

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR PROFESSOR DR. LARS S. MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Zusammenhang zwischen der Lungendichte in der Magnetresonanztomographie und
dem Schweregrad einer zentralen Schlafapnoe

Inaugural Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Laura Welke

2016

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR PROFESSOR DR. LARS S. MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Zusammenhang zwischen der Lungendichte in der Magnetresonanztomographie und
dem Schweregrad einer zentralen Schlafapnoe

Inaugural Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Laura Welke

2016

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Arzt
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Hans Stefan Hofmann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.08.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	5
2	Abbildungsverzeichnis	6
3	Tabellenverzeichnis	7
4	Einleitung	8
4.1	Nicht Erholsamer Schlaf	8
4.2	Schlafbezogene Atmungsstörung	8
4.2.1	Zentrale Schlafapnoe mit Cheyne Stokes Atmung	12
4.2.1.1	Pathophysiologie	12
4.2.1.2	Symptome, Folgen und Diagnostik	13
4.2.1.3	Therapie	13
4.2.1.4	Prävalenz der zentralen Schlafapnoe mit Cheyne Stokes Atmung bei Herzinsuffizienz oder Schlaganfall	14
4.2.1.5	Zusammenhang zwischen der Herzinsuffizienz und der zentralen Schlafapnoe mit Cheyne Stokes Atmung	15
4.3	Fragestellung	17
5	Patienten und Methodik	18
5.1	Studiendesign	18
5.2	Patienten	18
5.2.1	Einschlusskriterien	18
5.2.2	Ausschlusskriterien	18
5.3	Messungen	20
5.3.1	Polysomnographie	20
5.3.2	MRT	22
5.3.3	Statistische Auswertung	24

6	<i>Darstellung und Beurteilung der Ergebnisse</i>	25
6.1	Baseline Charakteristika	25
6.2	Polysomnographie.....	27
6.3	Varianzanalyse	31
7	<i>Diskussion</i>	33
7.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	33
7.2	Vergleich zu vorangegangenen Ergebnissen ähnlicher Studien.....	33
7.3	Zentrale Schlafapnoe Parameter	34
7.4	CO ₂ und zentrale Schlafapnoe.....	35
7.5	BNP und zentrale Schlafapnoe	36
7.6	Troponin und zentrale Schlafapnoe	37
7.7	Ejektionsfraktion.....	38
7.8	CRP und zentrale Schlafapnoe	39
7.9	Raucher, BMI, Geschlecht und Alter	39
7.10	Killip Klassifikation	40
7.11	Schlafparameter	41
7.12	Stärken und Limitationen der Studie.....	41
7.13	Schlussfolgerung und klinische Relevanz.....	43
8	<i>Zusammenfassung</i>	44
9	<i>Quellen</i>	46
10	<i>Danksagung</i>	55

1 Abkürzungsverzeichnis

ACVB – Aorto-Coronarer-Venen-Bypass

AHI – Apnoe-Hypopnoe-Index

AMI – Akuter Myokardinfarkt

BGA – Blutgasanalyse

BIPAP – Biphasic positive airway pressure

BMI – Body Mass Index

BNP – brain natriuretic peptide

cAHI – zentraler Apnoe-Hypopnoe Index

cAI – zentraler Apnoe Index

CK – Kreatininkinase

CPAP – continuous positive airway pressure

CSA – Zentrale Schlafapnoe

CSR – Cheyne-Stokes-Atmung

EEG – Elektroenzephalographie

EMG - Elektromyographie

EOG – Elektroofkulographie

HF - Herzinsuffizienz

ICD 10 - Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter

ICSD 2 – International Classification of Sleep Disorder (2005)

LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

N3 – Schlafstadium 3, tiefer Schlaf mit langsamen EEG-Wellen

NaCl – Natrium-Chlorid

OSA – obstruktive Schlafapnoe

PaCO₂ – arterio-kapillärer Kohlenstoffdioxidpartialdruck

pCO₂ – Kohlenstoffdioxidpartialdruck

PaO₂ – arterio-kapillärer Sauerstoffpartialdruck

PTCA – Perkutane transluminale Koronarangioplastie

REM – Rapid Eye Movement

ROI - Region Of Interest

SA – Schlafapnoe

STEMI – ST-Hebungsinfarkt

ZNS – Zentrales Nervensystem

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Ausschnitt aus einer Polysomnographie.....	10
Abbildung 2 Cheyne-Stokes-Atmung.....	11
Abbildung 3 Studienbaum.....	20
Abbildung 4 MRT Aufnahme: Basale Höhe direkt über dem Zwerchfell mit eingezeichneten ROIs in den beiden Lungenhälften	23
Abbildung 5 Verteilung der Lungendichte	27
Abbildung 6 cAHI im Gruppenvergleich	29
Abbildung 7 cAHI%/AHI im Gruppenvergleich.....	30
Abbildung 8 Streudiagramm cAHI%/AHI und Lungendichte,	31

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Baseline Charakteristika	26
Tabelle 2 Polysomnographie.	28
Tabelle 3 Varianzanalyse.	32

4 Einleitung

4.1 Nicht Erholsamer Schlaf

Bei der Gruppe der Erkrankungen, die unter der Überschrift *Nicht Erholsamer Schlaf* zusammengefasst werden, leiden die Patienten an Insomnien, also Ein- bzw. Durchschlafstörungen, sowie Hypersomnien, also Tagesschläfrigkeit mit reduzierter Aufmerksamkeit und Wachheit und einem starkem Verlangen einzuschlafen.

Je nach Häufigkeit des Auftretens (täglich/nicht täglich), der sozialen und beruflichen Einschränkung durch die Schlafstörung, der Beeinträchtigung des Befindens durch Insomnien und dem Grad der Aktivität bei dem Hypersomnien auftreten, lassen sich Insomnien und Hypersomnien in drei Schweregrade einteilen ¹.

Nach der International Classification of Sleep Disorder, Version 2 (ICSD-2) umfasst die Gruppe *Nicht Erholsamer Schlaf* neben den für diese Arbeit relevanten *Schlafbezogenen Atmungsstörungen* auch Erkrankungen wie zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, Parasomnien, Schlafbezogene Bewegungsstörungen und Sammelkategorien wie Isolierte Symptome, Normvarianten, ungelöste Probleme und andere Schlafstörungen ².

4.2 Schlafbezogene Atmungsstörung

Die schlafbezogenen Atmungsstörungen werden nach ICD-10 wie folgt klassifiziert:

- G47.30 Zentrales Schlafapnoesyndrom
- G47.31 Obstruktives Schlafapnoesyndrom
- G47.32 Schlafbezogenes Hypoventilationssyndrom
- G47.38 sonstige Schlafapnoe
- G47.39 Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet
- P28.3 primäre Schlafapnoe beim Säugling
- R06.3 Periodische Atmung inkl. Cheyne-Stokes Atmung

ICSD-2 unterteilt noch feiner¹. Trotz der genaueren Unterteilung stützen sich Publikation jedoch meist auf die Kriterien der ICD 10 bzw. DSM IV¹.

Diagnostisch werden neben der allgemeinen Anamnese, auch zusätzliche Informationen durch Fragebögen und Protokolle über das Schlafverhalten, welche der Patient selbst führt, erhoben ¹. Zusätzliche diagnostische Hinweise können Vigilanz- und Aufmerksamkeitstests liefern ³. Auch eine psychiatrische Anamnese ist wichtig, da viele psychiatrische Erkrankungen, z.B. affektive Störungen, Schizophrenien oder Demenzen, mit Schlafstörungen einhergehen ⁴. Apparativ stehen Polygraphiegeräte als Screeningmethode ⁵, die der Patient einfach zuhause anwenden kann, und die Polysomnographie (PSG), als Goldstandard der umfassenden klinischen Diagnostik, zur Verfügung ⁶. Bei der letzteren ist ein umfangreiches Monitoring des Schlafes (mittels Elektroenzephalographie (EEG), Elektroofkulographie (EOG) und Elektromyographie (EMG)), der Atmung (Atemfluss, Atemanstrengung, Sauerstoffsättigung, Kohlendioxid und Schnarchen), des Herzens (EKG) und der Bewegung (EMG im Muskelus Tibialis, (Bein)bewegung und Video) möglich (Vgl. Abbildung 1). Ferner können sowohl laborchemische Untersuchungen (Schilddrüsen-, Entzündungswerte, Blutbild, Leber- und Nierenwerte), Bildgebungsverfahren (v.a. zerebrale Bildgebung) und auch die Medikamentenanamnese weiter zur (Differential-)Diagnosefindung beitragen ^{1 4}.

Die Ursache der zentralen Schlafapnoe (CSA) hingegen ist der Ausfalls des Atemreizes ⁷. In der PSG sieht man dementsprechend im Unterschied zur OSA keine Atemanstrengung während der Apnoephasen ⁸.

Man unterscheidet zwei Formen der CSA. Die erste Form entsteht auf Grund von Störungen im Bereich der Atmungsteuerung, Atemmuskulatur oder den metabolischen Kontrollrezeptoren. Sie ist sehr selten ¹. Oft leiden die Patienten zusätzlich an einer chronischen alveolären Hypoventilation mit Hyperkapnie und Hypoxie. Nachts spitzt sich dieses weiter zu, da sich physiologischerweise die Atemreizschwelle im Schlaf auf ein höheres Niveau des partiellen CO₂ Drucks (pCO₂) verschiebt und so der Atemreiz im Schlaf geringer ist als im Wachzustand. Bei diesen Patienten kann dann die Atemreizschwelle so hoch sein, dass es zu Apnoephasen kommt. Die Patienten fallen durch wiederholte respiratorische Insuffizienzen, Polyglobulie, pulmonale Hypertonie, Rechtsherzinsuffizienz, morgendliche Kopfschmerzen und Tagesschläfrigkeit auf ⁷. Die andere Form ist die CSA mit Cheyne-Stokes Atmung (CSR), ausgelöst durch eine vorübergehende Instabilität des Atemreizes, meist bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HF), neurologischen Erkrankungen, Niereninsuffizienz oder als Folge von Medikamenteneinnahme, v.a. Opioiden ¹. CSR ist eine Form von periodischer Atmung und ist gekennzeichnet durch Crescendo-Decrescendo-Atemzüge, gefolgt von einer Apnoe oder Hypopnoe (vgl. Abbildung 2)⁹. Diese zweite Form der CSA soll im Folgenden näher betrachtet werden.

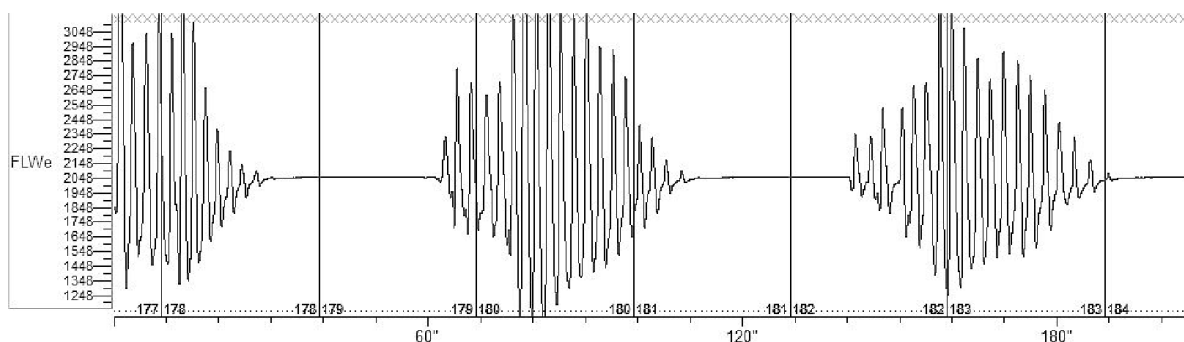


Abbildung 2 Cheyne-Stokes-Atmung, Luftstrom über Mund und Nase aufgezeichnet über die Zeit

4.2.1 Zentrale Schlafapnoe mit Cheyne Stokes Atmung

4.2.1.1 Pathophysiologie

Pathophysiologisch kommt es zu einem passageren Abfall des $p\text{CO}_2$ unter die Atemreizschwelle ¹⁰. Besonders passiert dies in der Phase des Einschlafens, da sich zum einen, wie oben erwähnt, die Atemreizschwelle vom niedrigen Tagesniveau auf ein höheres Niveau des $p\text{CO}_2$ für die Nacht verschiebt ¹⁰. Zum anderen hängt in dieser Phase wie im gesamten nicht-Rapid-Eye-Movement-Schlaf (N-REM) der Atemreiz besonders von der metabolischen Kontrolle ab, während im Wachzustand und in der REM Phase die willentliche Kontrolle der Atmung im Vordergrund steht ¹¹ ¹².

Im Rahmen einer Grunderkrankung (beispielsweise durch Hyperventilation bei der Herzinsuffizienz oder in großer Höhe auch beim Gesunden, vgl. Abschnitt 4.2.1.5) kann es dazu kommen, dass der $p\text{CO}_2$ in der Phase des Einschlafens nicht genügend ansteigt. Trotzdem verschiebt sich aber die Atemreizschwelle durch die Zustandsänderung des ZNS von wach nach schlafend auf ein höheres Niveau. So liegt dann der $p\text{CO}_2$ entweder unter der Atemreizschwelle und induziert eine Apnoe oder er befindet sich zumindest nur knapp oberhalb der Atemreizschwelle, sodass der Patient somit anfälliger ist für eine CSA ¹³ ¹⁴.

