schlafapnoe	8
1.2 Schlafbezogene Atemstörungen	9
1.2.1 Einteilung und Definitionen	9
1.2.2 Obstruktive Schlafapnoesyndrome	10
1.2.3 Hypoventilations-/Hypoxiesyndrome	11
1.2.4 Zentrale Schlafapnoesyndrome	13
1.3 CSA-CSR: Pathophysiologie	15
1.4 CSA-CSR: Klinische Signifikanz	17
1.5 CSA-CSR: Therapieoptionen bei Patienten mit CHF	18
1.5.1 Optimierung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie.....	19
1.5.2 Invasive Therapieoptionen	20
1.5.2.1 Kardiale Resynchronisationstherapie	20
1.5.2.2 Herztransplantation	21
1.5.3 O ₂ -Gabe.....	21
1.5.4 BiPAP-Anwendung	23
1.5.5 CPAP – Effekte auf die Prognose von Patienten mit CHF und CSR-CSA.....	24
1.5.5.1 Hämodynamische Effekte	24
1.5.5.2. Respiratorische Effekte	25
1.5.6 Adaptive Servoventilation.....	26
1.6 Fragestellung	26
2. Methodik	27
2.1 Protokoll und Intervention	27
2.2 Patientenauswahl	28
2.2.1 Einschlusskriterien	28
2.2.2 Ausschlusskriterien	29
2.3 Untersuchungsmethoden	29
2.3.1 Demographische Daten	29
2.3.2 Screening für die schlafbezogene Atemstörung.....	30
2.3.3 Echokardiographie	30

2.3.4 Polysomnographie	31
2.3.5 Komfort- und Schlafqualitätsskala	33
2.3.6 BiPAP autoSV® (adaptive Servoventilation)	33
2.4 Dokumentation und statistische Auswertung	34
3. Ergebnisse	36
3.1 Patienteneigenschaften	36
3.2 Effekte durch CPAP/BiPAP und ASV	37
3.2.1 Druckniveaus	37
3.2.2 Atmung während des Schlafes	38
3.2.3 Schlafqualität und Behandlungskomfort	43
4. Diskussion	51
4.1 CPAP-Anwendung bei CHF-Patienten mit CSA-CSR	51
4.2 CPAP-/BiPAP- und ASV-Anwendung im Vergleich	52
4.3 Limitationen	54
5. Zusammenfassung	56
6. Appendix	58
6.1 Abbildungsverzeichnis	58
6.2 Tabellenverzeichnis	59
6.3 Literaturverzeichnis	60
7. Danksagungen	68
8. Lebenslauf	69
9. Erklärung nach §6 der Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg	71

Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AI	Apnoeindex
AMV	Atemminutenvolumen
ASV	Adaptive Servoventilation (= BiPAP autoSV®)
BiPAP autoSV®	Flussbezogene, dynamische, positive Bilevel-Beatmung
BiPAP	Bilevel Positive Airway Pressure; positive Bilevel-Beatmung
BP	Blood Pressure; Blutdruck
CANPAP	Canadian Trial of Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure
CHF	Chronic Heart Failure; chronische Herzinsuffizienz
CHF-CSA	Chronic Heart Failure and Central Sleep Apnea; chronische Herzinsuffizienz mit zentraler Schlafapnoe
CO ₂	Kohlendioxid
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure; kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CSA	Central Sleep Apnea; zentrale Schlafapnoe
CSR	Cheyne Stokes Respiration; Cheyne-Stokes-Atmung
CSA-CSR	Central Sleep Apnea with Cheyne Stokes Respiration; zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmung
dgn. PSG	Diagnostische Polysomnographie
EDS	Excessive Daytime Sleepiness; exzessive Tagesmüdigkeit
EEG	Elektroenzephalogramm
EF	Ejection Fraction; Ejektionsfraktion
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
EPAP	Expiratory Positive Airway Pressure; expiratorischer positiver Atemwegsdruck
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FEV1	Forcierte 1-Sek.-Ausatemkapazität

FVC	Forcierte Vitalkapazität
HF	Herzfrequenz
IPAP	Inspiratory Positive Airway Pressure; inspiratorischer Atemwegsdruck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Mean SaO ₂	Mittlere Sauerstoffsättigung
Min SaO ₂	Minimale Sauerstoffsättigung
MSA	Muscle Sympathetic Activity; sympathische Muskelaktivität
MSLT	Mean Sleep Latency Test; (Ein-)Schlaf-Latenztest
NREM	Non Rapid Eye Movement; Schlafstadium ohne schnelle Augenbewegungen
NYHA	New York Heart Association; von der New York Heart Association veröffentlichtes Schema zur Klassifizierung von Herzkrankheiten
O ₂	Sauerstoff
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
ODI	Sauerstoffentsättigungsindex/Desaturierungsindex
P(a)CO ₂	(arterieller) Kohlendioxidpartialdruck
P(a)O ₂	(arterieller) Sauerstoffpartialdruck
REM	Rapid Eye Movement; Schlafstadium gekennzeichnet durch schnelle Augenbewegungen
SBAS	Schlafbezogene Atemstörung(en)
SWS	Slow Wave Sleep; Schlafstadium mit niedrigen EEG-Frequenzen
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
ZSAS	Zentrales Schlafapnoesyndrom

1. Einleitung

1.1 Epidemiologische Gesichtspunkte zur zentralen Schlafapnoe

Mit der Erkenntnis *“This symptom . . . I have only seen during a few weeks previous to the death of the patient.”* beschreiben William Stokes und John Cheyne bereits Anfang des 19. Jahrhunderts eine spezielle Form der Atmung, die sich durch ein periodisches Ab- und Zunehmen des Atemtidalvolumens und der Atemfrequenz bei terminalen Patienten kennzeichnet. Obwohl schon lange vermutet wurde, dass die zentrale Schlafapnoe (CSA) im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen auftritt, bemühte man sich erst in den letzten Jahren verstärkt um die Aufklärung deren Prävalenz und die Beeinflussung der Lebensqualität durch dieses Phänomen. Heute wissen wir, dass die zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmung (CSA-CSR) häufiger bei Patienten mit fortgeschrittener Linksherzinsuffizienz vorkommt als bei Patienten mit normaler Herzleistung. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass der Schweregrad der CSA offensichtlich mit dem Ausmaß des linksventrikulären Funktionsverlustes zunimmt (Javaheri ; Köhnelein, Hoffmann et al. 1998; Sin, Fitzgerald et al. 1999; Solin, Bergin et al. 1999). Die Implementierung der Schlafapnoe in die Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie („Schlafapnoe als Ursache sekundärer Hypertonie“) und der Herzinsuffizienz („Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz haben vermehrt schlafbezogene Atemstörungen“) unterstreicht das zunehmende Bewusstsein, dass schlafbezogene Atemstörungen für kardiovaskuläre Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen (Mancia, De Backer et al. 2007; Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008). Bislang lag das Augenmerk in der Behandlung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF) und CSA-CSR auf der positiven Überdruckbehandlung mittels Continuous Positive Airway Pressure (CPAP). Studien lassen vermuten, dass der Schlüssel zur Verbesserung der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit möglicherweise in der optimalen Reduktion des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) liegt (Sin, Logan et al. 2000; Arzt, Floras et al. 2007). Da jedoch unter der CPAP-Behandlung bei vielen herzinsuffizienten Patienten ein Rest an Apnoen und Hypopnoen verbleibt, war die Entwicklung von neuartigen Beatmungsgeräten vonnöten, die in der Lage sind, den AHI weitestgehend zu eliminieren. Die sogenannte adaptive Servoventilation (ASV), eine flussgesteuerte, dynamische Bilevelbeatmung (BiPAP autoSV®, Pittsburgh USA) ist ein Ergebnis dieser Entwicklung. In den folgenden Abschnitten werden die Begrifflichkeiten der schlafbezogenen Atemstörungen

(SBAS), insbesondere die für unsere Untersuchungen relevante CSA-CSR bei herzinsuffizienten Patienten, erläutert. Im Speziellen werden dabei Pathophysiologie, klinische Relevanz und Therapiemöglichkeiten erklärt und die Effekte der ASV-Behandlung auf den Schlaf bei CHF-Patienten mit CSA-CSR erörtert.

1.2 Schlafbezogene Atemstörungen

1.2.1 Einteilung und Definitionen

Die Einteilung der schlafbezogenen Atemstörungen (SBAS) erfolgt nach der „Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen“ in 3 Gruppen: Die obstruktive Schlafapnoe (OSA), die Hypoventilations-/Hypoxiesyndrome sowie die CSA. Insgesamt zählt man 14 Krankheitsbilder zu den SBAS (AASM 2005).

Für alle SBAS gelten folgende Definitionen:

Eine **Apnoe** ist definiert als eine völlige oder teilweise Einstellung des Atemflusses auf weniger als 10% des nominalen Spitzenflusses für ≥ 10 sec

Von einer **obstruktiven Apnoe** spricht man bei einem Kollaps der oberen Atemwege, von einer **zentralen Apnoe** bei fehlendem Atemantrieb oder muskulärer Insuffizienz. Beginnt eine Apnoe mit einem zentralen und endet mit einem obstruktiven Anteil, so wird dies als **gemischte Apnoe** bezeichnet.

Als **Hypopnoe** bezeichnet man eine Atemflussreduktion von $\geq 50\%$ vom Basalluftstrom für mindestens 10 sec oder einer Reduzierung des Atemflusses, die eine Sauerstoffentsättigung von mind. 4% oder ein Arousal bedingt.

Als **AHI** bezeichnet man die Anzahl der Apnoen und/oder Hypopnoen pro Stunde Schlaf. Er wird angegeben als $AHI = (\text{Anzahl der Apnoen} + \text{Anzahl der Hypopnoen}) / \text{Stunde Schlaf}$.

Ein **Arousal** bedeutet die kortikale Antwort auf einen endogenen oder exogenen Reiz, der durch einen EEG- (Elektroenzephalogramm) Frequenzanstieg von mind. 3 sec gekennzeichnet wird.

1.2.2 Obstruktive Schlafapnoesyndrome

Bei den obstruktiven Schlafapnoesyndromen unterscheidet man folgende 2 Formen:

- Obstruktive Schlafapnoe des Erwachsenen
- Obstruktive Schlafapnoe des Kindesalters (hier nicht näher erläutert)

Die Diagnose OSA wird wie folgt definiert:

Leichtgradige OSA	$AHI \geq 5-15/h$ Schlaf
Mittelgradige OSA	$AHI \geq 15-30/h$ Schlaf
Schwergradige OSA	$AHI \geq 30/h$ Schlaf

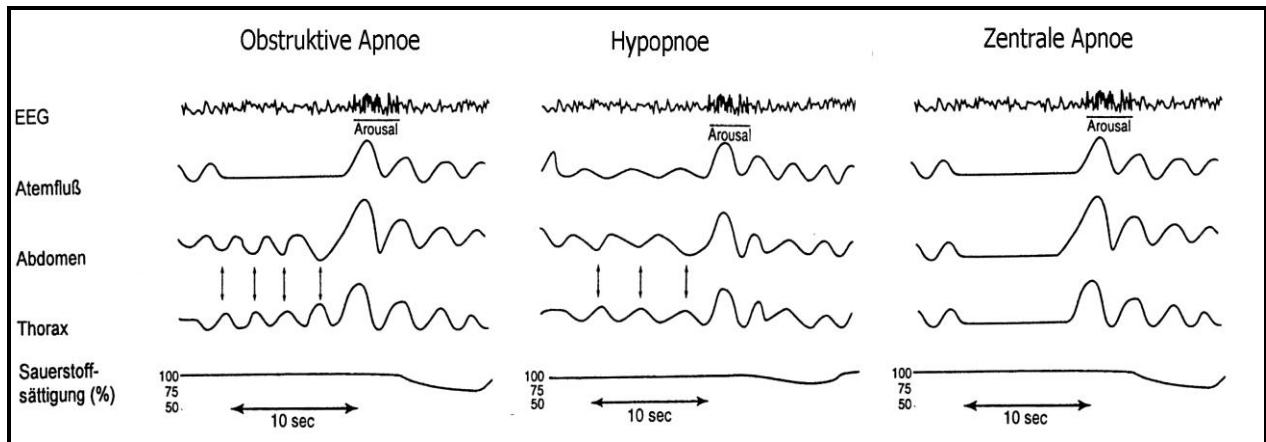
Charakteristisch für die obstruktive Apnoe sind während des Schlafs auftretende, rezidivierende komplette (Apnoe) oder inkomplette (Hypopnoe) Obstruktionen der oberen Atemwege. Dies hat zur Folge, dass sich Thorax und Abdomen nicht mehr parallel zueinander bewegen, um einen höheren Atemstrom zu generieren (Bradley, Brown et al. 1986). Repetitive Apnoe- und Hypopnoeereignisse führen zu Sauerstoffentsättigungen, die üblicherweise durch Weckreaktionen (Arousals) beendet werden (siehe Abb.1).

Die Prävalenz einer OSA bei ansonsten gesunden Erwachsenen liegt bei 4% aller Frauen und 9% aller Männer. Davon berichten weniger als die Hälfte über die Symptome eines Schlafapnoesyndroms (Young, Palta et al. 1993). Wird die OSA begleitet von mindestens einem Symptom wie Schnarchen, unruhigem Schlaf, morgendlichem Kopfschmerz, exzessiver Tagesmüdigkeit, depressiven Verstimmungen oder Persönlichkeitsveränderungen, dann wird dies als obstruktives Schlafapnoesyndrom bezeichnet (Guilleminault 1994; Strohl and Redline 1996).

Prädisponierende Faktoren für diese Erkrankung sind Adipositas, männliches Geschlecht und höheres Alter. Aufgrund der Schlaffragmentierung durch Arousals kann es zu neurokognitiven Dysfunktionen wie Einschränkung der Daueraufmerksamkeitsleistung und

Depressionen kommen (Bradley and Floras 2003).

Abb. 1: Differenzierung der Apnoetypen



Legende Abb. 1 (Abbildung modifiziert) (Strollo and Rogers 1996): Dargestellt werden die unterschiedlichen Apnoetypen, deren Messdaten mittels EEG (Elektroenzephalogramm), Plethysmographie (Abdomen- und Thoraxbewegungen) und Pulsoxymetrie (Sauerstoffsättigung %) gewonnen wurden. Während bei der obstruktiven Apnoe noch Thorax- und Abdomenbewegungen erfolgen, nehmen diese bei er Hypopnoe ab und kommen während der zentralen Apnoe völlig zum Stillstand. Der Atemfluß kommt bei obstruktiver und zentraler Apnoe zum Erliegen, während er bei der Hypopnoe noch vorhanden ist.

1.2.3 Hypoventilations-/Hypoxiesyndrome

Hierbei unterscheidet man 6 Krankheitsbilder:

- Schlafbezogene, nicht-obstruktive alveoläre Hypoventilation (häufig idiopathisch)
- Kongenitale zentrale alveoläre Hypoventilation
- Hypoventilation/Hypoxämie bei internistischen Erkrankungen (Lungenparenchym- oder Gefäßerkrankungen und obstruktive Atemwegserkrankungen)
- Hypoventilation/Hypoxämie bei neurologischen Erkrankungen (Neuromuskuläre Erkrankungen und Thoraxerkrankungen)

Den beiden erstgenannten Syndromen ist die gestörte Kontrolle der Ventilation mit reduzierter Steigerung der Atemantwort auf Hyperkapnie und Hypoxie gemeinsam. Die

Diagnose der schlafbezogenen, nicht-obstruktiven alveolären Hypoventilation wird nur nach Ausschluss einer primären Lungenerkrankung, Skelettmalformität oder neuromuskulären Erkrankung gestellt. Pathophysiologisch geht man davon aus, dass Störungen der medullären Chemorezeptorfunktion sowie Affektionen des Stammhirns vorliegen. Die angeborene Form der Hypoventilationssyndrome, auch Ondine's-Fluch-Syndrom genannt, hat eine fehlerhafte Integration von Chemorezeptorafferenzen im Stammhirn als Ursache. Ein betroffener Säugling muss nach Geburt intubiert und beatmet werden (Sullivan, Issa et al. 1984; Gozal, Marcus et al. 1993; American-Thoracic-Society 1999).

Zu den Hypoventilations-/Hypoxiesyndromen bei internistischen und neurologischen Erkrankungen zählt man die Hypoventilation bei Lungen- und Gefäßerkrankungen, obstruktiven Atemwegserkrankungen sowie neuromuskuläre Erkrankungen und Thoraxerkrankungen (z.B. Obesitas-Hypoventilationssyndrom). Als Diagnosekriterium werden langanhaltende Sauerstoffentsättigungen bei entsprechender Grundkrankheit in der Abwesenheit von obstruktiven, gemischten oder zentralen Apnoen/Hypopnoen angesehen. Bisher ist die prognostische Bedeutung der schlafbezogenen Hypoventilation/Hypoxie für den Krankheitsverlauf, z.B. für die Entwicklung einer pulmonalen Hyperventilation, weitgehend unklar. Auch fehlt es noch an Daten in Bezug auf eine mögliche Beatmungsunterstützung und deren Auswirkung auf den Krankheitsverlauf (Midgren, Hansson et al. 1987; Bye, Ellis et al. 1990; Hill, Eveloff et al. 1992; Chaouat, Weitzenblum et al. 1997).

