

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. LARS MAIER
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**EFFEKTE EINER ADAPTIVEN SERVO-VENTILATION AUF
HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER
HERZINSUFFIZIENZ UND SCHLAFBEZOGENEN ATMUNGSSTÖRUNGEN
– SUBANALYSE EINER RANDOMISIERTEN STUDIE**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Hans-Jörg Priefert

2016

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. LARS MAIER
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**EFFEKTE EINER ADAPTIVEN SERVO-VENTILATION AUF
HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER
HERZINSUFFIZIENZ UND SCHLAFBEZOGENEN ATMUNGSSTÖRUNGEN
– SUBANALYSE EINER RANDOMISIERTEN STUDIE**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Hans-Jörg Priefert

2016

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Arzt
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Wetter
Tag der mündlichen Prüfung:	30. Mai 2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Herzrhythmusstörungen bei Herzinsuffizienz	1
1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen	2
1.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Herzinsuffizienz	3
1.4 Herzrhythmusstörungen bei schlafbezogenen Atmungsstörungen	4
1.5 Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und schlafbezogenen Atmungsstörungen	5
1.6 Beatmungstherapie schlafbezogener Atmungsstörungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz	7
1.6.1 Kontinuierlicher Positiver Atemwegsdruck (CPAP)	7
1.6.2 Adaptive Servo-Ventilation (ASV)	9
1.6.3 Therapieeffekte auf Herzrhythmusstörungen	10
1.7 Rationale und Fragestellung	11
2 Methoden	12
2.1 Studiendesign	12
2.2 Patienten	14
2.2.1 Einschlusskriterien	14
2.2.2 Ausschlusskriterien	15
2.3 Datenerfassung und Messung	16
2.3.1 Screening	16
2.3.2 Randomisierung	18
2.3.3 Polysomnographie	19
2.3.4 Therapie mit Adaptiver Servo-Ventilation	20
2.3.5 Extraktion und Aufbereitung der nächtlichen Elektrokardiogramme	22
2.3.6 Softwaregestützte Analyse der nächtlichen Elektrokardiogramme	24
2.4 Statistische Analyse	26
3 Ergebnisse	27
3.1 Flussdiagramm	27
3.2 Baseline Charakteristika	29
3.3 Polysomnographische Messwerte	31

3.4	Ergebnisse der EKG Analyse.....	33
3.4.1	Ventrikuläre Extrasystolen	36
3.4.2	Höhergradige ventrikuläre Ereignisse	38
3.4.3	Supraventrikuläre Extrasystolen.....	40
3.4.4	Herzfrequenz.....	42
4	Diskussion.....	43
4.1	Kurzzusammenfassung der Ergebnisse	43
4.2	Effekte einer Adaptiven Servo-Ventilation auf Herzrhythmusstörungen bei Herzinsuffizienz	43
4.3	Vergleich mit Ergebnissen vorangegangener ähnlicher Arbeiten.....	45
4.4	Stärken und Limitationen der Studie.....	47
4.5	Klinische Relevanz und Schlussfolgerungen.....	48
5	Zusammenfassung	50
	Literaturverzeichnis	52
	Danksagung	V

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHI	Apnoe-Hypopnoe Index
ASV	Adaptive Servo-Ventilation
AT	Angiotensin
BiPAP	Bilevel Positive Airway Pressure; Positiver Atemwegsdruck mit zwei Druckniveaus
BiPAP auto SV®	Dynamische, flussbezogene, positive Bilevel-Beatmung
BiPAP-ST	Spontaneous timed bilevel positive airway pressure; Positiver Atemwegsdruck mit zwei Druckniveaus und Hintergrundatemfrequenz
CO ₂	Kohlendioxid
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure; Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CSA	Central Sleep Apnea; zentrale Schlafapnoe
CSR	Cheyne-Stokes-Respiration; Cheyne-Stokes-Atmung
EDF	European Data Format; Europäisches Datenformat
EKG	Elektrokardiogramm
EPAP	Expiratory Positive Airway Pressure; Expiratorischer Positiver Atemwegsdruck
FEV ₁	forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde
FVC	forcierte Vitalkapazität
HF	Herzfrequenz
HI	Herzinsuffizienz
HRST	Herzrhythmusstörungen
IPAP	Inspiratory Positive Airway Pressure; Inspiratorischer Positiver Atemwegsdruck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
n	Anzahl
nsVT	non-sustained ventricular tachycardia; nicht-anhaltende Ventrikuläre Tachykardie
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide

NYHA	New York Heart Association
OSA	obstruktive Schlafapnoe
PSG	Polysomnographie
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
TTE	transthorakale Echokardiographie
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VT	Ventrikuläre Tachykardie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zum Studienablauf [95], modifiziert nach [85]	28
Abbildung 2: Ventrikuläre Extrasystolen Einzelschläge /h [95].....	37
Abbildung 3: Höhergradige ventrikuläre Ereignisse /h [95]	39
Abbildung 4: Supraventrikuläre Extrasystolen /h [95].....	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline Charakteristika [95].....	30
Tabelle 2: Polysomnographische Messwerte [95], modifiziert nach [85].....	31
Tabelle 3: Ergebnisse der Rhythmusanalyse nächtlicher EKG [95].....	33
Tabelle 4: Ergebnisse der Herzfrequenzanalyse nächtlicher EKG [95].....	35

1 Einleitung

Die Herzinsuffizienz (HI) stellt, mit einer Prävalenz von 1-2 % in der westlichen Welt und aktuell über 23 Millionen Erkrankten, ein zunehmendes gesundheitsökonomisches Problem in der alternden Gesellschaft dar, und ist mit hoher Morbidität, Mortalität und wiederholten Hospitalisationen assoziiert [1, 2]. Gemäß aktuellen Daten des Statistischen Bundesamtes ist die HI derzeit der häufigste Grund für eine stationäre Krankenhausaufnahme in Deutschland [3]. Obwohl inzwischen vielfältige medikamentöse Therapieoptionen als auch eine frühzeitige Device-Therapie etabliert sind, bringt die HI noch immer eine deutlich eingeschränkte Prognose mit sich [1, 3, 4].

1.1 Herzrhythmusstörungen bei Herzinsuffizienz

Herzrhythmusstörungen (HRST) sind bei Patienten mit HI häufig und tragen mit zur ungünstigen Prognose bei [5, 6]. Die am meisten verbreitete HRST stellt das Vorhofflimmern dar, welches mit einem Risikoanstieg von thromboembolischen Ereignissen vergesellschaftet ist, und sich somit negativ auf die Prognose der HI auswirkt [6]. Ventrikuläre Arrhythmien, wie ventrikuläre Extrasystolen (VES), Couplets sowie Episoden nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien (nsVT), lassen sich insbesondere bei Patienten mit dilatiertem linken Ventrikel und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) gehäuft nachweisen [6]. Ältere Studien zeigen auf, dass ab einer Frequenz von mehr als zehn VES pro Stunde das Risiko für bösartige ventrikuläre Arrhythmien, das Risiko an einem plötzlichen Herztod zu versterben sowie die Mortalität signifikant erhöht sind [7, 8]. Es konnte gezeigt werden, dass in frühen Stadien der HI (NYHA II und III) Patienten nicht primär an kardialen

Pumpversagen als Folge der Insuffizienz versterben, sondern in mehr als 50% der Fälle an malignen, ventrikulären Arrhythmien, wie ventrikulären Tachykardien (VT) [9, 10]. Im Besonderen stellen nsVT bei Patienten mit HI einen unabhängigen Anhaltspunkt für eine gesteigerte Gesamtsterblichkeit und das Risiko des plötzlichen Herztodes dar [11].

1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) treten in der Normalbevölkerung mit einer Prävalenz von etwa 5% bei Frauen und etwa 10% bei Männern auf [12]. Ergebnisse mehrerer großer Studien zeigen auf, dass mit zunehmendem Lebensalter sowie ansteigendem Körpergewicht eine deutliche Zunahme der Prävalenz assoziiert ist [12]. Als häufigste Form der SBAS in der Normalbevölkerung wurde die obstruktive Schlafapnoe (OSA) beschrieben, bei der es, bedingt durch rezidivierende nächtliche Obstruktionen der oberen Atemwege, zu wiederholten Apnoe- und Hypopnoephasen mit Sauerstoff Entsättigungen, nächtlich erhöhtem Sympathikotonus und nachfolgend zu Weckreaktionen (Arousals) kommt [13, 14]. Dagegen abzugrenzen ist die zentrale Schlafapnoe (CSA), bei der unter anderem eine Instabilität der Atemregulation zum Abatmen von CO₂ unterhalb der Apnoeschwelle, und folglich zu nächtlichen Apnoen ohne Atemanstrengungen führt [15, 16]. Während den Apnoephasen induziert wiederum ein konsekutiver Anstieg des arteriellen CO₂-Partialdrucks sowie ein Abfallen des arteriellen O₂-Partialdrucks Arousals, welche die Apnoe terminieren [14]. Im Vergleich zur OSA ist die CSA und vor allem das Auftreten von Cheyne-Stokes-Atmung (CSR), in der Normalbevölkerung selten [17].

1.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Herzinsuffizienz

Die Prävalenz von SBAS unter Patienten mit chronischer stabiler systolischer HI bei reduzierter LVEF ist mit 51-71% sehr hoch und somit deutlich höher als in der Normalbevölkerung [18–20]. Beide Erkrankungen stehen in wechselseitiger Abhängigkeit zueinander [21]. Eine OSA ist bei Patienten mit HI mit einer Prävalenz von 20% bis 45% häufig [18, 20]. In Studien wurde die OSA, insbesondere für Männer, als unabhängiger Risikofaktor für das Entstehen einer HI identifiziert [22–24]. Ebenso scheint eine chronische HI, im Rahmen der rostralen Fluid-Shift-Hypothese, das Potenzial zu besitzen eine OSA zu induzieren oder eine bestehende OSA zu verschlechtern [25].

Patienten mit HI zeigen darüber hinaus mit 21% bis zu 82% eine sehr hohe Prävalenz von CSA [26–28], welche häufig in Kombination mit einer CSR mit typisch periodisch spindelförmigem Crescendo-/Decrescendo-Rhythmus des Tidalvolumens auftritt [29–31]. Patienten mit HI weisen neben einer OSA häufig gleichzeitig eine zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmung (CSA-CSR) auf [32]. Es konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz einer CSA-CSR mit dem Anstieg des Schweregrads der HI und der Abnahme der Herzfunktion signifikant zunimmt, und dass gleichzeitig die Prävalenz der OSA sinkt [19, 20]. Verschiedene unabhängige Studien offenbaren für Patienten mit chronischer systolischer HI sowie vorliegender OSA und CSA-CSR ein erhöhtes Mortalitätsrisiko sowie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von wiederholten Krankenhausaufenthalten [26, 33–37].

1.4 Herzrhythmusstörungen bei schlafbezogenen Atmungsstörungen

In einer Studie von Mehra et al. konnte gezeigt werden, dass Patienten mit SBAS eine hohe Prävalenz an HRST aufweisen [38]. Die Häufigkeit supraventrikulärer Arrhythmien ist hierbei abhängig vom Schweregrad der OSA und liegt etwas über 50% für Patienten mit schwerer OSA und bei 20% für Personen ohne Schlafapnoe [39]. Supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) konnten in einer Studie von Craig et al. in 98% der untersuchten Patienten nachgewiesen werden, wobei eine direkte klinische Relevanz infrage gestellt werden kann [40]. Zudem tritt bei Patienten mit OSA nächtliches Vorhofflimmern mit 3-5% häufiger auf als mit 0,4-1% in der Normalbevölkerung [38, 41, 42]. Bei Patienten mit OSA bewegt sich die Prävalenz von nächtlichen VES, abhängig vom Schweregrad der OSA, zwischen 14% und 74%, wobei in der Normalbevölkerung nur 5% der Menschen nächtliche VES zeigen [41, 43, 44]. In zwei unabhängigen Studien, welche den Zeitpunkt des nächtlichen Auftretens von VES bei Patienten mit OSA untersuchten, konnte dargestellt werden, dass VES vermehrt während der Apnoe-Phasen und kurz nach Episoden gestörter Atmung auftraten [32, 45]. Patienten mit schwerer OSA wiesen ebenfalls ein über 3-fach erhöhtes Risiko für nächtliche nsVT sowie eine Prävalenz von 25% für weitere höhergradige nächtliche ventrikuläre Arrhythmien, wie VES Couples und Bigemini auf [38]. In einer großen aktuellen Longitudinalstudie mit einer Laufzeit von 15 Jahren mit über 10000 Teilnehmern wurde von Gami et al. gezeigt, dass das Vorliegen einer OSA einen unabhängigen Risikofaktor für das Eintreten eines plötzlichen Herztodes darstellt [46].

