

**Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen bei Patienten mit  
klinisch stabiler, schwerer systolischer Linksherzinsuffizienz**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Frauke Kleinsorge

aus Bad Pyrmont

Gießen 2008

Aus dem Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik II  
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Direktor: Prof. Dr. W. Seeger

Gutachter:

Prof. Dr. Richard Schulz

und

Gutachter:

Prof. Dr. Bernd Gallhofer

Tag der Disputation:

11.09.2008

***meinen Eltern***

**Inhaltsverzeichnis:**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Die chronische Herzinsuffizienz .....</b>	<b>1</b>
1.1.1	Ursachen und Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz .....	1
1.1.2	Klinik und Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz .....	3
1.1.3	Therapie der chronischen Herzinsuffizienz .....	4
<b>1.2</b>	<b>Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS).....</b>	<b>5</b>
1.2.1	Die Obstruktive Schlafapnoe (OSA) .....	5
1.2.2	Die Zentrale Schlafapnoe – Cheyne-Stokes Atmung (CSA).....	7
<b>1.3</b>	<b>Herzinsuffizienz und schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS).....</b>	<b>9</b>
<b>1.4</b>	<b>Fragestellung .....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2</b>	<b>Datenerfassung mittels Fragebogen.....</b>	<b>13</b>
<b>2.3</b>	<b>Apparative Diagnostik .....</b>	<b>14</b>
2.3.1	Elektrokardiogramm .....	14
2.3.2	Lungenfunktionsuntersuchung .....	14
2.3.3	Transthorakale Echokardiographie.....	15
<b>2.4</b>	<b>Polygraphie mittels STARDUST-Gerät .....</b>	<b>15</b>
<b>2.5</b>	<b>Datenanalyse .....</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientencharakteristika.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2</b>	<b>Prävalenz und Art der schlafbezogenen Atmungsstörungen .....</b>	<b>21</b>
<b>3.3</b>	<b>Vergleich der Patienten mit OSA, CSR und ohne SBAS.....</b>	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>26</b>
<b>4.1</b>	<b>Prävalenz von SBAS im untersuchten Kollektiv .....</b>	<b>26</b>

---

4.2	Vergleich mit US-Studien zur Prävalenz von SBAS bei Herzinsuffizienz .....	26
4.3	Risikofaktoren für SBAS im untersuchten Kollektiv.....	29
4.4	Negative Auswirkungen einer SBAS auf die Herzinsuffizienz.....	30
4.5	Limitationen der Studie .....	31
4.6	Klinische Schlussfolgerung .....	32
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	33
6	SUMMARY .....	34
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	35
8	ANHANG .....	42
8.1	Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole.....	42
8.2	Liste der Studienzentren, die an der Studie teilgenommen haben.....	44
8.3	Publikationen und Kongressbeiträge.....	45
9	LEBENS LAUF .....	47
10	DANKSAGUNG .....	48

# 1 Einleitung

## 1.1 Die chronische Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz ist ein häufig vorkommendes klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie, welches mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Bei der Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, die verschiedenen Gewebe mit genügend Blut und damit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebstoffwechsel in Ruhe und/oder unter Belastung sicherzustellen (HOPPE ET AL. 2005). Es besteht also die Unfähigkeit des Herzens, das vom Organismus benötigte Herzzeitvolumen bei normalem enddiastolischen Ventrikeldruck zu fördern (pathophysiologische Definition). Nach der bevorzugt betroffenen Herzkammer kann man zwischen einer Links-, Rechts- und Globalherzinsuffizienz unterscheiden.

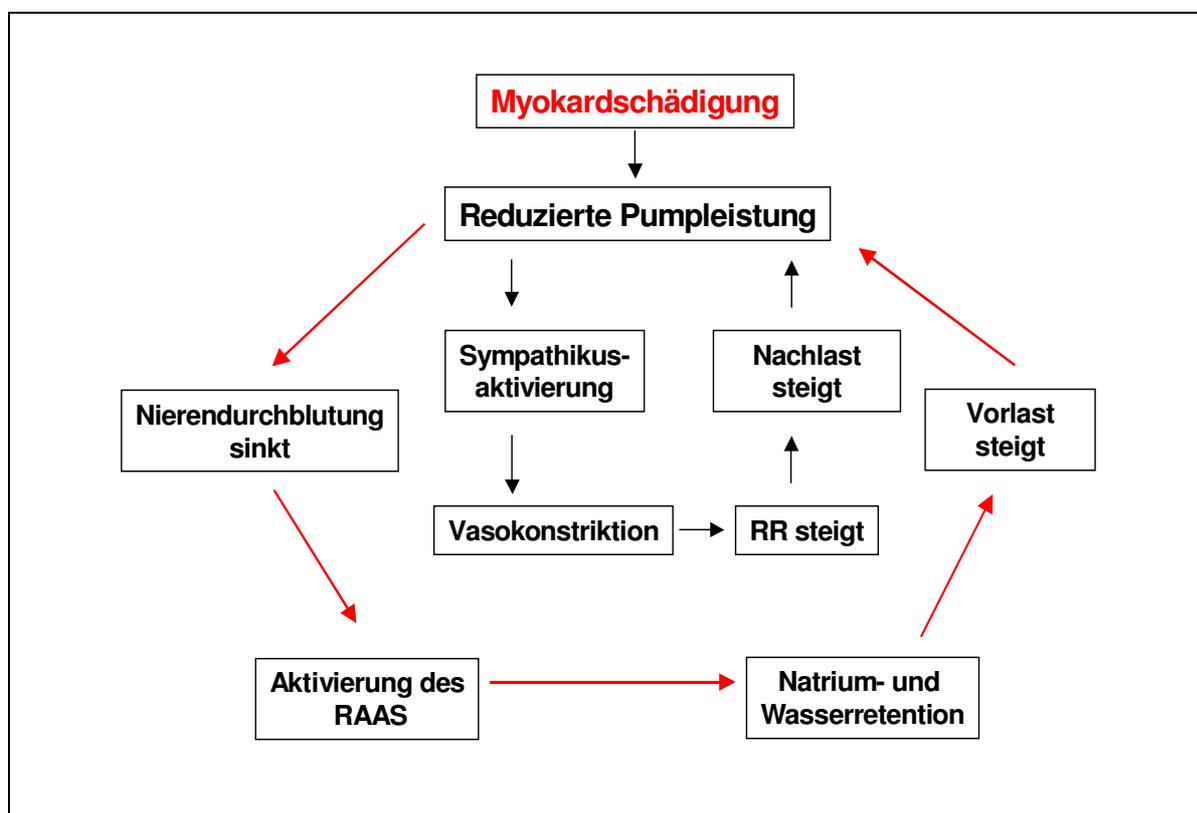
Vor allem in den Industriestaaten stellt die Herzinsuffizienz ein bedeutendes medizinisches Problem dar. In Europa leiden ungefähr 14 Millionen Menschen an einer chronischen Herzinsuffizienz und jährlich werden über 3 Millionen Fälle neu diagnostiziert (MCMURRAY UND STEWART 2000, DAVIES ET AL. 2001). Die Erkrankung nimmt mit zunehmendem Alter an Häufigkeit zu. So sind 80% der Patienten mit Herzinsuffizienz über 65 Jahre alt (FIGUEROA UND PETERS 2006). Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate der chronischen Herzinsuffizienz liegt zwischen 40-60% (LEVY ET AL. 2002).