1.2.4 Zentrale Schlafapnoesyndrome

Zu den zentralen Schlafapnoesyndromen werden 6 Krankheitsbilder gezählt:

- Primäre zentrale Schlafapnoe
- Zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster
- Zentrale Schlafapnoe bei Höhengaufenthalt
- Zentrale Schlafapnoe bei internistischen/neurologischen Erkrankungen (außer CSR)
- Zentrale Schlafapnoe bei Drogen- oder Medikamentenmissbrauch
- Primäre Schlafapnoe in der frühen Kindheit

Analog zur OSA erfolgt auch bei der CSA die Einteilung in die unterschiedlichen Schweregrade in Abhängigkeit des AHI:

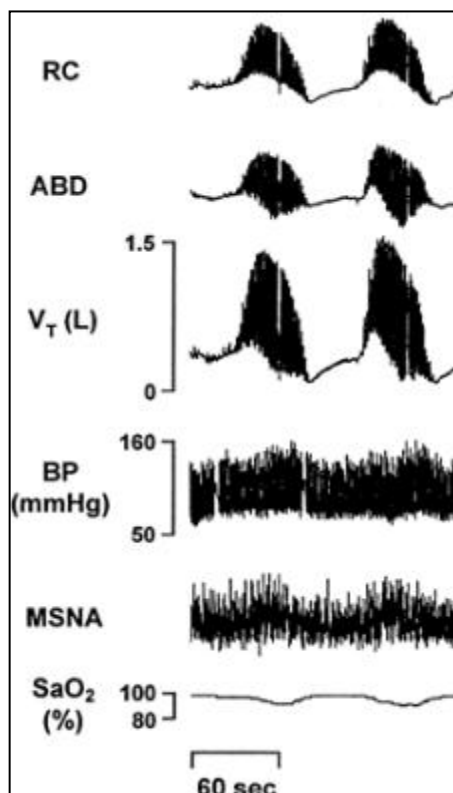
Leichtgradige CSA	AHI \geq 5-15 /h Schlaf
Mittelgradige CSA	AHI \geq 15-30 /h Schlaf
Schwergradige CSA	AHI \geq 30 /h Schlaf

Allen Formen der CSA ist eine Instabilität der Atmungskontrolle gemeinsam (Pathophysiologie CSA-CSR siehe Kapitel 1.5). Im Gegensatz zur primären zentralen Schlafapnoe, bei der abrupte Apnoe- und kurze Hypopnoephasen auftreten, ist das Kennzeichen der CSR, der häufigsten zentralen Atemstörung, ein typisches Crescendo-Decrescendo-Muster des Atemflusses im Non-REM-Schlaf. Ergebnis dessen ist eine Apnoe/Hypopnoe mit anschließendem Arousal (siehe Abb. 2) (Hall, Xie et al. 1996; Lanfranchi, Bagniroli et al. 1999). Die zentrale Schlafapnoe bei Höhengaufenthalt tritt zumeist in der 1. Nacht in Höhen von ca. 4000 m auf und spiegelt die gesteigerte Atemantwort bei Hypoxie wieder (Anholm, Powles et al. 1992). Zu den internistischen und neurologischen Erkrankungen, die eine CSA hervorrufen, zählen vorwiegend Erkrankungen mit Stammhirnläsionen unterschiedlicher Genese. Zentrale Schlafapnoe bei Drogen-/Medikamentengebrauch wird hauptsächlich durch Morphin(-derivate) hervorgerufen (Farney, Walker et al. 2003). Gesondert betrachtet wird die primäre Schlafapnoe in der frühen Kindheit. Diese beinhaltet zentrale, obstruktive und gemischte Apnoen/Hypopnoen und ist zumeist bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $<$ 2500 Gramm anzutreffen. Hier ist

die Ursache der Atemstörung eine Unreife des Atmungszentrums im Stammhirn (American-Academy-of-Pediatrics 2003).

Eine Prävalenz für die CSA wurde für (männliche) gesunde Personen mittleren Alters (45-64 Jahre) von 2% und höheren Alters (≥ 65 Jahre) von 13% beobachtet. Seine Entstehung kann auch als Teil eines physiologischen Alterungsprozesses angesehen werden (Bixler, Vgontzas et al. 1998). Die CSA ist häufig mit dem Auftreten einer CHF vergesellschaftet. Nahezu 45% aller Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) $\leq 40\%$ leiden an dieser besonderen Form der Atemstörung (Javaheri 1996; Köhnlein, Hoffmann et al. 1998). Die CSR tritt auch in der akuten Phase eines Schlaganfalls oder einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) auf. In den durchgeführten Untersuchungen zeigte sich hierfür eine Prävalenz von 53% bzw. 69% (Nachtmann, Siebler et al. 1995; Bassetti, Aldrich et al. 1996).

Abb. 2: Cheyne-Stokes-Atemmuster



Legende Abb. 2 (Abbildung modifiziert) (Bradley and Floras 2003): In der nebenstehenden Abbildung sieht man das typische Atemmuster eines Patienten CSA-CSR in Verbindung mit CHF und Vorhofflimmern. Aus dem An- und Abfluten des Atemtidalvolumens (VT) während der Hyperpnoe/Hypopnoe resultieren Sauerstoffsättigungsabfälle (SaO₂) und Apnoen. Gekennzeichnet ist eine zentrale Apnoe auch durch den Stillstand von Thorax- (RC) und Abdomen (ABD)-Bewegungen. Parallel zum wechselnden Anstieg des Atemtidalvolumen erhöht sich die sympathische Muskelaktivität (MSNA), was letztlich einen Blutdruck (BP)-Anstieg bewirkt

1.3 CSA-CSR: Pathophysiologie

Der Atemrhythmus wird durch ein neuronales Netzwerk in der Medulla oblongata und der Pons generiert und ist auf eine externe Aktivierung durch unterschiedliche Atmungsantriebe angewiesen. Hierbei unterscheidet man unter anderem den verhaltens- und wachtheitsabhängigen Atmungsantrieb sowie Afferenzen aus der Körperperipherie, die, unabhängig von der Blutgassituation, Einfluss nehmen. Im Gegensatz dazu steht der chemische Atmungsantrieb, der durch Änderungen von pH-Wert, PCO_2 - (Kohlendioxidpartialdruck)- und PO_2 - (Sauerstoffpartialdruck) Konzentration in Blut oder Liquor stimuliert werden kann. Mit dem Einschlafen fällt der verhaltens- und wachtheitsabhängige Atmungsantrieb weg und der chemische Atmungsantrieb wird abgeschwächt. Störungen des chemischen Atmungsantriebs können im Schlaf zu Hyperkapnie oder Hypokapnie führen (Schäfer, Schläfke et al. 2008). Im Falle von Herzinsuffizienzpatienten mit einer CSA-CSR sorgt der überschießende Atmungsantrieb der Peripherie zu einer Hyperventilation mit daraus resultierender Hypokapnie. Die Atmungstrieb werden über die Reizung pulmonaler Afferenzen vermittelt, da es durch die Herzinsuffizienz zu einem Anstieg des linksventrikulären Füllungsdruckes und damit auch zugleich zu einer Erhöhung des Blutvolumens in der Lungenstrombahn kommt. Über diese Rückkopplung zum Hirnstamm wird auch die zentrale und periphere Chemosensitivität für den PaCO_2 erhöht (Tkacova, Hall et al. 1997; Solin, Bergin et al. 1999; Lorenzi-Filho, Azevedo et al. 2002). Durch die Hyperventilation wird CO_2 (Kohlendioxid) verstärkt abgeatmet und der PaCO_2 unterschreitet die sog. „Apnoeschwelle“ (Naughton, Benard et al. 1993; Javaheri and Corbett 1998). Es kommt zu einer Apnoe, in deren Folge der PaCO_2 wieder über die Apnoeschwelle ansteigt und der PaO_2 sinkt. Dies führt nach einer gewissen Latenz zu einer überschießenden Reaktivierung des Atemrhythmus mit dem typischen Wechsel zwischen An- und Abfluten des Atemtidalvolumens. Es folgen Apnoen, die begleitet sind von Arousal-Reaktion im EEG (Naughton, Benard et al. 1993; Andreas, Clemens et al. 1996; Lorenzi-Filho, Rankin et al. 1999; MERIT-Group 1999). Dabei ist dem Arousal bei der CSA-CSR eine andere Bedeutung beizumessen als dem der OSA. Bei der OSA ist das Arousal ein notwendiger Mechanismus, um die verlegten oberen Atemwege wieder zu öffnen. Bei der CSA-CSR jedoch, treten Arousals erst nach dem Wiedereinsetzen der Ventilation auf (Bradley and Phillipson 1992; Hanly, Zuberi et al. 1993; Naughton, Benard et al. 1993). Die

Folge vermehrter Weckreaktionen bei der CSA-CSR und der OSA ist die Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Das nun entstehende Ungleichgewicht zwischen myokardialem Sauerstoffbedarf und –angebot ist maßgeblich verantwortlich für das Fortschreiten der bestehenden Herzinsuffizienz (siehe Abb.3) (Trinder, Merson et al. 2000; Leung, Floras et al. 2003).

Abb.3: Pathomechanismus der Herzinsuffizienz und der Entstehung der zentralen Schlafapnoe

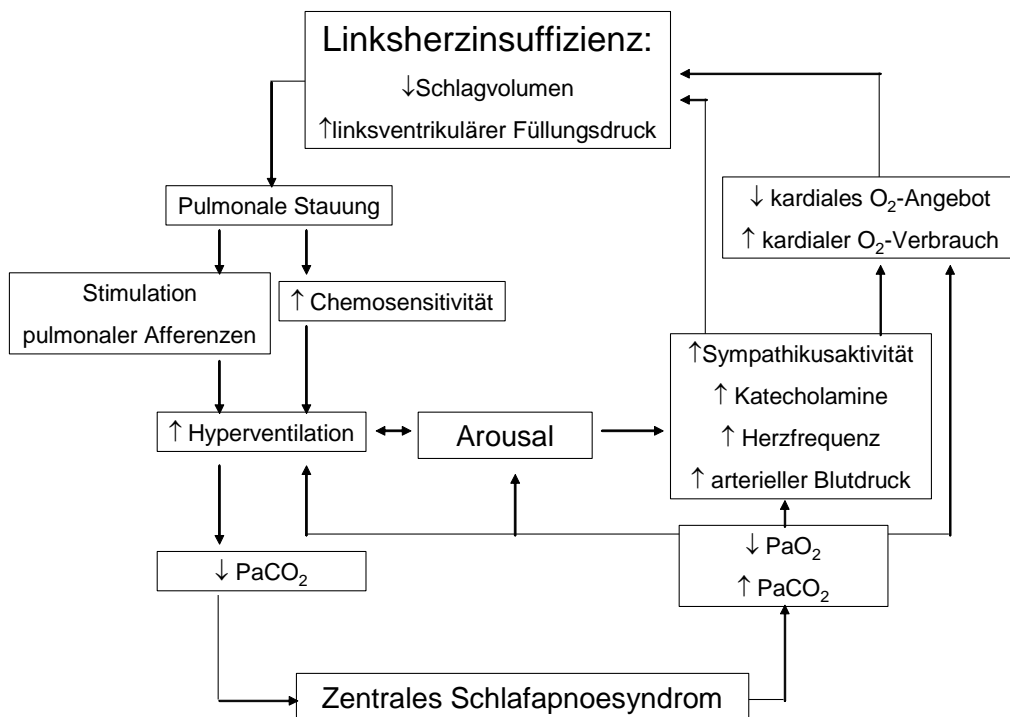


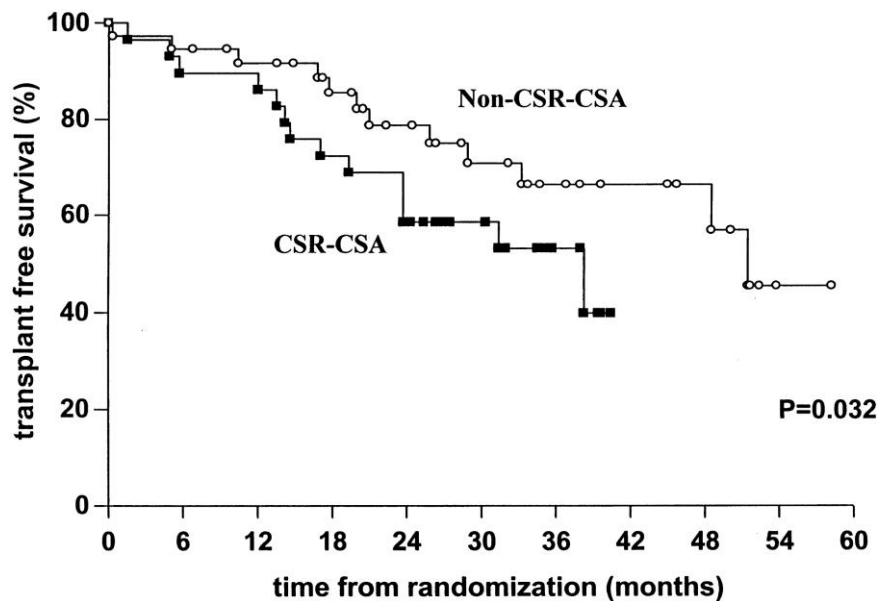
Abb. 3 (Abbildung modifiziert) (Bradley and Floras 2003)

1.4 CSA-CSR: Klinische Signifikanz

Es gibt eine Reihe von Untersuchungen zur Prävalenz von herzinsuffizienten Patienten mit CSA-CSR (Ferrier, Campbell et al. 2005; Javaheri 2006). Die hierunter repräsentativste Studie von Wang et al., mit einem Patientenkollektiv von 168 Männern und 50 Frauen unter stabiler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie, zeigt im untersuchten Kollektiv eine Prävalenz von 21% für die CSA-CSR (Wang, Parker et al. 2007). Risikofaktoren für eine CSA-CSR sind das männliche Geschlecht, ein Alter > 60 Jahre, eine klinisch fortgeschrittene Herzinsuffizienzklasse, Vorhofflimmern, kardiale Arrhythmien sowie ein bereits im Wachzustand erniedrigtes PaCO₂ (≤ 38 mmHg) (Sin, Fitzgerald et al. 1999; Javaheri 2006; Wang, Parker et al. 2007). Obwohl letztlich noch nicht geklärt ist, ob das Vorhandensein einer CSA-CSR unabhängig von der Herzinsuffizienz besteht oder deren Folge ist, wird immer deutlicher, dass sie zumindest einen schädigenden Einfluss auf das Myokard ausübt (Solin, Bergin et al. 1999). Eine bedeutende Rolle spielt hier die Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch die zentrale Atemstörung, durch die es zu Herzfrequenz- und Blutdruckschwankungen kommt (Franklin, Sandstrom et al. 1997). Es werden sowohl erhöhte nächtliche Katecholamin-Werte im Urin, aber auch tagsüber im Plasma gemessen, die mittels CPAP-Behandlung reduziert werden können (Naughton, Benard et al. 1995). Die Folgen der zentral-sympathischen Aktivierung durch die CSA sind vielschichtig und reichen von peripherer Vasokonstriktion und vermehrter tubulärer Natriumreabsorption bis zu Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS). Die Konsequenz daraus ist eine Vor- und Nachlaststeigerung am belasteten Herzen (Kaye, Lefkovits et al. 1995).

Von größter klinischer Bedeutsamkeit ist jedoch die möglicherweise erhöhte Sterblichkeitsrate bei CHF-Patienten mit einer CSA-CSR. In einigen Studien wurde die CSA-CSR als unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit bei Patienten mit einer Herzschwäche angesehen (Hanly and Zuberi-Khokhar 1996; Lanfranchi, Braghiroli et al. 1999; Sin, Logan et al. 2000; Roebuck, Solin et al. 2004). Obwohl die Studienergebnisse nur eingeschränkt miteinander verglichen werden können (heterogenes Patientenkollektiv, abweichende Verwendung von Material und Methoden, unterschiedliche Ein-/Ausschlusskriterien, Verwendung von Betablockern etc.), weisen die gewonnenen Erkenntnisse in dieselbe Richtung: Bei herzschwachen Patienten mit einer CSA-CSR besteht ein erhöhtes Sterblichkeits- und Herztransplantationsrisiko und verschlechtert so, möglicherweise, die Prognose der Herzinsuffizienz (siehe Abb. 4)

Abb. 4: Transplantations- und Sterblichkeitsrate von Herzinsuffizienzpatienten



Legende Abb. 4 (Sin, Logan et al. 2000): Diese Grafik zeigt das signifikant schlechtere transplantatfreie Überleben von Herzinsuffizienzpatienten mit CSA-CSR gegenüber Herzinsuffizienzpatienten ohne schlafbezogene Atemstörung. In Gruppe ohne CSA-CSR (Non-CSR-CSA) starben 10 Patienten und 2 hatten eine Herztransplantation. In der Gruppe mit CSA-CSR (CSR-CSA) starben indessen 12 Patienten und ebenfalls 2 hatten eine Herztransplantation. Im Vergleich beider Gruppen hatte die CSA-CSR-Gruppe ein signifikant erhöhtes, kardiales Mortalitätsrisiko ($p = 0,032$).

1.5 CSA-CSR: Therapieoptionen bei Patienten mit CHF

Vor dem Hintergrund der bisherigen Ausführungen möchte ich nun beschreiben, welche Therapiemöglichkeiten Herzinsuffizienzpatienten mit einer CSA-CSR zur Verfügung stehen und welche Auswirkungen diese auf den Organismus haben.