Nach aktuellen Erkenntnissen tragen bei Patienten mit OSA hauptsächlich drei pathophysiologische Mechanismen zur Entstehung von atrialen wie ventrikulären

HRST bei [47]. Zum einen führen intrathorakale Druckschwankungen zu steigenden kardialen transmuralen Druckgradienten, welche, bedingt durch eine erhöhte Wandspannung, langfristig in strukturelle myokardiale Umbauprozesse münden können [48–50]. Zum anderen führen intermittierende Apnoe bedingte Hypoxien zu oxidativem Stress, welcher womöglich ein elektrisches Remodeling sowie eine zunehmende elektrische Instabilität des Myokards auslöst [51, 52]. Darüber hinaus induzieren intrathorakale Druckschwankungen, intermittierende Hypoxien sowie häufige repetitive nächtliche Arousals eine Aktivierung des sympathoadrenergen Systems, welches gegebenenfalls wiederum ein strukturelles und elektrisches Remodeling des Myokards triggert [41, 44, 53–56]. Die strukturellen, wie elektrischen Umbauprozesse des Myokards stellen die Basis für die weitere Entstehung von HRST dar [47].

Die Prävalenz der CSA, und vor allem der CSA-CSR, ist in der Normalbevölkerung sehr viel geringer ausgeprägt als die Prävalenz der OSA, und steht in engem Zusammenhang mit dem Schweregrad einer in Komorbidität vorliegenden chronischen HI [17]. Somit sind die pathophysiologischen Mechanismen der Entstehung von HRST bei CSA eng mit der Pathophysiologie der HI verknüpft [17, 28].

1.5 Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und schlafbezogenen Atmungsstörungen

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist das Auftreten von SBAS mit einer Zunahme der Frequenz von ventrikulären Arrhythmien assoziiert [32, 57–59]. Für die CSA-CSR im Speziellen konnte in mehreren Studien ein deutlicher Bezug zur Entstehung von höhergradigen ventrikulären Arrhythmien hergestellt werden [32, 60, 61]. Lanfranchi et al. konnten darlegen, dass VES und nsVT bei Patienten mit

schwerer chronischer HI und schwerer CSA häufiger nachzuweisen sind, als bei Personen mit keiner oder leichtgradiger CSA [58]. Erkenntnisse aus der „Sleep Heart Health“-Studie zeigen ebenfalls, dass vor allem Patienten mit schwerer HI und begleitender CSA ein erhöhtes Risiko haben maligne ventrikuläre HRST zu entwickeln [38]. Eine aktuelle Studie von Sano et al. bestätigt diesen Zusammenhang und zeigt, dass der Schweregrad einer CSA mit einer Zunahme der Häufigkeit von nächtlichen VES, nsVT und zudem einem steigenden Risiko einer kardiovaskulären Mortalität einhergeht [62]. Studien weisen darauf hin, dass bei Patienten mit HI eine CSA-CSR mit einem erhöhten Risiko an lebensbedrohlichen VT sowie dem plötzlichen Herztod zu versterben assoziiert ist [23, 57, 58, 63, 64].

Die pathophysiologischen Mechanismen, die der Entstehung von HRST bei Patienten mit CSA-CSR und HI zugrunde liegen, sind komplex und von wechselseitiger Abhängigkeit der beiden Erkrankungen geprägt [64]. Zum einen führt eine CSA-CSR zu intermittierenden Hypoxien sowie einem vermehrten Auftreten von Arousal, die zu einer Aktivierung des sympathoadrenergen Systems führen, welches, ähnlich den Prozessen bei der OSA, im Verdacht steht, ein strukturelles und elektrisches Remodeling des Myokards zu triggern [65]. Eine Studie von Ryan et al. konnte diesbezüglich zeigen, dass während des Atemzyklus VES Einzelschläge bei Patienten mit HI und CSA-CSR vermehrt in den Phasen der Hyperventilation auftreten [32]. Zudem fördert ein durch SBAS verstärkter Sympathikotonus wiederum die Progression der HI und führt zu rezidivierenden Exazerbationen [66]. Darüber hinaus ist im Rahmen einer schweren CSA als zusätzlicher Trigger myokardialer Remodelingprozesse ein erhöhter Entzündungsstatus festgestellt worden [67].

1.6 Beatmungstherapie schlafbezogener Atmungsstörungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Aktuell existieren für Patienten mit chronischer HI und SBAS (OSA und CSA-CSR) mehrere Therapieoptionen [68, 69]. Die optimale Therapie einer überwiegend auftretender OSA bei Patienten mit HI stellt die Therapie mit kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (CPAP) dar, wohingegen bei Patienten mit HI und dominierend CSA-CSR zuerst die Durchführung einer optimalen und leitliniengerechten Therapie der Herzinsuffizienz sichergestellt werden muss [68, 69]. Die weiterführende Therapie der CSA-CSR kann mit nächtlich nasal appliziertem Sauerstoff oder durch eine Beatmungstherapie mit Adaptiver Servo-Ventilation (ASV) erfolgen [69, 70]. Studien beschrieben für ungefähr 50% aller Patienten mit HI und CSA-CSR unter Sauerstofftherapie eine Reduktion des AHI, aber keine Verbesserung der LFEV, der Lebensqualität oder der Prognose [71–74].

1.6.1 Kontinuierlicher Positiver Atemwegsdruck (CPAP)

Während einer CPAP-Therapie wird durch die Anlage eines konstanten Überdrucks über eine Nasen- oder Mund-Nasen-Maske eine pneumatisch-mechanische Schienung der instabilen oberen Atemwege erreicht [75]. Kleinere randomisiert kontrollierte Studien konnten für Patienten mit systolischer HI und überwiegend OSA zeigen, dass eine Therapie mit CPAP neben einer effektiven Senkung des AHI, die LFEV und die Lebensqualität verbessert. Es gibt Hinweise, dass CPAP zur Reduktion der Hospitalisationsrate und Mortalität beitragen kann [63, 76, 77]. Im Rahmen der CANPAP Studie von Bradley et al. wurde für Patienten mit HI und CSA-CSR aufgezeigt, dass eine Langzeittherapie mit CPAP zwar den AHI um etwa 50% senkte und die LVEF moderat erhöhte, aber keinen Einfluss auf die Morbidität und Mor-

talität sowie auf wiederholte Hospitalisationen oder das Überleben aufwies [78]. Zudem gibt es innerhalb eines Studienkollektivs Patienten mit HI und CSA, die gut auf eine Therapie mit CPAP ansprechen (CPAP Responder) sowie eine große Anzahl an Patienten, bei denen keine signifikante Senkung des AHI zu beobachten ist (CPAP Non-Responder) [59]. Arzt et al. konnten in einer Post-Hoc-Analyse der CANPAP Studie zeigen, dass zum einen für CPAP Non-Responder die CPAP Therapie keine Verbesserung der LVEF bewirkte, und dass zum anderen die Dauer des Überlebens ohne Herztransplantation signifikant kürzer war als bei CPAP Respondern oder der Kontrollgruppe [79].

Als alternative Methode zur CPAP wurden in einigen wenigen Studien die Effekte einer Beatmung mit positivem Atemwegsdruck, zwei Druckniveaus sowie mit als auch ohne Hintergrundatemfrequenz (BiPAP-ST oder BiPAP) auf die CSA-CSR bei Patienten mit HI untersucht [80, 81]. Köhnlein et al. verglichen bei Patienten mit HI und CSA-CSR eine CPAP Therapie mit einer BiPAP Beatmung und konnten keinen Unterschied bezüglich der Wirkung beider Beatmungsverfahren auf den AHI feststellen [80]. Eine kleinere Studie zeigte, bei Patienten mit HI und CSA-CSR, die nicht auf eine CPAP Therapie reagierten, eine Reduktion des AHI und einen Anstieg der LEFV unter BiPAP Beatmung [82].

Johnson et al. machten zudem auf die Gefahr einer Verschlechterung der CSA-CSR durch die BiPAP Therapie, bedingt durch eine weitere Steigerung der Atmung in den Hyperventilationsphasen, aufmerksam [81].

1.6.2 Adaptive Servo-Ventilation (ASV)

Die Adaptive Servo-Ventilation (ASV) ist eine adaptive Bilevel-Beatmung, mit relativ niedrigem kontinuierlichem end-expiratorischem positivem Atemwegsdruck (EPAP) und einer sich bedarfsgerecht an das aktuelle Atemzugvolumen adaptierenden inspiratorischen Druckunterstützung (IPAP) [83]. Mit abnehmender Spontanatmung nimmt die Druckunterstützung durch das Beatmungsgerät dynamisch bis zu einem vorher festgelegten maximalen IPAP Druck zu, und sichert nach unterschreiten einer minimalen Atemfrequenz eine Beatmung mit voreingestellter minimaler Hintergrundfrequenz [84]. Bei Zunahme des Atemzugvolumens oder der Atemfrequenz reduziert das ASV Gerät automatisch die Druckunterstützung [83, 84]. Der EPAP wird hierbei gerade so hoch gewählt, dass bei Patienten mit HI und überwiegend CSA-CSR eine begleitende OSA sicher unterbunden wird [85]. Durch dieses Funktionsspektrum werden zum einen OSA durch den kontinuierlichen EPAP unterbunden, zum anderen eine CSA-CSR durch variable IPAP Unterstützung normalisiert, und drittens durch die minimale Hintergrundfrequenz eine CSA therapiert [64].

Kasai et al. zeigten für Patienten mit HI und überwiegender CSA-CSR, dass eine ASV zentrale Apnoen besser unterdrückt als eine CPAP Beatmung [70]. Mehrere Meta-Analysen zahlreicher bisher veröffentlichter Studien zur Therapie mit ASV bei Patienten mit HI und überwiegend CSA-CSR ermittelten weitestgehend übereinstimmend eine signifikante Senkung des AHI, der Mortalität sowie einen signifikanten Anstieg der LFEV [86–88].

1.6.3 Therapieeffekte auf Herzrhythmusstörungen

Aktuell liegen nur wenige Studien vor, welche Effekte eine Beatmungstherapie mit ASV auf HRST bei Patienten mit HI und SBAS untersuchen.

Javaheri konnte zeigen, dass Patienten mit HI und überwiegend OSA von einer CPAP Therapie profitierten und eine Reduktion von VES Einzelschlägen und VES Couplets aufwiesen, indessen eine CPAP Therapie bei Patienten mit HI und überwiegend CSA zentrale Apnoen nicht unterdrücken konnte und keine Abnahme an HRST erreichte [59]. Ryan et al. zeigten in einer randomisiert-kontrollierten Studie, dass eine einmonatige CPAP Therapie bei Patienten mit HI und isolierter OSA die Frequenz ventrikulärer Extrasystolen im Schlaf signifikant reduziert [89].

Eine aktuelle Studie von Bitter et al. legte dar, dass eine Beatmungstherapie mit ASV bei Patienten mit HI und CSA das Auftreten arrhythmischer Ereignisse reduzierte und somit das ereignisfreie Intervall unter einer bestehenden Therapie mit ICD verlängerte [90].

1.7 Rationale und Fragestellung

Schlafbezogene Atmungsstörungen sind bei Patienten mit chronischer HI sehr häufig [18, 20], und mit einer deutlichen Zunahme der Frequenz von ventrikulären Arrhythmien assoziiert [32, 57–59]. Patienten mit HI weisen neben einer OSA häufig parallel eine CSA-CSR auf, deren Prävalenz mit dem Anstieg des Schweregrads der HI und der Abnahme der Herzfunktion signifikant zunimmt [19, 20, 32]. Bei überwiegend vorliegender CSA-CSR konnte in mehreren Studien ein Bezug zur Entstehung von höhergradigen ventrikulären Arrhythmien dargestellt werden [32, 60, 61]. Für diese Patienten besteht ein erhöhtes Risiko an lebensbedrohlichen VT sowie dem plötzlichen Herztod zu versterben [23, 57, 58, 63, 64]. Eine Beatmungstherapie mit ASV unterdrückt bei Patienten mit HI und überwiegend CSA-CSR zentrale Apnoen deutlich besser als eine CPAP Therapie [70]. Randomisiert-kontrollierte Studien konnten zeigen, dass Patienten mit HI und isolierter OSA von einer CPAP Therapie profitierten und eine Reduktion von VES Einzelschlägen und VES Couplets aufwiesen [59, 89]. Aktuell liegen ausschließlich wenige nicht randomisierte Beobachtungsstudien zu ASV bei Patienten mit HI und SBAS vor, die Hinweise darauf geben, dass eine Beatmungstherapie mit ASV bei Patienten mit HI und CSA das Auftreten arrhythmischer Ereignisse reduziert [90].

In der vorliegenden Arbeit wird daher im Rahmen einer Subanalyse einer randomisiert-kontrollierten Studie die Hypothese geprüft, ob eine Therapie mit adaptiver Servo-Ventilation über einen Zeitraum von drei Monaten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und vorliegender obstruktiver, wie auch zentraler Schlafapnoe, die Frequenz des Auftretens von nächtlichen ventrikulären sowie supraventrikulären Herzrhythmusstörungen reduziert.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Subanalyse einer im Zeitraum von Mai 2007 bis Juli 2009 durchgeführten multizentrischen randomisiert kontrollierten parallel verlaufenden offenen Therapiestudie zu den Effekten einer ASV Beatmung auf die kardiale Funktion und die Lebensqualität von Patienten mit HI und SBAS [85].