### 1.1.1 Ursachen und Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz

Eine Herzinsuffizienz entsteht, wenn einzelne oder mehrere für die adäquate Pumpleistung notwendige Komponenten der Herzfunktion durch Krankheitsprozesse beeinträchtigt werden. Es kann eine systolische (z.B. Verminderung der myokardialen Kontraktilität) oder eine diastolische (z.B. gestörte Dehnbarkeit und Relaxation des Herzmuskels) Ventrikelfunktionsstörung vorliegen (FIGUEROA UND PETERS 2006). Die systolische Funktionsstörung ist durch eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von unter 60-70% definiert. Hauptursachen dieser Funktionsstörungen in den Industriestaaten sind Zustand nach Herzinfarkt, arterielle Hypertonie, idiopathische Kardiomyopathie, degenerative Klappenerkrankungen sowie die alkoholische Kardiomyopathie (FIGUEROA UND PETERS 2006). Diastolische Dysfunktionen sind

gekennzeichnet durch eine Behinderung der Ventrikelfüllung und entstehen hauptsächlich durch Herzbeutelamponaden, Herzrhythmusstörungen sowie konstriktive Perikarditiden (HOPPE 2005). Die aus beiden Funktionsstörungen resultierende nachlassende Förderleistung des Herzens und die dadurch herabgesetzte Sauerstoffversorgung der peripheren Organe setzt im Organismus eine Vielzahl von Kompensationsmechanismen in Gang (s. Abbildung 1). Auf längere Sicht können diese Ausgleichmechanismen jedoch zu der Entwicklung eines „circulous vitiosus“ und einer daraus resultierenden weiteren Beeinträchtigung der myokardialen Pumpfunktion führen.

**Abbildung 1: Circulus vitiosus der Kompensationsmechanismen bei Herzinsuffizienz**



RAAS= Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Die durch hohe Nach- und Vorlast entstehenden erhöhten Füllungsdrücke in den kardialen Vorhöfen und Ventrikeln können vom Herzen nicht mehr bewältigt werden. Es kommt zum Rückstau von Blut in die Lungen- und Körpervenolen sowie zur weiteren Minderversorgung der peripheren Organe.

### 1.1.2 Klinik und Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz

Die Diagnose der Herzinsuffizienz erfolgt weitgehend klinisch und stützt sich auf präzise Anamneseerhebung und eine gute physikalische Untersuchung (FIGUEROA UND PETERS 2006). Das Krankheitsbild äußert sich entweder durch die inadäquate Förderleistung des Herzens mit Symptomen wie z.B. Müdigkeit und Schwäche oder durch die Behinderung der Ventrikelfüllung. Bei der Linksherzinsuffizienz entwickelt sich durch einen resultierenden Rückstau von Blut in die Lungen Dyspnoe, Orthopnoe sowie ein Lungenödem. Rechtsherzinsuffizienz kann durch Blutrückstau in der Körperperipherie zu Ödemen, Aszites, gestauten Halsvenen sowie Stauungsleber, Stauungsgastritis und Stauungsnieren führen.

Zur Stadieneinteilung hat sich im klinischen Alltag die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) bewährt. Sie teilt den Grad der Herzinsuffizienz nach subjektiven Beschwerden in vier Stufen ein (s. Abbildung 2).

#### Abbildung 2: NYHA-Stadien der Herzinsuffizienz

NYHA Stadium	klinisches Bild
I	asymptomatisch
II	milde Symptome nach Anstrengung
III	deutliche Symptomatik nach Anstrengung
IV	Symptomatik im Ruhezustand

Die Konstellation aus charakteristischen Symptomen und den Ergebnissen bildgebender Verfahren wie Röntgen-Thorax-Aufnahme und Echokardiographie führt oft zu der Diagnose Herzinsuffizienz.

Ein neues weiteres Diagnosehilfsmittel ist die Bestimmung des kardialen Neurohormons Brain natriuretic peptide (BNP) im Plasma von Patienten (CARMONA-BERNAL ET AL. 2005). Dieses Hormon wird in den Herzkammern bei zunehmendem Ventrikelvolumen und Füllungsdrücken produziert (MAEDA ET AL. 1998). Außerdem wurde in mehreren Studien demonstriert, dass der Anstieg der BNP-Konzentration proportional zum Schweregrad der Herzinsuffizienz in Bezug auf die NYHA-Stadien und die Prognose ist (CARMONA-BERNAL ET AL. 2005, MAISEL ET AL. 2001).