Liegt der $p\text{CO}_2$ nur knapp oberhalb der Atemreizschwelle, kann es auf Grund von natürlichen Aufwachreaktionen, die die Atmung stimulieren und zu einer weiteren Absenkung des $p\text{CO}_2$ Levels führen, zu Apnoen kommen ¹⁵. Das ZNS pendelt zwischen den Zuständen wach und schlafend und damit wechselt auch der Atemantrieb: Cheyne-Stokes-Atmung entsteht ¹⁵.

Während bei der obstruktiven Schlafapnoe die Aufwachreaktion eine Folge der Apnoe ist, ist sie beim CSA also der Auslöser ¹⁰. Im REM Schlaf ist die CSA mit CSR seltener, da das $p\text{CO}_2$ Level durch einen geringeren Atemreiz und die gehemmte Atemmuskulatur höher ist, die Chemosensitivität herabgesetzt ist und der Atemreiz weniger von den metabolischen Kontrollrezeptoren abhängt, sondern mehr von einer willentlichen Steuerung ¹⁶ ¹⁷ ¹¹.

4.2.1.2 Symptome, Folgen und Diagnostik

Durch den nicht erholsamen Schlaf kann es zu Erschöpfung und Tagesschläfrigkeit kommen. Viele Patienten sind aber asymptomatisch, was die Diagnosestellung erschwert ¹⁸.

Entgegen der oft nur milden akuten Symptomatik, konnten aber weitreichende Folgen der Erkrankung nachgewiesen werden. Studien zeigten, dass die CSA bei herzinsuffizienten Patienten, vor allem bei ischämischer Genese der Herzinsuffizienz, zu einer erhöhten Mortalität und häufigerer Erfordernis einer Herztransplantation führt. Dies lässt sich durch die Aktivierung des Sympathikus durch die SA erklären, was die Progression der Herzinsuffizienz verstärkt ^{19 20}. Außerdem erholt sich das Herz bei Infarktpatienten schlechter: Die Infarktgröße verringert sich weniger, es kann weniger gefährdetes Myokardgewebe gerettet werden und die Ejektionsfraktion drei Monate nach Infarkt ist geringer ²¹.

Diagnostisch ist die PSG mit kontinuierlicher transkutaner pCO₂ Messung der Goldstandard ¹.

4.2.1.3 Therapie

Bei der nächtlichen Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapie, wird über eine Nasenmaske ein Überdruck angelegt und so die kontinuierliche Luftzufuhr gewährleistet. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und CSA mit CSR die Mortalität gesenkt wird^{22 23 24 25 26 27}. Eine Biphase Positive Airway Pressure (BIPAP) Therapie, die unterschiedliche Drücke bei Inspiration und Expiration anlegt, steht als Alternative zur CPAP Therapie zur Verfügung. Vorteile sind, dass sie angenehmer für den Patienten ist als CPAP und dass das Ventilation-Perfusionsverhältnis und die Lungencompliance verbessert wird. Auch unter BIPAP Therapie konnte eine Verbesserung der Herzinsuffizienz nachgewiesen werden ^{28 29 30}. Eine adaptive Servoventilation (ASV), als Weiterentwicklung der oben genannten Therapien, die CSR erkennt und ihre Ein- und Ausatemdrücke bei jedem Atemzug neu anpassen kann, gilt nach aktueller Studienlage als wirksamste Therapie bei CSA mit CSR ^{31 32 33 34 35 36 37}. Weiter gibt es die Möglichkeit durch Verabreichung von Azetazolamid eine Azidose zu induzieren und so den Atemreiz zu steigern ³⁸. Auch kann durch Theophyllin, CO₂ - Gabe oder eine Erhöhung der Totraumventilation die Atmung stimuliert werden ^{39 40}

⁴¹. Wegen fehlender Daten bezüglich der Langzeitauswirkungen der Therapie wird sie trotz Wirksamkeit nicht empfohlen ¹.

Bei Hypoxämie kann eine nächtliche Sauerstoffgabe hilfreich sein ⁴². Die Hypoxämie beeinflusst zwar den Schweregrad der CSA, ist aber nicht ihre Ursache ^{42 43 44 45 46}.

Dennoch konnte eine Steigerung der Lebensqualität und sogar ein positiver Effekt auf die Herzinsuffizienz durch Herunterregulation der sympathischen Aktivität belegt werden ^{47 48}. Eine kontrollierte Studie an US-Veteranen konnte den Nutzen von einer CPAP-Therapie kombiniert mit nächtlicher Sauerstoffgabe nachweisen⁴⁹.

Zusätzlich ist es wichtig, die Herzinsuffizienz medikamentös zu behandeln, da nicht nur die SA die Herzinsuffizienz verschlechtert, sondern auch umgekehrt die Herzinsuffizienz die SA beeinflusst ^{50 51 52 53}.

4.2.1.4 Prävalenz der zentralen Schlafapnoe mit Cheyne Stokes Atmung bei Herzinsuffizienz oder Schlaganfall

Ca. 15-45 % aller Herzinsuffizienzpatienten haben eine CSA mit CSR, wobei der Schweregrad der Herzinsuffizienz mit der Häufigkeit des Auftretens und dem Schweregrad der CSA korreliert und Männer häufiger betroffen sind^{54 55 56 18 13}. Die große Diskrepanz zwischen den Prävalenzangaben der Studien beruht zum einen auf unterschiedlich großen Stichprobenzahlen und auf unterschiedlichen Frauenanteilen der Studienteilnehmer. Zum anderen aber auch besonders durch eine mit der Zeit besser gewordene Herzinsuffizienztherapie. Vor allen Dingen die Einführung der β -Blocker verringerte den Schweregrad oder das Auftreten der CSA ^{51 52 53 50}. Wang et al. untersuchten zwischen 1997 und 2004, 218 optimal vorbehandelte herzinsuffiziente Männer und Frauen. Sie fanden eine Prävalenz der CSA von 21 % ⁵⁶.

In der Frühphase nach einem Schlaganfall leiden 6-38 % aller Patienten an einer CSA mit Cheyne-Stokes-Atmung. Oft kommen zusätzlich obstruktive Ereignisse vor ⁵⁷. Allerdings konnte keine Assoziation der CSA mit dem Typ oder Lokalisation des Schlaganfalls nachgewiesen werden, wohl aber mit einer niedrigen LVEF und einer Hypokapnie, sodass vermutet wird, dass gar nicht der Schlaganfall an sich, sondern eine begleitende Herzinsuffizienz der Auslöser der CSA ist ⁵⁸. Beide Krankheiten kommen gehäuft im hohen Alter vor, sodass ein zufälliges Aufeinandertreffen beider nicht unwahrscheinlich ist. Zusätzlich ist eine Herzinsuffizienz auch ein Risikofaktor

für die Entwicklung eines Schlaganfalls. Zum einen kann es durch ein begleitendes Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienz oder eine starke Dilatation der Herzkammern zu Thrombenbildung kommen, die in das Gehirn gelangen können. Zum anderen prädisponiert schon allein eine geringere Ejektionsfraktion durch den langsameren Blutfluss zur Thrombosierung. Nicht zuletzt stellt auch ein nicht selten vorliegender hoher Blutdruck einen Risikofaktor für einen Schlaganfall dar ⁷.

4.2.1.5 Zusammenhang zwischen der Herzinsuffizienz und der zentralen Schlafapnoe mit Cheyne Stokes Atmung

Warum gerade herzinsuffiziente Patienten anfällig sind für eine CSA hat verschiedene Ursachen.

Zum einen liegt oft ein gestörter Regulationsmechanismus der zerebralen Durchblutung vor ⁵⁹. Normalerweise kommt es bei hohem pCO₂ zu einer Vasodilatation und umgekehrt bei niedrigen Partialdrücken zu einer Vasokonstriktion im Gehirn. Ist dieser Regulationsmechanismus gestört, werden bei Hypokapnie wegen fehlender Vasokonstriktion im ZNS vermehrt CO₂ und H⁺-Ionen abtransportiert. Durch die entstehende Alkalose werden die zentralen metabolischen Rezeptoren gereizt, sodass eine zentrale Apnoe entsteht. Umgekehrt führt eine Hyperkapnie zu einem azidotischen Milieu und damit zu einer Überstimulation der Atmung ⁵⁹.

Auch eine globale metabolische Alkalose, die im Körper entstanden ist, z.B. durch Einnahme von Diuretika, kann den Organismus anfällig für eine CSA machen und Apnoen induzieren ^{60 61}.

Weiter kann ebenfalls eine erniedrigte funktionelle Residualkapazität eine CSA begünstigen, da bei geringen Lungenvolumina Schwankungen des pCO₂ Partialdrucks weniger gut abgefangen werden können ⁶². Allerdings konnten keine signifikant niedrigeren Lungenvolumina bei herzinsuffizienten Patienten mit CSA im Vergleich zu herzinsuffizienten Patienten ohne CSA festgestellt werden ¹⁵.

Außerdem haben die Patienten oft schon im Wachzustand eine Hypokapnie durch Hyperventilation, im Gegensatz zum ersten Typ der Schlafapnoe mit alveolärer Hypoventilation und Hyperkapnie. Während bei den Patienten mit HI die Hyperventilation bedingt wird durch den Sauerstoffmangel bei kardiopulmonaler Grunderkrankung, kann es auch beim Gesunden zur Hypoxie mit nachfolgender

Hyperventilation kommen, nämlich dann wenn ein niedriger Sauerstoffpartialdruck in der Luft vorliegt, wie es z.B. in großen Höhen der Fall ist^{15 63 64}. Der niedrige pCO₂ prädisponiert dann zur CSA mit CSR im Schlaf.

Die wichtigsten Auslöser der CSA bei Herzinsuffizienz aber sind die durch die niedrige Ejektionsfraktion, meist des linken Ventrikels (LVEF), bedingten erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Volumina und Füllungsdrücke. Dadurch kommt es zu einem Rückstau des Blutes in der Lunge, was zu einem erhöhten pulmonal-kapillären Druck führt⁵⁰. Verstärkt wird dies in der Nacht durch Rückresorption der Ödeme aus den Beinen und einer vermuteten Flüssigkeitsverschiebung in die Lunge⁶⁵. Es wird angenommen, dass so ein Lungenödem entsteht, welches vagale metabolische Rezeptoren in der Lunge reizt. Durch diese Irritation und durch eine erhöhte zentrale und periphere Chemosensitivität soll dann die Hyperventilation entstehen^{66 67 68 18}. Das Lungenödem wurde bisher noch nicht mittels Bildgebung nachgewiesen.

Nicht als Ursache, aber zur Verschlechterung der CSA trägt auch eine erhöhte Kreislaufzeit, bedingt durch die niedrige LVEF, bei, die zu einer verzögerten Gasweiterleitung von der Lunge zu den chemischen Kontrollrezeptoren im Atemzentrum führt. So können die Rezeptoren erst viel später auf die Änderungen der Partialdrücke reagieren, sodass die Hyperpnoen und damit die Zyklen der CSR deutlich später beendet werden können. So dauern sie im Durchschnitt fast doppelt so lang wie bei Patienten ohne Herzinsuffizienz^{50 58 15 69}. Dadurch steigt natürlich auch die Wahrscheinlichkeit, dass das pCO₂-Level bereits überkorrigiert wurde, sodass es unter der Atemreizschwelle liegt und eine Apnoe beginnt. Die erniedrigte Kreislaufzeit führt also zu längeren CSR Zyklen und verstärkt außerdem die Schwankungen des Atemantriebs.

Ferner kann die CSA durch eine Instabilität der oberen Atemwege verschlechtert werden. Je nachdem in welcher Phase der periodischen Atmung der Pharynx kollabiert oder sich wieder öffnet, kann es so zu einer Apnoe bzw. Hyperpnoe kommen^{70 71}.

4.3 Fragestellung

Es wird vermutet, dass die CSA bei Patienten mit Herzinsuffizienz durch ein Lungenödem ausgelöst wird. Das Ödem reizt die vagalen metabolischen Rezeptoren in der Lunge und führt so zu einer Hyperventilation^{18 35 36 37}. In dieser Studie wurde bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt (AMI) die Hypothese geprüft, ob die im MRT gemessene Lungendichte als ein Ausdruck für das Ausmaß des Lungenödems gewertet werden kann. Die Hypothese wurde überprüft indem zentrale Apnoen und Hypopnoen sowie anderen mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz vergesellschafteten Parameter wie CO₂, Brain Natriuretic Peptide (BNP) und LVEF als Prädiktor für eine erhöhte Lungendichte geprüft wurden. Weiter wurde untersucht, ob die Lungendichte ein unabhängiger Prädiktor für einen erhöhten Anteil von zentralen Apnoen und Hypopnoen darstellt.