Patienten mit stabiler chronischer HI und SBAS wurden randomisiert und jeweils einer Therapiegruppe oder einer Kontrollgruppe zugewiesen. Patienten der Kontrollgruppe erhielten für die Dauer von 12 Wochen eine optimale und den Leitlinien gerechte medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz. Studienteilnehmer der Therapiegruppe erhielten für die Dauer von 12 Wochen zusätzlich zur optimalen leitliniengerechten medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz eine nächtliche Beatmungstherapie mit ASV.

In der primären Analyse wurde untersucht, ob eine zusätzliche Therapie mit ASV zu einer Verbesserung der Herzfunktion am Tage, sowie zu einer Verbesserung der Tagesaktivität und Lebensqualität führte.

Die Studie wurde bei www.controlled-trials.com (ISRCTN04353156) registriert. Zudem wurde das Studienprotokoll jeweils den zuständigen örtlichen Ethikkommissionen der einzelnen Studienzentren vorgelegt und von diesen genehmigt [85].

Folgende vier Zentren waren an der Durchführung der Studie beteiligt [85]:

- Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland
- Explorations Fonctionnelles Multidisciplinaires, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart, Frankreich
- Département de médecine, Université Laval, Centre de pneumologie, Hôpital Laval, Québec, Kanada
- Swansea School of Medicine, Department of Respiratory Medicine, Prince Philip Hospital, Llanelli, Wales, Vereinigtes Königreich

2.2 Patienten

2.2.1 Einschlusskriterien

Für eine Aufnahme in die Studie mussten folgende Kriterien erfüllt sein [85]:

1. Lebensalter zwischen 18 und 80 Jahren
2. NYHA-Klassifikation Stadium II oder III
3. Diagnose einer ischämischen, non-ischämischen oder hypertensiven Herzinsuffizienz durch einen Facharzt für Kardiologie
4. LVEF \leq 40%
5. Ein stabiler klinischer Zustand, sowie eine optimale, stabile und den Leitlinien der „European Society of Cardiology“ gerechte medikamentöse Therapie über eine Dauer von mindestens 4 Wochen
6. Vorliegen eines AHI \geq 20 Ereignisse pro Stunde Schlaf, diagnostiziert im Rahmen einer Polysomnographie in einem Schlaflabor
7. Vorliegen einer unterschriebenen schriftlichen Einwilligung des Patienten

2.2.2 Ausschlusskriterien

Das Vorliegen folgender Kriterien führte, in der Behandlungs- als auch in der Therapiegruppe, zu einem Studienausschluss [85]:

1. Bezogen auf einen Zeitraum der letzten drei Monate das Auftreten einer instabilen Angina pectoris, eines Myokardinfarkts, herzchirurgischer Eingriffe oder eines Krankenhausaufenthalts
2. NYHA-Klassifikation Stadium I oder IV
3. Eine bestehende Schwangerschaft.
4. Kontraindikationen für die Durchführung einer Therapie mit positivem Atemwegsdruck (mittlerer Blutdruck in Rückenlage <60 mmHg; eingeschränkter Hustenreflex; Vorliegen eines Aspirationsrisikos; Pneumothorax und/oder Mediastinalemphysem in der Anamnese; häufige Epistaxis)
5. Indikation zur Sauerstofftherapie oder bestehende Sauerstofftherapie
6. Schwere restriktive (FVC <50%) und obstruktive (FEV₁ <40%) Atemwegserkrankung
7. Herzinsuffizienz aufgrund einer primären Herzklappenerkrankung
8. Aktuelle Listung zur Herztransplantation
9. Unfähigkeit zur Leistung der Unterschrift oder willentliche Ablehnung der Einwilligungserklärung
10. Vorliegen schwerer nächtlicher Symptome einer Schlafapnoe, die einer sofortigen Behandlung bedürfen.

2.3 Datenerfassung und Messung

2.3.1 Screening

Im Rahmen der Rekrutierung von Studienteilnehmern wurden in jedem der teilnehmenden Studienzentren Screeninguntersuchungen in Form einer Polygraphie (PG), einer transthorakalen Echokardiographie und einer Polysomnographie (PSG) durchgeführt. Vor Durchführung der Screeninguntersuchungen erfolgten eine ausführliche Patientenaufklärung und die Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung. Gründe für eine Ablehnung der Einwilligung wurden dokumentiert. Im Anschluss erfolgte die Bewertung der klinischen und demografischen Daten des einzelnen Patienten nach den Gesichtspunkten der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien [85].

Im Falle einer Eignung wurde zur Diagnose von Schlafbezogenen Atmungsstörungen eine unbegleitete Polygraphie (Stardust® II Sleep Recorder, Respironics Inc., USA) in der häuslichen Umgebung des Patienten durchgeführt. Das Gerät erfasste über einen Staudrucksensor den oronasalen Atemfluss, Schnarchgeräusche durch ein Mikrofon, die arterielle Sauerstoffsättigung und den Puls durch die Pulsoxymetrie sowie thorakale Atemexkursionen über die Induktionsplethysmographie mittels eines Brustgurtes. Die Körperlage wurde über einen Sensor im Gerät selbst erfasst. Die Ausgabe der Geräte an die Patienten erfolgte nach umfangreicher Unterweisung zur Anlage und Bedienung. Zudem wurde dem Patienten ausführliches standardisiertes Informationsmaterial zur Geräteanwendung mitgegeben. Die Anlage des Geräts sowie das Starten und Beenden der Aufzeichnung erfolgte selbstständig durch den Patienten. Nächtliche Aktivitäten, wie zum Beispiel nächtliche Toilettengänge, wurden durch Betätigung einer Taste am Gerät markiert. Die Daten der PG wurden verblindet von einer, den übrigen Studiendaten gegenüber unabhängi-

gen Person, ausgewertet und gespeichert. Apnoen wurden als das vollständige Fehlen des Atemflusssignals, oder die Reduktion des maximalen Atemflusssignals von $>90\%$, über eine Dauer ≥ 10 Sekunden definiert. Hypopnoen wurden als eine Reduktion des Atemflusssignals von $\geq 50\%$ über ≥ 10 Sekunden, oder eine erkennbare Reduktion des Atemflusses in Kombination mit einer Entsättigung des Blutsauerstoffgehalts $\geq 4\%$ oder ein Arousal, definiert. Apnoen und Hypopnoen wurden bei einer Limitation des Atemflusses und gleichzeitig weiter bestehender Atmungsanstrengung als obstruktiv gewertet. Gemischte Apnoen wurden im Rahmen der Studie als zentral gewertet. Der AHI wurde als die Anzahl von Apnoe und Hypopnoe Ereignissen pro Stunde Schlaf definiert. Vor der Durchführung der PSG wurden die Patienten über das Ergebnis der PG informiert [85].

Zur Erfassung der kardialen Funktion wurde im weiteren Verlauf des Screenings eine transthorakale Echokardiographie (TTE) in Linksseitenlage nach den gültigen Empfehlungen der amerikanischen und europäischen Gesellschaft für Echokardiographie vorgenommen [91]. Hierbei wurden für jeden Patienten in den Studienzentren über mindestens 5 Herzzyklen kontinuierliche und gepulste Farbdoppler Bilder sowie 2-dimensionale M-Mode Anlotungen in der parasternalen Kurz- und Langachse, im apikalen Zwei- und Vierkammerblick, in der apikalen Langachse, sowie im subcostalen Vierkammerblick und den Kurzachsen erstellt. Zur quantitativen Beurteilung der LVEF wurden die linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumina ausgemessen und daraus mit einer modifizierten Berechnungsmethode nach Simpson (enddiastolisches Volumen minus endsystolisches Volumen geteilt durch das enddiastolische Volumen) die LVEF in Prozent berechnet. Zur Qualitätssicherung erfolgte die Analyse aller erstellten TTE durch zwei erfahrene Kardiologen verblindet und unabhängig voneinander [85].

Darüber hinaus wurden im Rahmen der Studie der humorale kardiale Marker NT-proBNP als Surrogat-Parameter für die Schwere der Herzinsuffizienz sowie die Serum Kreatinin Konzentration zur Ermittlung der glomerulären Filtrationsrate erhoben [85].

2.3.2 Randomisierung

Geeignete Patienten wurden zufällig, entweder einer Kontrollgruppe unter ausschließlicher Fortführung einer optimalen medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz, oder einer ASV-Therapiegruppe, die zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz eine ASV Beatmungstherapie erhielten, zugewiesen (1:1). Die Randomisierung erfolgte durch computergesteuerte Bildung einer Randomisierungsliste in zufälligen 4er-Blöcken. Zusätzlich fand ein Stratifizieren nach der Art der SBAS (obstruktive oder zentrale Schlafapnoe) statt [85].

2.3.3 Polysomnographie

Im Studienverlauf fand für die Kontrollgruppe, sowie für die ASV-Therapiegruppe jeweils zum Zeitpunkt Baseline und nach 12 Wochen eine kardiorespiratorische Polysomnographie (PSG) in den Schlaflaboren der vier teilnehmenden Studienzentren statt. Bei Patienten der ASV-Therapiegruppe wurden im Rahmen der Anpassung der ASV Beatmungstherapie weitere zwei PSG durchgeführt. (siehe 2.3.4 unten) Für die Realisierung der PSG wurde die vorhandene Laborausstattung der Schlaflabore in den Studienzentren genutzt [85].

Die Bestimmung der Schlaf-Wach Stadien erfolgte mittels Oberflächenelektroenzephalographie, Elektrookulographie und Elektromyographie. Die thorakalen und abdominalen Atemexkursionen wurden quantitativ über induktionsplethysmographische Messfühler an einem Brust- und Bauchgurt, der nasale Luftfluss durch eine Staudruckmessung über eine Nasenbrille, und die arterielle Sauerstoffsättigung sowie der Puls mittels der Pulsoxymetrie ermittelt. Zur Detektion nächtlicher kardialer Ereignisse wurde, gemäß den aktuellen Empfehlungen der American Academy of Sleep Medicine (AASM) [92], ein 1-kanaliges Elektrokardiogramm (EKG) in einer modifizierten bipolaren Extremitätenableitung nach Einthoven II abgeleitet. Eine Elektrode wurde in der Medioklavikularlinie etwa zwei Querfinger kaudal der rechten Klavikula, die zweite Elektrode ungefähr am Schnittpunkt des 5. Intercostalraumes mit der linken vorderen Axillarlinie angebracht. Der genaue Zeitpunkt des Zubett-Gehens und des Aufstehens lag in der Selbstbestimmung des jeweiligen Patienten. Die verblindete Auswertung der einzelnen PSG wurde zentral durch zwei unabhängige, erfahrene schlafmedizinische Auswerter durchgeführt [85]. Die Daten der PSG wurden anonymisiert abgespeichert sowie zentral archiviert und ausgewertet.

2.3.4 Therapie mit Adaptiver Servo-Ventilation

Nachdem das Ergebnis der Screening-PSG vorlag, wurde bei den, der ASV-Therapiegruppe zugeteilten, Patienten tagsüber im Schlaflabor zuerst eine Titration mit kontinuierlichem positiven Atemwegsdruck (CPAP) durchgeführt. Hierzu wurde der CPAP-Modus des Beatmungsgeräts BiPAP auto SV® (Respironics Inc., Murrysville, PA, USA) verwendet. Um negative hämodynamische Effekte zu vermeiden wurde am wachen Patienten in Rückenlage gleichzeitig zur Beatmungstherapie ein Blutdruck- und Herzfrequenzmonitoring durchgeführt. Die Druckerhöhung erfolgte von einem Ausgangswert von 4 cmH₂O, in langsamen Einzelschritten von 1 cmH₂O, bis zum Erreichen eines Maximalwerts von 10 cmH₂O. Der Blutdruck wurde fünf Minuten nach jedem Einzelschritt der Druckerhöhung gemessen. Im Falle eines Blutdruckabfalls von >15 mmHg zum Ausgangswert, des Erreichens eines systolischen Blutdruckwerts <60mmHg, oder des Auftretens von Symptomen einer drohenden Synkope, wie plötzliche Benommenheit, Schwächegefühl, Kälteempfinden, Tachykardie oder Blässe, wurde die Erhöhung des Beatmungsdrucks gestoppt und der letzte Druck, bei dem noch keine dieser Symptome auftraten, als maximal möglicher nächtlicher CPAP Titrationsdruck gewählt.

Darauf fand die CPAP Einstellung während einer PSG am schlafenden Patienten statt. Beginnend mit einem Anfangsdruck von 4 cmH₂O wurde der CPAP Druck in Schritten von 1 cmH₂O angehoben, bis entweder keine obstruktiven Apnoen oder Hypopnoen mehr auftraten, oder bis der am Tage ermittelte Maximalwert, oder die individuelle Toleranzgrenze des Patienten erreicht war.