1.5.1. Optimierung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie

Die CHF ist in den USA (Haldeman, Croft et al. 1999) eine der weit verbreitetsten Diagnosen in Bezug auf die Hospitalisierung. Trotz der gestiegenen Inzidenz ist die Mortalität gesunken, was vermuten lässt, dass die in der jüngsten Vergangenheit eingesetzten Therapiemöglichkeiten mit ACE-Hemmern, Diuretika, Aldosteron- Antagonisten und vor allem mit Betablockern (Johnson, Jin et al. 2003) die Prognose verbessert haben (Polanczyk, Rohde et al. 2000; Feldman, Thivierge et al. 2001). Gemäß dieser Tatsache sollte auch bei der Behandlung von herzinsuffizienten Patienten mit CSA-CSR zunächst eine Optimierung der medikamentösen Therapie an oberster Stelle stehen. Studien zu dieser Thematik haben gezeigt, dass die Intensivierung der pharmakologischen Behandlung die zentrale Atemstörung mildert, indem die Schlafqualität verbessert wird und nächtliche Entsättigungen verringert werden (Dark, Pingleton et al. 1987; Walsh, Andrews et al. 1995). Der Einsatz von Betablockern, der bis in die 90er Jahre lediglich in 0% (Lanfranchi, Braghiroli et al. 1999) bis 22% (Sin, Logan et al. 2000) stattfand, ist in der Lage, das Überleben von herzinsuffizienten Patienten zu verbessern (Hjalmarson, Goldstein et al. 2000; Johnson, Jin et al. 2003). Eine Studie von Krawinkel et al, die den AHI bei Patienten mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz bei Aufnahme (AHI-A, durchschnittlicher AHI 29,7 /h) und nach medikamentöser Rekompensation (AHI-R, durchschnittlicher AHI 18,4 /h) untersucht haben, demonstriert deutlich den therapeutischen Effekt auf die CSA (siehe Abb. 5) (Krawinkel 2005)

Abb. 5: AHI bei CHF-Patienten vor und nach Optimierung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie

	<10/h	10-19/h	20-29/h	30/39/h	>40/h
AHI – A	n=0	n=7 (30%)	n=6 (27%)	n=4 (17%)	n= 6 (26%)
AHI – R	n=6 (27%)	n=9 (39%)	n=5 (22%)	n=2 (8%)	n=1 (4%)

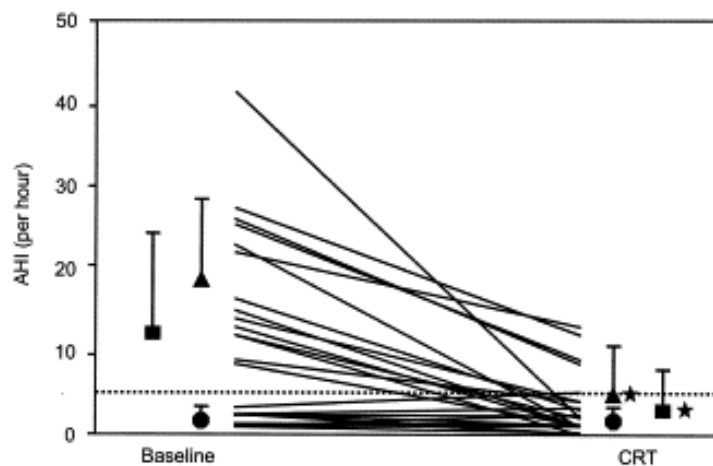
Legende Abb.5 (Krawinkel 2005): Der AHI bei Aufnahme (AHI-A) lag bei durchschnittlich 29,7/h Schlaf. Nach medikamentöser Rekompensierung (AHI-R) sank der AHI auf durchschnittlich 18,4/h Schlaf.

1.5.2 Invasive Therapieoptionen

1.5.2.1 Kardiale Resynchronisationstherapie

Eine weitere Möglichkeit, die Herzleistung zu optimieren und somit die Ursache der CSA zu bekämpfen, ist der Einsatz von biventrikulären Schrittmachern. Auch hier ist eine Linderung der CSA, in Verbindung mit einer gestärkten linksventrikulären Pumpfunktion und einer Verbesserung der NYHA-Klassifikation, zu erkennen (siehe Abb. 6) (Sinha, Skobel et al. 2004; Gabor, Newman et al. 2005).

Abb. 6: Auswirkung von kardialer Resynchronisation auf den AHI



Legende Abb. 6 (Sinha, Skobel et al. 2004): Gezeigt sind die Effekte der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) auf den AHI bei Patienten mit und ohne CSA. Das Gebiet unter der gestrichelten Linie repräsentiert den normalen AHI (< 5/h). Rechtecke sind die Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen aller Patienten, Dreiecke sind die Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen der Patienten mit CSA, Oktogons sind die Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen der Patienten ohne CSA. Sternchen bedeuten $p < 0,005$ vs. Baseline.

Neben dem biventrikulären gibt es noch Studien zur Verwendung von „Atrial Overdrive Pacing“, bei dem das Herz mit 15 Schlägen/min über seiner intrinsischen Rate während des Schlafes gesteuert wird. Dies führte in Untersuchungen in 50% der Fälle zu einem Rückgang sowohl zentraler als auch obstruktiver Apnoen und Hypopnoen. Die Ursache für dieses Phänomen ist am ehesten in einem Anstieg der kardialen Auswurfleistung und einer pulmonalen Stauminderung zu sehen (Garrigue, Bordier et al. 2002). In anderen randomisierten Versuchen wiederum hatte das „Atrial Pacing“ keinen signifikanten Einfluss auf den AHI bei OSA-Patienten ohne CHF (Luthje, Unterberg-Buchwald et al. 2005). Es wird deutlich, dass bei ungenauer Diagnosestellung der Schlafapnoe der Einsatz von Schrittmacher bei Arrhythmien zur Therapie der Atemstörung nicht sinnvoll ist (Himmrich, Przibille et al. 2003).

1.5.2.2 Herztransplantation

Ebenfalls ein positiver Effekt auf Ursachen und Folgen der CSA bei Herzinsuffizienten konnte nach Herztransplantation beobachtet werden. Bei einem Vergleich von 2 Gruppen, eine mit CHF und CSA, die andere mit CHF und ohne schlafbezogene Atemstörung, stellte man nach 6 Monaten eine Zunahme der LVEF bis hin zur Normalisierung der Herzleistung mit Rückgang der gesteigerten sympathischen Aktivität fest. Durch diese Veränderung kam es zu einer Reduzierung der prädisponierenden Faktoren der CSA und somit zu einer Besserung der schlafbezogenen Atemstörung. Jedoch war trotz Operation die CSR nicht völlig zum Erliegen gekommen (Mansfield, Solin et al. 2003).

1.5.3 O₂-Gabe

Als therapeutischen Ansatz kann man die Applikation von O₂ sehen. In einer Studie von Staniforth et al. aus dem Jahre 1998 konnte man nach einer 4-wöchigen, nächtlichen O₂-Gabe eine Stabilisierung der Atmung (durch Minderung von AHI und zentralem Apnoeindex) und einen Rückgang der sympathischen Aktivität durch Messung der

Katecholaminkonzentrationen im Urin zeigen. Unbeeinflusst dagegen blieben Effekte auf die Schlafqualität oder die Symptomatik der einzelnen Patienten wie z.B. die negativen Auswirkungen von Arousals auf die körperliche Leistungsfähigkeit. Hinweise darauf, dass auch dieser Bereich durch nächtliche O₂-Applikation positiv beeinflusst wird, gaben uns Andreas et al. 1996. Hier verbesserte sich die maximale Sauerstoffaufnahme bei körperlicher Aktivität signifikant (Andreas et al. 1996). Und diesem „Peak Oxygen“, wie bereits mehrfach untersucht, wird hinsichtlich der Mortalitätsrate bezüglich dieses Patientenkollektivs große Bedeutung beigemessen (Mancini, Eisen et al. 1991). Eine Untersuchung dahingehend, ob eine O₂-Therapie auch kardial gesehen einen funktionellen und physiologischen Benefit, also einen Anstieg der LVEF, erzielen kann, brachte keine positiven Ergebnisse (Russell, Koshkarian et al. 1999). Im Vergleich der beiden Therapien „O₂ versus CPAP“ zeigten Arzt et al. 2005, dass zwar sowohl O₂ als auch CPAP den AHI reduzieren können, jedoch nur eine CPAP-Behandlung die Effizienz der Atmung und auch die LVEF verbessern kann (Arzt, Schulz et al. 2005).

Dem Einsatz von O₂ in diesem Zusammenhang sollte man durchaus kritisch gegenüberstehen. So wurde beispielsweise untersucht, welchen hämodynamischen Einfluss die O₂-Applikation mit sich bringt. Es wurde nicht, wie unlängst erhofft, eine Steigerung der kardialen Auswurfleistung sondern deren Reduzierung gemessen. Des Weiteren erhöhten sich der pulmonale Wedge-Druck und der systemische Gefäßwiderstand (Haque, Boehmer et al. 1996). In der Gesamtheit betrachtet nimmt die O₂-Therapie zwar einen positiven Einfluss auf den Katecholaminspiegel und die Atemereignisse, zeichnet sich aber hinsichtlich der CHF durch eine fehlende Datenlage, v.a. in Bezug auf die Mortalität, aus. Aufgrund der o.g. Tatsachen ist eine O₂-Therapie in diesem Kontext allenfalls als Option, nicht aber als eigenständiges Therapiekonzept zu sehen.

Allein aus Gründen der Vollständigkeit sei an dieser Stelle die Anwendung von CO₂-Gabe erwähnt, welche zwar pathophysiologisch durchaus wirksam, aber aus klinischen Gesichtspunkten aufgrund der Toxizität nicht einsetzbar ist. Zweck der Applikation ist es, die CO₂-Konzentration über die Apnoeschwelle anzuheben, womit der Atemantrieb gesteigert und die Apnoeereignisse reduziert werden (Lorenzi-Filho, Rankin et al. 1999; Khayat, Xie et al. 2003).

1.5.4 BiPAP-Anwendung

Die Bilevel Positive Airway Pressure (BiPAP)-Therapie wurde im Jahre 1989 erstmals von Baum et al. beschrieben (Baum, Benzer et al. 1989). Möglich ist der Einsatz von BiPAP als „druckunterstützte Spontanatmung“ (BiPAP S-Modus) wie auch als „assistiert-kontrollierte Beatmung“ (BiPAP ST-Modus). Im BiPAP S-Modus erfolgt die Einleitung der Inspiration atemflussgetriggert und die Umschaltung auf die Expiration bei Abnahme eines innerhalb des Gerätes kalkulierten Gasdruckes mittels eines Atemflusssensors. Unterschreitet die Atemfrequenz des Patienten einen bestimmten Wert, so erfolgt dann die druckkontrollierte Beatmung mit den vorher gewählten In- und Expirationsdrücken, der eingestellten Minimalfrequenz und dem gewählten Verhältnis zwischen In- und Expiration. Wird das Gerät im ST-Modus verwendet, dann wird die Spontanatmung unterstützt, jedoch ohne Triggerimpulse in vorher festgelegten In- und Expirationsdrücken. Auch hier stellt sich das Gerät im Falle einer Apnoe auf den druckkontrollierten Beatmungsmodus um (Becker, Schönhofer et al. 2005). Die Möglichkeit der Einstellung einer „Backupfrequenz“ (vor der Untersuchung festgelegte Atemfrequenz) stellt sicher, dass der Patient bei Unterschreitung einer bestimmten Atemfrequenz beatmet wird.

Die Anwendung von BiPAP im ST-Modus ohne Backupfrequenz mit CPAP im Vergleich, minderte in beiden Fällen den AHI nahezu identisch (Köhnlein, Welte et al. 2002). Wird BiPAP im ST-Modus mit Backupfrequenz verwendet, dann ist diese Beatmungsform in der Lage, den AHI vergleichbar mit einem ASV-Gerät zu senken (Teschler, Dohring et al. 2001). Es ist jedoch zu beachten, dass BiPAP bei einigen Patienten auch einen gegenteiligen Effekt auf die CSA-CSR haben kann. Johnson and Johnson untersuchten 2005 retrospektiv Patienten, die sowohl mit CPAP als auch mit BiPAP im ST-Modus beatmet wurden und stellten hierbei fest, dass BiPAP innerhalb des NREM-Schlafes die CSR verschlimmert, indem es den PCO_2 unter die Apnoeschwelle sinken lässt und sich somit der Atmungsantrieb verringert (Johnson and Johnson 2005).

1.5.5 CPAP – Effekte auf die Prognose von Patienten mit CHF und CSA

1.5.5.1 Hämodynamische Effekte

In der Behandlung der CSA bei CHF-Patienten wurden verschiedene Formen der nicht invasiven Druckbeatmung eingesetzt, jedoch konnten bislang nur durch CPAP positive Effekte auf das kardiovaskuläre System festgestellt werden. Die Wirkungsweise von CPAP erklärt sich sowohl durch eine linksventrikuläre Vor- als auch Nachlastsenkung. Mittels Erhöhung des intrathorakalen Drucks wird die transmurale Wandspannung und somit auch die Nachlast gesenkt (Naughton, Rahman et al. 1995). Die kardiale Vorlast wird durch Hemmung des venösen Rückstroms und die damit verbundene Reduktion des rechts- und linksventrikulären enddiastolischen Volumens vermindert. Die nächtliche Applikation von CPAP über einen Zeitraum von 3 Monaten an 29 Patienten ergab zudem auch eine Erhöhung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, eine Reduktion der Aktivität des sympathischen Nervensystems und eine verbesserte Lebensqualität (Naughton, Benard et al. 1995; Naughton, Liu et al. 1995). Einen Anstieg der LVEF konnten auch Arzt et al. in ihren Untersuchungen feststellen. Zudem stellte sich hier eine, im Gegensatz zur alleinigen Anwendung von nächtlichem O₂, messbare Verbesserung der ventilatorischen Effizienz ein. Ein Anstieg in der LVEF wurde jedoch nur bei herzinsuffizienten Patienten mit CSA-CSR gemessen, bei Patienten ohne Schlafapnoe blieb er aus (Bradley, Holloway et al. 1992; Sin, Logan et al. 2000). Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch Schlaf wurde bereits in Kapitel 3.2 erläutert. Auch auf diesen Vorgang hat die CPAP-Behandlung einen regulierenden Einfluss. Durch die druckgesteuerte Beatmung nimmt sowohl die nächtliche Katecholaminausscheidung über den Urin als auch die tagsüber im Plasma produzierte Menge ab (Naughton, Benard et al. 1995; Kaye, Mansfield et al. 2001).

In einer Pilotstudie von Sin et al. 2000 wurde festgestellt, dass es bei CHF-Patienten mit CSA-CSR und regelmäßiger nächtlicher CPAP-Behandlung zu einer Verbesserung des transplantatfreien Überlebens kommt (Sin, Logan et al. 2000). Diese Hypothese wurde im multizentrischen “Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure (CANPAP) trial“ geprüft. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Die Hauptursachen hierfür waren, dass sich im Studienzeitraum zwischen 1998 und 2004 die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz durch zunehmenden Gebrauch von Betablockern und Aldosteron-Antagonisten so gebessert hatte, dass die zur

Stichprobenberechnung herangezogenen Mortalitätsraten stark unterschritten wurden und letztlich die statistische Aussagekraft nicht ausreichend war, Unterschiede zwischen der CPAP- und der Kontrollgruppe zu zeigen. Während über den gesamten Studienzeitraum das transplantationsfreie Überleben in beiden Gruppen identisch war, zeigte sich bis 18 Monate nach Therapieeinleitung eine signifikante Übersterblichkeit in der CPAP-Gruppe.

Eine Subanalyse der CANPAP-Studie zeigte, dass die Übersterblichkeit in der CAPAP-Gruppe vor allem auf Patienten zurückzuführen ist, deren CSA sich durch CPAP nicht adäquat unterdrücken ließ und mindestens eine Rest-AHI von 15/h unter CPAP-Therapie hatten. Im Gegensatz dazu hatte die Patientengruppe mit erfolgreicher CPAP-Therapie (AHI<15/h) eine sehr gute Prognose mit einem signifikant besserem transplantationsfreien Überleben als die Kontrollgruppe (Arzt, Floras et al. 2007).

Positive Effekte der CPAP-Therapie auf Surrogatparameter für die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz, wie z.B. die Verringerung der CSA, der Anstieg der nächtlichen O₂-Konzentration, die erniedrigten Plasma-Katecholamin-Werte sowie die Verbesserung der LVEF und der Strecke im sog. 6-Minutengehtes wurden nachgewiesen (Bradley, Logan et al. 2005). Aufgrund dieser Tatsache sowie der starken Verbesserung der LVEF und des transplantationsfreien Überlebens, wenn eine zufriedenstellende Unterdrückung der CSA mit CPAP gelungen ist, wurde versucht, die Therapie mit „Positive Airway Pressure“ zu optimieren (Arzt, Floras et al. 2007). Eine effektive Unterdrückung der CSA-CSR bei Patienten mit Herzinsuffizienz könnte einen vielversprechenden nicht-pharmakologischen Therapieansatz zur Prognoseverbesserung darstellen.

1.5.5.2. Respiratorische Effekte

CPAP hat nicht nur, wie bereits erläutert kardiale, sondern auch respiratorische Effekte. Bei schrittweiser Titration auf Drücke zwischen 8-12,5 cmH₂O wurde der Anteil der zentralen Apnoen sowie der Hypopnoen um 50-67% reduziert (Naughton, Benard et al. 1995; Arzt, Schulz et al. 2005; Bradley, Logan et al. 2005). Bei Drücken zwischen 5-7,5 cmH₂O wurde die CSA jedoch nicht gemildert (Buckle, Millar et al. 1992; Kiely, Deegan et al. 1998). Zusätzlich konnte bei herzinsuffizienten Patienten unter der CPAP-Behandlung eine gesteigerte inspiratorische Muskelkraft einhergehend mit einer Verringerung der Dyspnoe

nachgewiesen werden (Granton, Naughton et al. 1996). Arzt et al. konnten 2005 bei Patienten mit nächtlicher CPAP-Behandlung einen Anstieg der ventilatorischen Effizienz auch unter Belastung beobachten (Arzt, Schulz et al. 2005).

1.5.6 Adaptive Servoventilation

Die ASV ist ein System, das den notwendigen Beatmungsdruck von Atemzug zu Atemzug automatisch reguliert und zur Stabilisierung der Atmung eine variable Druckunterstützung bereitstellt. Bei einem physiologischen Atemzug ist die Druckunterstützung minimal und der Durchschnittsdruck befindet sich immer unter dem eines CPAP-Gerätes (8,0-12,5 cmH₂O). 2 unterschiedliche positive Druckniveaus (IPAP/EPAP) begleiten hier die Atmung: Bei der Inspiration ist der Druck variabel positiv und immer mindestens so hoch ist wie bei der Expiration.