5 Patienten und Methodik

5.1 Studiendesign

Die prospektive Beobachtungsstudie wurde zwischen März 2009 und Juni 2012 am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt. Sie wurde bewilligt durch die Ethikkommission der Universität Regensburg und gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

5.2 Patienten

Patienten mit AMI, die sich zwischen März 2009 und Juni 2012 im Universitätsklinikum vorstellten, wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie folgende Kriterien erfüllten:

5.2.1 Einschlusskriterien

1. Alter zwischen 18 und 80 Jahren
2. Erfolgreiche perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) innerhalb von 24h nach Infarkt
3. Signifikante Stenose bzw. Verschluss der linken Koronararterie proximal des zweiten Ramus diagonalis, der rechten Koronararterie oder des Ramus circumflexus in der Koronarangiographie mit erfolgreichem Stenting.
4. Hypokinetische, akinetische oder dyskinetische Myokardsegmenten in der Echokardiographie oder Lävokardiographie
5. Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung

5.2.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren:

1. Vorrangegangener AMI mit Q-Zacken im EKG

2. Erfordernis einer zweiten PTCA oder einer Koronararterienbypass-Anlage (ACVB)
3. Kardiogener Schock definiert durch die Katecholaminpflichtigkeit
4. Vorliegen von Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (z.B. implantierter Herzschrittmacher)
5. Bekannte behandelte oder unbehandelte Schlafapnoe oder eine mindestens mittelschwere Lungenkrankheit
6. Führende akute Rechtsherzinsuffizienz
7. Sauerstofflangzeittherapie oder mechanische Ventilation
8. Nächtliche Heimbeatmung
9. Vorrangegangener Schlaganfall
10. Herzinsuffizienz aufgrund einer Herzklappenerkrankung
11. Listung auf der Herztransplantationswarteliste
12. Nicht gelesene Informationsbroschüre
13. Symptome einer obstruktiven Schlafapnoe, die eine Therapie tagsüber nötig macht
14. Bekannte Allergien oder Kontraindikation für Kontrastmittel
15. Schwangerschaft

Zusätzlich schlossen wir für diese Analyse Patienten aus, die

1. einen Apnoe-Hypopnoe Index (AHI) < 5 hatten
2. deren Polysomnographien oder MRT Bilder eine ungenügende Qualität hatten und somit mindestens in Teilen nicht auswertbar waren

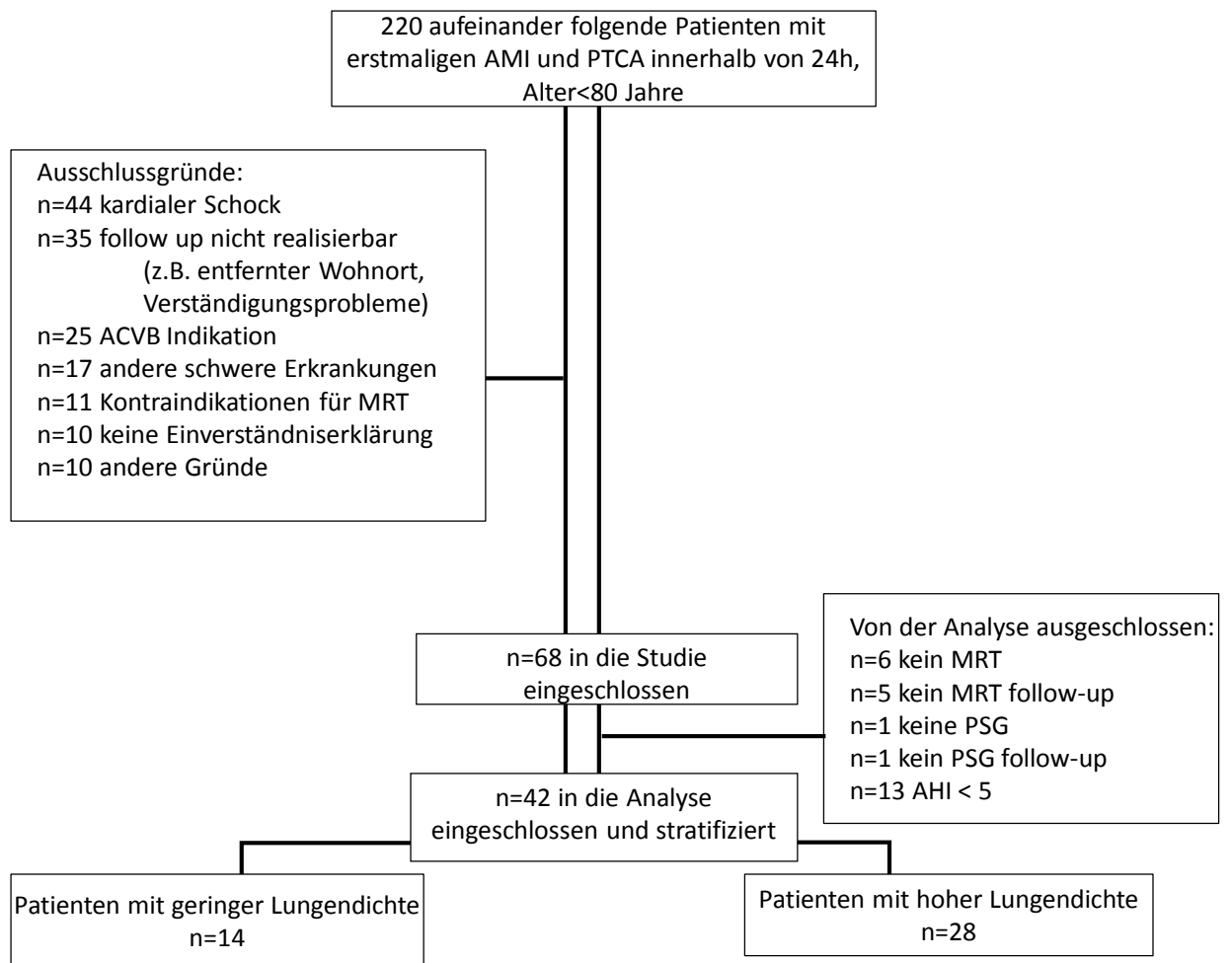


Abbildung 3 Studienbaum (modifiziert nach Buchner, Satzl et al. Eur Heart J 2014 ²¹)

5.3 Messungen

In den ersten fünf Tagen nach Infarkt, sowie zwölf Wochen später wurden sowohl eine Polysomnographie (PSG), als auch ein MRT durchgeführt.

5.3.1 Polysomnographie

Die Polysomnographie wurde in Standardtechnik durchgeführt (Alice System, Respiroic, Pittsburgh, USA) ⁷². Atemanstrengungen wurden quantitativ mittels Induktionsplethysmographie gemessen. Mit Hilfe einer Nasenbrille wurde der Luftfluss registriert. Weiter wurden ein Oberflächenelektroenzephalogramm, ein

Elektrookulogramm und Elektromyogramm abgeleitet. Ein Pulsoxymeter zeichnete die Sauerstoffsättigung auf.

Eine erfahrene Medizinisch-Technische Assistentin, die hinsichtlich der Studie verblindet wurde, wertete anschließend Schlafstadien, obstruktives Schnarchen bzw. Respiratory Effort Related Arousal (RERA), Apnoen und Hypopnoen entsprechend der Kriterien der American Academy of Sleep Medicine aus ⁸: Apnoe war definiert als eine Verminderung des Luftflusses um $\geq 90\%$ für ≥ 10 s. Die Hypopnoen mussten folgende Kriterien erfüllen: Abfall des Luftflusses um $\geq 30\%$ für ≥ 10 s mit $\geq 4\%$ Sauerstoffentsättigung. Die Kriterien mussten während $\geq 90\%$ der Dauer der Hypopnoe erfüllt sein.

Der AHI ist definiert als die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Schlafstunde. Eine Schlafbezogene Atmungsstörung liegt vor bei einem $AHI \geq 5$. Die Apnoen und Hypopnoen wurden in obstruktiv, zentral und gemischt unterteilt. Eine Apnoe wurde als obstruktiv gewertet wenn die allgemeinen Apnoe Kriterien erfüllt waren und in der gesamten Apnoephase Atemanstrengungen registriert wurden. Bei Atemanstrengungen nur am Ende der Apnoephase wurde die Apnoe als gemischt klassifiziert. Die Hypopnoen wurden als obstruktiv gewertet, wenn phasenverschobene Bewegungen des Thorax und Abdomens in Bezug zum Atemfluss vorlagen oder wenn der Atemfluss gemindert war. Da kein Ösophagusballon - der Goldstandard zur Differenzierung der Hypopnoen - verwendet wurde, wurden zusätzliche Kriterien zur Unterscheidung hinzugezogen.

Für obstruktive Hypopnoen: Abflachung der Atemflusskurve, Schnarchen, paradoxe Thoraxbewegung während der Hypopnoe, Aufwachreaktion am Anfang der Hypopnoe, ein rasches Ende und das Auftreten der Hypopnoe in der REM-Phase.

Für eine zentrale Hypopnoe: Aufwachreaktion am Maximum der Hypopnoe, ein Ansteigen des Atemflusses und der Atemanstrengung am Ende der Hypopnoe und das Auftreten der Hypopnoe in der N-REM Phase.

Wenn mindestens 50% der Apnoen und Hypopnoen zentral waren, wurde die Schlafapnoe als zentral eingestuft, andernfalls als obstruktiv ⁷³.

5.3.2 MRT

Die thorakale Bildgebung wurde in den ersten fünf Tagen und drei Monate nach AMI durchgeführt. Sie wurde mit einem Siemens MAGNETOM Avanto MRT mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla realisiert. Die Lungenaufnahmen wurden in T2 gewichteter HASTE Sequenz in Inspiration akquiriert. Die Schichtdicke betrug 10 mm. Die Untersuchung wurde in Rückenlage in einheitlicher Position durchgeführt. Die Auswertung wurde von einem unabhängigen, hinsichtlich der Studie geblindeten Untersucher, anhand eines standardisierten Protokolls durchgeführt.

Gemessen wurde die Lungendichte auf transversalen Schichten in drei Ebenen: Auf Höhe des Aortenbogens, der Truncus Pulmonalis Bifurkation und direkt oberhalb des Zwerchfells.

Als Region Of Interest (ROI) wurden beide Lungenhälften, unter Aussparung der Lungenhili, umfahren. Die Dichtewerte wurden normalisiert durch Abzug des Hintergrundrauschens, welches in der äußersten rechten Bildhälfte gemessen wurde, also im luftgefüllten Raum zwischen der MRT-Röhre und dem Patienten.

Schlussendlich wurden dann alle Dichtewerte der drei Schichten gemittelt und zu einem Lungendichtewert zusammengefasst.

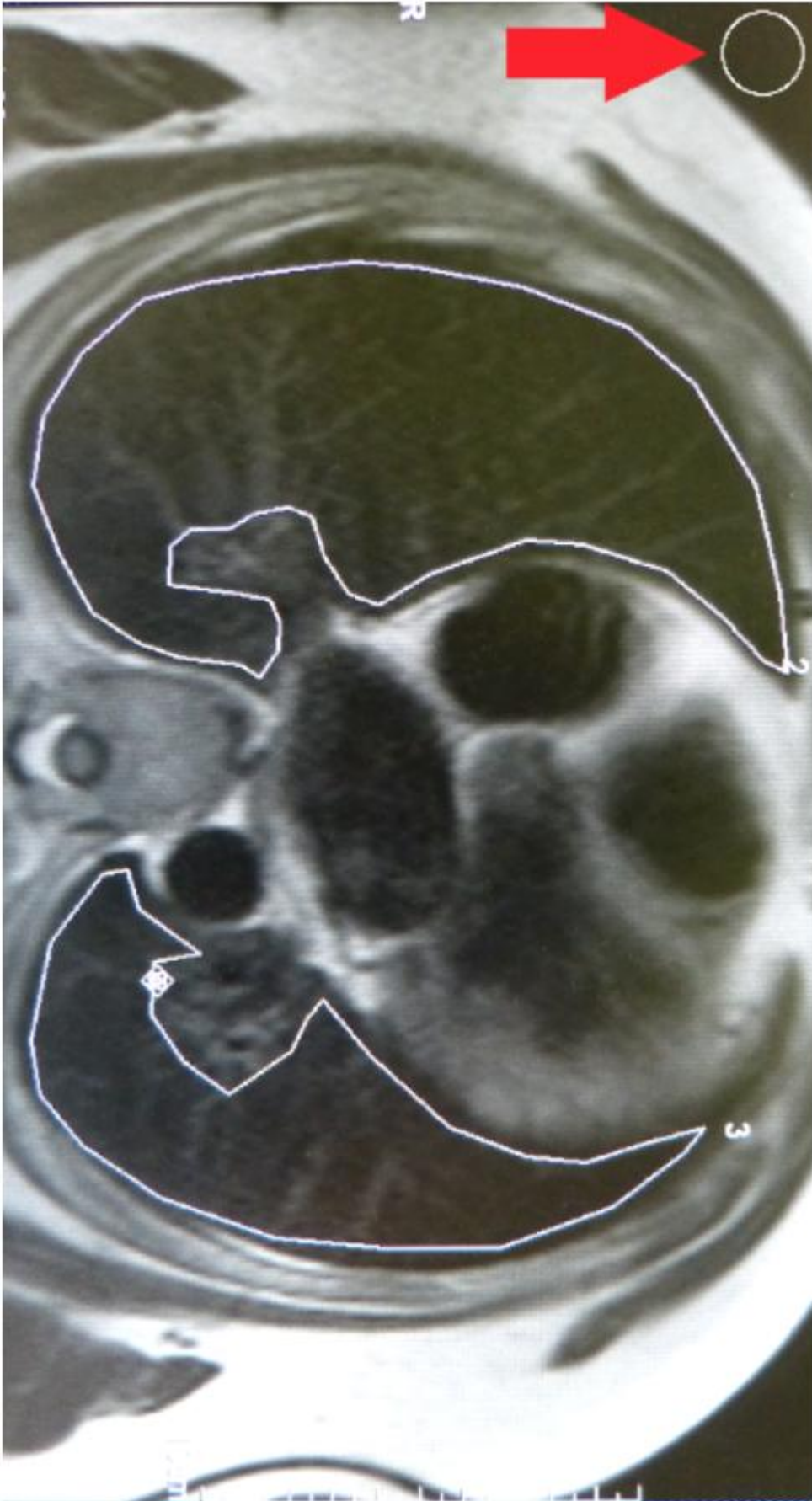


Abbildung 4 MRT Aufnahme: Basale Höhe direkt über dem Zwerchfell mit eingezeichneten ROIs in den beiden Lungenhälften; Pfeil = ROI für Hintergrundrauschen.