Am darauf folgenden Tag wurde tagsüber im Schlaflabor, unter Blutdruck- und Herzfrequenzmonitoring, eine Titration mit ASV unter Nutzung des Beatmungsgeräts BiPAP auto SV® durchgeführt. Hierbei wurde der expiratorische positive Atemwegsdruck (EPAP) auf den Wert des in der PSG ermittelten CPAP Drucks, der optimal die Obstruktion der oberen Atemwege zu unterdrücken vermochte, eingestellt. Der inspiratorische positive Atemwegsdruck (IPAP) wurde in Schritten von 1 cmH₂O bis zu einem Maximalwert von 10 cmH₂O erhöht. Die Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz erfolgte wiederum wie oben beschrieben.

In der Nacht erfolgte während einer weiteren PSG die ASV Einstellung am schlafenden Patienten. Als EPAP Druck wurde wieder der, in der nächtlichen CPAP Titration ermittelte Wert übernommen. Der IPAP Druck wurde im Rahmen der ASV selbstständig durch das BiPAP auto SV® Gerät moduliert, um zentrale Apnoen und Hypopnoen zu lindern. Der untere Grenzwert des IPAP wurde dabei auf den Wert des EPAP und der obere Grenzwert des IPAP auf einen Maximalwert von 10 cmH₂O über dem Wert des EPAP, oder dem am Tage ermittelten Maximalwert des IPAP, eingestellt. Es wurde die voreingestellte Hintergrundfrequenz des Gerätes genutzt. Die Patienten wurden mit dem Hinweis, das Gerät pro Nacht mindestens für sechs Stunden zu benutzen, nach Hause entlassen. Mittels einer Smartcard, die im BiPAP auto SV® Gerät die individuelle Dauer der Nutzung aufzeichnete, konnte die Gesamtnutzungsdauer der ASV Beatmungstherapie ermittelt werden [85, 93].

Maximal zwei Tage nach der PSG zur Einstellung der ASV Beatmungstherapie fand im Schlaflabor die Einweisung und Übergabe der ASV Beatmungsgeräte an den Patienten statt. Die explizite Gerätenutzung und Wartung, wie auch die Maskenanwendung wurde in diesem Rahmen ausführlich erklärt und durch den Patienten geübt. Änderungen an den Geräteeinstellungen, als auch ein Maskenwechsel wurden dokumentiert. Der Patient wurde darauf hingewiesen, sich während der Therapie bei eventuell auftretenden Problemen jederzeit an die Klinik zu wenden. Darüber hinaus nahm der Studien-Koordinator nach 1, 3, 7, 14, 30, 60 und 90 Tagen unaufgefordert Kontakt zu den Patienten auf um den Behandlungsfortschritt zu überprüfen und eventuelle Probleme zu besprechen [85].

2.3.5 Extraktion und Aufbereitung der nächtlichen Elektrokardiogramme

Die archivierten Datensätze der PSG lagen vollständig anonymisiert im European Data Format (EDF) vor. Alle Dateien wurden mittels der PSG Auswertungs- und Analysesoftware DOMINO (Somnomedics GmbH, Randersacker, Deutschland) in eine softwareinterne Datenbank importiert und anschließend gesichtet. Hierbei wurden ausschließlich die EKG-Spur der jeweiligen PSG übernommen. Zudem fand während des Importprozesses ein Abgleich der, während der Aufzeichnung der PSG erzeugten und in der EDF-Datei hinterlegten Datums- und Patientenangaben mit den Studienunterlagen statt. Eine sichere Zuordnung der Daten war somit gegeben. Die importierten, unveränderten und unbearbeiteten EKG Spuren wurden, ohne weitere Änderungen vorzunehmen, als Rohdatensatz vollständig anonymisiert im EDF-Dateiformat gespeichert und archiviert.

Die EDF-Rohdatei mit der extrahierten EKG-Spur wurde in der PSG Auswertungs- und Analysesoftware DOMINO geöffnet. Beginn und Ende der Aufzeichnung wurden mit Markern gekennzeichnet. Auf diese Weise wurde zum einen der zu exportierende Bereich definiert, und zum anderen Artefakte entfernt, die zu Beginn und Ende einer PSG häufig auftreten. Längere Artefakte in der Mitte der Aufzeichnung wurden durch ein Aufsplitten der Gesamtmessung in Einzelfragmente erreicht, die separat analysiert und deren Einzelergebnisse später addiert wurden. Zudem wurde unter Einhaltung der Einheit Millivolt das „physikalische Minimum und Maximum“ justiert, um einerseits eine Zentrierung der isoelektrischen Linie auf der Ordinate und andererseits eine Erhöhung oder Verringerung der Amplitude zu erreichen. Es folgten jeweils der Export und die Speicherung der modifizierten EKG Spur als vollständig anonymisierte EDF-Datei sowie die Testung auf suffiziente Erkennung unter QRS-Card™ Cardiology Suite.

2.3.6 Softwaregestützte Analyse der nächtlichen Elektrokardiogramme

Die Rhythmusanalyse erfolgte mit der Langzeit-EKG Software QRS-Card™ Cardiology Suite (Pulse Biomedical Inc., King of Prussia, PA, USA).

Die aus den PSG extrahierten und aufbereiteten Elektrokardiogramme wurden als EDF-Dateien in eine softwareinterne Datenbank importiert. Zu Beginn erfolgte eine Feineinstellung der automatischen Schlagerkennung, sodass möglichst viele QRS Komplexe korrekt vom Algorithmus erkannt und markiert werden konnten. Anschließend wurden alle erkannten Schlagformen systematisch in vorgegebener Reihenfolge (Normalschläge, supraventrikuläre Extrasystolen Einzelschläge, ventrikuläre Extrasystolen Einzelschläge, Artefakte, nicht erkannte Schläge) für jeden Einzelschlag durchgesehen und gegebenenfalls neu zugeordnet.

QRS-Komplexe wurden als VES gewertet, wenn sie: (1) verfrüht einfallen, (2) keine vorhergehende P-Welle aufweisen, (3) eine Dauer von $\geq 0,12$ Sekunden zeigen, und (4) eine unterschiedliche Morphologie von den umgebenden Schlägen besitzen [94]. Schrittmacherinduzierte QRS Komplexe wurden dann gesondert markiert, wenn dies für die einwandfreie Erkennung und Zuordnung von Extrasystolen oder höhergradigen Ereignissen erforderlich war. Automatisch erkannte höhergradige Ereignisse (VES Couplets, nsVT) wurden in einer separaten Durchsicht gesichtet und bewertet. Als VES Couplets wurde eine Abfolge von zwei VES, mit den oben genannten Kriterien, klassifiziert, die unmittelbar hintereinander folgten [94]. Eine nsVT wurden als diese gewertet, wenn: (1) ≥ 3 gekoppelte VES, (2) mit einer mittleren Herzfrequenz zwischen 100/Min. und 240/Min., und einer (3) maximalen Dauer von 29 Sekunden auf einander folgten [94].

QRS Komplexe wurden als SVES gewertet, wenn diese: (1) vorzeitig einfallen, (2) eine Dauer $\leq 0,12$ Sekunden zeigen, und (3) eine nicht-kompensatorische Pause aufweisen [94]. Die Werte der minimalen, maximalen sowie mittleren Herzfrequenz wurden im Rahmen der EKG Analyse durch die Langzeit-EKG Software ermittelt, von dieser übernommen und mit den Herzfrequenzdaten der PSG korreliert.

Abschließend wurde innerhalb von QRS-Card™ Cardiology Suite das gesamte EKG manuell auf nicht oder fehlerhaft erfasste Ereignisse gesichtet und gegebenenfalls händisch, langstreckig und schlaggenau ausgewertet.

Die Analyse aller EKG erfolgte verblindet. Eine direkte Zuordnung der EKG zu einzelnen Patienten, der Indikation zur Durchführung der PSG, oder dem Studienarm war folglich während der Langzeit-EKG Analyse nicht möglich. Die interne Datenbank der Langzeit-EKG Software QRS-Card™ Cardiology Suite wurde zur Dokumentation anonymisiert gespeichert und archiviert. Die Ergebnisse der einzelnen EKG Auswertungen wurden als vollständig anonymisierter Holter-Report im PDF Dateiformat gespeichert.

2.4 Statistische Analyse

Die vorliegende Subanalyse wurde nach dem Intention-To-Treat Prinzip ausgewertet. Alle kontinuierlichen Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Zum Zeitpunkt Baseline wurden die Werte für die Kontroll- und ASV-Behandlungsgruppe für kontinuierliche Variablen, mit dem ungepaarten T-Test, und für kategoriale Variablen mit dem χ^2 -Test verglichen. Veränderungen innerhalb einer Gruppe wurden mit dem gepaarten T-Test beurteilt. Eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) wurde durchgeführt, um Veränderungen der Werte innerhalb des Behandlungszeitraumes von 12 Wochen, bereinigt um eventuelle Unterschiede zum Zeitpunkt Baseline, festzustellen. Alle statistischen Test waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5%. P-Werte von $<0,05$ wurden als signifikant gewertet. Die statistischen Analysen erfolgten mit der Software SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Flussdiagramm

Im Hinblick auf die Studie wurden 194 Patienten einem Screening unterzogen (Abbildung 1). Ein Großteil der Patienten mussten mit einem AHI < 20 pro Stunde Schlaf oder einer LVEF $> 40\%$ ausgeschlossen werden. Folglich wurden 72 Patienten randomisiert und 35 Patienten der Kontrollgruppe und 37 Patienten der ASV Gruppe zugeteilt. Hiervon konnten jeweils 10 Patienten der Kontrollgruppe und 10 Patienten der ASV Gruppe für die statistische Analyse der EKG-Daten herangezogen werden.

Gründe für den Ausschluss waren ein frühes Widerrufen ($n=4$ in der Kontrollgruppe und $n=8$ in der ASV Gruppe), nicht zur EKG Auswertung zur Verfügung stehende Datensätze ($n=6$ in der Kontrollgruppe und $n=6$ in der ASV Gruppe) sowie ein Aufzeichnungsfehler des EKG-Signals des Studienzentrums Laval, welches mit einer Abtastrate von 64 Hz für eine valide Langzeit-EKG Auswertung keine ausreichend genaue Auflösung bot ($n=14$ in der Kontrollgruppe und $n=13$ in der ASV Gruppe).

Ein Studienteilnehmer der Kontrollgruppe wurde mit ASV therapiert und später von der Analyse ausgeschlossen. Somit wurde diese Studie nach einem modifizierten Intention-To-Treat Prinzip ausgewertet.

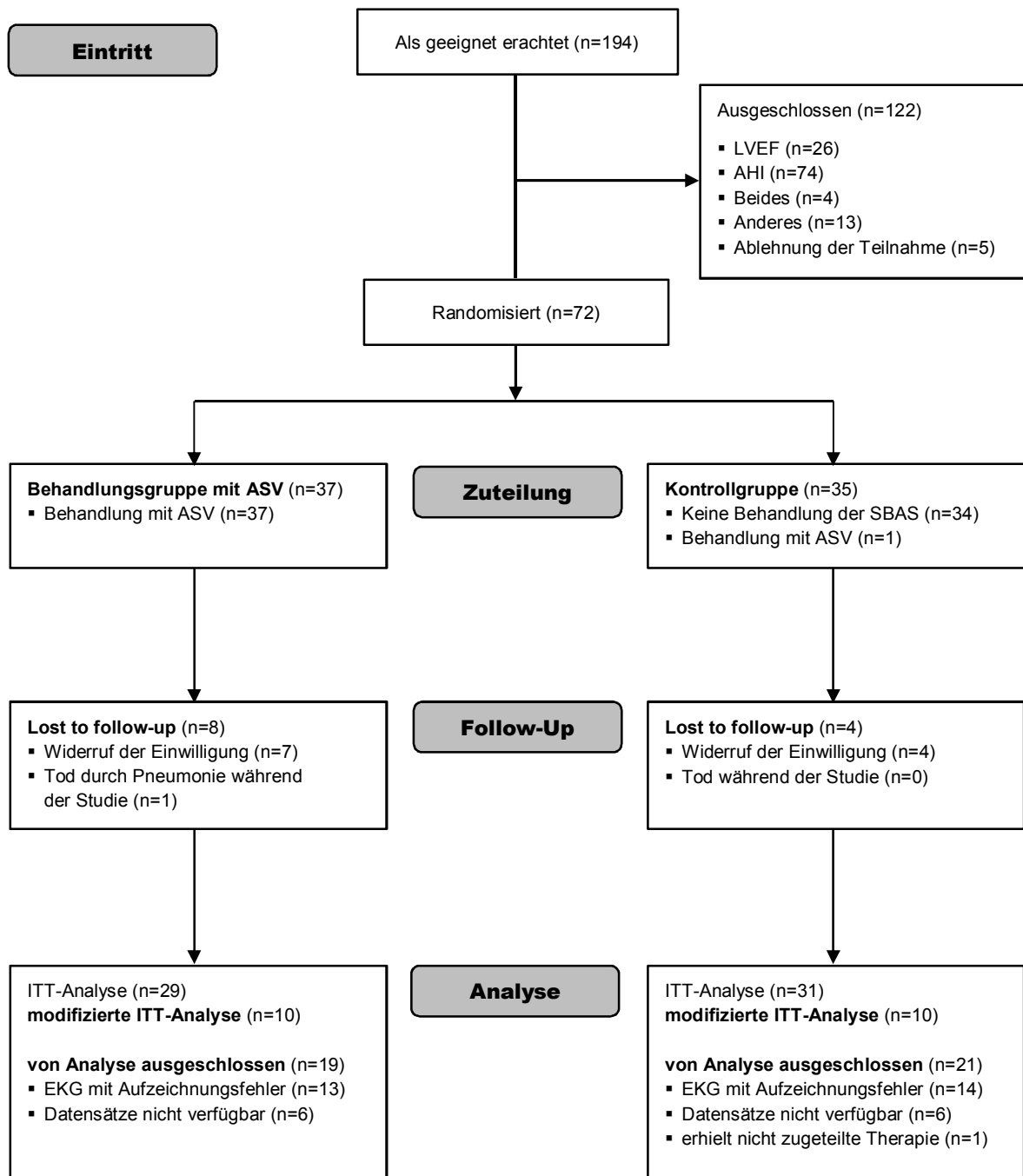


Abbildung 1: Flussdiagramm zum Studienablauf [95], modifiziert nach [85]