### 1.1.3 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Die kausale Therapie der Herzinsuffizienz mit Beseitigung der Ursache ist selten möglich. Daher gliedern sich die Therapieziele der Herzinsuffizienz in symptomatische Besserung, Lebensverlängerung und Vermeidung von stationärer Aufnahme im Krankenhaus (FIGUEROA UND PETERS 2006). Sie beinhaltet allgemeine, medikamentöse und eventuell auch chirurgische Maßnahmen.

Allgemeinmaßnahmen kann man in relative körperliche Schonung, eine regelmäßige körperliche Aktivität im klinisch asymptomatischen Leistungsbereich, Kochsalzrestriktion, Gewichtsnormalisierung und eventuell Trinkmengenbeschränkung aufteilen. Zudem wird empfohlen auf Alkohol und Nikotinkonsum zu verzichten.

Um eine geeignete Pharmakotherapie einzuleiten, sollte die Herzinsuffizienz nach systolischer und diastolischer Funktionsstörung unterteilt werden (CROUCH 2005). Außerdem hat sich eine Stufentherapie nach Ausmaß der klinischen Beschwerden (NYHA-Klassifikation) bewährt (CROUCH 2005, HOPPE 2005). In den letzten Jahren kristallisierten sich in mehreren Studien zur Behandlung der systolischen Funktionsstörung mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (EF) als wichtigste Substanzen Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) Hemmer, Angiotensin (AT) -II- Blocker,  $\beta$ -Rezeptorenblocker, Aldosteronantagonisten, Diuretika und Digitalisglykoside heraus (GARG UND YUSUF 1995, CROUCH 2005, HOPPE 2005, ARZT UND BRADLEY 2006). Dabei wurde außerdem gezeigt, dass alle genannten Medikamente, mit Ausnahme von Diuretika und Digoxin, lebensverlängernd wirken (GARG UND YUSUF 1995, ARZT UND BRADLEY 2006). Steht die Herzinsuffizienz in Zusammenhang mit einer Rhythmusstörung, sind evtl. Antikoagulantien oder Antiarrhythmika indiziert (HOPPE 2005). Einige Patienten profitieren von der Versorgung mit einem biventrikulärem Pacer oder einem implantierbarem Cardioverter Defibrillator (ICD). Nur für eine Minderheit der Patienten kommt eine Herztransplantation in Frage.

Für diastolische Funktionsstörungen mit gleichbleibender oder sogar erhöhter Ejektionsfraktion gibt es wenige etablierte Therapiemethoden. Es handelt sich dabei eher um Allgemeinmaßnahmen und Symptomreduktion (CROUCH 2005). Folglich bleibt die Therapie der Herzinsuffizienz eine Herausforderung und es werden weitere Studien zur Verbesserung der Prognose benötigt.

## **1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS)**

Die Schlafbezogenen Atmungsstörungen werden in obstruktive und nicht-obstruktive (zentrale) Störungen sowie in solche mit obstruktiver als auch zentraler Komponente unterteilt (SCHULZ UND SEEGER 1998, PACK 2006). Obstruktive Atmungsstörungen kann man in das obstruktive Schnarchen mit partieller Obstruktion der oberen Atemwege (heavy snoring) sowie in die obstruktive Schlafapnoe mit kompletter Obstruktion unterteilen. Die zentrale Schlafapnoe und die primäre alveoläre Hypoventilation sind schlafbezogene Atmungsstörungen ohne Obstruktion. Außerdem kann es bei chronischen pulmonalen oder neurologischen Erkrankungen zu einer reaktiven (sekundären) Hypoventilation kommen (HÜSKEN 2004). Zentrale und obstruktive Schlafapnoen können auch im Wechsel von einer auf die nächste Nacht bei demselben Individuum auftreten (TKACOVA ET AL. 2006).

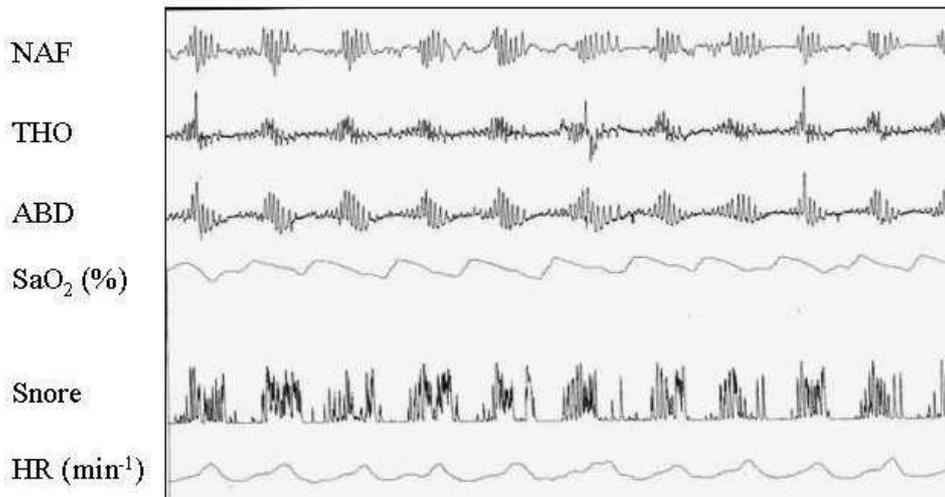
### **1.2.1 Die Obstruktive Schlafapnoe (OSA)**

Die obstruktive Schlafapnoe und ihre Pathogenese wurde erstmals 1965 erkannt und ist eine häufige Erkrankung des Erwachsenenalters (GASTAUT ET AL. 1965). Sie kommt bei 4% der erwachsenen Männer und 2% der erwachsenen Frauen vor (SCHULZ ET AL. 2006, WHITE 2006). Grundlage der Erkrankung sind wiederholte Kollapszustände des Pharynx im Schlaf, die zu Hypopnoen und Apnoen führen können. Kennzeichnendes pathophysiologisches Bild ist die oropharyngeale Obstruktion mit alveolärer Hypoventilation. Durch den darauf folgenden Anstieg des Kohlendioxids im Blut kommt es zu einer sympathikusinduzierten zentralnervösen Weckreaktion (Arousal) und anschließender Hyperventilation (BRADLEY UND FLORAS 1996). Diese mehrmals in der Nacht stattfindenden Arousal-Mechanismen stören und fragmentieren den Schlaf und die Patienten gelangen nicht mehr in die für sie erholsamen Schlafstadien NREM III und IV bzw. in den REM-Schlaf.