5.3.3 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde SPSS Version 19 (SPSS Inc, Chicago) verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung, nominale Variablen als absolute Zahlen und in Prozent angegeben. Die Patienten wurden in zwei Gruppen mit niedriger und hoher Lungendichte (Cut Off: 84,9) unterteilt. Grundlage war hierbei die Baseline Lungendichte. Der Cut Off wurde so gewählt, dass alle Patienten mit SA und Killip Klasse 2 in der Gruppe der hohen Lungendichte waren. Bei Patienten in der Killip Klasse 2 sind bei der Auskultation der Lunge Rasselgeräusche zu hören. Deshalb war davon auszugehen, dass bei diesen Patienten ein Lungenödem vorliegt. Die Gruppen wurden durch einen unabhängigen T-Test bzw. Chi-Quadrat Test bei nominalen Variablen verglichen. Als Signifikanzniveau wurde 5 % ($p \leq 0,05$) festgelegt. Mit Hilfe einer multivariaten Regressionsanalyse wurden die Korrelationen unter Berücksichtigung aller Einflussgrößen untersucht.

6 Darstellung und Beurteilung der Ergebnisse

68 Patienten mit AMI erfüllten die Einschlusskriterien und gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. 26 wurden nachträglich ausgeschlossen auf Grund von fehlenden MRT oder PSG Daten, oder einem $AHI < 5$. Kein Patient ist gestorben.

Die 42 übrigen Patienten wurden in eine Gruppe mit geringer Lungendichte ($n=14$) und eine mit hoher Lungendichte ($n=28$) eingeteilt.

6.1 Baseline Charakteristika

Beide Gruppen wurden anhand der Parameter, die bei der ersten Untersuchung, fünf Tage nach Myokardinfarkt, erhoben wurden und Einfluss auf die Lungendichte haben können, verglichen (vgl.

Tabelle 1). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verglichenen Parametern. Das einzige was auffiel war, dass alle sechs Frauen in der Gruppe mit der hohen Lungendichte waren. Bei der Blutdruckmedikation und der Einnahme von Plättchenaggregationshemmern gab es keinen signifikanten Unterschied. Die Lungendichte war normalverteilt mit einem Mittelwert von $98,6 \pm 25,35$ (vgl. Abbildung 5).

	Geringe Lungendichte (n=14)	Hohe Lungendichte (n=28)	p-Wert
Alter, Jahre	58±12	55±9	0·374
Body mass index, kg/m ²	29±2	28±4	0·498
Männliches Geschlecht, n (%)	14 (100)	22 (79)	0·061
Herzfrequenz, Schläge/Minute	72±13	77±20	0·439
Systolischer Blutdruck, mmHg	135±19	130±20	0·427
Diastolischer Blutdruck, mmHg	80±7	78±13	0·703
Troponin I , ng/ml	10±15	45±96	0·087
BNP, pg/ml	870±920	1618±1739	0·079
max CK, U/l	1765±1238	2076±1598	0·539
CRP, mg/l	9±15	27±49	0·089
LVEF, %	48±8	46±11	0·468
Killip Klasse II, n (%)	0 (0)	8 (29)	0·032
Bluthochdruck, n (%)	8 (57)	16 (57)	1
Aktuelle Raucher, n (%)	5 (36)	16 (57)	0·366
Plättchenaggregationshemmer, n (%)	14 (100)	28(100)	1
ACE-Hemmer, n (%)	8 (58)	21 (75)	0·238
Thiazid Diuretika, n (%)	1 (7)	2 (7)	1
Beta-Blocker, n(%)	13 (93)	27 (97)	0·608
Schleifendiuretika, n(%)	3 (21)	9 (32)	0·469

Table 1 Baseline Charakteristika

BNP= Brain natriuretisches Peptid, max CK= maximal gemessende Creatininkinase, CRP= C-reaktives Protein, LVEF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

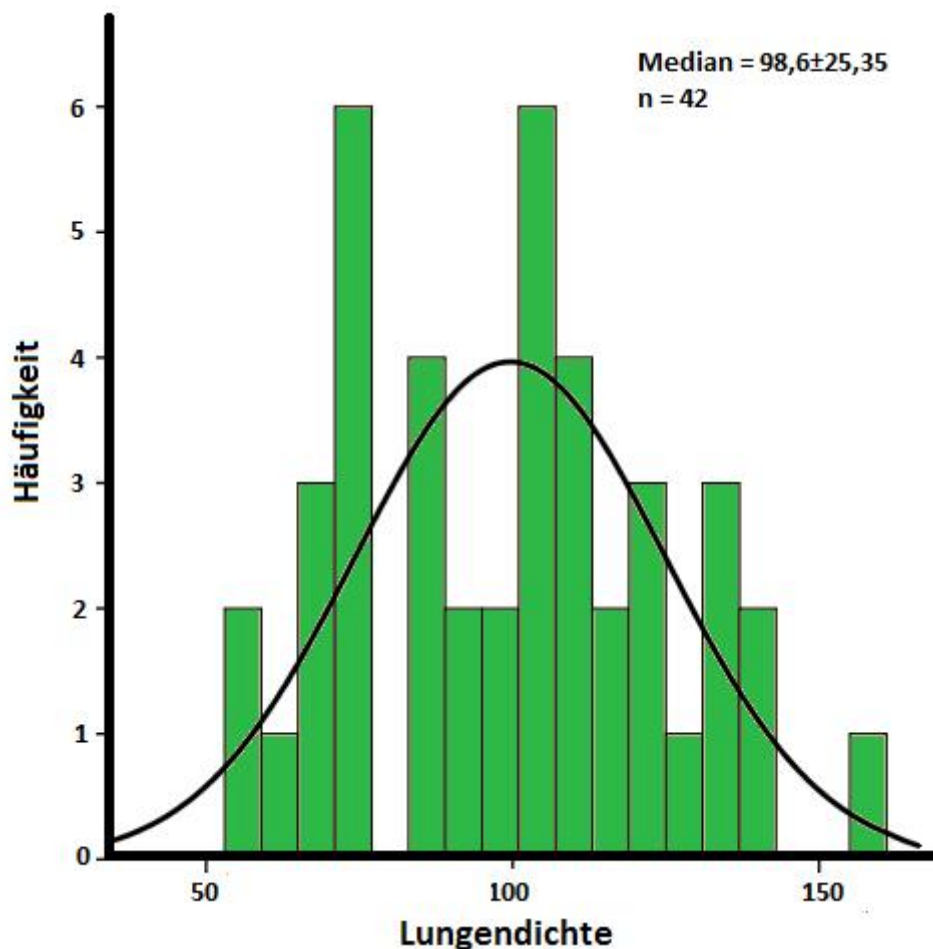


Abbildung 5 Verteilung der Lungendichte

6.2 Polysomnographie

Weiter wurden die durch die Polysomnographie erhobenen schlafbezogenen Parameter zwischen den Gruppen verglichen. PaO_2 und PaCO_2 wurden mittels Blutgasanalyse (BGA) vor Durchführung der PSG bestimmt und waren in beiden Gruppen ähnlich. In der Nacht wurde mittels Pulsoxymetrie die durchschnittliche und minimale Sauerstoffsättigung ermittelt. Auch diese zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die totale Schlafzeit und die Zeit, die der Patient sich im REM-Stadium bzw. im Tiefschlaf (N3) befand waren ebenfalls vergleichbar. Alle zentralen Schlafparameter waren signifikant höher in der Gruppe mit hoher Lungendichte: Der zentrale Apnoe-Hypopnoe-Index (cAHI) lag bei 16 ± 22 vs. 5 ± 4 , $p=0.012$ und der zentrale Apnoe-Index (cAI) bei 15 ± 21 vs. 4 ± 4 , $p=0.012$. Der prozentuale cAHI bezogen auf den Gesamt-AHI, als Ausdruck für den Anteil der zentralen Schlafapnoe lag bei $47 \% \pm 31$ vs. 27 ± 17 . Der AHI war knapp unter der

Signifikanzgrenze (28 ± 22 in der Gruppe mit hoher Lungendichte vs. 19 ± 10 , $p=0.054$).

	Geringe Lungendichte (n=14)	Hohe Lungendichte (n=28)	p-Wert
AHI, /h	19±10	28±22	0.054
cAHI, /h	5±4	16±22	0.012
cAHI/AHI, %	27±17	47±31	0.013
cAI, 1/h	4±4	15±21	0.012
PaO ₂ , mmHg	64±9	62±18	0.718
PaCO ₂ , mmHg	36±3	35±3	0.510
Durchschnittliche Sauerstoffsättigung, %	93±2	90±17	0.595
Minimale Sauerstoffsättigung, %	85±4	84±7	0.630
Totale Schlafzeit, min	326±100	322±69	0.898
REM, min	15±8	15±7	0.711
N3, min	15±7	15±8	0.996

Tabelle 2 Polysomnographie.

AHI= Apnoe-Hypopnoe-Index, cAHI=zentrale Apnoe-Hypopnoe-Index, cAI= zentraler Apnoe-Index, PaO₂=arterio-kapillärer Sauerstoffpartialdruck PaCO₂= arterio-kapillärer Kohlenstoffdioxidpartialdruck
REM= rapid eye movement, N3= Schlafstadium 3

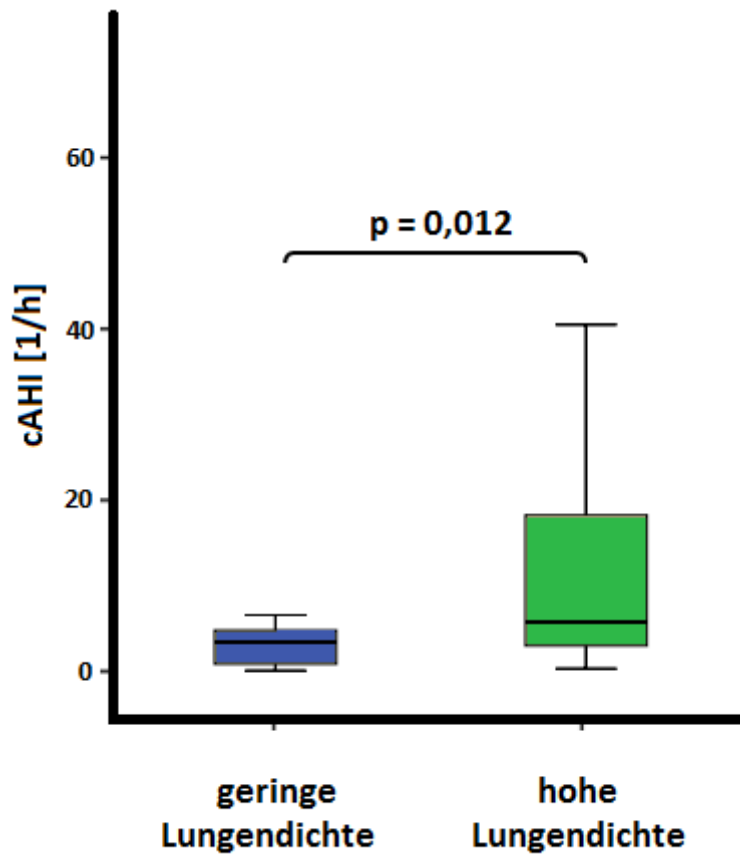


Abbildung 6 cAHI im Gruppenvergleich. cAHI=zentraler Apnoe-Hypopnoe Index (1/h).