3.2 Baseline Charakteristika

Tabelle 1 stellt die Baseline Charakteristika der Kontroll- und der ASV Gruppe dar. Unter den eingeschlossenen Patienten befanden sich vorwiegend Männer (70% in der Kontrollgruppe und 100% in der ASV Gruppe, $p=0,211$). Das Durchschnittsalter der Patienten der Kontrollgruppe lag bei 67 Jahren, das der ASV Gruppe bei 65 Jahren ($p=0,545$). Der durchschnittliche BMI entsprach in beiden Gruppen 29 kg/m^2 . Ursache der Herzinsuffizienz war vorwiegend eine nicht-ischämische Genese (70% in der Kontroll- und 80% in der ASV Gruppe, $p=0,235$). Die durchschnittliche LVEF betrug 33% in der Kontroll- und 31% in der ASV Gruppe ($p=0,522$). Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ließen sich in der kardialen Medikation, dem initial vorliegenden Herzrhythmus sowie der Herzschrittmachertherapie erkennen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Baseline Charakteristika [95]

	Kontrollgruppe	ASV Gruppe	p-Wert
n	10	10	
Alter, Jahre	67±5	65±10	0,545
Männlich, n (%)	7 (70)	10 (100)	0,211
BMI, kg/m ²	29,4±3,1	29,2±4,5	0,932
Systolischer Blutdruck, mmHg	114±11	120±10	0,190
Diastolischer Blutdruck, mmHg	68±9	71±9	0,375
Herzfrequenz, Schläge pro Minute	66±10	64±8	0,696
NYHA-Klasse II, n (%)	10 (100)	8 (80)	0,474
NYHA-Klasse III, n (%)	0 (0)	2 (20)	0,474
LVEF, %	33,3±6,6	31,3±7,0	0,522
Ursache der Herzinsuffizienz			
Ischämie, n (%)	3 (30)	2 (20)	0,235
keine Ischämie, n (%)	7 (70)	8 (80)	
Herzrhythmus			
Sinusrhythmus, n (%)	5 (50)	6 (60)	0,580
Vorhofflimmern, n (%)	1 (10)	2 (20)	
Schrittmacherrhythmus, n (%)	4 (40)	2 (20)	
Herzschrittmacher			
Atrialer Schrittmacher, n (%)	1 (10)	3 (30)	0,264
Bi-Ventrikulärer Schrittmacher, n (%)	1 (10)	1 (10)	1
Implanted Cardiac Defibrillator, n (%)	4 (40)	4 (40)	1
Medikation			
Diuretika, n (%)	9 (90)	7 (70)	0,264
Spironolacton, n (%)	9 (90)	5 (50)	0,510
ACE-Hemmer, n (%)	6 (60)	8 (80)	0,329
AT-Rezeptor Blocker, n (%)	3 (30)	2 (20)	0,606
Beta-Rezeptor Blocker, n (%)	10 (100)	10 (100)	1
Digoxin, n (%)	4 (40)	3 (30)	0,639
Calzium-Kanal Blocker, n (%)	2 (20)	0 (0)	0,136

Alle Daten der Tabelle sind in n (%), oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

3.3 Polysomnographische Messwerte

Tabelle 2: Polysomnographische Messwerte [95], modifiziert nach [85]

Polysomnographie	Kontrollgruppe n=10			ASV Gruppe n=10			Zwischengruppen Unterschiede, ANCOVA
	Baseline	Woche 12	p-Wert	Baseline	Woche 12	p-Wert	p-Wert *
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), /h	49±22	47±27	0,754	48±19	7±7	<0,001	<0,001
Obstruktiver AHI, /h	29±17	26±25	0,480	26±9	3±4	<0,001	0,003
Zentraler AHI, /h	20±14	22±12	0,736	22±19	4±6	0,007	<0,001
Total-Sleep-Time, min	380±74	378±45	0,897	352±71	390±66	0,120	0,259
Time-In-Bed, min	532±77	546±74	0,358	486±45	502±85	0,496	0,984
Mittlere Sauerstoffsättigung, %	92,4±2,5	92,4±2,4	0,829	92,4±2,4	94,2±2,1	0,057	0,031
Minimale Sauerstoffsättigung, %	69,6±16,1	75,8±12,4	0,243	77,7±11,1	85,1±11,9	0,228	0,168

Alle Daten der Tabelle sind in n (%), oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. * P Werte für die Zwischengruppen Unterschiede wurden mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) für Unterschiede zum Zeitpunkt Baseline adjustiert.

Die untersuchten Patienten beider Gruppen wiesen zum Zeitpunkt Baseline eine schwere Schlafapnoe auf (Tabelle 2). In der Kontroll- wie der ASV Gruppe wiesen zum Zeitpunkt Baseline 60% der Studienteilnehmer eine vorwiegend zentrale Schlafapnoe auf. Im Vergleich zeigten sich bei den polysomnographischen Messwerten der einzelnen Gruppen zum Zeitpunkt Baseline keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 2).

Nach 12 Wochen konnte für die ASV Gruppe eine signifikante Abnahme des Mittelwertes des AHI ($-40,6 \pm 16,7$ /h, $p < 0.001$), des zentralen AHI ($-18,1 \pm 15$ /h, $p < 0.001$), und des obstruktiven AHI ($-22,5 \pm 11,8$ /h, $p = 0.003$) festgestellt werden (Tabelle 2). Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Zunahme der mittleren arteriellen Sauerstoffsättigung in der ASV Gruppe ($+1,8 \pm 2,6$, $p = 0.031$, Tabelle 2). Im Verlauf von 12 Wochen ergaben sich in Hinblick auf die minimale Sauerstoffsättigung ($p = 0,168$) und die TST ($p = 0,259$) keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und ASV Gruppe.

Die durchschnittliche Aufzeichnungsdauer einer Polysomnographie, und somit auch die der nächtlich abgeleiteten EKG, lag bei 8,6 Stunden (Tabelle 2). Im Mittel konnten etwa 80% der Aufzeichnungszeit der nächtlichen EKG, im Rahmen der Langzeit-EKG Analyse verwertet werden.

3.4 Ergebnisse der EKG Analyse

Tabelle 3: Ergebnisse der Rhythmusanalyse nächtlicher EKG [95]

Langzeit EKG	Kontrollgruppe n=10			ASV Gruppe n=10			Zwischengruppen Unterschiede, ANCOVA
	Baseline	Woche 12	p-Wert	Baseline	Woche 12	p-Wert	p-Wert *
VES Einzelschläge, n	407±443	455±571	0,730	435±552	327±404	0,244	0,343
VES Mehrfachschläge, n	28±59	48±119	0,584	40±75	19±23	0,297	0,380
VES Couplets, n	26±56	45±111	0,579	37±71	17±22	0,309	0,376
nsVT, n	2±4	3±9	0,648	3±5	2±2	0,350	0,489
VES Einzelschläge, /h	62±67	72±100	0,638	59±73	51±65	0,558	0,473
VES Mehrfachschläge, /h	4,6±9,4	6,8±16,5	0,625	5,3±9,9	2,9±3,5	0,312	0,373
VES Couplets, /h	4,2±8,8	6,3±15,2	0,619	4,9±9,3	2,6±3,3	0,321	0,365
nsVT, /h	0,3±0,6	0,5±1,2	0,694	0,4±0,7	0,3±0,4	0,491	0,541

Alle Daten der Tabelle sind in n (%), oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. * P Werte für die Zwischengruppen Unterschiede wurden mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) für Unterschiede zum Zeitpunkt Baseline adjustiert.

Fortsetzung Tabelle 3: Ergebnisse der Rhythmusanalyse nächtlicher EKG [95]

Langzeit EKG	Kontrollgruppe n=10			ASV Gruppe n=10			Zwischengruppen Unterschiede, ANCOVA
	Baseline	Woche 12	p-Wert	Baseline	Woche 12	p-Wert	p-Wert *
VES >10 /h, n (%)	5 (50)	6 (60)	0,361	7 (70)	7 (70)	0,639	0,842
SVES, n	21±49	10±18	0,500	24±28	22±54	0,919	0,542
SVES, /h	3±7	1±2	0,501	3±3	3±9	0,929	0,490

Alle Daten der Tabelle sind in n (%), oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. * P Werte für die Zwischengruppen Unterschiede wurden mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) für Unterschiede zum Zeitpunkt Baseline adjustiert.

Tabelle 4: Ergebnisse der Herzfrequenzanalyse nächtlicher EKG [95]

Langzeit EKG	Kontrollgruppe n=9			ASV Gruppe n=8			Zwischengruppen Unterschiede, ANCOVA
	Baseline	Woche 12	p-Wert	Baseline	Woche 12	p-Wert	p-Wert *
minimale HF, /min	54±5	52±5	0,118	53±9	55±8	0,164	0,037
maximale HF, /min	86±15	86±17	0,670	81±9	78±7	0,197	0,219
mittlere HF, /min	63±4	67±12	0,338	63±6	61±5	0,077	0,184

Alle Daten der Tabelle sind in n (%), oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. * P Werte für die Zwischengruppen Unterschiede wurden mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) für Unterschiede zum Zeitpunkt Baseline adjustiert. Studienteilnehmer mit Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern im nächtlichen EKG wurden von der Herzfrequenzanalyse ausgeschlossen.

3.4.1 Ventrikuläre Extrasystolen

Zum Baseline-Zeitpunkt lagen zwischen Kontroll- und ASV Gruppe keine signifikanten Unterschiede sowohl bei der Anzahl der VES Einzelschläge ($p = 0,903$), als auch bei den VES Einzelschlägen pro Stunde Ableitung ($p = 0,915$) vor. Nach 12 Wochen zeigte sich in der Kontrollgruppe für den Mittelwert der VES Einzelschläge pro Stunde Ableitung eine Zunahme der Ereignisse von $+9,8 \pm 63,7$ ($p = 0,638$). Für die ASV Behandlungsgruppe hingegen war nach 12 Wochen eine Abnahme des Mittelwertes der VES Einzelschläge pro Stunde Ableitung von $-8,2 \pm 42,4$ ($p = 0,558$) festzustellen. Im Zwischen-Gruppen Vergleich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 3, Abbildung 2).

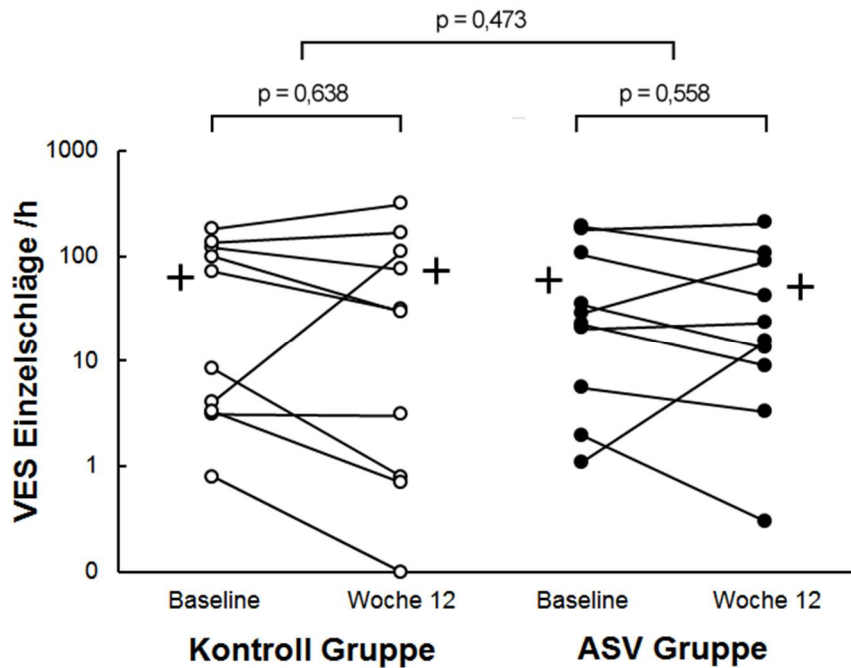


Abbildung 2: Ventrikuläre Extrasystolen Einzelschläge /h [95]

Abbildung 2 zeigt die Anzahl der VES Einzelschläge pro Stunde Ableitung für Patienten der Kontrollgruppe (links, helle Punkte) und der ASV Behandlungsgruppe (rechts, dunkle Punkte) mit Gruppen-Mittelwerten zum Zeitpunkt Baseline und nach 12 Wochen. Die Darstellung der Daten erfolgt logarithmisch skaliert. In der Kontrollgruppe zeigte sich eine statistisch nicht signifikante Zunahme der VES Einzelschläge pro Stunde Ableitung, wohingegen in der ASV Gruppe eine nicht signifikante Abnahme zu verzeichnen war.