Prädisponierende Faktoren für diese Erkrankung sind Adipositas, männliches Geschlecht, anatomische Begebenheiten (z.B. Makroglossie im Rahmen einer Akromegalie), regelmäßiger Alkoholkonsum und höheres Alter (SCHULZ ET AL. 2006). Klinisch werden die Betroffenen meistens durch Symptome wie Schnarchen, nächtliche Atempausen und exzessive Tagesmüdigkeit auffällig. Außerdem kann es durch die Schlaffragmentierung zu neurokognitiven Dysfunktionen wie depressive Verstimmungen, Potenzstörungen oder Libidoverlust kommen (SCHULZ ET AL. 2006)

Diagnostiziert wird die OSA bei klinischem Verdacht durch eine ambulante Polygraphie und anschließende, in der Regel unter stationären Bedingungen im Schlaflabor durchgeführte Polysomnographie. Dort zeigt sich das typische Muster des sistierenden Nasalflusses mit darauffolgendem Abfall der Sauerstoffsättigungskurve (s.u.).

**Abbildung 3: Obstruktive Schlaf Apnoe**



NAF= Nasaler Atemfluss, THO= Thorakale Atembewegungen, ABD= Abdominale Atembewegungen, SaO<sub>2</sub>= transkutane Sauerstoffsättigung, Snore= Schnarchen, HR= Herzfrequenz

Abdomen- und Thoraxbewegungen sind im Gegensatz zur zentralen Atmungsstörung erhalten. Allerdings führen die frustranen Atembewegungen nicht zu einer Belüftung der Lunge sondern zu extremen intrathorakalen Druckschwankungen, welche einen Anstieg des arteriellen und pulmonalen Blutdrucks zur Folge haben (PEPPARD ET AL. 2000). Wird während des Schlafs ein Apnoe/Hypopnoe Index (AHI) von mehr als zehn pro Stunde (AHI>10/h) erreicht, ist das Ergebnis als pathologisch zu werten (SCHULZ ET AL. 2006).

Die Standardtherapie der OSA ist die nichtinvasive kontinuierliche Überdruckbeatmung, die „continuous positive airway pressure“ (CPAP)-Therapie, die 1981 von Sullivan et al. entwickelt wurde (SULLIVAN ET AL 1981). Dadurch wird eine pneumatische Schienung des Pharynx erreicht und die Elimination von Schnarchen und Apnoen gefördert.

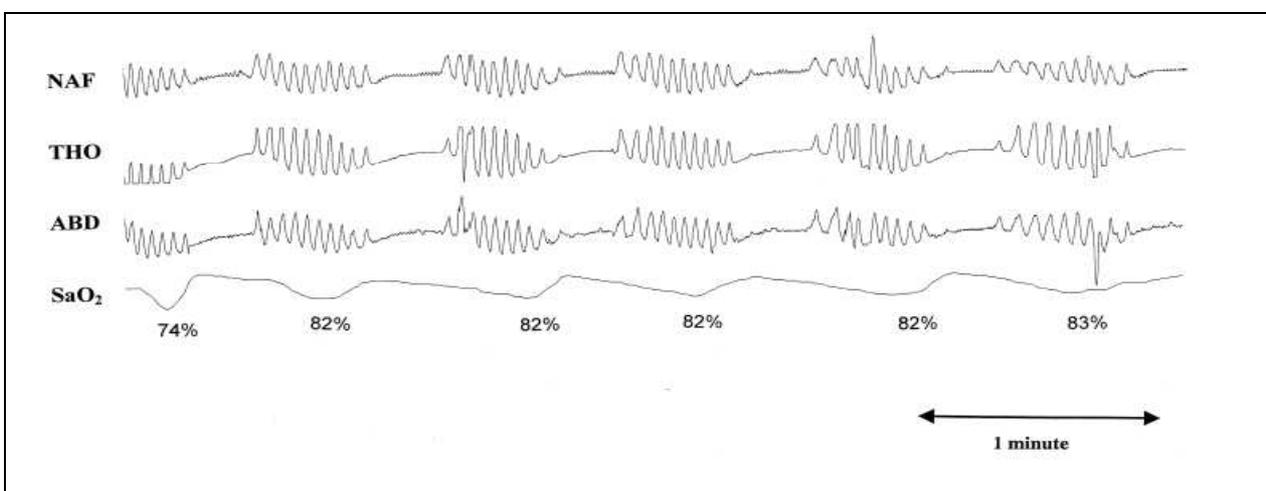
Die OSA ist ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie, eines Myokardinfarkts oder eines

Schlaganfalls (PEPPARD ET AL. 2000, SHAHAR ET AL. 2001, SCHULZ ET AL. 2005, ARZT ET AL. 2005). Andere Studien lassen ebenfalls vermuten, dass die OSA zu einem Fortschreiten der kardialen Dysfunktion bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz führen kann (BRADLEY UND FLORAS 1996, SCHULZ ET AL. 2006).