Um das Ausmaß der Druckunterstützung zu bestimmen, berechnet das Gerät die Zielventilation, die sich aus Parametern der vorangegangenen durchschnittlichen Patientenatmung errechnet. Dazu zählen Atemfrequenz einschließlich des Verhältnisses der In- und Expiration sowie Parameter des Patientenatemflusses. Auch hier stellt eine Backupfrequenz sicher, dass der Patient auch während Apnoe- und Hypopnoephasen ausreichend beatmet wird. Die adaptive Servoventilation soll das nächtliche Atmen komfortabler, stabiler und rhythmischer machen und die negativen Auswirkungen der CSA-CSR-Atemstörung für die Patienten vermeiden.

1.6 Fragestellung

Das Ziel dieser prospektiven, offenen Studie mit verblindeter Auswertung war es, folgende Hypothese zu testen: Die ASV unterdrückt bei herzinusffizienten Patienten mit einer CSA-CSR die Atemstörung effektiv, welche durch konventionelle CPAP- oder BiPAP-Beatmung nicht suffizient therapiert werden kann. Dabei sollen die Effekte der ASV auf die CSA sowie die Schlafqualität bei CHF-Patienten mit CPAP- oder BiPAP-refraktärer CSA-CSR untersucht werden.

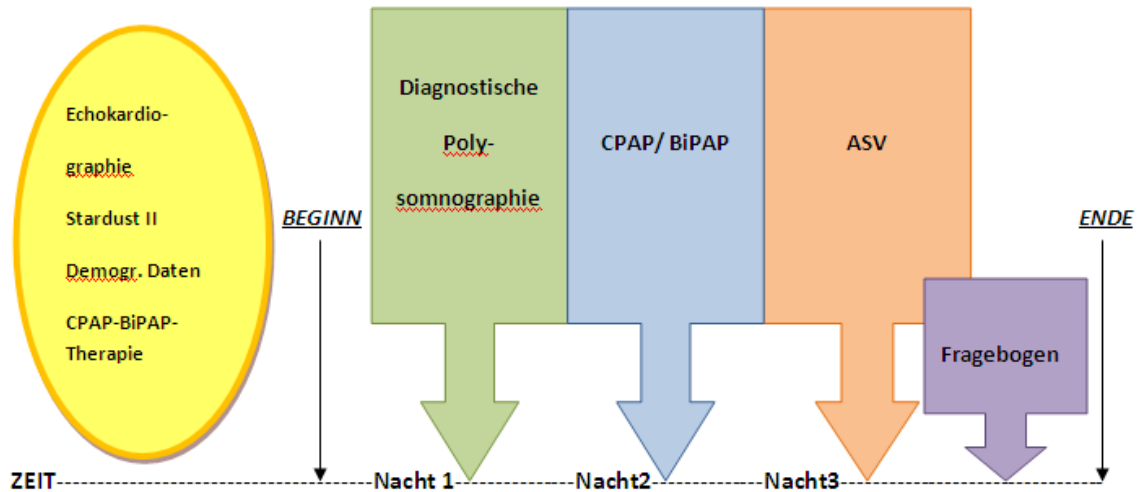
2. Methodik

2.1 Protokoll und Intervention

Die Untersuchung der einzelnen Patienten sowie die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte nach Durchführung von insgesamt 3 Untersuchungs Nächten: 1 diagnostische Polysomnographie (dgn. PSG) und 2 Titrationsnächte.

Nach der dgn. PSG erfolgte in der 1. Titrationsnacht die Therapie entweder im CPAP- (n=10) oder im BiPAP- (n=4) Modus in Abhängigkeit der vor Studienbeginn erfolgten Behandlung. Die Titration wurde mit einem CPAP/EPAP von $5,4 \pm 1,9$ cmH₂O begonnen und wurde um 1-2,5 cmH₂O erhöht bis eine optimale Suppression der obstruktiven Atemereignisse erreicht wurde, der Patient den applizierten Druck nicht mehr tolerierte oder bis zur maximalen CPAP/EPAP-Druckgrenze von 15 cmH₂O. In der 2. Titrationsnacht kam die ASV zur Anwendung: Die Einstellung des EPAP erfolgte nach den in der vorangehenden Nacht für optimal befundenen CPAP/EPAP- Level. Der IPAP schwankte zwischen 0 – 15 cmH₂O über dem EPAP. Da der optimale EPAP in Abhängigkeit des CPAP/BiPAP bestimmt wird, war es notwendig, die Reihenfolge der Behandlung von zunächst CPAP/BiPAP und anschließend ASV einzuhalten. Nach der 2. Titrationsnacht erhielten die Patienten den Fragebogen bezüglich des Behandlungskomforts und der Schlafqualität (siehe Abb.7).

Abb.7: Studienverlauf



2.2 Patientenauswahl

Es wurde ein „Screeninglog“ erstellt, worin alle Patienten eingetragen wurden, die hinsichtlich der Erfüllung folgender Ein- und Ausschlusskriterien geprüft wurden:

2.2.1 Einschlusskriterien

1. Alter zwischen 18 und 80 Jahren
2. CHF ischämischen, hypertensiven oder idiopathischen Ursprungs mit LVEF < 45% (ermittelt durch Echokardiographie oder Radionuklidventrikulographie)
3. Bei Diagnosestellung: CSA-CSR mit einem AHI $\geq 15/h$ mit > 80% zentralen Apnoen und Hypopnoen
4. Unter konventioneller CPAP oder BiPAP-Behandlung (ohne Backupfrequenz): AHI $\geq 10/h$.

Patienten mit einem Rest-AHI $\geq 10/h$ nach einer CPAP oder BiPAP- Behandlung von 27 ± 11 Wochen wurden gemeinsam in einer Gruppe betrachtet, da die bislang einzige mittelfristig angelegte Untersuchung zu CHF-Patienten mit CSA-CSR, in der die Effekte von CPAP und

BiPAP verglichen wurden, zeigte, dass ein AHI von $26,7 \pm 10,7/h$ durch CPAP ($7,7 \pm 6,6/h$) und BiPAP ($6,5 \pm 6,6/h$; ohne Backupfrequenz) ähnlich signifikant gesenkt wird.

2.2.2 Ausschlusskriterien

1. Instabile Angina pectoris, herzchirurgischer Eingriff oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn
2. Valvulär bedingte CHF
3. Hyperkapnie tagsüber oder aufgrund von Begleiterkrankungen notwendige maschinelle Beatmung
4. COPD ($FEV1 < 70\%$ oder $FEV1/FVC < 60\%$)
5. Schwangerschaft
6. Pneumothorax oder Pneumomediastinum in der Anamnese

Bewilligt wurde die prospektive Studie durch die Ethikkommission der Universität Regensburg. Es wurden 14 Patienten in die Studie eingeschlossen, die die o.g. Kriterien erfüllten und ihr schriftliches Einverständnis erklärten.

2.3 Untersuchungsmethoden

Für die Studie wurden Patienten hinsichtlich ihrer CHF und ihrer SBAS untersucht. Des Weiteren wurden demographische Daten, anthropometrische Messungen und ein Fragebogen bezüglich des empfundenen Behandlungskomfort und der Schlafqualität nach der Behandlung mit der ASV zur Bewertung herangezogen. Im Folgenden werden die einzelnen Untersuchungen erläutert.

2.3.1 Demographische Daten

Es wurden Daten bezüglich des Alters, der Ethik, der Körpergröße, der Lungenfunktion und des Gewichts erhoben.

2.3.2 Screening für die schlafbezogene Atemstörung

Im Vorfeld der Studie führten die Patienten zu Hause eine unbeaufsichtigte Screening-Untersuchung mit einem Stardust-II-Gerät durch, das eine mögliche schlafbezogene Atemstörung detektiert. Dies war nicht Teil der Studie. Das Stardust-Gerät ist ein einfaches Screening-Gerät, welches dem Patienten nach einer sorgfältigen Anleitung durch einen Klinikmitarbeiter für zu Hause mitgegeben wurde. Es misst Daten bezüglich des oronasalen Luftflusses, der Körperlage, des Schnarchens, der thorakalen/abdominellen Bewegungen mittels Plethysmographie und der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie. Durch die Betätigung eines Druckknopfes, dem sog. „Patient Event Marker“, kennzeichnet der Benutzer Aktivitäten wie „Aufstehen, Hinlegen“ etc., um die Auswertung zu erleichtern.

2.3.3 Echokardiographie

Patienten wurden in Linksseitenlage positioniert. Dabei erstellte man Bilder im zweidimensionalen Modus, im M-Mode sowie kontinuierliche und gepulste Farb-Doppler-Bilder. Des Weiteren zeichnete man Bilder von der parasternal langen und kurzen Achsenansicht sowie der apikalen 4- und 2- Kammeransicht, der apikalen lange Achsen- und der subkostalen 4-Kammeransicht auf. Für die Bewertung der linksventrikulären Ejektionsfraktion wurden die linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Ausdehnung herangezogen.

2.3.4 Polysomnographie

Die durchgeführte Polysomnographie erhob Daten bezüglich Körperlage, Augen- und Beinbewegungen, Kardiotachographie, nasobuccalem Luftstrom, thorakoabdominellen Bewegungen (Inductotrace, Ambulatory Monitoring Inc, Ardsley, New York) sowie der Pulsoxymetrie (Brainlap, Schwarzer).

Alle der vorliegenden Arbeit zu Grunde liegenden Polysomnographien wurden als 17-Kanal-Ableitungen durchgeführt. Um bei der finalen Auswertung der einzelnen Schlafstadien den Qualitätsstandards gerecht zu werden, wurden für diese Aufgabe 2 erfahrene klinische Mitarbeiter beauftragt, die gemäß den üblichen Standardkriterien urteilten (Rechtschaffen and Kales 1968). Sowohl die Zeit, zu der der Patient zu Bett ging als auch die Aufwachzeit wurden individuell bestimmt.

Im Einzelnen wurden für die Polysomnographie in unserer Studie folgende Kanäle aufgezeichnet:

- 3 EOG-Ableitungen
- 1 Mentalis-EMG
- 4 EEG-Kanäle
- je 1 Kanal für Atemeffort von Thorax und Abdomen
- 1 Kanal für nasalen Atemflow
- 1 Kanal für Schnarchsignale
- 1 Kanal zur dauernden pulsoxymetrisch ermittelten arteriellen Sauerstoffsättigung
- 1 EKG-Kanal
- Je 1 Kanal für Ableitung des Oberflächen-EMG des M. tibialis anterior
- 1 Kanal zur dauernden Dokumentation der Körperlage

An polysomnographischen Werten und Indices sowie an Atmungsparametern wurden ermittelt:

- TIB („Time in Bed“): Zeit im Bett oder Registrierzeit (Zeit zwischen „Licht aus“ und „Licht an“)

- SPT („Sleep Period Time“): Dauer der Schlafperioden (Zeit zwischen Schlafbeginn und der letzten Epoche Schlaf)
- TST („Total Sleep Time“): Gesamtschlafzeiten (Die Schlafzeit, abzüglich aller Wachzeiten und Pausen)
- „% stage I-IV/ REM“: Prozentualer Anteil des in der TST liegenden jeweiligen Schlafstadiums
- SE I („Sleep Efficiency): Prozentualer Schlafanteil bezogen auf die TIB [(TST/TIB) x 100]
- %Stage 1-4 (TST): Prozentualer Anteil eines Schlafstadiums (1-4) an der Gesamtschlafzeit
- %Stage REM (TST): Prozentualer Anteil des REM-Schlafes an der Gesamtschlafzeit
- WaS/onset („Wake after Sleep Onset“): Wachzeit nach dem 1. Einschlafen bis „Licht an“.
- SL („Sleep Latency“): Zeit zwischen Licht aus und 1. Schlafphase.
- RL („REM Latency“): Zeit zwischen „Licht aus“ und 1. REM-Phase.
- Total AI („Total Arousal Index“): Die Anzahl aller Aufwachreaktionen/h Schlaf
- „SDB Related Arousal Index“: Die Anzahl durch schlafbezogene Atemstörung verursachte Aufwachreaktionen
- PLM AI („PLM Arousal Index“): Die Anzahl aufgrund periodischer Beinbewegungen verursachter Aufwachreaktionen
- „Total AHI“: Die Anzahl Apnoen/Hypopnoen/h Schlaf
- „Obstructive Index“: Die Anzahl von obstruktiven Apnoen/ h Schlaf
- „Mixed Index“: Die Anzahl gemischter Apnoen/h Schlaf
- „Central Index“: Die Anzahl der zentralen Apnoen/h Schlaf
- „Hypopnoe Index“: Die Anzahl von Hypopnoen/h Schlaf
- %Mean Saturation, %Min Saturation („Mean and Minimum Saturation“): Die mittlere und minimale pulsoxymetrisch ermittelte Sauerstoffsättigung des Blutes
- ODI („Oxygen Desaturation Index“): Die Anzahl der Sauerstoffentsättigung/h Schlaf
- „PLM Index“: Die Anzahl der periodischen Beinbewegungen/h Schlaf
- „HR Overall Mean“: Die durchschnittliche Herzfrequenz aufgeschlüsselt nach der mittleren Herzfrequenz in den REM- („HR mean REM“) und NREM-Phasen („HR mean NREM“)

- „%Reporting Arrhythmias“: Prozentualer Anteil von Arrhythmien während des Schlafes

2.3.5 Komfort- und Schlafqualitätsskala

Um Erkenntnisse bezüglich des Gerätekomforts und der Schlafqualität während der Anwendung der ASV zu treffen, wurde eine visuelle Analogscala erstellt, die sich mit folgenden Fragestellungen beschäftigte:

1) Wie würden Sie den Komfort der Therapie bezeichnen, die Sie während der letzten Nacht erhalten haben? Eine Bewertung war möglich zwischen 0 (Behandlung war sehr unkomfortabel) und 10 (Behandlung war sehr komfortabel).

2) Wie würden Sie die Schlafqualität der letzten Nacht beurteilen? Hier war ebenfalls eine Bewertung möglich zwischen 0 (der Schlaf war einer der schlechtesten, den ich in letzter Zeit hatte) und 10 (der Schlaf war einer der besten, den ich in letzter Zeit hatte).

2.3.6. BiPAP autoSV® (adaptive Servoventilation)

Das BiPAP autoSV® dient als nicht-invasive, über eine Maske verabreichte Beatmungsunterstützung bei der primären Behandlung von obstruktiver Schlafatemstörung mit sekundärer zentraler Schlafapnoe oder CSR bei erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht >30 kg (Respironics, Inc., Murrysville, PA, USA). Erklärungen zur Funktionsweise erfolgten im Kapitel 3.3.6. Die Benutzung des Gerätes ist kontraindiziert bei Patienten mit folgenden Beschwerden:

- Patienten ohne eigenem Atemantrieb/ bestehendes Atemversagen
- Patienten mit einem Aspirationsrisiko
- Pneumothorax oder Pneumomediastinum
- Massive Epistaxis oder vorherige Krankengeschichte mit massiver Epistaxis
- Hypotension
- Akute Sinusitis, Otitis media oder perforiertes Trommelfell

- Instabile Herzrhythmusstörungen
- Instabile Herzinsuffizienz

Abb. 8: BiPAP autoSV® (Respironics, Inc., Murrysville, PA, USA)



2.4 Dokumentation und statistische Auswertung

Alle Daten wurden computergestützt mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 11.0; SPSS; Chicago, IL) ausgewertet. Die erhobenen Daten wurden als Mittelwerte mit den zugehörigen Standardabweichungen dargestellt.

Um die Unterschiede in der Anzahl der Atemereignisse, der Sauerstoffsättigung und der Polysomnographieparameter in der Diagnostiknacht, der CPAP/BiPAP- Nacht und der ASV-Behandlungsnacht zu bewerten, wurde eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Des Weiteren wurden Chi-Quadrat-Tests verwendet, um Proportionen zu vergleichen. Die Daten vor und nach der Behandlungsperiode wurden durch Zuhilfenahme des Wilcoxon-log-rank-Tests verglichen. Korrelationskoeffizienten wurden mit dem nicht-parametrischen Spearman-Test berechnet. Ein p-Wert $< 0,05$ gilt als statistisch signifikant.

3. Ergebnisse

3.1 Patienteneigenschaften

Es wurden 14 männliche Patienten in die Studie eingeschlossen. Sie waren im Durchschnitt 65 Jahre alt, leicht übergewichtig und an einer Herzinsuffizienz erkrankt, deren Ursache zu mehr als 50% nicht-ischämisch war. Sie wurden zum Zeitpunkt des Studienbeginns alle mindestens seit 4 Wochen optimal medikamentös therapiert (siehe Tab. 1 und Tab. 2). In der dgn. PSG zeigten alle Patienten eine mäßige bis schwere CSA-CSR mit einem Anteil von 94% zentralen Apnoen sowie leichtgradigen Sauerstoffentsättigungen (siehe Tab. 4). Die Patienten schliefen nur 5,5 Stunden und die Schlafeffizienz war erniedrigt (73 + 3%).