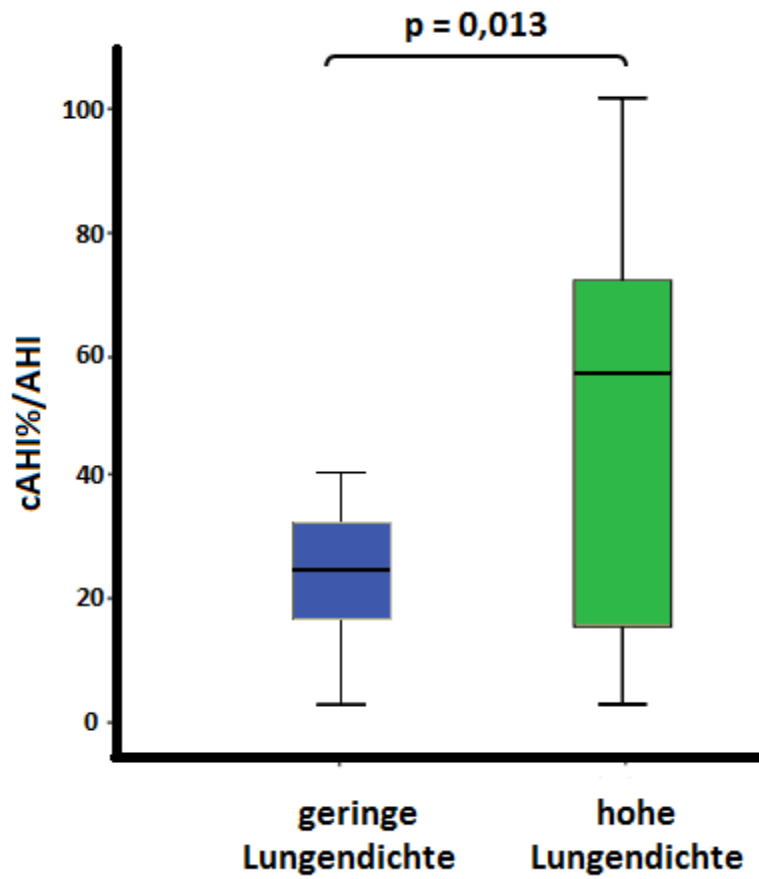


Abbildung 7 cAHI%/AHI im Gruppenvergleich. cAHI/AHI%= prozentualer cAHI bezogen auf den Gesamt-AHI (%),

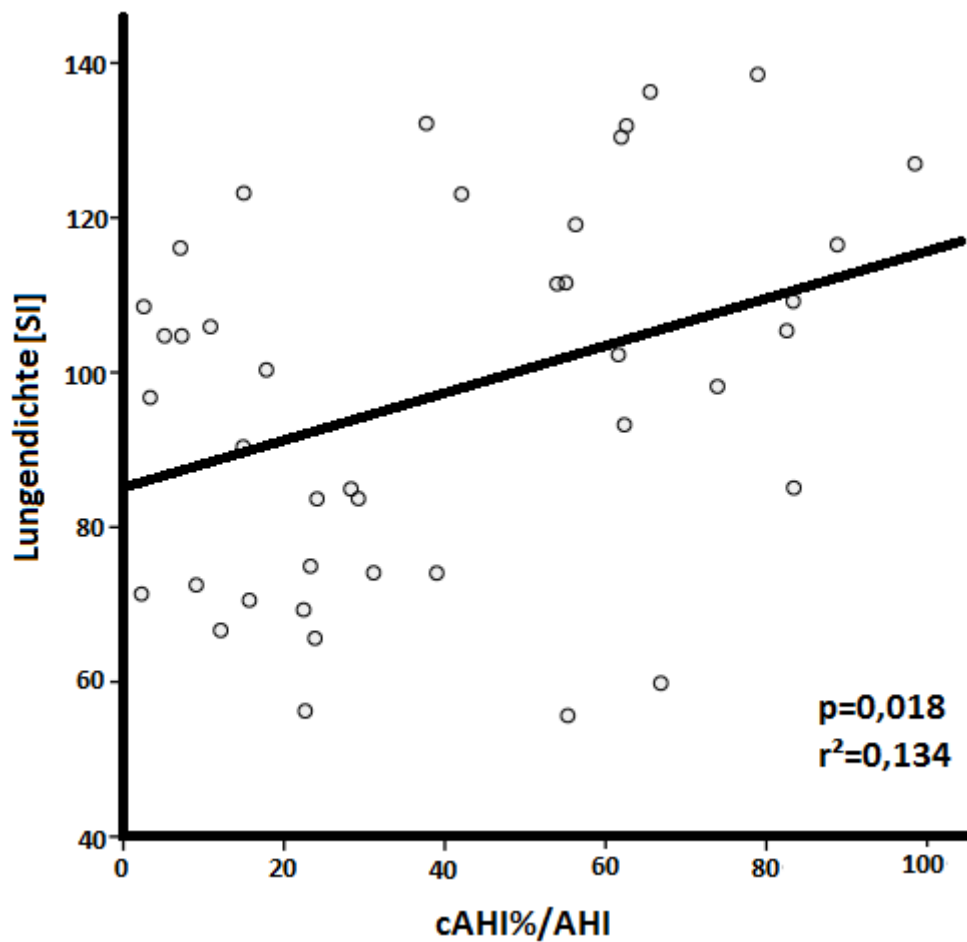


Abbildung 8 Streudiagramm cAHI%/AHI und Lungendichte, SI=Signalintensität

6.3 Varianzanalyse

In einer Multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich, dass die Lungendichte unabhängig von Alter, BMI, Geschlecht, LVEF und PaCO₂ mit dem prozentualen cAHI bezogen auf den Gesamt-AHI korrelierte.

	Lungendichte (MRT) Univariat		Lungendichte (MRT) adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, LVEF, PaCO2	
	B-Koeffizient (95% CI)	p	B-Koeffizient (95% CI)	p
cAHI//AHI %	0·308 (0·055, 0·561)	0·018	0·327 (0·009, 0·644)	0·044
Alter	-0·799 (-1·574, -0·024)	0·044	-0·363 (-1·310, 0·583)	0·436
Geschlecht	7·366 (-15·382, 30·114)	0·517	17·346(-6·037, 40·728)	0·139
BMI	-1·097 (-3·360, 1·166)	0·333	1·996 (-0·875, 4·867)	0·164
LVEF	-0·288 (-1·086, 0·511)	0·471	-0·347(-1·238,0·543)	0·429
PaCO2	-0·920 (-3·085, 1·965)	0·044	-1·564(-4·409, 1·281)	0·268
Modell			R ² =0·301	
Zusammenfassung***				

Tabelle 3 Varianzanalyse. cAHI/AHI%= prozentualer cAHI bezogen auf den Gesamt-AHI (%), BMI= Body Mass Index (kg/m²), LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%), PaCO2= arterio-kapillärer Kohlenstoffdioxidpartialdruck (mmHg)

7 Diskussion

7.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Studie konnte den Zusammenhang zwischen einer im MRT gemessenen Lungendichte und dem Schweregrad einer zentralen Schlafapnoe zeigen.

Sowohl cAHI, als auch cAI, sowie der prozentuale cAHI bezogen auf den Gesamt AHI, als Ausdruck des Anteils der zentralen Ereignisse an allen Apnoe und Hypopnoe Ereignissen, waren signifikant höher in der Gruppe mit hoher Lungendichte. Mit der zentralen Schlafapnoe einhergehende Parameter wie CO₂, BNP, LVEF und CRP waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.

Auch die Lungendichte und den Schweregrad der Schlafapnoe beeinflussenden Parameter wie medikamentöse Herzinsuffizienztherapie, Alter, Geschlecht, Raucherstatus und BMI waren nicht signifikant verschieden.

7.2 Vergleich zu vorangegangenen Ergebnissen ähnlicher Studien

Schon 1920 beobachteten Dunn et al. das Auftreten von periodischer Atmung nach Lungenembolie und stellten die Hypothese auf, dass periodische Atmung durch Stimulation sensorischer Lungenrezeptoren ausgelöst wird⁷⁴. Diese Vermutung stützte sich darauf, dass nach Vagektomie keine periodische Atmung trotz Embolie auftrat. Churchill et al. gelang es dann 1929 bei einer Katze durch Druckerhöhung im kleinen Kreislauf periodische Atmung gezielt zu erzeugen⁷⁵. Es wurde vermutet, dass durch Lungenstauung und Ödem die peripheren Nerven gereizt werden. Yu et al. reizten periphere Lungenrezeptoren direkt durch NaCl-Lösung Injektion in Hasenlungen und konnten nachweisen, dass der afferente Schenkel des Reflexes, der periodische Atmung auslöst, durch den N. Vagus repräsentiert wird⁶⁶. Am Menschen konnte ein Zusammenhang zwischen pulmonal-kapillärem Verschlussdruck, Hypokapnie und zentraler Schlafapnoe bewiesen werden^{50 67}. Außerdem wurde eine nächtliche Flüssigkeitsverschiebung aus den Beinen beschrieben, deren Ausmaß mit der zentralen Schlafapnoe korreliert⁶⁵. Die

Flüssigkeit verschiebt sich zum einen in den Hals, hier konnte aber nur eine geringe, nicht ausreichende Zunahme des Halsumfanges festgestellt werden. Zusätzlich muss es also einen weiteren Ort geben, wo die Flüssigkeit sich ansammelt. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass die übrige Flüssigkeit sich in der Lunge sammelt, was auch zu der Beobachtung passt, dass der pulmonal arterielle Druck in der Nacht steigt⁷⁶. Ein weiterer Hinweis für die Flüssigkeitsverschiebung, ist die Erkenntnis, dass manche Patienten in der Nacht von primär obstruktiver Schlafapnoe in der ersten Nachthälfte zu primär zentraler in der zweiten Nachthälfte wechseln - eben wahrscheinlich durch die Flüssigkeitsansammlung in der Lunge⁷⁷.

In der vorliegenden Studie konnte nun zum ersten Mal das seit langem vermutete Lungenödem mittels Bildgebung nachgewiesen werden. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen zentralen Schlafapnoe Parametern und der im MRT gemessenen Lungendichte.

7.3 Zentrale Schlafapnoe Parameter

Sowohl cAHI, cAI als auch der prozentuale cAHI bezogen auf den Gesamt AHI waren signifikant höher in der Gruppe mit hoher Lungendichte (cAHI: 16 ± 22 vs. 5 ± 4 , $p=0.012$; cAI 15 ± 21 vs. 4 ± 4 , $p=0.012$; cAHI/AHI in Prozent: 47 ± 13 vs. 27 ± 17 , $p=0.013$).

Die Werte vom cAHI und cAI zeigen, dass Patienten mit höherer Lungendichte öfter zentrale Apnoen und Hypopnoen haben als Patienten mit niedriger Lungendichte. Es sagt aber nichts aus über den Typ der Schlafapnoe. Ein Patient mit beispielsweise einem hohen cAHI kann trotzdem vorwiegend unter einer obstruktiven Schlafapnoe leiden, nämlich dann, wenn die zentralen Ereignisse weniger als 50 % der Gesamt ereignisse ausmachen.

Den Typ der Schlafapnoe gibt der Quotient aus cAHI und AHI in Prozent an. Da er signifikant höher war in der Gruppe mit hoher Lungendichte, hatten diese Patienten einen höheren Anteil an zentralen Schlafapnoeereignissen an der gesamten Schlafapnoe als Patienten mit geringer Lungendichte. Es fällt aber auf, dass beim durchschnittlichen Patienten mit hoher Lungendichte nur 47 ± 13 % der Ereignisse zentral waren. Der Durchschnitt litt also an einer primär obstruktiven Schlafapnoe.

Tatsächlich waren nur 17 Patienten primär von einer zentralen Schlafapnoe betroffen (40 % aller Patienten), 15 davon hatten eine hohe Lungendichte (54 % der Gruppe mit hoher Lungendichte). Dies zeigt, dass die Lungendichte ein Prädiktor für das Vorkommen von zentralen Ereignissen ist, nicht aber für den Typ der Schlafapnoe. Pathophysiologisch lässt sich das durch eine Flüssigkeitsverschiebung aus den Beinen in sowohl die Lunge, als auch in den Hals erklären. Die Flüssigkeit in der Lunge führt zu einer Lungendichteerhöhung in der Bildgebung und löst zentrale Schlafapnoeereignisse aus, die Flüssigkeit im Hals führt daneben zu obstruktiven Schlafapnoeereignissen^{65 76}.

7.4 CO₂ und zentrale Schlafapnoe

Frühere Studien haben einen Zusammenhang zwischen Hypokapnie, welche oft auch schon beim wachen Patienten nachweisbar ist, und CSA mit Cheyne-Stokes-Atmung belegt^{15 63}.

In der vorliegenden Studie konnte keine Korrelation zwischen Lungendichte und PaCO₂ Level nachgewiesen werden. Eine nächtliche kontinuierliche Messung wurde nicht durchgeführt. Die PaCO₂ Werte aus einer abendlichen BGA Messung waren nahezu identisch in den Gruppen (35 ± 3 mmHg in der Gruppe mit hoher Lungendichte vs. 36 ± 3 mmHg).

Der Grund hierfür dürfte sein, dass in der vorliegenden Studie die Patienten gesünder waren als in den oben zitierten Studien von Naughten et al. und Hanly et al.. Beide schlossen von Anfang an nur Patienten mit einer LVEF < 35% ein, während bei der hier vorliegenden Studie kein Grenzwert gesetzt wurde und die durchschnittliche LVEF der Studienteilnehmer bei 47 ± 10% lag. Lediglich vier Patienten hatten eine LVEF unter 35 % und befanden sich alle in der Gruppe mit der hohen Lungendichte. Diese vier Patienten hatten im Wachzustand auch die beschriebene Hypokapnie; der durchschnittliche PaCO₂ lag bei 31 ± 1 mmHg.