### 1.2.2 Die Zentrale Schlafapnoe – Cheyne-Stokes Atmung (CSA)

Die Cheyne-Stokes Atmung, die 1818 (CHEYNE 1818) bzw. 1854 (STOKES 1854) erstmals beschrieben wurde und nach Ihren Entdeckern benannt wurde, ist eine Sonderform der zentralen Schlaf-Apnoe. Sie ist ebenfalls durch repetitiv auftretende Sauerstoffentsättigungen und Arousal-Reaktionen gekennzeichnet (ANDREAS UND KREUZER 1998). Im Gegensatz zur OSA sind die Inspirationsmuskeln während der Atempausen nicht aktiv. Zentrale Atmungsstörungen können bei neurologischen Erkrankungen oder idiopathisch auftreten, sie werden jedoch am häufigsten bei Patienten mit Herzinsuffizienz beobachtet (KÖHNLEIN ET AL. 2002). Aufgrund häufig fehlender Symptome wie z.B. nächtliches Schnarchen oder exzessiver Tagesmüdigkeit bleibt die zentrale Schlafapnoe oft unerkannt. In der diagnostisch durchzuführenden Polysomnographie werden bei diesem Atmungstyp Phasen der Hyperventilation abwechselnd mit Hypopnoeintervallen bzw. Apnoephasen beobachtet. Typischerweise zeigen die Hyperventilationsphasen hierbei eine crescendo-decrescendo Oszillation der Atemamplitude (s.u.).

#### Abbildung 4: Die Cheyne-Stokes Atmung



NAF= Nasaler Atemfluss, THO= Thorakale Atembewegungen, ABD= Abdominale Atembewegungen, SaO<sub>2</sub>= transkutane Sauerstoffsättigung

Pathophysiologisch lässt sich dieser Atmungstyp auf eine Instabilität im Regelkreis der Atmung zurückführen. Dabei dienen die Partialdrücke der Blutgase als Messwert, die Chemorezeptoren in den Karotiden und der Aorta als Messfühler und das Atemzentrum als Regelorgan. Zu einer Instabilität kann es durch verzögerten Informationstransfer oder erhöhter Empfindlichkeit eines Chemorezeptors kommen (CHERNIACK 1999). Patienten, die unter einer Herzinsuffizienz mit einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion leiden, haben typischerweise eine verzögerte Blutzirkulation. Diese kann Oszillationen der Atmung begünstigen (ANDREAS UND KREUZER 1998). Außerdem wurde festgestellt, dass bei Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung die Ausscheidung von Katecholaminen im Urin und ihr Bestand im Blut erhöht waren. Dieser Mechanismus der Hormonausschüttung ist Zeichen einer erhöhten Sympathikusaktivierung und ergibt sich wahrscheinlich als Kompensation für die Pumpschwäche des Herzens. Er führt zu einer deutlich erhöhten Sensibilität der Chemorezeptoren (KÖHNLEIN ET AL. 2002). Intermittierende Hyperventilation, die durch Oszillationen der Atmung hervorgerufen wird, kann also zu einer zentralen Apnoe bzw. Hypopnoe führen. Grund dafür ist eine überzogene zentrale Reaktion auf einen durch obige Mechanismen entstehenden verminderten Kohlendioxidpartialdruck ( $p\text{CO}_2$ ) (KÖHNLEIN ET AL. 2002). Zur Pathogenese der Cheyne-Stokes-Atmung trägt schließlich eine Hypokapnie entscheidend bei. Diese entsteht durch eine Hyperventilation bei pulmonaler Rückstauung im Rahmen der reduzierten Ventrikelfunktion. Fällt der  $p\text{CO}_2$  unter die Apnoeschwelle ab, entstehen die zentralen Apnoen der Cheyne-Stokes-Atmung. Insgesamt können diese Vorgänge genau wie die OSA zu einer Fragmentierung des Schlafes und einer damit verbundenen erhöhten Tagesmüdigkeit und verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit führen (ANDREAS ET AL. 1996).

Bei den meisten Patienten kommt es während der Leichtschlafstadien NREM 1 und 2 zu einer bevorzugten Manifestation der CSA, selten während der Rapid-Eye-Movement (REM)-Phasen oder Tiefschlafphasen. Dieses Phänomen wird durch eine verminderte zentrale Atemantwort in den Tiefschlafphasen erklärt (ANDREAS UND KREUZER 1998, KÖHNLEIN ET AL. 2002).

Therapeutisch wurde auch die CSA anfangs mit einer CPAP-Therapie behandelt. Sin et al. publizierte 2000 eine Untersuchung, in der er bei Patienten mit systolischer Dysfunktion unter CPAP-Therapie eine verbesserte Herzleistung feststellte (SIN ET AL. 2000). Entgegen dieser Beobachtung fanden Bradley et al. 2005 im

Rahmen der sogen. CANPAP-Studie keinen positiven Einfluss der CPAP-Therapie auf das Überleben von Herzinsuffizienz-Patienten mit CSR (BRADLEY ET AL. 2005). Eine Subgruppenanalyse zeigte in der Folge aber, dass die Patienten mit guter Reduktion des AHI unter CPAP und regelmäßiger Nutzung des Beatmungsgerätes doch hiervon profitierten (ARZT ET AL. 2007). Schließlich ist zu erwähnen, dass mittlerweile noch effektivere Beatmungsgeräte zur Behandlung der CSR zur Verfügung stehen z.B. AutoSet CS (TESCHLER ET AL. 2001).

Alternativ zur Maskenbeatmung kann versucht werden, die CSA durch nächtliche Sauerstoffgabe zu verringern. In mehreren Studien wurde nach Sauerstoffgabe eine Abnahme der CSA und sogar verminderte Katecholaminspiegel im Blut und Urin der Erkrankten gezeigt (FRANKLIN ET AL. 1997, STANIFORTH ET AL. 1998). Allerdings wurde schon im Vorfeld durch eine Sauerstofftherapie im Gegensatz zur CPAP-Therapie keine Verbesserung der kardialen Funktion oder Lebensqualität für mehr als einen Monat beschrieben (ANDREAS ET AL. 1996).