3.4.2 Höhergradige ventrikuläre Ereignisse

VES Couplets und nsVT wurden zur Gruppe der höhergradigen ventrikulären Ereignisse zusammengefasst (Tabelle 3). Zum Zeitpunkt Baseline zeigten sich zwischen Kontroll- und ASV Gruppe bei den VES Couplets pro Stunde Ableitung ($p = 0,878$) und den nsVT ($p = 0,691$) keine signifikanten Unterschiede. Nach 12 Wochen stieg in der Kontrollgruppe der Mittelwert der höhergradigen ventrikulären Ereignisse pro Stunde Ableitung um $+2,2 \pm 17,8$ ($p = 0,625$). Für die ASV Behandlungsgruppe war hingegen eine Abnahme des Mittelwerts von $-2,4 \pm 7,1$ festzustellen ($p = 0,312$, Tabelle 3, Abbildung 3). Diese Tendenz zeigte sich für den Mittelwert der VES Couplets pro Stunde Ableitung, welcher in der Kontrollgruppe um $+2,1 \pm 12,7$ ($p = 0,619$) anstieg und sich in der ASV Behandlungsgruppe mit einer Abnahme von $-2,3 \pm 6,9$ ($p = 0,321$) deutlich verringerte (Tabelle 3). Gleiches ließ sich für den Mittelwert der nsVT pro Stunde Ableitung zeigen, der in der Kontrollgruppe um $+0,14 \pm 1,1$ ($p = 0,694$) anstieg und sich in der ASV Behandlungsgruppe um $-0,12 \pm 0,5$ ($p = 0,491$) verringerte (Tabelle 3). Es konnte im Vergleich innerhalb der Gruppen, als auch im Zwischen-Gruppen Vergleich, für keinen der aufgeführten Werte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 3).

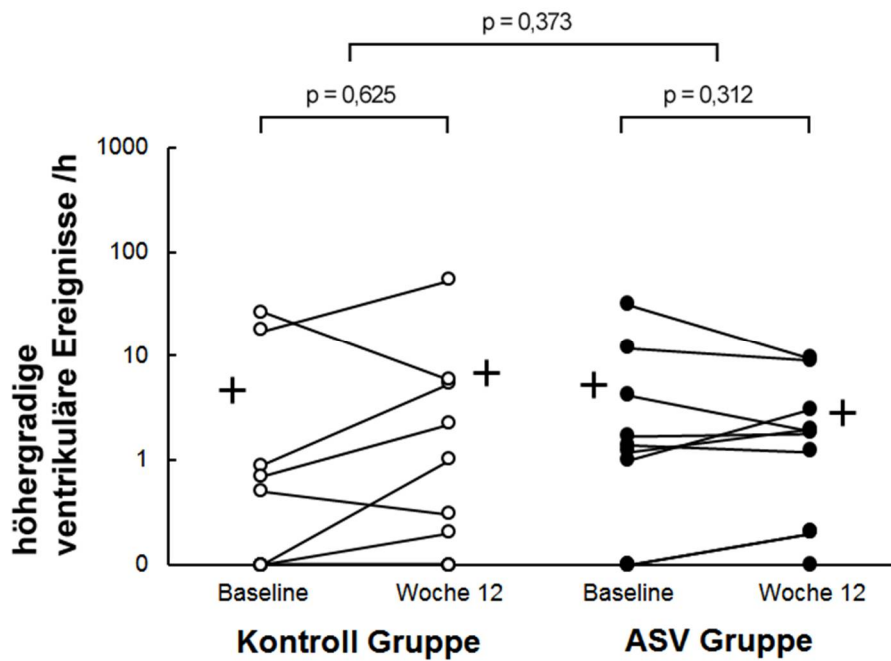


Abbildung 3: Höhergradige ventrikuläre Ereignisse /h [95]

Abbildung 3: Anzahl der höhergradigen ventrikulären Ereignisse pro Stunde Ableitung für Patienten der Kontrollgruppe (links, helle Punkte) und der ASV Behandlungsgruppe (rechts, dunkle Punkte) mit Gruppen Mittelwerten zum Zeitpunkt Baseline und nach 12 Wochen. Die Darstellung der Daten erfolgt logarithmisch skaliert.

3.4.3 Supraventrikuläre Extrasystolen

Zum Baseline Zeitpunkt lagen zwischen Patienten der Kontroll- und der ASV Gruppe keine signifikanten Unterschiede bei den SVES pro Stunde Schlaf vor ($p = 0,905$). Nach 12 Wochen nahm der Mittelwert der SVES pro Stunde Ableitung in der Kontrollgruppe um $-1,6 \pm 7,2$ ($p = 0,501$) ab. In der ASV Behandlungsgruppe wurde hingegen eine geringfügige Zunahme von $0,3 \pm 9,5$ ($p = 0,929$) nachgewiesen (Abbildung 4). Es konnte im Vergleich innerhalb der Gruppen ($p = 0,501$ in der Kontrollgruppe, $p = 0,929$ in der ASV Gruppe), als auch im Zwischen-Gruppen Vergleich ($p = 0,490$), kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. (Tabelle 2).

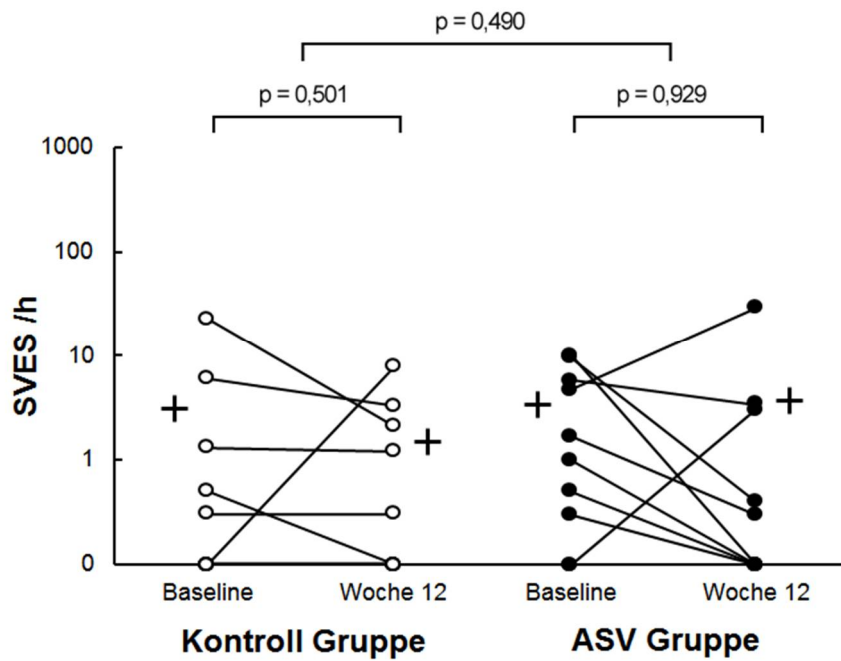


Abbildung 4: Supraventrikuläre Extrasystolen /h [95]

Abbildung 4: Anzahl der SVES pro Stunde Ableitungszeit für individuelle Patienten der Kontrollgruppe (links, helle Punkte) und der ASV Behandlungsgruppe (rechts, dunkle Punkte) mit Gruppen-Mittelwerten zum Zeitpunkt Baseline und nach 12 Wochen. Die Darstellung der Daten erfolgt logarithmisch skaliert.

3.4.4 Herzfrequenz

Mittlere ($p = 0,931$), maximale ($p = 0,435$) und minimale nächtliche Herzfrequenz ($p = 0,852$) zeigten zum Baseline Zeitpunkt keine signifikanten Unterschiede in der Kontroll- und der ASV-Gruppe. Nach 12 Wochen nahm in der Kontrollgruppe die mittlere Herzfrequenz zu ($+3,9 \pm 11,5$ /min, $p = 0,338$). In der ASV Behandlungsgruppe ließ sich nach 12 Wochen hingegen eine Abnahme der mittleren Herzfrequenz ($-2,0 \pm 2,7$ /min, $p = 0,077$) feststellen. Im Zwischen-Gruppen Vergleich konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 3). Für die maximale Herzfrequenz war für die Kontrollgruppe keine Veränderung und für die ASV Therapiegruppe eine Abnahme ($-2,6 \pm 5,2$ /min, $p = 0,197$) zu registrieren. Im Vergleich innerhalb der Gruppen, als auch im Zwischen-Gruppen Vergleich, konnte keine Signifikanz festgestellt werden. (Tabelle 3). Die minimale Herzfrequenz nahm in der Kontrollgruppe nach 12 Wochen ab ($-2,0 \pm 3,4$ /min, $p = 0,118$) und stieg in der ASV Behandlungsgruppe an ($+1,4 \pm 2,5$ /min, $p = 0,164$). Im Zwischen-Gruppen Vergleich konnte für diese Änderung ein geringgradig signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 3).

4 Diskussion

4.1 Kurzzusammenfassung der Ergebnisse

Bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz und schlafbezogenen Atmungsstörungen führte eine, über einen Zeitraum von drei Monaten durchgeführte, Beatmungstherapie mit adaptiver Servo-Ventilation (BiPAP auto SV®) zur Reduktion der Häufigkeit von nächtlichen VES Einzelschlägen, VES Couplets und nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien. Die Häufigkeit von nächtlichen supraventrikulären Extrasystolen blieb unter ASV Therapie konstant. Zudem waren eine leichte Abnahme der maximalen nächtlichen Herzfrequenz und eine Zunahme der minimalen nächtlichen Herzfrequenz unter ASV Beatmung zu verzeichnen. Die beobachteten Effekte waren statistisch nicht signifikant.

4.2 Effekte einer Adaptiven Servo-Ventilation auf Herzrhythmusstörungen bei Herzinsuffizienz

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte für Patienten mit Herzinsuffizienz und SBAS eine hohe Prävalenz an nächtlichen ventrikulären Extrasystolen sowie höhergradigen ventrikulären Ereignissen dargestellt werden. Ryan et al. [89] (84 ± 31 VES Einzelschläge /h) wie auch Javaheri et al. [59] (66 ± 117 VES Einzelschläge /h; $3,2 \pm 6$ VES Couplets /h; $1,1 \pm 3,2$ nsVT /h) zeigten bezüglich der Prävalenzen von Herzrhythmusstörungen bei HI und SBAS Werte in ähnlicher Größenordnung auf. Während die Frequenz der VES Einzelschläge pro Stunde Ableitung in der Kontrollgruppe um $+9,8 \pm 63,7$ zunahm, konnte nach der ASV Beatmungstherapie über einen Zeitraum von 12 Wochen eine deutliche Abnahme des Mittelwertes von $-8,2 \pm 42,4$ festgestellt werden.

Zum Zeitpunkt Baseline wurden für 50% der Patienten der Kontrollgruppe und für 70% der Studienteilnehmer der ASV-Gruppe mehr als zehn VES pro Stunde nachgewiesen. In dieser Studie konnte eine Therapie mit ASV über 12 Wochen keine Senkung der Anzahl von VES Einzelschlägen unter einen Grenzwert von <10 VES /h erreichen (Tabelle 1). Es wäre denkbar, dass unter einer Beatmungstherapie mit ASV eine Verlängerung des Beobachtungszeitraumes zu einer stärkeren Reduktion der VES führen könnte.

Für das Auftreten von höhergradigen ventrikulären Ereignissen zeigte sich in der Kontroll- und ASV Therapiegruppe eine Beziehung mit ähnlichem Verhältnis wie bei den VES Einzelschlägen. Der Mittelwert der VES Couplets pro Stunde Ableitung stieg in der Kontrollgruppe um $+2,1 \pm 12,7$ an und verringerte sich in der ASV Behandlungsgruppe um $-2,3 \pm 6,9$. Gleiches ließ sich für den Mittelwert der nsVT pro Stunde Ableitung zeigen, der in der Kontrollgruppe um $+0,14 \pm 1,1$ anstieg und sich in der ASV Behandlungsgruppe um $-0,12 \pm 0,5$ verringerte. Auch wenn die Effektgrößen für höhergradige ventrikuläre Ereignisse in dieser Studie klein und nicht signifikant sind, so lässt sich im Rahmen der kleinen Fallzahl als Tendenz eine Reduktion der Ereignisse unter ASV Therapie erkennen.

Keiner der genannten Parameter erreichte eine statistische Signifikanz, was am ehesten der geringen Patientenzahl und der daraus resultierenden eingeschränkten statistischen Power zuzurechnen ist.