Tab. 1: Patientendaten: kontinuierliche Variablen werden dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung

<u>Variablen</u>	<u>Pat. mit Herzinsuffizienz (n=14)</u>
Alter, Jahre	65 ± 1
Männliches Geschlecht, n (%)	14 (100)
Body-mass Index, kg/m ²	28 ± 1
Ursache der Herzinsuffizienz, n (%)	
Ischämisch	6 (43)
Nicht-ischämisch	8 (57)
Medikamente, n (%)	
ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten	13 (93)
Schleifendiuretika	13 (93)
Spironolacton	7 (50)
Digoxin	3 (21)
Betablocker	14 (100)
Körperliche Belastbarkeit und kardiale Funktion	
NYHA- Klassifikation II, n (%)	8 (57)
III, n (%)	6 (43)
LVEF, %	27,4 ± 2,2

Tab. 1 modifiziert (Arzt, Wensel et al. 2008)

3.2 Effekte durch CPAP/BiPAP und ASV

3.2.1 Druckniveaus

In der CPAP/BiPAP-Titrationsnacht wurde der CPAP (n=10) bis auf einem mittleren Maximalwert von $8,3 \pm 0,9$ cmH₂O und der IPAP/EPAP (n=4) bis auf mittlere Maximalwerte von $13,5 \pm 3,0$ / $7,6 \pm 1,7$ cmH₂O angehoben. Unter diesen Druckniveaus verbrachten die Patienten mindestens 80% der geschlafenen Zeit mit optimal supprimierten Apnoe- und Hypopnoeereignissen. In der ASV-Nacht wurde der maximale IPAP bei $21,8 \pm 2,1$ cmH₂O gewählt und der mittlere EPAP betrug $8,0 \pm 2,4$ cmH₂O (siehe Tab. 2).

Tab. 2: Individuelle Patientendaten und Geräteeinstellungen

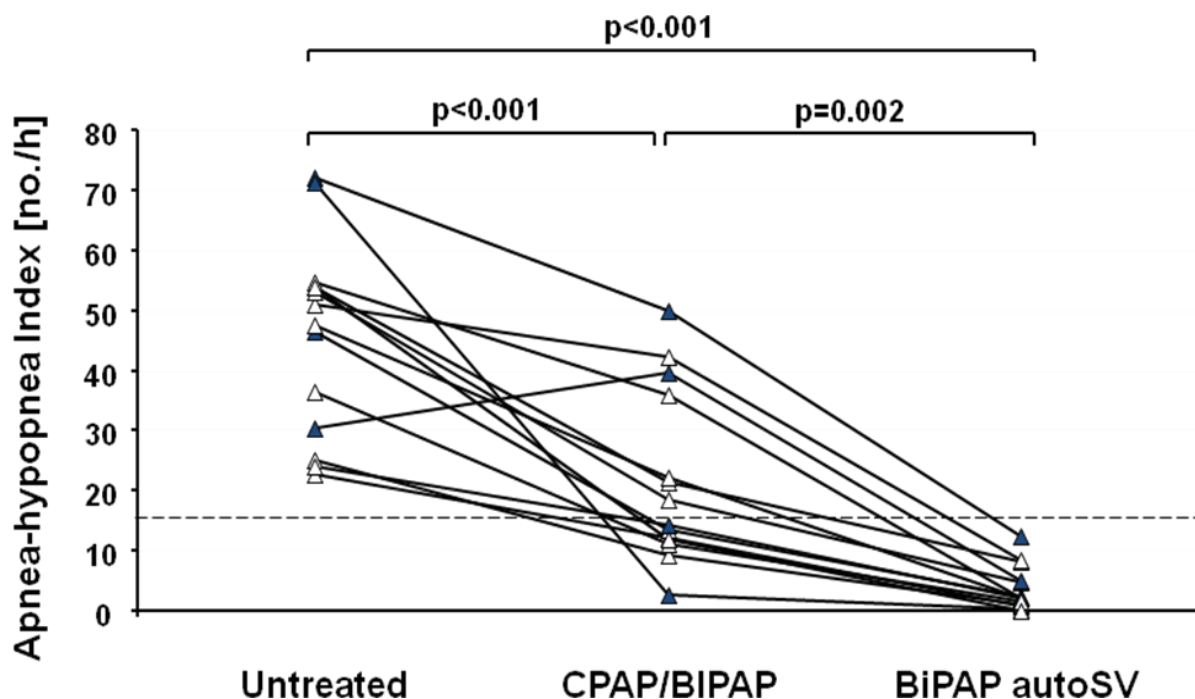
Alter	Körpergröße(cm)	Gewicht	BMI	Gerät 1. Titrationsnacht (TN)	Druckeinstellungen 1. TN (cmH ₂ O)	Druckeinstellungen 2. TN (cmH ₂ O) ASV (IPAP/EPAP)
66	180	88	27	CPAP	5,5-7,5	m. D.
75	188	120	34	CPAP	7,5-9,5	23/8
61	172	103	35	BiPAP (IPAP/EPAP)	10/5,5	26/6
69	176	92	30	BiPAP (IPAP/EPAP)	13/9-16/9	24/9
64	161	70	27	CPAP	4,4-8,6	21/6
61	178	80	25	BiPAP (IPAP/EPAP)	5,6-6,8	20,5/5,5
70	169	89	31	CPAP	6,0-10,0	25/10
62	178	87	27	BiPAP (IPAP/EPAP)	14/7-16/9	21/6
69	177	76	24	CPAP	4,0-7	23/8
69	179	111	35	CPAP	4,0-8	21/6
65	182	92	28	CPAP	4,0-8	20/5
64	169	66	23	CPAP	4,0-8	20/5
64	171	78	27	CPAP	4,0-8	20/5
66	157	54	22	CPAP	4,0-8	20/5

3.2.2 Atmung während des Schlafes

Beide Therapieformen, sowohl CPAP/BiPAP als auch ASV, verminderten den AHI, den Apnoe- und den zentralen Apnoeindex sowie den Sauerstoffentsättigungsindex (ODI) und verbesserten die mittlere Sauerstoffsättigung signifikant (siehe Tab. 4). Im Vergleich von CPAP (n=10) und BiPAP (n=4) waren beide Druckformen nahezu identisch in der Lage, den AHI zu reduzieren (Reduktion im Vergleich zur dgn. PSG: $53 \pm 18\%$ und $52 \pm 55\%$, $p = 0,723$). Die ASV dagegen reduzierte den AHI ($p = 0,002$), den Apnoe- ($p = 0,012$) und zentralen Apnoeindex ($p = 0,014$) sowie den ODI ($p = 0,005$) signifikant mehr als die CPAP/BiPAP-Behandlung. Auch die minimale Sauerstoffsättigung war während der ASV-Therapie signifikant höher als in der CPAP/BiPAP-Nacht ($p = 0,015$).

Die ASV-Behandlung war in der Lage, den initialen AHI (zwischen 23 und 72/Stunde Schlaf) von allen Probanden unter die Schwelle von 15 Apnoen und Hypopnoen/Stunde Schlaf zu senken (siehe Abb. 9). Die Supprimierung des CPAP- (n = 10) und BiPAP-(n = 4) refraktären AHI wurde durch die ASV-Behandlung ähnlich gut gesenkt ($85 \pm 11\%$ und $84 \pm 6\%$, $p = 0,751$).

Abb. 9: Effekte einer CPAP/BiPAP- und einer ASV-Therapie auf den AHI



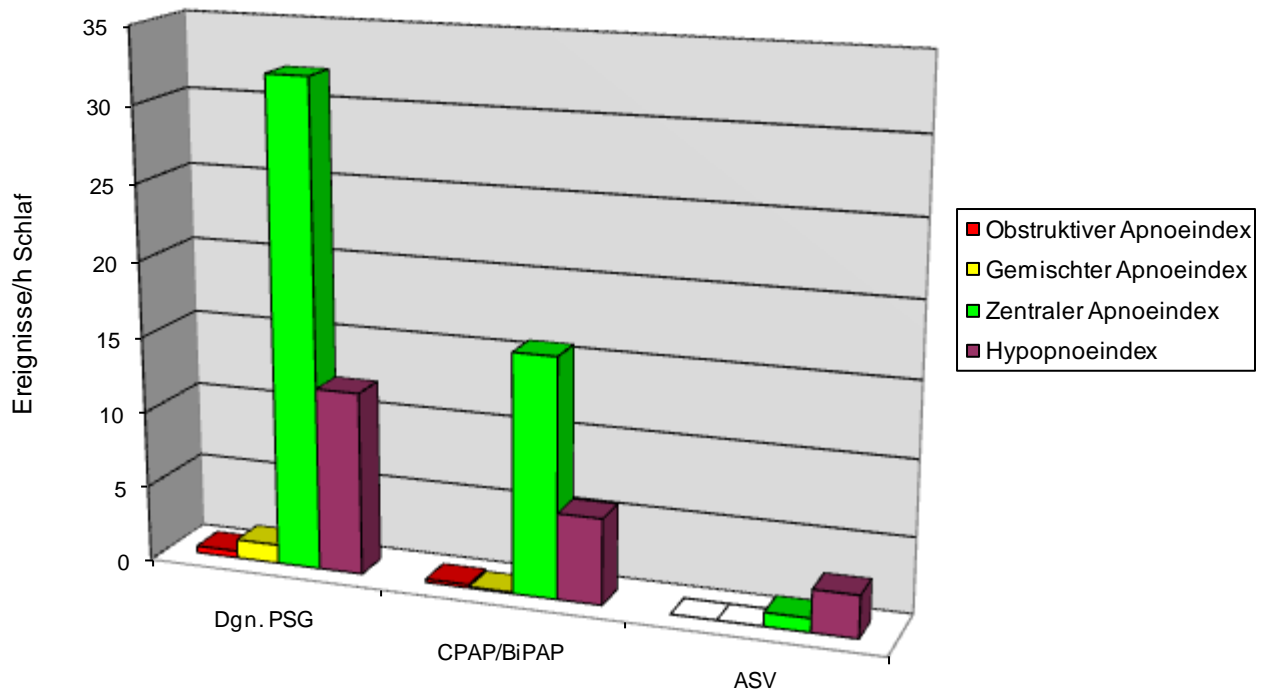
Legende Abb. 9 (Arzt, Wensel et al. 2008): Es sind die AHI-Werte der 14 Patienten mit CHF von moderater bis schwerer CSR-CSA (mittlerer AHI 46 ± 4 /h Schlaf) dargestellt. Im Vergleich zur dgn. PSG (Untreated) blieb bei der CPAP/BiPAP-Therapie (CPAP/BIPAP) bei 50% aller Herzinsuffizienzpatienten die CSA-CSR bestehen. Die ASV-Therapie (BiPAP autoSV) unterdrückte den AHI wesentlich effektiver bei allen Patienten unter die Schwelle von 15 Apnoen/Hypopnoen pro Stunde Schlaf (gestrichelte Linie), was in dieser Studie die CSA-CSR definiert. Die unausgefüllten Dreiecke repräsentieren Patienten, die vor der Studie mit CPAP behandelt wurden, die ausgefüllten Dreiecke Patienten, die vor der Studie mit BiPAP behandelt wurden.

In der nachfolgend dargestellten Abb. 10 ist die Reduktion des zentralen und des obstruktiven Apnoeindex sowie der Hypopnoen dargestellt. Die zentralen Ereignisse (grüner Balken) verminderten sich im Vergleich zur dgn. PSG von 32 ± 5 /h Schlaf auf 15 ± 3 /h Schlaf in der 1. Titrationsnacht ($p = 0,006$). Durch die ASV-Behandlung konnten die zentralen Ereignisse auf 1 ± 0 /h Schlaf reduziert werden (im Vergleich zur dgn. PSG $p < 0,001$). Betrachtet man die obstruktiven Atemereignisse (roter Balken), so traten unter der dgn. PSG durchschnittlich 0,4 Ereignisse und während der CPAP-BiPAP-Therapie nur noch 0,2 Ereignisse pro Schlafstunde auf (im Vergleich zur dgn. PSG $p = 0,246$). Wurde ASV angewendet, so verschwanden die obstruktiven Ereignisse völlig (im Vergleich zur dgn. PSG $p = 0,036$).

Die Hypopnoen (violetter Balken) verringerten sich ausgehend von der dgn. PSG mit durchschnittlich 12,1 /h Schlaf auf 5,7 /h Schlaf in der CPAP/BiPAP-Nacht (im Vergleich zur dgn. PSG $p = 0,011$). In der ASV-Nacht hatten die Patienten nur noch 2,8 Hypopnoeereignisse/h Schlaf (im Vergleich zur dgn. PSG $p = 0,036$).

Die Anzahl der gemischten Apnoen (gelber Balken) dezimierte sich in von 1,2 /h Schlaf in der diagnostischen Polysomnographie auf 0,1 /h Schlaf in der CPAP/BiPAP-Nacht (im Vergleich zur dgn. PSG $p = 0,006$) und während der ASV-Behandlung verschwanden sie völlig (im Vergleich zur dgn. PSG $p = 0,004$).

Abb. 10: Atemereignisse (obstruktiv, gemischt, zentral, Hypopnoen)



Wie in Abb. 10 gezeigt, lässt sich eine signifikante Verringerung der Atemereignisse feststellen: Von $46 \pm 4/h$ Schlaf in der Diagnostiknacht nahm der AHI während der CPAP/BiPAP-Nacht auf $22 \pm 4/h$ Schlaf ab ($p < 0,001$). In der ASV-Nacht sank der AHI auf $4 \pm 1/h$ Schlaf (Vergleich dgn. PSG und ASV $p < 0,001$; Vergleich CPAP/BiPAP und ASV $p = 0,002$) (siehe Tab. 3/4).

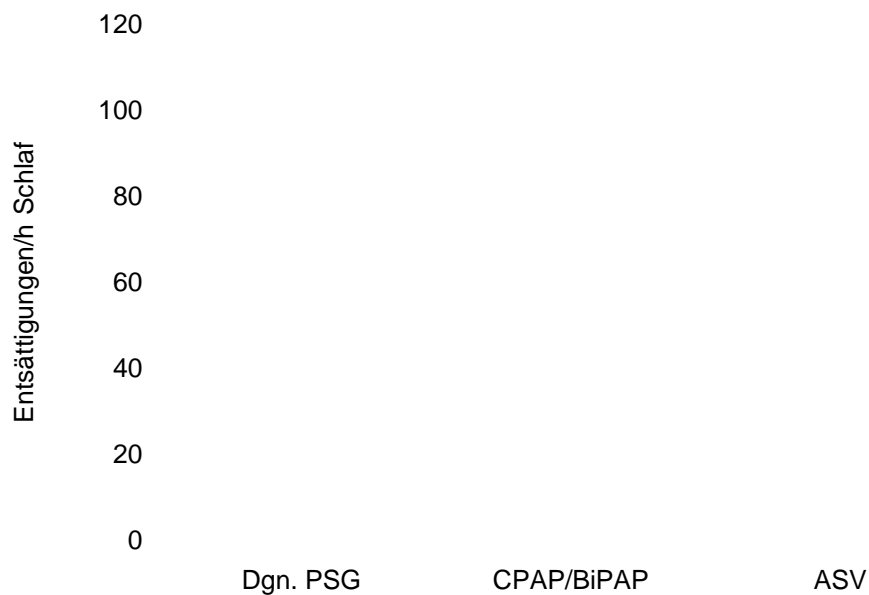
Abb. 11 zeigt Veränderungen der nächtlichen Sauerstoffsättigung. Im Gegensatz zur mittleren Sauerstoffsättigung, die sich durchschnittlich nur geringfügig und nahezu identisch von $92,1 \pm 0,3 \%$ (dgn. PSG) auf $93,5 \pm 0,3 \%$ (CPAP/BiPAP) bzw. $93,7 \pm 0,4\%$ (ASV) erhöhte, ist eine erhebliche Verbesserung der minimalen Sauerstoffsättigung festzustellen: Von $80,2 \pm 1,7 \%$ in der dgn. PSG und $79,9 \pm 3,9 \%$ in der CPAP/BiPAP-Nacht stieg die O₂-Sättigung während der ASV-Behandlung auf $92,1 \pm 0,9 \%$ (im Vergleich zur dgn. PSG $p = 0,015$) (siehe Tab. 3/4).

Abb.11 Sauerstoffsättigung



Die nachfolgend dargestellte Abb. 12 veranschaulicht den ODI, der im Durchschnitt während der dgn. PSG bei 42 ± 4 /h Schlaf lag. Dieser verringerte sich in der 1. Titrationsnacht auf 22 ± 6 /h Schlaf (im Vergleich zur dgn. PSG $p = 0,005$). In der 2. Titrationsnacht sank der ODI auf 2 ± 1 /h Schlaf (im Vergleich zur dgn. PSG $p < 0,001$) (siehe Tab. 3/4).

Abb. 12: Desaturierungsindex



3.2.3 Schlafqualität und Behandlungskomfort

Die Supprimierung der CSA-CSR und die Normalisierung der nächtlichen Sauerstoffkonzentration waren begleitet von einer verbesserten Schlafqualität und –quantität (siehe Tab. 3/4). Der Arousalindex reduzierte sich bei CPAP/BiPAP um 17% und bei ASV um 40% (Abb. 13). Die Probanden schliefen im Schnitt 40 min länger und hatten eine um 8% (CPAP/BiPAP) bzw. 18% (ASV) gesteigerte Schlafeffizienz (Abb.14) (siehe Tab. 3/4). Alle im Bereich der Schlafqualität und Behandlungskomfort erhobenen Daten zeigen einen Trend zu einer Verbesserung durch die Behandlung der CSA-CSR, erreichten jedoch keine statistische Signifikanz.