### **1.3 Herzinsuffizienz und schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS)**

Die derzeitigen Richtlinien zum Management der Herzinsuffizienz orientieren sich vor allem am wachen Patienten (HUNT ET AL. 2001). Dabei sollte bei dem Krankheitsbild der Herzinsuffizienz der Bezug zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) nicht vergessen werden. Die SBAS treten oft im Zusammenhang mit einer Herzschwäche auf und wurden bereits in mehreren Untersuchungen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht (JAVAHERI ET AL. 1998, SIN ET AL. 1999). Besonders in den USA wurde schon mehrfach die gemeinsame Prävalenz der beiden Krankheitsbilder erforscht. So veröffentlichte z.B. Javaheri 1998 eine Studie, in der er 81 männliche Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz und LVEF < 45% untersuchte. Dort beobachtete er unabhängig von klinischen Symptomen ein Auftreten von SBAS bei 51% der Patienten. Unter einer OSA litten 11% der Patienten, 40% waren von einer CSA betroffen. Er zeigte außerdem, dass Patienten mit SBAS und Herzinsuffizienz öfter an Vorhofflimmern, nächtlichen ventrikulären Tachykardien und einer geringeren LVEF leiden (JAVAHERI ET AL. 1998); alles Faktoren, welche die Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz erhöhen. Sin et al. griff 1999 die Studie von Javaheri et al. auf, um bei 450 Patienten erneut die Prävalenz von SBAS bei Patienten mit CHF zu erforschen

(SIN ET AL. 1999). Er zeigte bei 70% der CHF Patienten das gleichzeitige Auftreten einer SBAS. Die CSA wurde bei 33% der Patienten diagnostiziert und die OSA bei 37%. Das gemeinsame Merkmal dieser Studien ist, dass die CSA im Vergleich zur OSA häufiger oder gleich häufig beobachtet wurde.

## 1.4 Fragestellung

Die Motivation zur Durchführung der vorliegenden Studie ergab sich im wesentlichen aus zwei Punkten :

Bisher existierten hauptsächlich epidemiologische Daten zu SBAS bei Herzinsuffizienz aus den USA. Aufgrund von ethnischen Einflussfaktoren wie kraniofasziale Morphologie, Adipositasverteilung in der Bevölkerung etc. lassen sich die Ergebnisse dieser Studien nicht ohne weiteres auf den europäischen Raum übertragen.

In den vorangehenden Studien zu SBAS bei Herzinsuffizienz erhielten viele Patienten noch keine ACE-Hemmer oder  $\beta$ -Blocker. Diese Medikamente könnten aber eine Auswirkung auf das Auftreten von coexistierenden SBAS, speziell der CSA, haben. Sie reduzieren u.a. den arteriellen Blutdruck und senken den pulmonalen Rückstau, welches beides dazu beitragen könnte, die CSA zu supprimieren (DARK ET AL. 1987). Außerdem verändern vor allem  $\beta$ -Rezeptorenblocker die Chemorezeptorsensibilität des Atemzentrums (CAMPBELL ET AL. 1981) und dämpfen das sympathische Nervensystem. Beides sind Faktoren, die zusätzlich Einfluss auf das Auftreten der CSA haben könnten. Vor diesem Hintergrund wurde bereits in mehreren aktuellen Reviews gefordert, die aktuelle Prävalenz von CSA und OSA bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu überprüfen (KÖHNLEIN ET AL. 2002, BRADLEY UND FLORAS 2003 (1,2), ARZT UND BRADLEY 2006).

Folgende Fragen sollten mit der Studie beantwortet werden:

- Wie hoch ist die Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Herzinsuffizienz in Deutschland ?
- Welcher Typ der SBAS ist am häufigsten vertreten ?
- Welchen möglichen Einfluss haben neue Therapierichtlinien auf das Auftreten der SBAS ?
- Können aufgrund unserer Daten praktische Konsequenzen bezüglich Diagnostik und Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz postuliert werden ?

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden multizentrischen Querschnittsstudie wurden insgesamt 203 Patienten untersucht. Probanden, die an der Studie teilnahmen, befanden sich im Altersbereich von 18 bis 80 Jahren. Sie wurden an 10 medizinischen Zentren der Bundesrepublik Deutschland ausgesucht (siehe Liste der Studienzentren im Anhang). Im Universitätsklinikum Gießen/Marburg, Standort Gießen, Medizinische Klinik II, wurden 23 Patienten untersucht.

Die Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie und somit das Haupteinschlusskriterium war das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II oder III mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion von  $< 40\%$ . Diese Ejektionsfraktion wurde echokardiographisch von den einzelnen Studienzentren diagnostiziert. Eine weitere wichtige Bedingung war ein stabiler Gesundheitszustand der Patienten unter möglichst optimaler Pharmakotherapie. Die Auswahl der Probanden war unabhängig von Faktoren wie Gewicht, Schlafgewohnheiten und schlafbezogenen Symptomen (Schnarchen, Tagesmüdigkeit, etc.). Außerdem konnten ambulant behandelte oder stationär aufgenommene Patienten untersucht werden.

Die wichtigsten Ausschlusskriterien der Studie waren klinische Zeichen einer akuten dekompensierten Herzinsuffizienz, wie z.B. Ödeme, akute Luftnot etc. Patienten, die dem NYHA Stadium I oder IV zugeordnet wurden sowie solche, bei denen ein Herzinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate eruierbar war, durften ebenfalls nicht teilnehmen. Weiterer Ausschluss galt Probanden mit einer bekannten Suchtkrankheit oder einer signifikanten chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Die COPD wurde mittels Lungenfunktionstestung bei jedem einzelnen Patienten ausgeschlossen (s.u.).