Gut zu sehen ist die unterschiedliche Krankheitsschwere auch beim Vergleich der cAHI zwischen unserer Studie und der von Naughten et al¹⁵. Während dort zwei Gruppen mit einem mittleren cAHI von 49 ± 6 bzw. 5 ± 1 verglichen wurden, hatten unsere Patienten in den Gruppen einen mittleren cAHI von 16 ± 22 bzw. 5 ± 4.

Der Unterschied von 49 zu 16 zentralen Ereignissen pro Stunde in der erkrankten bzw. Gruppe mit hoher Lungendichte der Studien zeigt, dass nur ein kleiner Teil des Spektrum der schwer an zentraler Schlafapnoe erkrankten Patienten in unserer Stichprobe enthalten war.

Wir schlossen Patienten mit einem AHI < 5 aus der Analyse aus, was natürlich die durchschnittliche Schwere der Schlafapnoe in der gesünderen Gruppe hebt. Naughten et al. hingegen verglichen nicht von einer Schlafapnoe betroffene Patienten mit einem AHI < 10 mit Patienten mit einem AHI ≥ 10. Hanly et al. unterteilten Ihre Gruppen anhand eines Index aus Dauer der CSR zur Gesamtschlafzeit. Da wir nicht die Dauer, sondern nur die Häufigkeit von zentralen Ereignissen gemessen hatten, lässt sich dies nicht gut vergleichen.

Zusammenfassend haben wir also gesündere Patienten analysiert, nur vier hätten den Kriterien der o.g. Studien genügt. Bei diesen vier Patienten lässt sich eine Hypokapnie nachweisen. Außerdem haben wir keine Patienten mit einem AHI < 5 eingeschlossen, was den Unterschied zwischen unseren Gruppen noch einmal schmälert.

7.5 BNP und zentrale Schlafapnoe

Der Schweregrad einer Schlafapnoe korreliert mit dem Ausmaß der Herzinsuffizienz^{14 15 16 17 18}. Das BNP zeigt den Schweregrad der Herzinsuffizienz an und steigt auch nach akutem Myokardinfarkt an. Es zeigt die linksventrikuläre Funktion an und ist Prädiktor für das Langzeitüberleben^{78-80 81}.

Deshalb stellten wir die Hypothese auf, dass auch das BNP mit dem Schweregrad der Schlafapnoe korreliert. Wir haben NT-ProBNP einen Tag nach Herzkatheterintervention gemessen. Das aminoterminal Signalpeptid NT-proBNP wird von dem aktiven BNP abgespalten, sodass sie im Verhältnis 1:1 sezerniert werden. Bei Herzinsuffizienz hat sich gezeigt, dass bei NT-pro BNP initial ein stärkerer Anstieg als bei BNP zu messen ist und es deshalb ein besserer Frühmarker ist⁸².

Bei der vorliegenden Studie war die durchschnittliche NT-ProBNP Konzentration zwar in der Gruppe mit hoher Lungendichte etwa doppelt so hoch wie in der Gruppe

mit geringer Lungendichte, dennoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant (1618 ± 1739 vs. 870 ± 920 , $p=0.079$). Dies bestätigt die Ergebnisse von Ferrier et al.¹³. Auch sie konnten keine signifikante Korrelation zwischen BNP und Schweregrad einer SA - CSA und OSA wurden nicht einzeln betrachtet - feststellen.

Im Gegensatz hierzu steht die Studie von Carmona-Bernal et al., die ein signifikant höheres BNP bei Patienten mit HF und CSA als bei Patienten mit HF ohne CSA gefunden hat⁸³. Der Unterschied zu unserer Analyse ist, dass Carmona-Bernal et al. Patienten ohne SA mit Patienten, die eine primär zentrale Schlafapnoe - sogar 70 % aller Ereignisse mussten zentraler Natur sein - verglichen. Primäre OSA Patienten wurden von Anfang an ausgeschlossen.

Wir hingegen haben die Patienten auf Grundlage ihrer Lungendichte als Maß für ein Lungenödem verglichen. Herzinsuffizienz führt nicht nur zu einer Flüssigkeitsansammlung in der Lunge, sondern auch im Hals⁶⁵. Die meisten unserer Patienten hatten primär eine OSA. Nur sechs (14 %) unserer Patienten hatten eine derart eindeutige zentrale Schlafapnoe mit 70 % zentralen Ereignissen. Da sich also die Flüssigkeit auch im Hals ansammelt, korreliert bei uns das BNP als Maß für den Schweregrad der HI nicht mit dem Ausmaß des Lungenödems^{84 65}.

Außerdem schlossen wir Patienten ohne SA ($AHI < 5$) aus, während Carmona-Bernal et al. Patienten mit einem AHI von 0-10 als Kontrollgruppe mit den CSA Patienten verglich.

7.6 Troponin und zentrale Schlafapnoe

Troponin zeigt einen akuten Herzmuskelschaden an und auch sein Ausmaß. Deshalb stellten wir die Hypothese auf, dass das Troponin Level mit der Lungendichte korreliert. Tatsächlich fanden wir zwar ein durchschnittlich höheres Troponin in der Gruppe mit hoher Lungendichte, aber auch hier war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant (45 ± 96 $\mu\text{g/l}$ vs. 10 ± 15 $\mu\text{g/l}$, $p=0.087$). In der Gruppe mit hoher Lungendichte kamen Werte zwischen $0,006$ $\mu\text{g/l}$ und 368 $\mu\text{g/l}$ vor. Das beruht darauf, dass das Troponin natürlich keinen Rückschluss auf die aktuelle Herzleistung zulässt, sondern nur die akute Schädigung anzeigt und das Herz schon vor dem Ereignis geschädigt gewesen sein kann. Das ist wahrscheinlich der Grund, warum

wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen finden konnten, da die Patienten unterschiedliche Vorschädigung und eingeschränkte Herzleistungen bereits vor dem Herzinfarkt hatten.

7.7 Ejektionsfraktion

Die LVEF beschreibt wieviel Prozent der Ventrikelfüllung der linke Ventrikel pro Schlag auswirft. Sie ist als Maß der Herzinsuffizienz zu werten.

Dennoch konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit hoher und geringer Lungendichte feststellen (46 ± 11 vs. 48 ± 8 , $p=0.468$).

Auch Sin et al. konnten die LVEF nicht als Risikofaktor für die CSA identifizieren⁸⁵. Auch in einer vorherigen Studie am gleichen Patientenkollektiv auf dem auch die vorliegende Analyse basiert, zeigte sich, dass sich die CSA nach Myokardinfarkt unabhängig von der LVEF bessert⁸⁶.

Allerdings - ebenfalls am gleichen Kollektiv - zeigten Hetzenecker et al. wiederum einen signifikanten Unterschied der LVEF beim Vergleich von herzinsuffizienten Patienten mit und ohne Schlafapnoe⁸⁷. Der Unterschied hier war, dass die Gruppeneinteilung nach dem Gesamt-AHI erfolgte und nicht zwischen obstruktiver und zentraler SA unterschieden wurde und dass alle Patienten, auch die mit einem $AHI < 5$, berücksichtigt wurden.

Diese Abhängigkeit von LVEF und CSA zeigten auch zahlreiche Studien zur Therapie. Zum einen besserte sich unter erfolgreicher CPAP oder adaptiver Servoventilations Therapie nicht nur die CSA, sondern auch die LVEF^{32 31}.

Außerdem wurde belegt, dass Herzklappen Operationen, kardiale Resynchronisations - Therapie, und linksventrikuläre Kunstherzen, mit dem Ziel der Beschleunigung der Kreislaufzeit, die zentrale Schlafapnoe verbesserten^{88 89 90 91 92}.

Bei der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den durchschnittlichen Ejektionsfraktionen der Gruppen gefunden werden. Wie schon oben erwähnt kommt es bei einer niedrigen Ejektionsfraktion nicht nur zu einer Flüssigkeitsverschiebung in die Lunge, sondern auch in den Hals⁸⁴. Dieser Anteil der Flüssigkeit ist ebenfalls Ausdruck der niedrigen Ejektionsfraktion, beeinflusst aber nicht die Lungendichte. Außerdem schlossen wir Patienten mit einem $AHI < 5$ aus.

Eine normale EF von über 55 % hatten nur sieben unserer Patienten (6 %). Der Hauptteil unserer Patienten hat also eine leicht eingeschränkte EF. Es ist vorstellbar, dass sich ein signifikanter Unterschied zeigt, wenn man die Lungendichte von gesunden Patienten mit hochgradig eingeschränkten Patienten vergleichen würde.

7.8 CRP und zentrale Schlafapnoe

Studien haben einen Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP Level und CSA mit CSR bei Patienten mit Herzinsuffizienz gezeigt^{33 93}. Als Ursache für die erhöhten CRP Level bei CSA wurde die erhöhte Katecholaminausschüttung auf Grund der sympathischen Überregulation und/oder inflammatorische Zytokine durch oxidativen Stress vermutet^{19 20}. Auch konnte gezeigt werden, dass eine ASV Therapie die CRP Werte senken kann³³.

Wir konnten erhöhte CRP Werte bei Patienten mit hoher Lungendichte feststellen, allerdings waren sie nicht signifikant höher als bei der Vergleichsgruppe (27 ± 49 vs. 9 ± 15 , $p=0.089$). Erhöhte CRP Werte konnten in vorangehenden Studien auch bei obstruktiven Patienten nachgewiesen werden⁹⁴. Die Lungendichte korreliert aber allein mit dem Ausmaß der zentralen Schlafapnoe. Das könnte der Grund für die fehlende Korrelation zwischen CRP und Lungendichte sein. Außerdem schlossen wir im Gegensatz zu den vorangehenden Studien Patienten ohne SA mit einem $AHI < 5$ aus.

7.9 Raucher, BMI, Geschlecht und Alter

Es gibt einige Parameter, bei denen es vorstellbar ist, dass sie die Schlafapnoe unabhängig von der Lungendichte beeinflussen oder umgekehrt die Lungendichte direkt beeinflussen ohne Einfluss auf die Schlafapnoe zu haben. Zu nennen sind hier das Rauchen, der BMI, das Geschlecht und das Alter.

Zum einen konnte nachgewiesen werden, dass Rauchen zu obstruktiver Schlafapnoe führt⁹⁵. Es wird vermutet, dass Rauchen, durch den Nikotinentzug während der Nacht, zu einer erhöhten Instabilität der Atmung führt^{75 96 77 78 79}. Weiter erhöht Rauchen das Risiko eine Lungenerkrankung zu bekommen. Dies

könnte zum einen die Lungendichte unabhängig vom AHI beeinflussen, zum anderen könnte es auch Einflüsse auf den AHI haben, die unabhängig von der Dichtveränderung der Lunge sind.

Beispiele für häufige Lungenerkrankungen sind z.B. Emphyseme, Chronische Bronchitis, Asthma und COPD^{97 98}. Außerdem beeinflusst Rauchen die Schlafarchitektur. Raucher schlafen kürzer, haben eine höhere Schlaflatenz und mehr REM-Phasen⁹⁹.

Der BMI kann die Lungendichte insofern beeinflussen, dass ein höherer BMI zu einem größeren Atemwegswiderstand und kleineren Lungenvolumina führt. Es ist also weniger Luft in der Lunge, sodass ihre Dichte ansteigt^{100 101 102}.

Das männliche Geschlecht und auch das höhere Alter wurden als Risikofaktoren für die CSA identifiziert⁸⁵. Ob das Geschlecht und das Alter aber unabhängigen Einfluss auf die Schlafapnoe haben oder ob die höhere Neigung zur Schlafapnoe nicht durch ein ausgeprägteres Lungenödem entsteht, bleibt unklar. Vorzustellen wäre eine anfälligerer Atemsteuerung bei Männern und im höheren Alter, die schon bei geringerem Ödem irritiert wird.

Das Rauchen und der BMI und eventuell auch Alter und Geschlecht können also Lungendichte und Schlafapnoe unabhängig voneinander beeinflussen. In unserem Patientenkollektiv waren alle vier Parameter nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen, sodass der Einfluss der oben genannten Parameter auf beide Gruppen ähnlich sein sollte.

7.10 Killip Klassifikation

Die Killip Klassifikation teilt Patienten mit Herzinsuffizienz nach klinischen Charakteristika in Klassen ein, die Rückschluss auf die Mortalitätsrate geben¹⁰³. Während in Killip Klasse 1 die Patienten keine klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz haben, haben sie in Killip 2 Rasselgeräusche, einen dritten Herzton oder gestaute Jugularvenen als Ausdruck einer Lungenstauung. Bei Killip 3 zeigt sich klinisch ein akutes Lungenödem und in Klasse 4 haben die Patienten einen kardiogenen Schock oder einen systolischen Blutdruck unter 90 mmHg.

Patienten mit kardiogenem Schock wurden aus unserer Studie ausgeschlossen. Unsere Patienten wurden alle als Killip 1 oder 2 klassifiziert.