Abb. 13: Arousalindex

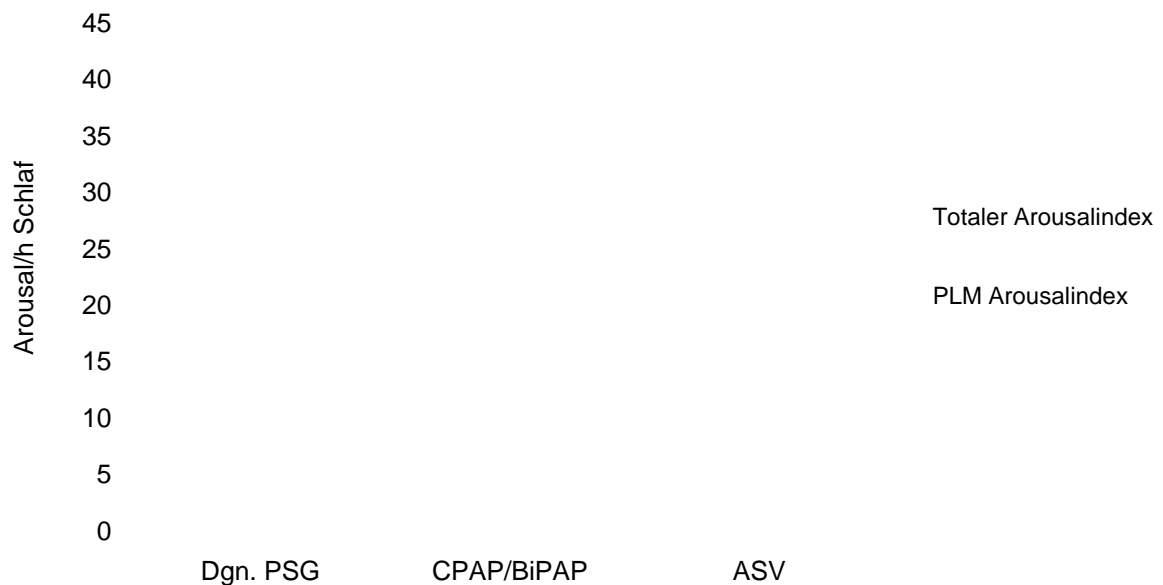
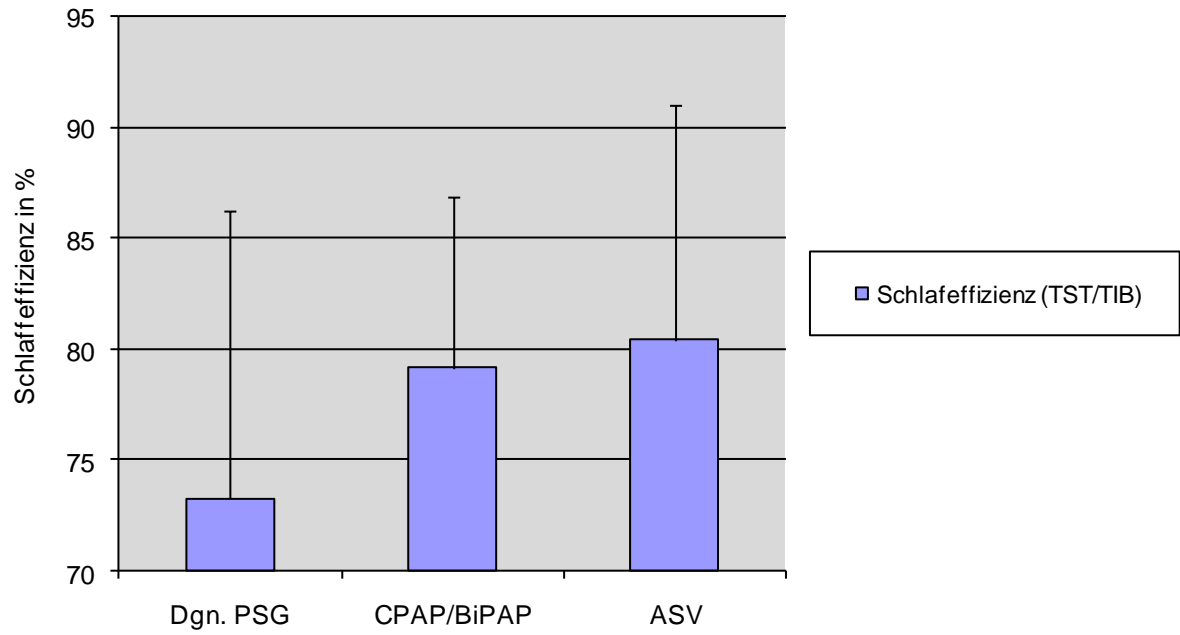


Abb. 14: Schlafeffizienz



In der nachfolgend dargestellten Abb. 15 wird die verbesserte Schlafqualität deutlich. Während der Anteil des Schlafes, der im oberflächlichen Schlafstadium 1 verbracht wurde, abnahm (dgn. PSG 26,5%, CPAP/BiPAP 18%, ASV 14,2%), so nahm der Schlafanteil im REM-Stadium zu (dgn. PSG 9,9%, CPAP/BiPAP 14,1%, ASV 13,4%) (siehe Tab. 3).

Abb. 15: Schlafarchitektur

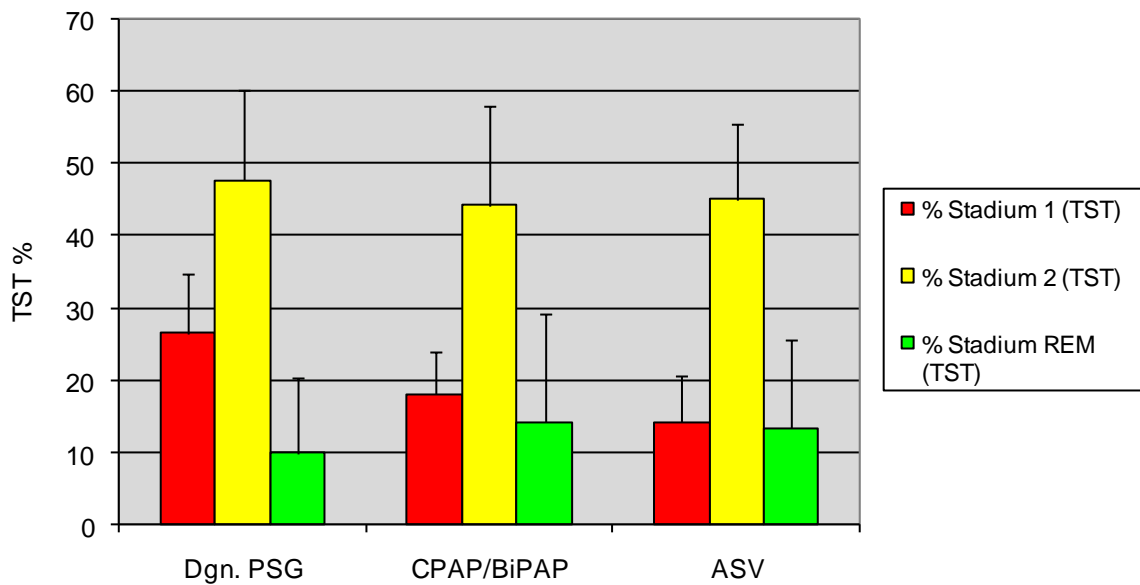
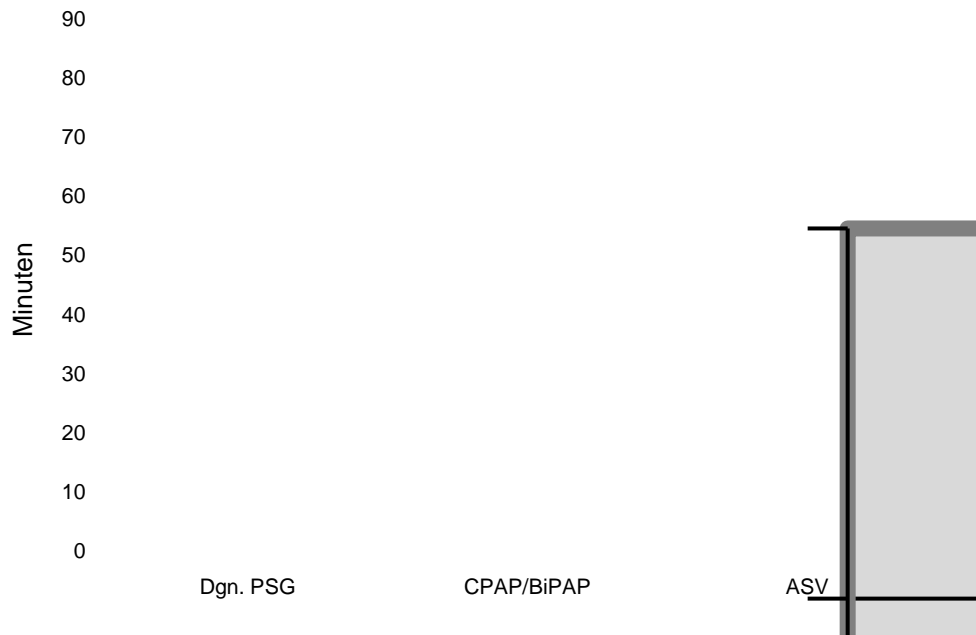


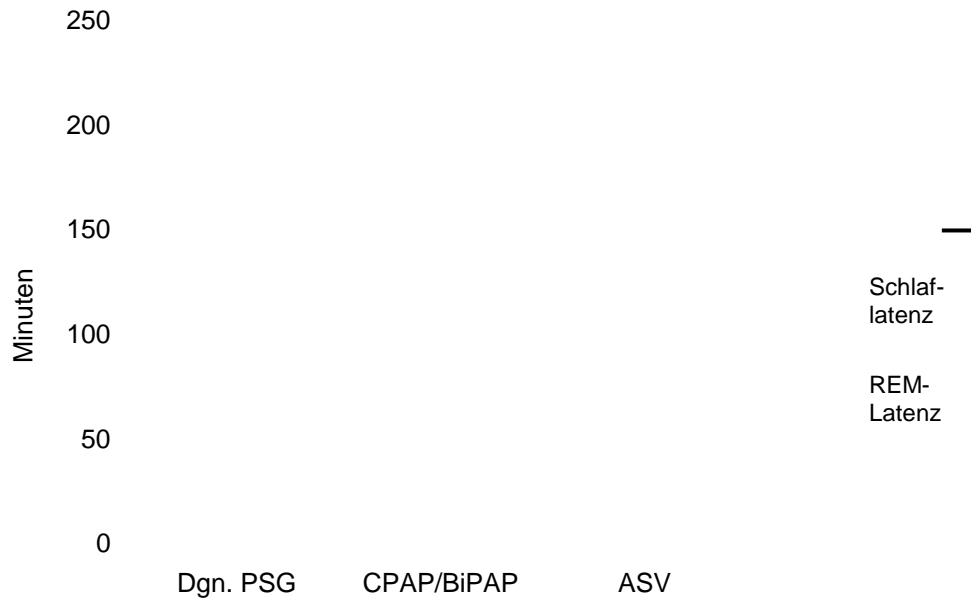
Abb. 16 lässt die Verringerung der Wachzeit nach dem 1. Einschlafen bis „Licht an“, dem Wake after Sleep Onset, erkennen. Ausgehend von 72 min in der Diagnostiknacht verringerte sich die Wachzeit in der CPAP/BiPAP-Nacht auf 49 min und nahm in der 2. Titrationsnacht noch um weitere 7 min ab, was einem Rückgang um 42% entspricht (siehe Tab. 3).

Abb. 16: Wake after Sleep Onset



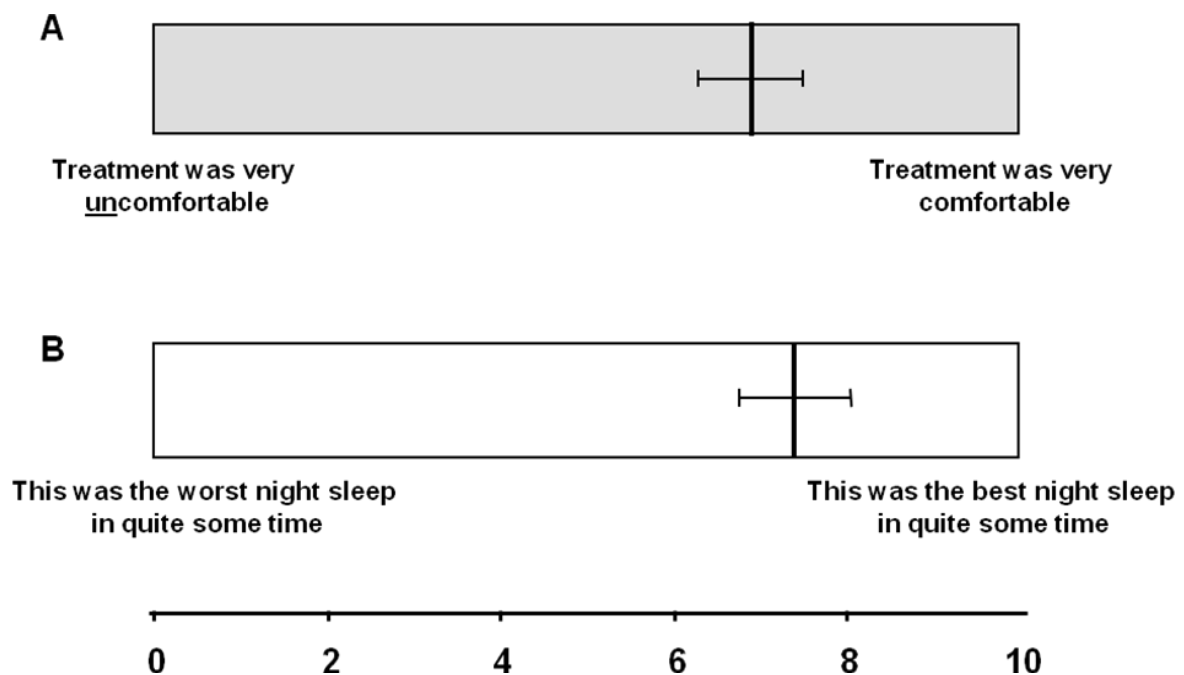
Bei der Untersuchung der Schlaflatenz ergab sich folgendes: In der CPAP/BiPAP-Nacht nahmen die Werte von ursprünglich 37 min (Schlaflatenz) bzw. 150 min (REM-Latenz) auf 31 min bzw. 128 min ab. Während der ASV-Behandlung nahmen diese Latenzen jedoch wieder auf 39 min bzw. 146 min zu (siehe Abb. 17) (siehe Tab. 3).

Abb. 17 Schlaflatenz



Im Anschluss an die ASV-Nacht wurden die Probanden gebeten, einen Fragebogen bezüglich Anwendungszufriedenheit und Schlafqualität auszufüllen (Werte zwischen 0 und 10). Wie in Abb. 18 zu erkennen ist, wurde die ASV-Therapie als „komfortabel“ und die Schlafqualität als „besser als die Durchschnittsnacht“ bezeichnet. Lediglich ein Patient, der die Studie beendete, jedoch das Tragen der Gesichtsmaske nicht tolerieren konnte, gab in beiden Analogskalen Werte unterhalb des Durchschnitts an.

Abb. 18: Visuelle Analogscala Behandlungskomfort und Schlafqualität



Legende Abb. 18 (Arzt, Wensel et al. 2008): Die visuelle Analogscala enthielt 2 Themengebiete. Thema A: Behandlungskomfort (Treatment was very uncomfortable/comfortable); Thema B: Schlafqualität (This was the worst/best night sleep in quite some time) (siehe Kapitel 2.3.5); Die Patienten hatten die Möglichkeit, einen Wert zwischen 0 und 10 zu wählen. Die Mittelwerte und zugehörigen Standardabweichungen für Thema A ergab $6,9 \pm 0,6$ und für Thema B $7,4 \pm 0,6$.

Ergebnistabellen

Tab. 3: Durchschnittswerte erhobener Schlafdaten der CPAP/BiPAP - und ASV-Behandlung bei Patienten mit CHF und CSA-CSR

	dgn. PSG	CPAP/BiPAP	ASV
Schlafparameter			
TIB (min)	453	468	464
SPT (min)	403	422	419
TST (min)	331	371	371
%SEI 1 (TST/TIB)	73	79	80
%SEI 2 (TST/SPT)	87	89	90
%Stage 1 (TST)	26,5	18	14,2
%Stage 2 (TST)	47,7	44,2	45
%Stage 3 (TST)	15,5	23,2	24,3
%Stage 4 (TST)	0,3	1,2	1,7
% Stage REM (TST)	9,9	14,1	13,4
WaSlonset (min)	72	49	42
Sleep Latency (min)	37	31	39
REM Latency (min)	150	128	146
Arousals			
Total AI (n/h)	29,9	25,1	18,1
PLM AI (n/h)	14,4	17,3	10,2
Atemereignisse			
Total AHI (n/h)	45,9	21,7	3,7
Obstructive Index (n/h)	0,4	0,2	0
Mixed Index (n/h)	1,2	0,1	0
Central Index (n/h)	32,1	15,8	1
Hypopnea Index (n/h)	12,1	5,7	2,8
Sauerstoffsättigung			
%Mean Saturation	92	94	94
%Min Saturation	80	80	90
ODI (n/h)	42	22	2
Period. Beinbewegungen			
PLM Index (n/h)	68,2	54,6	55,7
Frequenz/Ektopien			
Heart Rate Overall Mean (n/h)	62,8	65,0	65,0
% Reporting Arrhythmias	57	50	36

Tab 4: Kurzzeiteffekte der CPAP/BiPAP - und ASV-Behandlung bei Patienten mit CHF und CSA-CSR

Variablen	Diagnostik- nacht	CPAP/ BiPAP	ASV	P-Wert Dgn. PSG- versus CPAP/ BiPAP	P-Wert Dgn.PSG versus ASV	P-Wert CPAP/ BiPAP versus ASV
Atem- ereignisse						
AHI (n/h)	46 ± 4	22 ± 4	4 ± 1	<0,001	<0,001	0,002
AI (n/h)	34 ± 5	16 ± 3	1 ± 0	0,003	<0,001	0,012
Central AI (n/h)	32 ± 5	15 ± 3	1 ± 0	0,006	<0,001	0,014
Sauerstoff- sättigung						
ODI (n/h)	42 ± 4	22 ± 6	2 ± 1	0,005	<0,001	0,005
Mean SaO ₂ , %	92,1 ± 0,3	93,5 ± 0,3	93,7±0,4	0,016	0,005	1,0
Min SaO ₂ , %	80,2 ± 1,6	79,9 ± 3,9	92,1±0,9	1,0	0,016	0,015
Schlaf- parameter						
Arousal- Index, n/h	30 ± 3	25 ± 4	18 ± 3	1,0	0,061	0,471
TST, min	331 ± 17	371 ± 12	371 ± 15	0,187	0,181	1,0
SE I, %	73 ± 3	79 ± 2	89 ± 11	0,449	0,247	1,0
Slow Wave Sleep, %	15,9 ± 2,6	24,4 ± 3,6	25,3±2,4	0,131	0,081	1,0
REM sleep, %	9,9 ± 1,2	14,1 ± 1,4	13,4±1,9	0,167	0,336	1,0

Tab. 4 modifiziert (Arzt, Wensel et al. 2008)

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden erstmals die Auswirkungen der ASV bei CHF-Patienten mit mäßiger bis schwerer CSA-CSR untersucht. Es wurde gezeigt, dass sowohl die CPAP/BiPAP-Behandlung als auch die ASV die CSA-CSR mildern, indem sie die Frequenz von Apnoen und Hypopnoen verringern. Eine zufriedenstellende Suppression der CPAP- und BiPAP-refraktären CSA-CSR (AHI <15/h Schlaf) bereits in der 1. Nacht war durch ASV bei allen Studienpatienten möglich. Neben diesen Erkenntnissen wurden noch weitere positive Aspekte bezüglich der Schlafqualität und Schlafarchitektur ermittelt, die vor allem im Hinblick auf die Therapietreue der Patienten eine wichtige Rolle spielen können. Mithilfe eines Fragebogens wurde ermittelt, dass die Anwendung von ASV ab der 1. Nacht als komfortabel bezeichnet und die Schlafqualität als subjektiv besser als in den vorausgegangenen Nächten empfunden wurde.