Die Studie wurde im April 2004 begonnen und im Januar 2005 beendet. Für die Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission vor.

## 2.2 Datenerfassung mittels Fragebogen

Anhand eines Fragebogens wurden verschiedene Daten der Patienten eruiert. Der Fragebogen beinhaltete anthropometrische Daten wie Alter, Geschlecht und Body Mass Index [  $BMI = \text{Körpergröße (m)}^2 : \text{Körpergewicht (kg)}$  ]. Außerdem wurden die Gewohnheiten der Patienten in Bezug auf Inhalationsrauchen erfragt und ihre derzeit konsumierte Menge an Zigaretten sowie ein früher zurückliegender Zigarettenkonsum notiert. Die Angabe erfolgte in „pack years“. Dabei bedeutet ein „pack year“ den täglichen Konsum einer Schachtel Zigaretten innerhalb eines Jahres.

Die Patienten wurden gebeten, einige Fragen zur Einschätzung der subjektiven Tagesmüdigkeit zu beantworten. Wir benutzten dazu die abgebildete **Epworth Sleepiness Scale (ESS)**. Diese Skala wurde von Johns etabliert (JOHNS 1991).

### Abbildung 5: Epworth Sleepiness scale

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
im Sitzen Lesen	0-1-2-3
beim Fernsehen	0-1-2-3
als Zuhörer bei Vorträgen, im Theater	0-1-2-3
als Beifahrer im Auto	0-1-2-3
am Nachmittag bei einer Ruhepause	0-1-2-3
während einer Unterhaltung im Sitzen	0-1-2-3
nach dem Essen ( ohne Alkohol )	0-1-2-3
bei einer kurzen Rast während einer Autofahrt	0-1-2-3

**0 = würde niemals dabei einnicken**

**1 = geringe, 2= mittlere, 3 = hohe Wahrscheinlichkeit**

Der Mittelwert der ESS bei normalem Patientenkollektiv liegt bei  $5.7 \pm 3.0$  Punkten, während er für Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen bei  $13.0 \pm 5.1$  ermittelt wurde (BLOCH ET AL. 1999).

Des Weiteren wurde auf die Ursache der Herzinsuffizienz und ihre derzeitige Behandlung eingegangen. Es wurde dokumentiert, ob die Patienten an einer koronaren Herzerkrankung, an einer dilatativen Kardiomyopathie oder z.B. an einer arteriellen Hypertonie litten. Der Einnahme von Medikamenten der Substanzklassen der  $\beta$ -Rezeptorenblocker, der ACE-Hemmer bzw. AT2-Blocker, der Aldosteronantagonisten, der Diuretika und Herzglykoside galt ein besonderes Interesse, da sie bis auf die letzten beiden Medikamentenklassen nachweislich die Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz günstig beeinflussen (FIGUEROA UND PETERS 2006).

Ebenso wurde eine eventuelle Elektrotherapie mittels eines implantierbaren Cardioverter Defibrillator (ICD) oder eines biventrikulären Pacer dokumentiert. Biventrikuläre Pacer führen zur synchronisierten Ventrikelstimulation und sollen dadurch die Herzleistung (Ejektionsfraktion) verbessern (ABRAHAM ET AL. 2002). ICDs defibrillieren mit niedriger Energie bei Detektion von Kammertachykardien oder Kammerflattern/flimmern und reduzieren dadurch das Risiko für den plötzlichen Herztod bei eingeschränkter Ventrikelfunktion (BARDY ET AL. 2005). Beide Methoden sind in der Therapie der Herzinsuffizienz etabliert.

Alle Patienten gaben vor Untersuchungsbeginn nach ausführlicher Aufklärung ihr Einverständnis in die geplanten Untersuchungen.

## **2.3 Apparative Diagnostik**

### **2.3.1 Elektrokardiogramm**

An apparativer Diagnostik führten wir ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm durch, um das Vorhandensein von Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern festzustellen.

### **2.3.2 Lungenfunktionsuntersuchung**

In einer Blutgasanalyse ermittelten wir die arteriellen Blutgaswerte  $pO_2$  und  $pCO_2$  (jeweils in mmHg) um eine signifikante COPD auszuschließen. Außerdem führten wir eine Lungenfunktionsuntersuchung durch und bestimmen die Vitalkapazität (VC in % der Norm), die Einsekundenkapazität, das forcierte expiratorische Volumen in der ersten Sekunde (FEV1 in % der Norm) sowie der aus beiden Werten errechnete Tiffneau-Index (FEV1%VC). Durch die o.g. Parameter konnten wir eine eventuell

vorhandene obstruktive oder restriktive Ventilationsstörung erkennen bzw. zwischen den Krankheiten differenzieren.

### **2.3.3 Transthorakale Echokardiographie**

Schließlich wurde eine transthorakale Echokardiographie, insbesondere des linken Herzens, durchgeführt. Diese Methode liefert Aufschluss über Struktur von Herzwänden, Herzklappen und deren Bewegungsabläufen. Zur Auswertung und Einschätzung der jeweiligen Herzinsuffizienz wurde die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels (EF in %), der Durchmesser des linken Vorhofs (LA in mm), sowie der linke Ventrikel enddiastolisch (LVED in mm) und die interventrikuläre Septumdicke (IVS in mm) bestimmt.