Warum haben nun nicht alle Patienten mit hoher Lungendichte klinische Zeichen einer Lungenstauung? Die zu erhebenden Parameter hängen stark von der Einschätzung des Untersuchers und den Untersuchungsbedingungen ab. So ist eine juguläre Stauung, Rasselgeräusche der Lunge sowie ein leiser 3. Herzton z.B. bei adipösen Patienten schwieriger und damit erst bei größerem Ausmaß zu ermitteln als bei schlanken. Auch Thoraxdeformitäten können die Beurteilbarkeit einschränken. Dies kann aber nicht allein der Grund sein, warum bei 22 Patienten keine Rasselgeräusche zu hören waren. Eher ist davon auszugehen, dass das MRT früher und sensitiver ein Lungenödem nachweisen kann als allein die klinische Untersuchung.

7.11 Schlafparameter

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei den Schlafparametern Totale Schlafzeit, REM-Schlafdauer und Tiefschlafdauer. Schlafdauer und Schlafapnoe beeinflussen sich gegenseitig. Zum einen werden nur Apnoeereignisse im N-REM Schlaf für den AHI berücksichtigt. Andersherum beeinflusst die CSA aber auch den Schlaf: Durch die Aufwachreaktionen reduziert sich der Tiefschlaf, die REM- und Gesamtschlafdauer. Außerdem ist es für die Validität der Daten wichtig, dass die Patienten eine ausreichend lange Zeit schlafen, um einen möglichst realistischen AHI Wert zu erhalten. Die totale Schlafzeit betrug bei unseren Patienten 322 ± 69 bzw. 326 ± 100 Minuten.

7.12 Stärken und Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie ist die erste, der es gelungen ist, auf Grund der sich immer weiter entwickelnden Qualität der Bildgebung, das Lungenödem als Ursache der CSA bei AMI und Herzinsuffizienz im MRT nachzuweisen. Die geringe Fallzahl der Studie ist als Schwäche zu werten. Der Grund für die geringe Fallzahl trotz der dreijährigen Beobachtungsdauer und der vergleichsweise hohen Inzidenz des AMI in

Deutschland (ca. 300 pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Bayern laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes ¹⁰⁴) liegt zum einen an notwendigen Ausschlusskriterien, um die Vergleichbarkeit der Patienten zu gewährleisten und an weiteren Hindernissen. Als wichtigste Ausschlusskriterien sind hier der kardiale Schock (n=44) und die Notwendigkeit einer Koronararterienbypass-Anlage (ACVB) (n=25) zu nennen. Da ein AMI eher bei älteren Menschen auftritt, haben viele Patienten schwere Begleiterkrankungen, was zum Ausschluss führte, da es die Vergleichbarkeit weiter schmälern würde (n=17). Ein spezielles Problem, besonders in der Oberpfalz, sind die zum Teil sehr langen Anfahrtsstrecken vom Wohnort der Patienten zum Uniklinikum, weshalb das Follow Up von den Patienten nicht wahrgenommen werden konnte (n=35). Außerdem wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die in der Uniklinik Regensburg vorstellig wurden. Die Patienten, die zum zweiten Herzkatheterlabor in Regensburg kamen, wurden also nicht berücksichtigt.

Es wäre wünschenswert, noch einmal eine ähnliche Studie, eventuell in Kooperation mit anderen Kliniken und über einen längeren Zeitraum durchzuführen, um mehr Daten zu akquirieren und die Power zu verbessern.

Andererseits ist es aber eine Stärke der Studie, dass sie eben nicht multizentrisch durchgeführt wurde, sondern die MRT und PSG Untersuchung immer am gleichen Institut von den gleichen Untersuchern durchgeführt wurde und so eine gute Standardisierung und Vergleichbarkeit der Ergebnisse erreicht wird.

Sicher ist, dass eine regionale Selektion stattgefunden hat, nämlich dass nur Patienten aus Regensburg und Umgebung in die Studie eingeschlossen wurden. Weiter war die Teilnahme an der Studie für ältere oder immobile Patienten, besonders diejenigen, die nicht aus der direkten Umgebung stammen, erschwert. Eine Möglichkeit für zukünftige Studien wäre den Zugang zur Studie gezielt für diese Patienten, z.B. durch das Bereitstellen eines kostenlosen Fahrdiensts für die Follow-Up Untersuchung, zu erleichtern. Auch Sprachverständnisprobleme führten zum Ausschluss aus der Studie, da keine adäquate Aufklärung möglich war. Hier könnte man eine Kooperation mit Dolmetschern anstreben.

Wie bereits oben beschrieben, wurden Patienten mit schwereren Begleiterkrankungen ausgeschlossen. Bei einer größer angelegten Studie könnte man Subgruppenanalysen von Patienten mit häufigen Begleiterkrankungen anlegen.

Wichtig ist zu erwähnen, dass die hier untersuchten Patienten hauptsächlich Männer (35 von 42 Patienten) waren. Dies ist durch die höhere Prävalenz und das niedrigere Erkrankungsalter von AMI bei Männern zu erklären. Es bedeutet aber auch, dass die Ergebnisse nicht zwangsläufig auf Frauen übertragbar sein müssen.

Der Zeitpunkt der MRT Aufnahme hätte verbessert werden können. Ideal wäre es gewesen, eine MRT Aufnahme der Lunge direkt am Morgen nach der PSG zu akquirieren, da das volle Ausmaß des Lungenödems sich erst in der Nacht durch Flüssigkeitsverschiebung bildet⁶⁵.

Weiter wäre es aus demselben Grund eine Möglichkeit gewesen, den AHI getrennt für verschiedene Zeitabschnitte in der Nacht zu bilden. So kann es sein, dass ein Patient am Anfang der Nacht noch primär obstruktive Ereignisse hat und im Laufe der Nacht durch die Flüssigkeitsverschiebung eine primär zentrale Schlafapnoe entwickelt⁷⁷. Wertet man dann den AHI der frühen Morgenstunden in Kombination mit dem morgendlichen MRT aus, könnte es zu einem noch deutlicheren Unterschied zwischen den Gruppen kommen.

7.13 Schlussfolgerung und klinische Relevanz

Nachdem lange Zeit nur vermutet werden konnte, dass das Lungenödem Ursache einer zentralen Schlafapnoe bei Herzinsuffizienz ist, konnte diese Studie das Ödem zum ersten Mal sichtbar machen und untermauert somit die schon lange bestehende Theorie. Es bestätigt, dass die ASV Therapie ein wichtiger Bestandteil in der Herzinsuffizienz bzw. Myokardinfarkt Therapie sein sollte, da es die Lungenödembildung verringert und somit die CSA eindämmt⁶⁵.

8 Zusammenfassung

Ziel der hier vorliegenden Studie war es, das seit langem als Ursache der CSA bei herzinsuffizienten Patienten vermutete Lungenödem nachzuweisen. Dafür wurden in einer prospektiven Beobachtungsstudie am Universitätsklinikum Regensburg bei Patienten mit AMI zwischen März 2009 und Juni 2012 eine PSG und ein thorakales MRT in den ersten fünf Tagen nach Infarkt, sowie drei Monate später durchgeführt. 42 Patienten wurden in die vorliegende Analyse eingeschlossen.

Es wurde von jedem Patienten der Lungendichtewert am Tag fünf nach AMI mittels MRT ermittelt und die Patienten in zwei Gruppen, mit hoher und mit geringer Lungendichte, unterteilt. Dann erfolgte der Vergleich der Patientengruppen anhand der Baselineparameter, die die Lungendichte beeinflussen können. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Troponin, BNP, maximale CK, CRP und LVEF. Auch bei der Blutdruckmedikation und der Einnahme von Plättchenaggregationshemmern gab es keinen signifikanten Unterschied.

Bei der Auswertung der Polysomnographie hingegen waren alle zentralen Schlafapnoe Parameter signifikant höher in der Gruppe mit hoher Lungendichte (cAHI: 16 ± 22 vs. 5 ± 4 , $p=0.012$; cAI 15 ± 21 vs. 4 ± 4 , $p=0.012$; cAHI/AHI in Prozent: 47 ± 13 vs. 27 ± 17 , $p=0.013$). Der AHI war ebenfalls höher in der Gruppe mit hoher Lungendichte, erreichte aber nicht das Signifikanzniveau (28 ± 22 vs. 19 ± 10 , $p=0.054$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei PaO_2 und PaCO_2 bestimmt durch eine vor der PSG durchgeführte BGA, sowie bei der pulsoxymetrischen minimalen und durchschnittlichen Sauerstoffkonzentration während der Nacht. Eine kontinuierliche transkutane CO_2 -Messung stand nicht zu Verfügung. Die Schlafparameter (totale Schlafzeit, Dauer des REM Schlafes und des Tiefschlafes N3) waren ähnlich in den beiden Gruppen.

Um die unabhängige Korrelation von prozentualem cAHI bezogen auf den Gesamt-AHI mit der Lungendichte zu untersuchen, wurde eine multivariate Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der beeinflussenden Variablen Alter, BMI, Geschlecht, LVEF und PaCO_2 durchgeführt. Hier zeigte sich, dass auch nach Herausrechnen des Einflusses der oben genannten Variablen der prozentuale cAHI mit der Lungendichte korreliert.

Zusammenfassend hat die Studie das schon lange vermutete Lungenödem und den Zusammenhang mit der CSA nachweisen können. Der Nachweis des pathophysiologischen Korrelats der CSA unterstreicht noch einmal die Wichtigkeit bei Patienten mit AMI an die Therapie einer zentralen Schlafapnoe zu denken. Eine ASV Therapie kann hier wirksam die Lungenödembildung reduzieren, die CSA eindämmen und damit die Mortalität senken.

9 Quellen

1. S3-Leitlinie. Somnologie 2009;13:1–160.
2. The international classification of sleep disorders, Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005. xviii, 297. ISBN: 978-0965722025.
3. Weess1 H, Sauter 2 C, Geisler 3 P, et al. Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schlaftrigkeit Diagnostische Instrumentarien zur Messung müdigkeits- und schlaftrigkeitsbezogener Prozesse und deren Gutekriterien. Vigilance, Tendency to Fall Asleep, Sustained Attention, Tiredness, Sleepiness Diagnostic Tools for the Measurement of Sleepiness Related Processes and their Criteria of Quality. Somnologie 2000;4:20–38.
4. Riemann D, Voderholzer U, Berger M. Nichterholsamer Schlaf und Insomnie. Der Nervenarzt 2003;74:450–69.
5. Ross SD, Shein Hait IA, Harrison KJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. Sleep 2000;23:519–32. eng.
6. Redline S, Budhiraja R, Kapur V, et al. The scoring of respiratory events in sleep: reliability and validity. J Clin Sleep Med 2007;3:169–200. eng.
7. Fauci AS. Harrisons Innere Medizin. 17th ed. [London]: McGraw-Hill. XLI, 1686 S. ISBN: 3865413102.
8. Iber C, American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchester, American Academy of Sleep Medicine 2007.
9. Cheyne J. A case of apoplexy, in which the fleshy part of the heart was converted into fat. Dublin Hospital Reports and Communications 1818;2:216–223.
10. Yumino D, Bradley TD. Central Sleep Apnea and Cheyne-Stokes Respiration. Proceedings of the American Thoracic Society 2008;5:226–36.
11. Bradley TD, Phillipson EA. Central sleep apnea. Clin Chest Med 1992;13:493–505.
12. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. Am Rev Respir Dis 1978;118:909–39. eng.
13. Ferrier K, Campbell A, Yee B, et al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure*. CHEST Journal 2005;128:2116–22. (<http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.4.2116>).

14. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Rahko PS, Dempsey JA. Apnea-hypopnea threshold for CO₂ in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1245–50. eng.
15. Matthew Naughton, Dean Benard, Amy Tam, Ruth Rutherford, and T. Douglas Bradley. Role of Hyperventilation in the Pathogenesis of Central Sleep Apneas in Patients with Congestive Heart Failure.
16. Phillipson EA, Yasuma F, Kozar LF, England SJ. Respiratory muscle activation by chemical stimuli in awake and sleeping dogs. *Prog Clin Biol Res* 1990;345:201-11; discussion 211-3. eng.
17. Xi L, Smith CA, Saupe KW, Henderson KS, Dempsey JA. Effects of rapid-eye-movement sleep on the apneic threshold in dogs. *J Appl Physiol* (1985) 1993;75:1129–39. eng.
18. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: A prospective study of 100 male patients. The final report. *International Journal of Cardiology* 2006;106:21–8. (Accessed January 11, 2014, at http://ac.els-cdn.com/S0167527305003426/1-s2.0-S0167527305003426-main.pdf?_tid=01f75fa6-7ab5-11e3-87cb-00000aacb35f&acdnat=1389440539_0dc1b7b5cdf2ad6e85089f1afe35b73b).
19. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic Value of Nocturnal Cheyne-Stokes Respiration in Chronic Heart Failure. *Circulation* 1999;99:1435–40.
20. Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure. *Heart* 2009;95:819–24.
21. Buchner S, Satz A, Debl K, et al. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 2013.
22. Issa FG, Sullivan CE. Reversal of central sleep apnea using nasal CPAP. *Chest* 1986;90:165–71. eng.
23. Takasaki Y, Orr D, Popkin J, Rutherford R, Liu P, Bradley TD. Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnea in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1578–84. eng.
24. Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, Ross BL, Walters J, Liu PP. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:377–82. eng.