4.3 Vergleich mit Ergebnissen vorangegangener ähnlicher Arbeiten

Aktuell liegen nur wenige Studien vor, welche die Effekte einer Beatmungstherapie auf HRST bei Patienten mit HI und SBAS untersuchen. Zudem richtete sich der Fokus bisheriger Arbeiten vornehmlich auf die Auswirkungen einer CPAP Therapie auf Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit HI und SBAS.

Javaheri et al. konnten 2000 in einer Beobachtungsstudie an acht Studienteilnehmern zeigen, dass Patienten mit HI und OSA von einer CPAP Therapie profitierten und eine Reduktion von VES Einzelschlägen und VES Couplets zeigen. Allerdings vermochte eine CPAP Therapie bei Patienten mit HI und CSA zentralen Apnoen nicht zu unterdrücken. Zudem konnte bei Patienten mit CSA keine Abnahme an Arrhythmien festgestellt werden. Es zeigte sich zudem eine hohe intraindividuelle Variabilität bei den Arrhythmie Parametern [59].

Ryan et al. zeigten 2005 in einer randomisiert-kontrollierten Studie an 18 Studienteilnehmern, dass eine einmonatige CPAP Therapie bei Patienten mit OSA und HI Herzrhythmusstörungen signifikant reduziert [89]. Es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die einen Grenzwert für pathologische VES von >10 VES /h erfüllten, was nur für ca. die Hälfte der randomisierten Studienteilnehmer zutraf. Zudem wurden nur Patienten mit initialem Sinusrhythmus und ohne bestehende Schrittmachertherapie in die Untersuchung einbezogen. Die Aufzeichnung der Herzrhythmusstörungen erfolgte im Rahmen einer PSG in Ableitung I der EKG-Aufzeichnung mit einer Abtastrate von 1000Hz [89].

Aktuell liegen für Patienten mit HI und vorwiegend CSA nur wenige nicht randomisierte Beobachtungsstudien zu den Auswirkungen einer Beatmungstherapie mit ASV auf HRST vor.

In einer aktuellen nicht randomisierten Kohortenstudie von Bitter et al. aus 2013 wurde gezeigt, dass eine Therapie mit ASV bei 195 Patienten mit HI und CSA das Auftreten arrhythmischer Ereignisse reduziert und somit das ereignisfreie Intervall bei Therapie mit ICD oder CRT-D verlängert [90]. Hierzu wurden die Ereignisspeicher der implantierten Aggregate ausgewertet aber keine Langzeit-EKG Untersuchung durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte alle 12 Wochen für maximal 48 Monate bis die erste Abgabe eines ICD Schocks oder ein anti-VT Pacing erfasst wurde [90].

Die Erkenntnisse dieser hier vorgelegten Arbeit müssen im Licht der vor Kurzem publizierten Ergebnisse der SERVE-HF Studie interpretiert werden [96]. Hierbei handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisiert-kontrollierte Studie zur Fragestellung, ob eine Behandlung einer vorwiegenden CSA mit ASV bei Patienten mit chronischer HI die Mortalität und Morbidität verringert [96]. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Studienteilnehmer mit mittel- bis schwergradiger CSA, die eine ASV Therapie erhielten, im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte Gesamtmortalität sowie eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität aufwiesen [96]. Die Hintergründe der zu Grunde liegenden Mechanismen dieses unerwarteten Effekts sind unklar und bedürfen weiterer intensivierter Forschungen [96, 97].

4.4 Stärken und Limitationen der Studie

Bei der vorliegenden Studie handelt sich um eine Subanalyse einer multizentrischen randomisiert kontrollierten parallel verlaufenden offenen Therapiestudie, die verblindet evaluiert wurde [85]. Obwohl die ausgewertete Patientenzahl verhältnismäßig gering war, ist die vorliegende Arbeit die bisher einzige randomisiert kontrollierte Analyse zur Auswirkung einer adaptiven Servo-Ventilation auf Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und SBAS. Der initiale Herzrhythmus und die Schrittmachertherapie zu Studienbeginn wurden im Rahmen der primären Datenerhebung mit erfasst.

Eine wesentliche Einschränkung war die unterschiedliche zeitliche Auflösung des, aus den PSG der verschiedenen Studienzentren stammenden, EKG-Signals. Die zeitliche Signalauflösung wird hierbei von der Abtastrate bestimmt, die vorgibt wie viele Messpunkte pro Zeiteinheit gespeichert werden. Im Rahmen der Durchführung der nächtlichen PSG in den einzelnen Studienzentren wurde ein Ein-Kanal-EKG in einer modifizierten Ableitung II nach Einthoven aufgezeichnet und mit einer, im jeweiligen Studienzentrum ortsüblichen, Abtastrate gespeichert. Im Rahmen der Langzeit-EKG Auswertung der nächtlich aufgezeichneten EKG konnten ausschließlich EKG mit einer Abtastrate von mehr als 128 Hz valide analysiert werden. Bei einer Abtastrate der nächtlichen EKG von 64 Hz konnte eine Auswertung der Studienteilnehmer des Studienzentrums Laval, Kanada leider nicht erfolgen (Abbildung 1). Die nächtlichen EKG des Studienzentrums Regensburg gingen bei einer Abtastrate von 128 Hz vollständig und valide in die Auswertung ein.

Eine Analyse von Craig et al., 2009 konnte zeigen, dass ein über einen Zeitraum von 24 Stunden kontinuierlich abgeleitetes Mehrkanal-Langzeit-EKG mit einer Abtastrate von 1000Hz, eine optimale Analyse von HRST ermöglicht [40]. Im Rahmen

des multizentrischen Studiendesigns wäre durch Nutzung eines einheitlichen 24-Stunden Mehrkanal-Langzeit-EKG Systems in allen Studienzentren eine standardisierte Datenqualität generierbar gewesen. Selbstverständlich bestand zum Zeitpunkt dieser Subanalyse auf die Modalitäten der Datenerhebung kein Einfluss mehr.

Wie zu erwarten war, unterlagen die Messwerte der Herzrhythmusstörungen großen interindividuellen Unterschieden, und somit einer größeren statistischen Streuung. Zudem lag eine Limitation der vorliegenden Arbeit in der eingeschränkten statistischen Power, die in der kleinen, zur Auswertung zur Verfügung stehenden Patientenanzahl begründet war.

4.5 Klinische Relevanz und Schlussfolgerungen

Verschiedene unabhängige Studien offenbaren für Patienten mit chronischer systolischer HI sowie vorliegender OSA und CSA-CSR eine Zunahme der Häufigkeit von nächtlichen malignen ventrikulären HRST, die bei diesen Patienten mit einer deutlich erhöhten Mortalität einhergehen [33–36, 38, 62, 98].

Im Verlauf dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine ASV Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und SBAS sowohl eine CSA-CSR als eine OSA effektiv unterdrückt. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte in der Pilotstudie nicht hinreichend geklärt werden, ob eine Beatmungstherapie mit ASV bei Patienten mit Herzinsuffizienz und schlafbezogenen Atmungsstörungen die Häufigkeit nächtlicher ventrikulärer Extrasystolen, ventrikulärer Couplets und nichtanhaltender ventrikulärer Tachykardien reduziert. Es lässt sich alles in allem als Tendenz erkennen, dass eine Therapie mit Adaptiver Servo-Ventilation die Häufigkeit nächtlich auftretender ventrikulärer Ereignisse zu senken vermag.

Es obliegt daher größer angelegten Studien diesen Effekt näher zu betrachten. Gegebenenfalls können hierzu die Ergebnisse der vorliegenden Studie zur Fallzahlkalkulation von Nutzen sein [95, 99].

5 Zusammenfassung

Einleitung: Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (HI) und schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) leiden häufig unter nächtlich auftretenden kardialen Arrhythmien. SBAS können effektiv mit einer Adaptiven Servo-Ventilation (ASV) behandelt werden. Wir überprüften daher die Hypothese, ob eine ASV Therapie bei Patienten mit HI und SBAS die Häufigkeit nächtlicher kardialer Arrhythmien sowie die Herzfrequenz reduziert.

Methoden: Zwanzig fortlaufende Patienten mit stabiler HI (Alter 67 ± 9 J; linksventrikuläre Ejektionsfraktion $32 \pm 7\%$) und SBAS (Apnoe-Hypopnoe-Index, AHI $48 \pm 20/h$) wurden randomisiert und entweder einer ASV- ($n=10$) oder einer Kontrollgruppe mit alleiniger optimaler medizinischer Versorgung ($n=10$) zugeteilt. Zu Baseline und nach 12 Wochen wurde jeweils eine Polysomnographie (PSG) mit zentraler verblindeter Auswertung durchgeführt. Die Elektrokardiogramme (EKG) der PSG wurden mit Unterstützung einer Langzeit-EKG Software (Pulse Biomedical Inc., QRS-Card™ Cardiology Suite, USA) ausgewertet.

Ergebnisse: Für die ASV-Gruppe nahmen ventrikuläre Extrasystolen (VES) pro Stunde Aufnahmezeit im Gegensatz zur Kontrollgruppe ab ($-8,1 \pm 42,4$ versus $+9,8 \pm 63,7/h$, $p=0,473$). Eine ASV Beatmungstherapie reduziert im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Anzahl ventrikulärer Couplets ($-2,3 \pm 6,9$ versus $+2,1 \pm 12,7/h$, $p=0,365$) sowie nicht-anhaltender ventrikulärer Tachykardien (nsVT, $-0,1 \pm 0,5$ versus $+0,1 \pm 1,1/h$, $p=0,541$) ohne statistische Signifikanz. Die minimale nächtliche Herzfrequenz nahm in der ASV Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant zu ($+1,4 \pm 2,5$ versus $-2 \pm 3,4/h$, $p=0,037$). Im Gegensatz hierzu war in der ASV-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Abnahme der maximalen Herzfrequenz zu erkennen ($-2,6 \pm 5,2$ versus $+0,7 \pm 4,5/h$, $p=0,219$).

Schlussfolgerungen: Eine Beatmungstherapie mit ASV reduziert bei Patienten mit HI und SBAS die Häufigkeit nächtlicher ventrikulärer Couplets, NVST und der führt zu einer Abnahme der maximalen nächtlichen Herzfrequenz. Die Ergebnisse weisen darauf hin, das eine ASV Therapie bei Patienten mit HI und SBAS zur Reduktion von malignen kardialen Arrhythmien beitragen kann. Es obliegt daher größer angelegten Studien diesen Effekt näher zu betrachten. Gegebenenfalls können hierzu die Ergebnisse der vorliegenden Studie zur Fallzahlkalkulation von Nutzen sein. [95, 99]

Literaturverzeichnis

- 1 Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137–1146.
- 2 Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194–202.
- 3 Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 269–275.
- 4 Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2007–2018.
- 5 Cleland JGF, Chattopadhyay S, Khand A, Houghton T, Kaye GC. Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 229–242.
- 6 McMurray, John J V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip, Gregory Y H, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2012; 33: 1787–1847.
- 7 Bigger JT. Definition of benign versus malignant ventricular arrhythmias: targets for treatment. *The American Journal of Cardiology* 1983; 52: 47C–54C.
- 8 Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781–788.

- 9 Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology* 1990; 65: 42–48.
- 10 [No authors listed]. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
- 11 Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G, Dubner S, Scapin O, Perrone SV. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. *Circulation* 1996; 94: 3198–3203.
- 12 Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American journal of epidemiology* 2013; 177: 1006–1014.
- 13 Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–1235.
- 14 Duchna H. Schlafbezogene Atmungsstörungen--Neuaufgabe der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-2) der American Academy of Sleep Medicine (AASM) [Sleep-related breathing disorders--a second edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM)]. *Pneumologie* 2006; 60: 568–575.
- 15 Bradley TD, McNicholas WT, Rutherford R, Popkin J, Zamel N, Phillipson EA. Clinical and physiologic heterogeneity of the central sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 217–221.
- 16 Guilleminault C, Robinson A. Central sleep apnea. *Neurol Clin* 1996; 14: 611–628.
- 17 Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O. Schlafbezogene Atmungsstörungen und Arrhythmien Mechanismen, Interaktionen und klinische Relevanz [Sleep disordered breathing and cardiac arrhythmias: mechanisms, interactions, and clinical relevance]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2011; 136: 431–435.

- 18 Schulz R, Blau A, Börgel J, Duchna HW, Fietze I, Koper I, Prenzel R, Schädlich S, Schmitt J, Tasci S, Andreas S. Sleep apnoea in heart failure. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1201–1205.
- 19 Bitter T, Faber L, Hering D, Langer C, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11: 602–608.
- 20 Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9: 251–257.
- 21 Zeller J, Hetzenecker A, Arzt M. Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz: Epiphänomen oder wechselseitige Krankheitsbeeinflussung [Sleep-disordered breathing in patients with chronic heart failure: epiphenomenon or bidirectional relationship]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 2013; 67: 150–156.
- 22 Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 19–25.
- 23 Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122: 352–360.
- 24 Plenge T, Müller-Ehmsen J. Schlafapnoe und Herzinsuffizienz [Sleep apnea and heart failure]. *Herz* 2013; 38: 604–609.
- 25 Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su M, Smith S, Newton GE, Mak S, Bradley TD. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010; 121: 1598–1605.