4.1 CPAP-Anwendung bei CHF-Patienten mit CSA-CSR

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist CPAP die für herzinsuffiziente Patienten mit CSA-CSR die am häufigsten untersuchte Behandlungsmethode. Sie stabilisiert die Atmung, hebt die nächtliche, mittlere Sauerstoffsättigung an, verringert die Aktivität des Sympathikus und verbessert die linksventrikuläre Herzfunktion sowie die körperliche Leistungsfähigkeit (Takasaki, Orr et al. 1989; Naughton, Liu et al. 1995; Bradley, Logan et al. 2005).

Kleinere Single-Center-Studien, die sich mit dieser Thematik befassten, lieferten dazu kontroverse Ergebnisse. Krachmann et al. untersuchten 1999 die nächtliche O₂-Applikation im Vergleich zu nasaler CPAP-Applikation. Hier reduzierten beide Methoden nahezu identisch signifikant den AHI (Krachman, D'Alonzo et al. 1999). Dass jedoch die CPAP-Anwendung trotzdem einer nächtlichen O₂-Applikation vorzuziehen ist, zeigten Arzt et al 2005. Auch hier reduzierten wieder sowohl die nächtliche O₂-Gabe als auch CPAP den AHI signifikant, jedoch wurden nur durch CPAP die körperliche Leistungsfähigkeit und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nachhaltig verbessert (Arzt, Schulz et al. 2005). Ebenso

effektiv war die CPAP-Anwendung in einer Studie von Naughton et al., in der sich der AHI im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die nur mit stabiler Herzinsuffizienzmedikation aber ohne druckunterstützte Beatmung ausgestattet war, um ca. 60% minimierte (Naughton, Liu et al. 1995). Eine großangelegte Studie, die sich mit dieser Thematik beschäftigte, war die CANPAP-Studie, die u.a. aufgrund der Optimierung medikamentöser Herzinsuffizienztherapie vorzeitig abgebrochen wurde. Subanalysen dazu haben gezeigt, dass Patienten, deren AHI mit CPAP <15/h gesenkt wurde, ein signifikant bessere Prognose hatten als die Kontrollgruppe. Hingegen zeigte sich für Patienten mit einem höheren AHI eine prozentuale Übersterblichkeit (Arzt, Floras et al. 2007).

Andere Untersucher konnten die großen Erfolge einer kurzzeitigen CPAP-Behandlung in Bezug auf eine Reduzierung der Atemereignisse oder der Symptome der Herzinsuffizienz nicht feststellen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass einige Patienten die nasale CPAP-Applikation nicht tolerierten (Buckle, Millar et al. 1992; Davies, Harrington et al. 1993).

4.2 CPAP-/BiPAP- und ASV-Anwendung im Vergleich

Für diese Studie wurden Patienten ausgewählt, die trotz einer Therapie mittels CPAP oder BiPAP noch eine CSA-CSR mit einem AHI von $\geq 10/h$ aufzuweisen hatten. In der 1. Behandlungsnacht, in der das ASV-Gerät im CPAP- oder BiPAP-Modus angewendet wurde, verringerten sich AHI und zentraler Apnoe-Index signifikant um 52% bzw. 53%. Dass die Art des Anwendungsmodus (CPAP oder BiPAP) bei unserem vorliegenden Patientenkollektiv auf den Behandlungserfolg keinen Einfluss nimmt, wurde bereits in einer klinischen Studie durch Köhnlein et al. gezeigt. Es wurden 16 herzinsuffiziente Patienten mit CSR in einem Zeitraum von 14 Tagen mit CPAP bzw. BiPAP behandelt. Es verbesserten sich sowohl Schlafqualität, Tagesmüdigkeit und Kreislaufzeit als auch die NYHA in beiden Anwendungsmodi nahezu identisch (Köhnlein, Welte et al. 2002).

Vergleicht man nun diese o.g. Erkenntnisse mit denen der CANPAP-Studie, in der 258 Patienten mit CHF und CSA-CSR mit und ohne CPAP-Behandlung über 2 Jahre beobachtet wurden, so findet man folgenden Parallelen: Der durchschnittliche AHI verringerte sich unter CPAP auch hier signifikant von 40/h Schlaf auf 19/h Schlaf, jedoch konnte innerhalb dieses Beobachtungszeitraums trotz Therapie keine weitere Verbesserung mehr erreicht werden, so

dass und ein großer Anteil der Patienten mit einem Rest-AHI verblieb (Bradley, Logan et al. 2005).

In dieser klinischen Studie wurde in der 1. Anwendungsnacht mit ASV nahezu eine Elimination der CPAP- und BiPAP-refraktären CSA-CSR erreicht. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass ASV mit einer AHI-Reduktion von 91% im Gegensatz zu 53% in der CANPAP-Studie weit effektiver die CSA-CSR supprimiert als die CPAP-Behandlung.

Die Ergebnisse mit flussbezogener ASV ähneln denen aus Studien mit volumenbezogener adaptiver Servoventilation. In einer Studie von Teschler et al. wurden 14 Patienten mit Herzinsuffizienz in 5 aufeinanderfolgenden Nächten mit 4 unterschiedlichen Therapieformen (Unbehandelt, O₂, CPAP, BiPAP, ASV) und in zufälliger Abfolge untersucht. Dabei konnte man eine 86%-ige Reduktion des AHI mit einem Rest-AHI von 6/h Schlaf während der ASV-Nacht feststellen. Nebenbefundlich kam es hier unter der ASV auch zu einer Vermehrung des Slow-Wave- sowie des REM-Schlafs. Auch In Bezug auf eine verbesserte Schlafqualität wurden ähnlich positive Trends beobachtet (Teschler, Dohring et al. 2001).

In einer anderen Studie waren es Morgenthaler et al., die mit der ASV bei vorwiegend herzgesunden Patienten, die unter anderem an CSA-CSR litten, den AHI beinahe eliminierten (AHI 1/h Schlaf). Man wollte beweisen, dass sowohl CPAP als auch ASV in gleichem Maße den AHI vermindern. Auch hier verblieb bei den mit CPAP behandelten Probanden ein Rest-AHI von 34/h Schlaf, was wiederum die bessere Effektivität der ASV bei der CSA-CSR zeigte (Morgenthaler, Gay et al. 2007).

Neben der Atmung während des Schlafes normalisierte sich auch die Sauerstoffversorgung des Körpers. Es kam zu einer Verringerung des ODI um 95% auf 2 Enttächtigungen/h Schlaf als auch zu einer signifikanten Verbesserung der mittleren Sauerstoffsättigung. Diese Ergebnisse sind denen aus der Studie Teschler et al ähnlich (Teschler, Dohring et al. 2001).

Zudem zeigte sich ein Trend zu einer Verbesserung der Schlafqualität durch ASV. Der Arousalindex verringerte sich um 40% auf 18/ h Schlaf und der Schlaf im Slow-Wave-Stadium nahm um 9% auf 25,3% zu. Damit stimmen unsere Daten mit den Ergebnissen von Morgenthaler et al. und Teschler et al. überein, bei deren Untersuchungen sich der Arousalindex jeweils signifikant verringerte (Teschler, Dohring et al. 2001; Morgenthaler, Gay et al. 2007). Auch Schlafkontinuität und –effizienz wurden gesteigert: Die Patienten schliefen unter ASV im Durchschnitt 40 min länger und hatten eine um 18% gesteigerte Schlafeffizienz. Die Ergebnisse bezüglich der Schlafqualität und –quantität waren jedoch wahrscheinlich aufgrund der zu geringen Stichprobengröße statistisch nicht signifikant.

4.3 Limitationen

Bei der Bewertung der 1. Studie über ASV bei Patienten mit CHF und CSA-CSR müssen folgende Limitationen bedacht werden: In der CPAP/BiPAP-Nacht mussten die Druckeinstellungen des Gerätes zunächst titriert werden. Theoretisch hätte ein Gerät, das von Anfang an mit den bestmöglichen Druckeinstellungen gearbeitet hätte, die CSA-CSR noch effektiver unterdrückt als dies in der Titrationsnacht der Fall war. Wir sind allerdings der Ansicht, dass dieser Faktor als sehr gering einzustufen ist, wenn man bedenkt, dass für unsere Studie Patienten ausgewählt wurden, die unter den optimalen Bedingungen einer bereits vorangegangenen CPAP- oder BiPAP-Therapie einen Rest-AHI von $\geq 10/h$ Schlaf hatten. Außerdem verbrachten die Patienten während der CPAP/BiPAP-Nacht mehr als 80% der Zeit unter optimalen Druckeinstellungen. Die von uns ermittelte 52%-ige Reduktion der CSA-CSR deckt sich zudem mit den Ergebnissen der CANPAP-Langzeitstudie. Wie bereits erläutert, war auch hier eine vollständige Suppression der CSA-CSR nicht bei allen Patienten möglich (Bradley, Logan et al. 2005).

Die BiPAP-Therapie mit einer zeitlich gesteuerten Backupfrequenz scheint der konventionellen CPAP-bzw. der BiPAP-Therapie ohne Backupfrequenz in der Suppression der CSA-CSR überlegen zu sein. Der Anwendungszeitraum der ASV-Therapie beschränkte sich auf eine Nacht, weshalb kardiovaskuläre Effekte und die klinische Bedeutsamkeit noch nicht geprüft werden konnten (Willson, Wilcox et al. 1998; Teschler, Dohring et al. 2001). Aus diesem Grund haben wir die Effekte der ASV-Behandlung bei Patienten mit einer CHF und CSA-CSR und einem Rest-CSA mit konventionellen Modalitäten wie CPAP und BiPAP geprüft, deren Auswirkungen schon über einen längeren Zeitraum hinweg begutachtet wurden (Köhnlein, Welte et al. 2002; Bradley, Logan et al. 2005).

Eine weitere Einschränkung der Studie ist, dass die Auswirkungen der ASV bisher nur in einer einzigen Nacht untersucht wurden. Trotz der Tatsache, dass eine Verbesserung der CSA-CSR mit all seinen positiven Auswirkungen mit der kontinuierlichen, druckgesteuerten Beatmung bereits einen Zeitraum von 2 Jahren überdauerte (Bradley, Logan et al. 2005), so kann dies jedoch nicht automatisch für die flussbezogene ASV angenommen werden. Dies gilt es in weiteren Studien zu untersuchen.

Dadurch, dass der ASV-Nacht stets eine Nacht mit konventioneller CPAP- oder BiPAP-Therapie vorausging, könnte man annehmen, dass dies eine Auswirkung auf das günstige Ergebnis der ASV hatte. Betrachtet man jedoch die Tatsache, dass jeder einzelne Patient

bereits im Vorfeld für durchschnittlich 27 Wochen eine kontinuierliche Druckbeatmung erhalten hat, so kann man einen relevanten Einfluss auf Schlafqualität oder AHI als unwahrscheinlich einstufen.

Als Letztes bleibt noch zu erwähnen, dass sich in unserer klinischen Studie nur Männer befanden und die Resultate damit nicht auf weibliche Personen übertragen werden können.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Effektivität der ASV bei herzinsuffizienten Patienten mit CSA-CSR untersucht. Ausgangspunkt dafür war die Tatsache, dass eine bisherige Behandlung mittels CPAP/BiPAP die Atmung zwar stabilisiert, jedoch trotzdem häufig Apnoen und Hypopnoen persistieren.

Für diese 1. klinische Studie im Bereich der flussgesteuerten, dynamischen Bilevel-Druckbeatmung galt es die Hypothese zu testen, ob sich eine CPAP- und BiPAP-refraktäre CSA-CSR mittels ASV effektiv unterdrücken lässt und ob zudem noch positive Effekte auf den Schlaf erhoben werden können. Es wurden 14 männliche, herzinsuffiziente Patienten (LVEF < 45%) zwischen 18 und 80 Jahren mit einer CSA-CSR und den o.g. AHI-Kriterien in die Studie eingeschlossen. Sie wurden in 3 aufeinanderfolgenden Nächten im Schlaflabor untersucht: Auf die dgn. PSG folgten 2 Titrationsächte, wobei die erste davon im CPAP- oder BiPAP-Modus und die zweite im ASV-Modus durchgeführt wurde.

Sowohl CPAP/BiPAP als auch ASV verbesserten die CSA-CSR im Vergleich zur dgn. PSG. deutlich: AHI, Apnoe-, zentraler Apnoeindex und ODI reduzierten sich und die Sauerstoffsättigung stieg signifikant. Sowohl die CPAP- (n = 10) als auch die BiPAP-Behandlung (n = 4) in der 1. Titrationsnacht senkten den AHI nahezu gleichwertig ($53 \pm 18\%$ und $52 \pm 55\%$). Die ASV-Therapie reduzierte den AHI, den Apnoe-, den zentralen Apnoeindex und den ODI im Vergleich zu CPAP/BiPAP signifikant mehr. Des Weiteren war die ASV in der Lage, den initialen AHI bei allen Patienten unter den in dieser Studie festgelegten Grenzwert von 15 Apnoen/Hypopnoen/h Schlaf zu senken.

Die Messungen zur Schlafqualität und -quantität erreichten zwar keine statistische Signifikanz, spielen jedoch gerade im Bereich der Patient compliance eine wichtige Rolle: Der Arousalindex verringerte sich zwischen 17% (CPAP/BiPAP) und 40% (ASV), die Patienten schliefen um bis zu 40 min länger und hatten eine zwischen 8% (CPAP/BiPAP) und 18% (ASV) höhere Schlafeffizienz. Die Behandlung wurde als komfortabel und die Schlafqualität als besser als der Durchschnitt bezeichnet. Lediglich ein Patient, der die Gesichtsmaske nicht tolerierte, lag in beiden visuellen Analogscalen unter dem Durchschnitt.

Aus den gesammelten Ergebnissen lässt sich schließen, dass die flussgesteuerte ASV eine effektive Behandlungsmethode für die CSA-CSR bei herzinsuffizienten Patienten darstellt. Die aktuelle Studienlage zur zentralen Atemstörung lässt vermuten, dass die Unterdrückung der CSA-CSR im Hinblick auf eine Verbesserung der kardiovaskulären Parameter

möglicherweise eine entscheidende Rolle spielt. Großangelegte, prospektive Langzeitstudien sind nun notwendig, um zu zeigen, ob sich die ASV positiv auf die Entwicklungen der kardialen Funktion auswirkt und dies letztlich zu einer verbesserter Lebensqualität und einem verbesserten Langzeitüberleben führt.