- 25.**Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, Goldstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:92–7. eng.
- 26.**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;102:61–6.
- 27.**Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025–33. eng.
- 28.**Noda A, Izawa H, Asano H, et al. Beneficial effect of bilevel positive airway pressure on left ventricular function in ambulatory patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and central sleep apnea-hypopnea: a preliminary study. *Chest* 2007;131:1694–701. eng.
- 29.**Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. Efficacy of nasal bi-level positive airway pressure in congestive heart failure patients with cheyne-stokes respiration and central sleep apnea. *Circ J* 2005;69:913–21. eng.
- 30.**Dohi T, Kasai T, Narui K, et al. 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;72:1100–5. eng.
- 31.**Hastings PC, Vazir A, Meadows GE, et al. Adaptive servo-ventilation in heart failure patients with sleep apnea: a real world study. *Int J Cardiol* 2010;139:17–24. eng.
- 32.**Kourouklis SP, Vagiakis E, Paraskevidis IA, et al. Effective sleep apnoea treatment improves cardiac function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2013;168:157–62. eng.
- 33.**Koyama T, Watanabe H, Kobukai Y, et al. Beneficial effects of adaptive servo ventilation in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2010;74:2118–24. eng.
- 34.**Noda A, Miyata S, Yasuda Y. Therapeutic strategies for sleep apnea in hypertension and heart failure. *Pulm Med* 2013;2013:814169. eng.
- 35.**Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, et al. Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart* 2006;92:337–42. eng.

36. Teschler H, Dohring 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;164:614–9. eng.
37. Yoshihisa A, Suzuki S, Miyata M, et al. 'A single night' beneficial effects of adaptive servo-ventilation on cardiac overload, sympathetic nervous activity, and myocardial damage in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing. *Circ J* 2012;76:2153–8. eng.
38. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:234–7. eng.
39. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:562–7. eng.
40. Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, Douglas Bradley T. Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1490–8. eng.
41. Khayat RN, Xie A, Patel AK, Kaminski A, Skatrud JB. Cardiorespiratory effects of added dead space in patients with heart failure and central sleep apnea. *Chest* 2003;123:1551–60. eng.
42. Hanly PJ. The Effect of Oxygen on Respiration and Sleep in Patients with Congestive Heart Failure. *Ann Intern Med* 1989;111:777.
43. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;27:1486–90. (Accessed January 11, 2014, at http://ac.els-cdn.com/0735109796000241/1-s2.0-0735109796000241-main.pdf?_tid=1ebc2818-7ac1-11e3-b8a6-00000aab0f26&acdnat=1389445741_851d2b6b40a864f3f9f373833d911846).
44. Franklin KA, Sandstrom E, Johansson G, Balfors EM. Hemodynamics, cerebral circulation, and oxygen saturation in Cheyne-Stokes respiration. *J Appl Physiol* (1985) 1997;83:1184–91. eng.
45. 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;19:922–8. eng.

46. Sasayama S, Izumi T, Seino Y, Ueshima K, Asanoi H, for The CHF-HOT Study Group. Effects of Nocturnal Oxygen Therapy on Outcome Measures in Patients With Chronic Heart Failure and Cheyne-Stokes Respiration. *Circ J* 2006;70:1–7.
47. Sasayama S, Izumi T, Matsuzaki M, et al. Improvement of quality of life with nocturnal oxygen therapy in heart failure patients with central sleep apnea. *Circ J* 2009;73:1255–62. eng.
48. Toyama T, Seki R, Kasama S, et al. Effectiveness of nocturnal home oxygen therapy to improve exercise capacity, cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circ J* 2009;73:299–304. eng.
49. Chowdhuri S, Ghabsha A, Sinha P, Kadri M, Narula S, Badr MS. Treatment of Central Sleep Apnea in US Veterans. *JCSM* 2012.
50. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of Pulmonary Capillary Wedge Pressure on Central Apnea in Heart Failure. *Circulation* 1999;99:1574–9.
51. Dark DS, Pingleton SK, Kerby GR, et al. Breathing pattern abnormalities and arterial oxygen desaturation during sleep in the congestive heart failure syndrome. Improvement following medical therapy. *Chest* 1987;91:833–6. eng.
52. Tamura A, Kawano Y, Naono S, Kotoku M, Kadota J. Relationship between beta-blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Chest* 2007;131:130–5. eng.
53. Walsh JT, Andrews R, Starling R, Cowley AJ, Johnston ID, Kinnear WJ. Effects of captopril and oxygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive cardiac failure. *Br Heart J* 1995;73:237–41. eng.
54. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, et al. Occult Sleep-Disordered Breathing in Stable Congestive Heart Failure. *Annals of Internal Medicine* 1995;122:487–92.
55. Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Prevalence and Physiological Predictors of Sleep Apnea in Patients With Heart Failure and Systolic Dysfunction. *Journal of Cardiac Failure* 2009;15:279–85.
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071916408010993>).
56. Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of Obstructive Sleep Apnea on Mortality in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;49:1625–31. (Accessed January 11, 2014, at <http://ac.els-cdn.com/S0735109707004366/1-s2.0-S0735109707004366->

main.pdf?_tid=8b2be2b6-7ab4-11e3-8cf8-

00000aacb361&acdnat=1389440339_82be37db1aefde1819d4884a7670ce1e).

57. Siccoli MM, Valko PO, Hermann DM, Bassetti CL. Central periodic breathing during sleep in 74 patients with acute ischemic stroke - neurogenic and cardiogenic factors. *J Neurol* 2008;255:1687–92. eng.
58. Nopmaneejumrulers C, Kaneko Y, Hajek V, Zivanovic V, Bradley TD. Cheyne-Stokes Respiration in Stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1048–52.
59. Xie A, Skatrud JB, Khayat R, Dempsey JA, Morgan B, Russell D. Cerebrovascular response to carbon dioxide in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:371–8. eng.
60. Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, Dempsey JA. Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1251–60. eng.
61. Bradley TD. Crossing the threshold: implications for central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1203–4. eng.
62. Cherniack NS, Longobardo GS. Cheyne-Stokes breathing. An instability in physiologic control. *N Engl J Med* 1973;288:952–7. eng.
63. Hanly P, Zuberi N, Gray R. Pathogenesis of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. Relationship to arterial PCO₂. *Chest* 1993;104:1079–84. eng.
64. Berssenbrugge A, Dempsey J, Iber C, Skatrud J, Wilson P. Mechanisms of hypoxia-induced periodic breathing during sleep in humans. *J Physiol* 1983;343:507–24. eng.
65. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, et al. Nocturnal Rostral Fluid Shift: A Unifying Concept for the Pathogenesis of Obstructive and Central Sleep Apnea in Men With Heart Failure. *Circulation* 2010;121:1598–605.
66. Yu J, Zhang JF, Fletcher EC. Stimulation of breathing by activation of pulmonary peripheral afferents in rabbits. *Journal of Applied Physiology* 1998;85:1485–92.
67. Lorenzi-Filho G, Azevedo ER, Parker JD, Bradley TD. Relationship of carbon dioxide tension in arterial blood to pulmonary wedge pressure in heart failure. *European Respiratory Journal* 2002;19:37–40.
68. Paintal AS. Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiol Rev* 1973;53:159–227. eng.

- 69.**Hall MJ, Xie A, Rutherford R, Ando S, Floras JS, Bradley TD. Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:376–81.
- 70.**Alex CG, Onal E, Lopata M. Upper airway occlusion during sleep in patients with Cheyne-Stokes respiration. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:42–5. eng.
- 71.**Sullivan CE, Murphy E, Kozar LF, Phillipson EA. Waking and ventilatory responses to laryngeal stimulation in sleeping dogs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1978;45:681–9. eng.
- 72.**Jilek C, Krenn M, Sebah D, et al. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. *European Journal of Heart Failure* 2010;13:68–75.
- 73.**Randerath WJ, Tremel M, Priegnitz C, Stieglitz S, Hagemeyer L, Morgenstern C. Evaluation of a Noninvasive Algorithm for Differentiation of Obstructive and Central Hypopneas. *SLEEP* 2013.
- 74.**Dunn JS. The Effects of Multiple Embolism of Pulmonary Arterioles. *QJM* 1920;os-13:129–47. (<http://qjmed.oxfordjournals.org/content/os-13/50/129.short>).
- 75.**Churchill ED, Cope O. THE RAPID SHALLOW BREATHING RESULTING FROM PULMONARY CONGESTION AND EDEMA. *J Exp Med* 1929;49:531–7. eng.
- 76.**Gibbs JS, Cunningham D, Shapiro LM, Park A, Poole-Wilson PA, Fox KM. Diurnal variation of pulmonary artery pressure in chronic heart failure. *Br Heart J* 1989;62:30–5. eng.
- 77.**Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO₂ and circulatory delay. *Circulation* 2001;103:238–43. eng.
- 78.**Mukoyama M, Nakao K, Obata K, et al. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;180:431–6. eng.
- 79.**Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996;93:1963–9. eng.
- 80.**Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel "white count" for congestive heart failure. *J Card Fail* 2001;7:183–93. eng.

- 81.**Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993;88:1004–9. eng.
- 82.**Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:287–96. eng.
- 83.**Carmona-Bernal C, Quintana-Gallego E, Villa-Gil M, Sanchez-Armengol A, Martinez-Martinez A, Capote F. Brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure and central sleep apnea. *Chest* 2005;127:1667–73. eng.
- 84.**Bradley TD. Sleep Apnea and Heart Failure: Part I: Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2003;107:1671–8.
- 85.**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;160:1101–6. eng.
- 86.**Buchner S, Greimel T, Hetzenecker A, et al. Natural course of sleep-disordered breathing after acute myocardial infarction. *European Respiratory Journal* 2012;40:1173–9. (Accessed December 12, 2013, at greimel.pdf).
- 87.**Hetzecker A, Buchner S, Greimel T, et al. Cardiac Workload in Patients With Sleep-Disordered Breathing Early After Acute Myocardial Infarction. *Chest* 2013;143:1294.
- 88.**Mansfield DR, Solin P, Roebuck T, Bergin P, Kaye DM, Naughton MT. The effect of successful heart transplant treatment of heart failure on central sleep apnea. *Chest* 2003;124:1675–81. eng.
- 89.**Rubin AE, Gottlieb SH, Gold AR, Schwartz AR, Smith PL. Elimination of central sleep apnoea by mitral valvuloplasty: the role of feedback delay in periodic breathing. *Thorax* 2004;59:174–6. eng.
- 90.**Sinha A, Skobel EC, Breithardt O, et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:68–71. eng.
- 91.**Vazir A, Hastings PC, Morrell MJ, et al. Resolution of central sleep apnoea following implantation of a left ventricular assist device. *Int J Cardiol* 2010;138:317–9. eng.
- 92.**Yasuma F, Hayashi H, Noda S, Tsuzuki M, Tanaka M, Okada T. A case of mitral regurgitation whose nocturnal periodic breathing was improved after mitral valve replacement. *Jpn Heart J* 1995;36:267–72. eng.

- 93.**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* 2014;87:113–20.
(<http://www.karger.com/DOI/10.1159/000351115>).
- 94.**Lin Q, Xie H, Liu X, Zhou J, Zhao J. Relationship between obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and high sensitivity C-reactive protein in non-obese subjects. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013;93:2355–8. chi.
- 95.**Kashyap R, Hock LM, Bowman TJ. Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2001;5:167–72. eng.
- 96.**Benowitz NL, Kuyt F, Jacob P3. Circadian blood nicotine concentrations during cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1982;32:758–64. eng.
- 97.**Speizer FE. Occupational and environmental lung diseases: an overview. *Environ Health Perspect* 2000;108 Suppl 4:603–4. eng.
- 98.**U.S. Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation: a report of the surgeon general. Washington DC: Department Health and Human Services; 1990. Publication no. (CDC) 90–8416.
- 99.**Jaehne A. How smoking affects sleep: A polysomnographical analysis. *Sleep Medicine* 2012.
- 100.** Biring MS, Lewis MI, Liu JT, Mohsenifar Z. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999;318:293–7. eng.
- 101.** Jones RL, Nzekwu MU. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006;130:827–33. eng.
- 102.** Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest* 1993;103:1470–6. eng.
- 103.** Killip T3, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457–64. eng.
- 104.** Gesundheit, Statistik, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2014.
(Accessed January 7, 2014, at http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=69064049&nummer=801&p_sprache=D&p_indsp=99999999&p_aid=23405856).

10 Danksagung

Ich danke sehr herzlich meinem Doktorvater Professor Michael Arzt für die Überlassung der Arbeit und eine stets hervorragende Betreuung über die 5 Jahre. Danke für den steten Optimismus und den unerschütterlichen Glauben an das Projekt.

Außerdem danke ich Stefan Buchner für die hilfreiche Unterstützung bei der MRT Auswertung und für die vielen eingebrachten Ideen und Verbesserungsvorschläge.

Einen herzlichen Dank besonders auch an meine Eltern und Thomas Meinel für mühevollte Korrekturen und Formatierungen der Arbeit.