- 26** Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101–1106.
- 27** Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards M, O'Meeghan T, Weatherall M, Neill A. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest* 2005; 128: 2116–2122.
- 28** Grimm W, Koehler U. Cardiac arrhythmias and sleep-disordered breathing in patients with heart failure. *International journal of molecular sciences* 2014; 15: 18693–18705.
- 29** Ryan CM, Bradley TD. Periodicity of obstructive sleep apnea in patients with and without heart failure. *Chest* 2005; 127: 536–542.
- 30** Schäfer T, Schläfke ME, Westhoff M, Duchna H, Penzel T, Scholle S, Orth M. Zentrale Schlafapnoe –Pathophysiologie, Relevanz, Diagnostik und Therapie. *Somnologie* 2008; 12: 190-204. <http://dx.doi.org/10.1007/s11818-008-0350-z>.
- 31** Somers VK, White DP, Amin, Raouf et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118: 1080–1111.
- 32** Ryan CM, Juvet S, Leung R, Bradley TD. Timing of nocturnal ventricular ectopy in heart failure patients with sleep apnea. *Chest* 2008; 133: 934–940.
- 33** Jilek C, Krenn M, Sebah D, Obermeier R, Braune A, Kehl V, Schroll S, Montalvan S, Riegger GAJ, Pfeifer M, Arzt M. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. *Eur. J. Heart Fail* 2011; 13: 68–75.
- 34** Damy T, Margarit L, Noroc A, Bodez D, Guendouz S, Boyer L, Drouot X, Lamine A, Paulino A, Rappeneau S, Stoica M, Dubois-Randé J, Adnot S, Hittinger L, d'Ortho MP. Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14: 1009–1019.
- 35** Khayat R, Abraham W, Patt B, Brinkman V, Wannemacher J, Porter K, Jarjoura D. Central sleep apnea is a predictor of cardiac readmission in hospitalized patients with systolic heart failure. *J. Card. Fail.* 2012; 18: 534–540.

- 36 Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1435–1440.
- 37 Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2028–2034.
- 38 Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 910–916.
- 39 Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 466–471.
- 40 Craig S, Pepperell JCT, Kohler M, Crosthwaite N, Davies RJO, Stradling JR. Continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea reduces resting heart rate but does not affect dysrhythmias: a randomised controlled trial. *J Sleep Res* 2009; 18: 329–336.
- 41 Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am. J. Cardiol.* 1983; 52: 490–494.
- 42 Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, Eda S, Tsunemoto H, Kamikozawa M, Koyama J, Yamazaki K, Ikeda U. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart Vessels* 2010; 25: 63–69.
- 43 Namtvedt SK, Randby A, Einvik G, Hrubos-Strøm H, Somers VK, Røsjø H, Omland T. Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea (from the Akershus Sleep Apnea Project). *Am. J. Cardiol.* 2011; 108: 1141–1146.
- 44 Shepard, J W Jr, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 88: 335–340.
- 45 Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, Punjabi N, Sanders M, Quan SF, Resnick H, Redline S. Triggering of nocturnal ar-

- rhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1797–1804.
- 46** Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, Herges RM, Howard DE, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Sudden Cardiac Death: A Longitudinal Study of 10,701 Adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 610–616.
- 47** Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur. Respir. J.* 2013; 41: 1439–1451.
- 48** Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, Antic N, Thornton A, Saint DA, McEvoy D, Antic R, Kalman JM, Sanders P. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2012; 9: 321–327.
- 49** Linz D, Schotten U, Neuberger H, Böhm M, Wirth K. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2011; 8: 1436–1443.
- 50** Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, Leinveber P, Romero-Corral A, Korinek J, Konecny T, Villarraga HR, Kara T, Caples SM, Somers VK. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure. *The American Journal of Cardiology* 2008; 102: 1557–1561.
- 51** Chen L, Einbinder E, Zhang Q, Hasday J, Balke CW, Scharf SM. Oxidative stress and left ventricular function with chronic intermittent hypoxia in rats. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005; 172: 915–920.
- 52** Jeong E, Liu M, Sturdy M, Gao G, Varghese ST, Sovari AA, Dudley SC. Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2012; 52: 454–463.
- 53** Somers VK, Dyken ME, Skinner JL. Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans. *Journal of the autonomic nervous system* 1993; 44: 253–259.

- 54** Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Annals of internal medicine* 1994; 120: 382–388.
- 55** Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 1989; 67: 2101–2106.
- 56** Alonso-Fernández A, García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Ortuño F, Martínez I, Villamor J. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest* 2005; 127: 15–22.
- 57** Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154–2159.
- 58** Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, Corra U, Eleuteri E, Giannuzzi P. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation* 2003; 107: 727–732.
- 59** Javaheri S. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Sleep Apnea and Ventricular Irritability in Patients With Heart Failure. *Circulation* 2000; 101: 392–397.
- 60** Mehra R, Stone KL, Varosy PD, Hoffman AR, Marcus GM, Blackwell T, Ibrahim OA, Salem R, Redline S. Nocturnal Arrhythmias across a spectrum of obstructive and central sleep-disordered breathing in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS sleep) study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1147–1155.
- 61** Bitter T, Westerheide N, Prinz C, Hossain MS, Vogt J, Langer C, Horstkotte D, Oldenburg O. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32: 61–74.

- 62** Sano K, Watanabe E, Hayano J, Mieno Y, Sobue Y, Yamamoto M, Ichikawa T, Sakakibara H, Imaizumi K, Ozaki Y. Central sleep apnoea and inflammation are independently associated with arrhythmia in patients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15: 1003–1010.
- 63** Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu K, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625–1631.
- 64** Mehra R, Redline S. Arrhythmia risk associated with sleep disordered breathing in chronic heart failure. *Current heart failure reports* 2014; 11: 88–97.
- 65** Koehler U, Reinke C, Sibai E, Hildebrandt O, Sohrabi K, Dette F, Grimm W. Autonome Dysregulation und kardiale Arrhythmien bei Patienten mit obstruktiver und zentraler Schlafapnoe, Autonomic dysfunction and cardiac arrhythmia in patients with obstructive and central sleep apnea. *Dtsch med Wochenschr* 2011; 136: 2622–2628.
- 66** Leung RST. Sleep-disordered breathing: autonomic mechanisms and arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 324–338.
- 67** Schmalgemeier H, Bitter T, Fischbach T, Horstkotte D, Oldenburg O. C-reactive protein is elevated in heart failure patients with central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2014; 87: 113–120.
- 68** Arzt M, Bradley TD. Treatment of sleep apnea in heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2006; 173: 1300–1308.
- 69** Mayer, Gerd, Fietze, I, Fischer J, et al. S3-Leitlinie. Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen, Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). *Somnologie* 2009; 13: 4–160.
- 70** Kasai T, Usui Y, Yoshioka T, Yanagisawa N, Takata Y, Narui K, Yamaguchi T, Yamashina A, Momomura S. Effect of flow-triggered adaptive servo-ventilation compared with continuous positive airway pressure in patients with chronic heart failure with coexisting obstructive sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 140–148.

- 71** Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla HR, Kreuzer H. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1486–1490.
- 72** Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Frais MA, Kryger MH. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1989; 111: 777–782.
- 73** Staniforth AD, Kinnear WJ, Starling R, Hetmanski DJ, Cowley AJ. Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Heart J* 1998; 19: 922–928.
- 74** Arzt M, Schulz M, Wensel R, Montalvàn S, Blumberg FC, Riegger GAJ, Pfeifer M. Nocturnal continuous positive airway pressure improves ventilatory efficiency during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* 2005; 127: 794–802.
- 75** Stuck B, ed. Praxis der Schlafmedizin, Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern ; Diagnostik, Differentialdiagnostik und Therapie ; mit ... 35 Tabellen. Heidelberg: Springer, 2009. S. 290. ISBN: 3-540-88699-0.
- 76** Kasai T, Narui K, Dohi T, Yanagisawa N, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Momomura S. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008; 133: 690–696.
- 77** Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233–1241.
- 78** Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025–2033.
- 79** Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Ryan C, Tomlinson G,

- Bradley TD. 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* 2007; 115: 3173–3180.
- 80** Köhnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. Assisted ventilation for heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Eur Respir J* 2002; 20: 934–941.
- 81** Johnson KG, Johnson DC. Bilevel positive airway pressure worsens central apneas during sleep. *Chest* 2005; 128: 2141–2150.
- 82** Dohi T, Kasai T, Narui K, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Momomura S. Bi-level positive airway pressure ventilation for treating heart failure with central sleep apnea that is unresponsive to continuous positive airway pressure. *Circ J* 2008; 72: 1100–1105.
- 83** Teschler H, Döhring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 614–619.
- 84** Oldenburg O. Cheyne-stokes respiration in chronic heart failure. Treatment with adaptive servoventilation therapy. *Circ. J.* 2012; 76: 2305–2317.
- 85** Arzt M, Schroll S, Series F, Lewis K, Benjamin A, Escourrou P, Luigart R, Kehl V, Pfeifer M. Auto-servoventilation in heart failure with sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 1244–1254.
- 86** Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, Desai AS, Javaheri S, Malhotra A. Adaptive servoventilation for treatment of sleep-disordered breathing in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2012; 142: 1211–1221.
- 87** Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, Kristo DA, Mallea JM, Rowley JA, Zak RS, Tracy SL. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep* 2012; 35: 17–40.
- 88** Nakamura S, Asai K, Kubota Y, Murai K, Takano H, Tsukada YT, Shimizu W. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breath-

- ing: a meta-analysis. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2015; 104: 208–216.
- 89** Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005; 60: 781–785.
- 90** Bitter T, Gutleben K, Nölker G, Westerheide N, Prinz C, Dimitriadis Z, Horstkotte D, Vogt J, Oldenburg O. Treatment of Cheyne-Stokes Respiration Reduces Arrhythmic Events in Chronic Heart Failure. *J. Cardiovasc. Electro-physiol.* 2013.
- 91** Lang RM, Bierig M, Devereux, Richard B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440–1463.
- 92** Iber C, American Academy of Sleep Medicine. Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen. [Heidelberg]: Steinkopff, 2007. 70 S. ISBN: 978-3-7985-1851-3.
- 93** Schroll S, Sériès F, Lewis K, Benjamin A, Escourrou P, Luigart R, Pfeifer M, Arzt M. Acute haemodynamic effects of continuous positive airway pressure in awake patients with heart failure. *Respirology* 2014; 19: 47–52.
- 94** Gertsch M. Das EKG, Auf einen Blick und im Detail. 2. Auflage. Heidelberg: Springer, 2008.
- 95** Priefert H, Hetzenecker A, Escourrou P, Luigart R, Series F, Lewis K, Benjamin A, Birner C, Pfeifer M, Arzt M. Effekte einer adaptiven Servoventilation auf Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und schlafbezogenen Atmungsstörungen, Subanalyse einer randomisierten Studie. *Somnologie* 2016; 20: 96–105. <http://dx.doi.org/10.1007/s11818-016-0059-3>.
- 96** Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, D'Ortho M, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive Servo-

Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 1095–1105.

- 97** Malhotra A, Patil S, Sands S, Ayas N. Central sleep apnoea in congestive heart failure. *The Lancet. Respiratory medicine* 2015; 3: 507–508.
- 98** Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102: 61–66.
- 99** Priefert, H.-J, Hetzenecker, A, Escourrou P, Luigart R, Series F, Lewis K, Benjamin A, Birner C, Pfeifer M, Arzt M. Effekte einer adaptiven Servoventilation auf Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und schlafbezogenen Atmungsstörungen - eine randomisierte Pilotstudie, Abstracts der 22. Jahrestagung der DGSM, 4.-6. Dezember 2014, Köln. Abstract Nr. 73. *Somnologie* 2014; 18: 27. <http://dx.doi.org/10.1007/s11818-014-0691-8>.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr.med. Lars Maier für die Möglichkeit die Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit an seinem Lehrstuhl durchführen zu dürfen.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr.med. Michael Arzt für das Überlassen des Themas und des notwendigen Materials. Ich möchte ihm herzlich für die umfassende, geduldige und fürsorgliche Betreuung über den gesamten Verlauf dieser Arbeit danken.

Weiter möchte ich Frau Dr.med. Andrea Hetzenecker danken, die immer ein offenes Ohr hatte und mir auch kurzfristig und mit hohem Engagement in allen Phasen dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ganz herzlich danke ich meiner liebsten Christine, denn ohne sie hätte ich niemals die Kraft gehabt diese Arbeit fertig zu stellen. Im Besonderen danke ich meiner Mutter, die mich während meines gesamten Studiums unermüdlich unterstützte.

Dank gilt dem Vertrieb und Produktsupport der Firma Somnomedics, Randersacker, Deutschland für den für mich endgeldfreien, freundlichen und kompetenten Rat bezüglich der Bedienung ihrer Softwareprodukte.

Zudem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der beteiligten Schlaflabore für die freundliche Unterstützung bedanken.