6. Appendix

6.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Differenzierung der Apnoetypen (Strollo and Rogers 1996)
- Abb. 2: Cheyne-Stokes-Atemmuster (Bradley and Floras 2003)
- Abb. 3: Pathomechanismus der Herzinsuffizienz und der Entstehung der zentralen Schlafapnoe (modifiziert) (Bradley and Floras 2003)
- Abb. 4: Transplantations- und Sterblichkeitsrate von Herzinsuffizienzpatienten (Sin, Logan et al. 2000)
- Abb. 5: AHI bei CHF-Patienten vor und nach Optimierung der medikamentösen Therapie (Krawinkel 2005)
- Abb. 6: Auswirkung von kardialer Resynchronisation auf den AHI (Sinha, Skobel et al. 2004)
- Abb. 7: Studienverlauf
- Abb. 8: BiPAP autoSV® (Respironics, Inc., Murrysville, PA, USA)
(<http://www.healthcare.philips.com>)
- Abb. 9: Effekte einer CPAP/BiPAP- und einer ASV-Therapie auf den AHI
- Abb. 10: Atemereignisse (obstruktiv, gemischt, zentral, Hypopnoe)
- Abb. 11: Sauerstoffsättigung
- Abb. 12: Desaturierungsindex
- Abb. 13: Arousalindex
- Abb. 14: Schlafeffizienz
- Abb. 15: Schlafarchitektur
- Abb. 16: Wake after Sleep Onset
- Abb. 17: Schlaflatenz
- Abb. 18: Visuelle Analogscala Behandlungskomfort und Schlafqualität

6.2 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Patientendaten (Tab. modifiziert; kontinuierliche Variablen werden dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung) (Arzt, Wensel et al. 2008)
- Tab. 2: Individuelle Patientendaten und Geräteeinstellungen
- Tab. 3: Durchschnittswerte erhobener Schlafdaten der CPAP/BiPAP und ASV-Behandlung bei Patienten mit CHF und CSA-CSR
- Tab. 4: Kurzzeiteffekte der CPAP/BiPAP - und ASV-Behandlung bei Patienten mit CHF und CSA-CSR (Tab. modifiziert) (Arzt, Wensel et. al. 2008)

6.3 Literaturverzeichnis

- AASM (2005). "International Classification of Sleep Disorders Diagnostic and Coding Manual (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM)]."
- American-Academy-of-Pediatrics (2003). "Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring." Pediatrics **111**(4 Pt 1): 914-7.
- American-Thoracic-Society (1999). "Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. American Thoracic Society." Am J Respir Crit Care Med **160**(1): 368-73.
- Andreas, S., C. Clemens, et al. (1996). "Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure." J Am Coll Cardiol **27**(6): 1486-90.
- Anholm, J. D., A. C. Powles, et al. (1992). "Operation Everest II: arterial oxygen saturation and sleep at extreme simulated altitude." Am Rev Respir Dis **145**(4 Pt 1): 817-26.
- Arzt, M., J. S. Floras, et al. (2007). "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)." Circulation **115**(25): 3173-80.
- Arzt, M., M. Schulz, et al. (2005). "Nocturnal continuous positive airway pressure improves ventilatory efficiency during exercise in patients with chronic heart failure." Chest **127**(3): 794-802.
- Arzt, M., R. Wensel, et al. (2008). "Effects of dynamic bilevel positive airway pressure support on central sleep apnea in men with heart failure." Chest **134**(1): 61-6.
- Bassetti, C., M. S. Aldrich, et al. (1996). "Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients." Neurology **47**(5): 1167-73.
- Baum, M., H. Benzer, et al. (1989). "[Biphasic positive airway pressure (BIPAP)--a new form of augmented ventilation]." Anaesthesist **38**(9): 452-8.
- Becker, H., B. Schönhofer, et al. (2005). Nicht-invasive Beatmung: 3 Tabellen. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Bixler, E. O., A. N. Vgontzas, et al. (1998). "Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity." Am J Respir Crit Care Med **157**(1): 144-8.
- Bradley, T. D., I. G. Brown, et al. (1986). "Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea." N Engl J Med **315**(21): 1327-31.

- Bradley, T. D. and J. S. Floras (2003). "Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea." Circulation **107**(12): 1671-8.
- Bradley, T. D. and J. S. Floras (2003). "Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea." Circulation **107**(13): 1822-6.
- Bradley, T. D., R. M. Holloway, et al. (1992). "Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure." Am Rev Respir Dis **145**(2 Pt 1): 377-82.
- Bradley, T. D., A. G. Logan, et al. (2005). "Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure." N Engl J Med **353**(19): 2025-33.
- Bradley, T. D. and E. A. Phillipson (1992). "Central sleep apnea." Clin Chest Med **13**(3): 493-505.
- Buckle, P., T. Millar, et al. (1992). "The effect of short-term nasal CPAP on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure." Chest **102**(1): 31-5.
- Bye, P. T., E. R. Ellis, et al. (1990). "Respiratory failure and sleep in neuromuscular disease." Thorax **45**(4): 241-7.
- Chaouat, A., E. Weitzenblum, et al. (1997). "Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia." Eur Respir J **10**(8): 1730-5.
- Dark, D. S., S. K. Pingleton, et al. (1987). "Breathing pattern abnormalities and arterial oxygen desaturation during sleep in the congestive heart failure syndrome. Improvement following medical therapy." Chest **91**(6): 833-6.
- Davies, R. J., K. J. Harrington, et al. (1993). "Nasal continuous positive airway pressure in chronic heart failure with sleep-disordered breathing." Am Rev Respir Dis **147**(3): 630-4.
- Dickstein, K., A. Cohen-Solal, et al. (2008). "ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)." Eur Heart J **29**(19): 2388-442.
- Farney, R. J., J. M. Walker, et al. (2003). "Sleep-disordered breathing associated with long-term opioid therapy." Chest **123**(2): 632-9.

- Feldman, D. E., C. Thivierge, et al. (2001). "Changing trends in mortality and admissions to hospital for elderly patients with congestive heart failure in Montreal." Cmaj **165**(8): 1033-6.
- Ferrier, K., A. Campbell, et al. (2005). "Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure." Chest **128**(4): 2116-22.
- Franklin, K. A., E. Sandstrom, et al. (1997). "Hemodynamics, cerebral circulation, and oxygen saturation in Cheyne-Stokes respiration." J Appl Physiol **83**(4): 1184-91.
- Gabor, J. Y., D. A. Newman, et al. (2005). "Improvement in Cheyne-Stokes respiration following cardiac resynchronisation therapy." Eur Respir J **26**(1): 95-100.
- Garrigue, S., P. Bordier, et al. (2002). "Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome." N Engl J Med **346**(6): 404-12.
- Gozal, D., C. L. Marcus, et al. (1993). "Peripheral chemoreceptor function in children with the congenital central hypoventilation syndrome." J Appl Physiol **74**(1): 379-87.
- Granton, J. T., M. T. Naughton, et al. (1996). "CPAP improves inspiratory muscle strength in patients with heart failure and central sleep apnea." Am J Respir Crit Care Med **153**(1): 277-82.
- Guilleminault, C. (1994). Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. Principles and practise of sleep medicine.
- . M. Kryger, T. Roth and W. C. Dement. London,Toronto,Montreal,Sydney,Tokyo, W.B. Saunders Company: 667-677.
- Haldeman, G. A., J. B. Croft, et al. (1999). "Hospitalization of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995." Am Heart J **137**(2): 352-60.
- Hall, M. J., A. Xie, et al. (1996). "Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure." Am J Respir Crit Care Med **154**(2 Pt 1): 376-81.
- Hanly, P., N. Zuberi, et al. (1993). "Pathogenesis of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. Relationship to arterial PCO₂." Chest **104**(4): 1079-84.
- Hanly, P. J. and N. S. Zuberi-Khokhar (1996). "Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure." Am J Respir Crit Care Med **153**(1): 272-6.
- Haque, W. A., J. Boehmer, et al. (1996). "Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure." J Am Coll Cardiol **27**(2): 353-7.
- Hill, N. S., S. E. Eveloff, et al. (1992). "Efficacy of nocturnal nasal ventilation in patients with restrictive thoracic disease." Am Rev Respir Dis **145**(2 Pt 1): 365-71.

- Himmrich, E., O. Przibille, et al. (2003). "Proarrhythmic effect of pacemaker stimulation in patients with implanted cardioverter-defibrillators." Circulation **108**(2): 192-7.
- Hjalmarson, A., S. Goldstein, et al. (2000). "Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group." Jama **283**(10): 1295-302.
- Javaheri, S. (1996). "Central sleep apnea-hypopnea syndrome in heart failure: prevalence, impact, and treatment." Sleep **19**(10 Suppl): S229-31.
- Javaheri, S. (2006). "Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report." Int J Cardiol **106**(1): 21-8.
- Javaheri, S. and W. S. Corbett (1998). "Association of low PaCO₂ with central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable heart failure." Ann Intern Med **128**(3): 204-7.
- Johnson, D., Y. Jin, et al. (2003). "Beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors/receptor blockers prescriptions after hospital discharge for heart failure are associated with decreased mortality in Alberta, Canada." J Am Coll Cardiol **42**(8): 1438-45.
- Johnson, K. G. and D. C. Johnson (2005). "Bilevel positive airway pressure worsens central apneas during sleep." Chest **128**(4): 2141-50.
- Kaye, D. M., J. Lefkovits, et al. (1995). "Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart." J Am Coll Cardiol **26**(5): 1257-63.
- Kaye, D. M., D. Mansfield, et al. (2001). "Acute effects of continuous positive airway pressure on cardiac sympathetic tone in congestive heart failure." Circulation **103**(19): 2336-8.
- Khayat, R. N., A. Xie, et al. (2003). "Cardiorespiratory effects of added dead space in patients with heart failure and central sleep apnea." Chest **123**(5): 1551-60.
- Kiely, J. L., P. Deegan, et al. (1998). "Efficacy of nasal continuous positive airway pressure therapy in chronic heart failure: importance of underlying cardiac rhythm." Thorax **53**(11): 957-62.
- Köhnlein, T., B. Hoffmann, et al. (1998). "Cheyne-Stokes respiration during sleep in patients with low cardiac output due to chronic coronary artery disease or dilated cardiomyopathy." Eur Resp J **12**(28): 124.

- Köhnlein, T., T. Welte, et al. (2002). "Assisted ventilation for heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration." Eur Respir J **20**(4): 934-41.
- Krachman, S. L., G. E. D'Alonzo, et al. (1999). "Comparison of oxygen therapy with nasal continuous positive airway pressure on Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure." Chest **116**(6): 1550-7.
- Krawinkel, W. (2005). "Schlafapnoe bei akuter Linksherzinsuffizienz vor und nach Rekompensation." Somnologie **9** (Suppl. 1): 17-18.
- Lanfranchi, P. A., A. Braghiroli, et al. (1999). "Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure." Circulation **99**(11): 1435-40.
- Leung, R. S., J. S. Floras, et al. (2003). "Influence of Cheyne-Stokes respiration on cardiovascular oscillations in heart failure." Am J Respir Crit Care Med **167**(11): 1534-9.
- Lorenzi-Filho, G., E. R. Azevedo, et al. (2002). "Relationship of carbon dioxide tension in arterial blood to pulmonary wedge pressure in heart failure." Eur Respir J **19**(1): 37-40.
- Lorenzi-Filho, G., F. Rankin, et al. (1999). "Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on cheyne-stokes respiration in patients with heart failure." Am J Respir Crit Care Med **159**(5 Pt 1): 1490-8.
- Luthje, L., C. Unterberg-Buchwald, et al. (2005). "Atrial Overdrive Pacing in Sleep Apnea Patients with Implanted Pacemaker." Am J Respir Crit Care Med.
- Mancia, G., G. De Backer, et al. (2007). "2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J **28**(12): 1462-536.
- Mancini, D. M., H. Eisen, et al. (1991). "Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure." Circulation **83**(3): 778-86.
- Mansfield, D. R., P. Solin, et al. (2003). "The effect of successful heart transplant treatment of heart failure on central sleep apnea." Chest **124**(5): 1675-81.
- MERIT-Group (1999). "Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)." Lancet **353**(9169): 2001-7.

- Midgren, B., L. Hansson, et al. (1987). "Oxygen desaturation during sleep and exercise in patients with interstitial lung disease." Thorax **42**(5): 353-6.
- Morgenthaler, T. I., P. C. Gay, et al. (2007). "Adaptive servoventilation versus noninvasive positive pressure ventilation for central, mixed, and complex sleep apnea syndromes." Sleep **30**(4): 468-75.
- Nachtmann, A., M. Siebler, et al. (1995). "Cheyne-Stokes respiration in ischemic stroke." Neurology **45**(4): 820-1.
- Naughton, M., D. Benard, et al. (1993). "Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure." Am Rev Respir Dis **148**(2): 330-8.
- Naughton, M. T., D. C. Benard, et al. (1995). "Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea." Am J Respir Crit Care Med **152**(2): 473-9.
- Naughton, M. T., P. P. Liu, et al. (1995). "Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure." Am J Respir Crit Care Med **151**(1): 92-7.
- Naughton, M. T., M. A. Rahman, et al. (1995). "Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure." Circulation **91**(6): 1725-31.
- Polanczyk, C. A., L. E. Rohde, et al. (2000). "Ten-year trends in hospital care for congestive heart failure: improved outcomes and increased use of resources." Arch Intern Med **160**(3): 325-32.
- Rechtschaffen, A. and A. Kales (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. Los Angeles, UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute.
- Roebuck, T., P. Solin, et al. (2004). "Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven." Eur Respir J **23**(5): 735-40.
- Russell, S. D., G. M. Koshkarian, et al. (1999). "Lack of effect of increased inspired oxygen concentrations on maximal exercise capacity or ventilation in stable heart failure." Am J Cardiol **84**(12): 1412-6.
- Schäfer, T., M. Schläpke, et al. (2008). "Zentrale Schlafapnoe-Pathophysiologie, Relevanz, Diagnostik und Therapie." Somnologie **12**: 190-204.

- Sin, D. D., F. Fitzgerald, et al. (1999). "Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure." Am J Respir Crit Care Med **160**(4): 1101-6.
- Sin, D. D., A. G. Logan, et al. (2000). "Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration." Circulation **102**(1): 61-6.
- Sinha, A. M., E. C. Skobel, et al. (2004). "Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure." J Am Coll Cardiol **44**(1): 68-71.
- Solin, P., P. Bergin, et al. (1999). "Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure." Circulation **99**(12): 1574-9.
- Strohl, K. P. and S. Redline (1996). "Recognition of obstructive sleep apnea." Am J Respir Crit Care Med **154**(2 Pt 1): 279-89.
- Strollo, P. J., Jr. and R. M. Rogers (1996). "Obstructive sleep apnea." N Engl J Med **334**(2): 99-104.
- Sullivan, C., F. Issa, et al. (1984). Pathophysiology of sleep apnea. New York, Marcel Dekker.
- Takasaki, Y., D. Orr, et al. (1989). "Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnea in congestive heart failure." Am Rev Respir Dis **140**(6): 1578-84.
- Teschler, H., J. Dohring, et al. (2001). "Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure." Am J Respir Crit Care Med **164**(4): 614-9.
- Tkacova, R., M. J. Hall, et al. (1997). "Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep." Am J Respir Crit Care Med **156**(5): 1549-55.
- Trinder, J., R. Merson, et al. (2000). "Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during cheyne-stokes respiration in patients with heart failure." Am J Respir Crit Care Med **162**(3 Pt 1): 808-13.
- Walsh, J. T., R. Andrews, et al. (1995). "Effects of captopril and oxygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive cardiac failure." Br Heart J **73**(3): 237-41.
- Wang, H., J. D. Parker, et al. (2007). "Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure." J Am Coll Cardiol **49**(15): 1625-31.

Willson, G. N., I. Wilcox, et al. (1998). "Treatment of central sleep apnoea in congestive heart failure with nasal ventilation." Thorax **53 Suppl 3**: S41-6.

Young, T., M. Palta, et al. (1993). "The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults." N Engl J Med **328**(17): 1230-5.

7. Danksagungen

Ich danke Herrn Prof. med. Günter Riegger für die Möglichkeit, die Untersuchungen an seinem Lehrstuhl durchführen zu können und Herrn Prof. Dr. med. Michael Pfeifer für die Mitarbeit im Schlaflabor der Universität Regensburg.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Michael Arzt für die hervorragende Zusammenarbeit sowie die äußerst fachkompetente und freundschaftliche Betreuung der Arbeit. Sein hohes persönliches Engagement und seine Geduld haben maßgeblich zu deren Gelingen beigetragen.

Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei den Mitarbeiterinnen des Schlaflabors Frau Astrid Braune und Frau Isabell Haller, die stets ein offenes Ohr für meine Fragen hatten und mich immer mit ihrem Fachwissen unterstützt haben.

All jenen, die direkt und indirekt zum Gelingen der Arbeit beitrugen, die mir durch Rat, Freundlichkeit und ihre aufmunternden Worte behilflich waren, fühle ich mich zu Dank verpflichtet.

8. Lebenslauf

Zur Person

Daniela Simone Beinkofer, geboren am 14. Februar 1980 in Pfarrkirchen

Als einziges Kind der Eltern Pilgram Waltraud, geb. Sommer, und Beinkofer Josef

Schulbildung

Grundschule Dietersburg 1. Klasse/1. Halbjahr

Grundschule Bayerbach 1. Klasse/ 2. Halbjahr

Grundschule Pfarrkirchen Klassen 2-4

Gymnasium Pfarrkirchen, humanistisch-neusprachlicher Zweig, Klasse 5-13

Jun 1999: Abitur

Ausbildung

Okt 1999: Beginn der Ausbildung zur Kinderkrankenschwester im
Kinderkrankenhaus Landshut

Jan 2001: Eintritt als Sanitätsoffiziersanwärter in die Bundeswehr mit
anschließender 10-monatiger militärischer Ausbildung

Hochschulbildung

Okt 2001: Medizinstudium an der Universität Regensburg ab Oktober 2001

Sep 2003: Physikum

Okt 2006-Jul 2007: Praktisches Jahr

- Gynäkologie/Geburtshilfe im Spital Heiden (Schweiz)

- Innere Medizin im Spital Wil (Schweiz) und im Universitätsklinikum Regensburg
- Chirurgie im Krankenhaus St. Josef (Regensburg)

Nov 2007: Ärztliche Approbation an der Universität Regensburg

Ärztliche Tätigkeit

Bundeswehrkrankenhaus Hamburg:

Dez 2007 bis Jun 2009 Assistenzärztin in der Abteilung für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde

Jul 2009 bis Dez 2009 Tätigkeit in der Abteilung für Anästhesie im Rahmen der Ausbildung Fachkunde Rettungsmedizin

Vorausbildung zum Schiffsarzt am Schifffahrtmedizinischen Institut Kronshagen:

Jan/Feb 2010 Schiffsarztlehrgang

Mär/Apr 2010 Taucherarztlehrgang

Seit Apr 2010 Tätigkeit als Ärztin für Tauch- und Überdruckmedizin

Familienstand

ledig, keine Kinder

9. Erklärung nach §6 der Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg

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

Ort, Datum

Unterschrift