## **2.4 Polygraphie mittels STARDUST-Gerät**

Um eine mögliche schlafbezogene Atmungsstörung bei dem nach den oben genannten Kriterien ausgesuchten Patientenkollektiv nachweisen zu können, wurde eine nächtliche Mehrkanalregistrierung der Atmung durchgeführt. Die Patienten, die als herzinsuffizient mit einer Ejektionsfraktion unter 40% diagnostiziert worden waren und sich zu der Teilnahme an der Studie bereit erklärten, wurden darum gebeten am Abend vor der Messung keine Schlafmittel zu sich zu nehmen und keinen Alkohol zu trinken. Sie sollten zu gewohnten Zeiten ins Bett gehen und wurden darüber aufgeklärt, dass es sich bei der Polygraphie um eine nicht-invasive, schmerzfreie Methode zur Erfassung ihrer Atmung im Schlaf handelt. Außerdem wurde ihnen erklärt, dass sie bei der eventuellen Diagnose einer obstruktiven oder zentralen Schlafapnoe zu einer kompletten Polysomnographie in das Schlaflabor der Medizinischen Klinik II des Uniklinikums Giessen eingeladen würden. Nach einer dort weiterführenden Diagnostiknacht könnte eine CPAP-Therapie eingeleitet werden. Auch in Bezug auf ihre Herzinsuffizienz würden sie von dieser Behandlung profitieren. Vor dem Einschlafen wurden die Patienten mit dem von uns zur Aufzeichnung benutzten Gerät „STARDUST II“ der Firma Respironics (s. Abbildung 5) verkabelt.

**Abbildung 5: Polygraphiesystem STARDUST II**

Quelle: Firma Heinen und Löwenstein, Lebenserhaltende Medizintechnik

Dieses Polygraphiesystem zeichnet folgende Parameter während des Schlafes auf:

- die **thorakalen Atembewegungen** werden über einen Gurt registriert
- die **Körperlage** während des Schlafes wird ermittelt
- der **nasale Atemfluss** wird über eine Staudrucksonde aufgezeichnet
- die **transkutane Sauerstoffsättigung** wird mittels Pulsoxymeter am Finger gemessen
- die **Herzfrequenz** wird genauso durch das Pulsoxymeter registriert

Es soll explizit darauf hingewiesen werden, dass es sich bei der nächtlichen Screening-Untersuchung nicht um eine sogenannte Polysomnographie, wie sie im Schlaflabor durchgeführt wird, handelt. Die aufgezeichneten Daten wurden am nächsten Tag per Computer gelesen und von der Verfasserin dieser Arbeit visuell ausgewertet.

Die per Computer lesbare graphische Darstellung der einzelnen Ereignisse der vorausgehenden Nacht erlaubt eine Einteilung in Apnoen und Hypopnoen. Diese Einteilung ist abhängig von der Amplitude des nasalen Luftflusses. So spricht man beim Sistieren der Atmung, das länger als 10 Sekunden dauert, von einer Apnoe. Die Reduktion des Luftflusses um mehr als 50% für die Dauer von mindestens 10 Sekunden wird als Hypopnoe bezeichnet. Geringere Reduktionen der Atemamplitude können ebenfalls als Hypopnoe gewertet werden, falls sie mit einem Sättigungsabfall von mind. 3% und/oder einem Arousal einhergehen.

Definitionsgemäß liegt eine nächtliche Atmungsstörung vor, wenn mehr als zehn Apnoen/Hypopnoen pro Stunde Schlaf gefunden werden (Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) > 10/h) und eine entsprechende klinische Symptomatik besteht (SCHULZ ET AL. 2006).

Wurde in der Untersuchung ein AHI >10 gemessen, bot man dem entsprechenden Patienten eine große Polysomnographie im Schlaflabor an. Durch manuelle Auswertung der Aufzeichnung wurde zwischen obstruktiver und zentraler Apnoe unterschieden. Als eine obstruktive Apnoe wird die Abwesenheit des Atemflusses über Mund und Nase für mindestens 10 Sekunden bei fortgesetzter Bewegung über Thorax und Abdomen gewertet. Bei Vorhandensein einer zentralen Apnoe zeigt sich weder Atemfluss noch eine Bewegung des Thorax oder Abdomens. Obstruktive Hypopnoen wurden über eine Reduktion der Atemamplitude von >50% definiert. Voraussetzung dafür war ein zunehmende Atemanstrengung und Schnarchen im Zusammenhang mit einem vermindert gemessenen Nasalflow. Hypopnoen wurden als zentralen Ursprungs gewertet, wenn diese Atemanstrengung nicht zu verzeichnen war. Letztendlich wurde nach den von Javaheri et al. (JAVAHERI ET AL. 1995, JAVAHERI ET AL. 1998) definierten Kriterien entschieden, ob es sich um eine OSA oder CSR handelte. Als OSA wurde eine SBAS mit einem obstruktiven AHI >10/h und einem zentralen AHI <50% des gesamten AHIs bezeichnet. Eine CSR wurde bei einem obstruktiven AHI <10/h und einem zentralen AHI >50% des Gesamt-AHIs diagnostiziert. Eine Cheyne-Stokes Atmung ist zusätzlich durch typische Hyper- und Hypoventilationsphasen über mindestens 3 Zyklen definiert (ANDREAS UND KREUZER 1998).

## 2.5 Datenanalyse

Die zu ermittelnden Daten wurden von den verschiedenen Studienzentren in einen eigens entwickelten, Web-basierten Fragebogen eingetragen und per E-mail an die Studienzentrale in Giessen übermittelt. Der Zugang zu dem Fragebogen erfolgte password-geschützt. Die polygraphischen Daten wurden schließlich noch einmal visuell von einer unabhängigen, geblindeten Person ausgewertet (A. Blau, Charite-Universitätsmedizin, Berlin).

Alle Daten wurden schließlich in Giessen statistisch ausgewertet. Sie wurden in der Regel als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Der direkte Vergleich der Daten zwischen den Gruppen der OSA, der CSR und der Patienten ohne SBAS wurde durch die Analyse der Varianz mit der „post hoc correction“ für multiple Vergleiche des Turkeys Test durchgeführt. Als statistisch signifikant galt dabei ein p-Wert  $<0.05$ .

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 203 Patienten mit den oben genannten Methoden untersucht. In Tabelle 1 werden die Merkmale der gesamten Studiengruppe aus allen Zentren Deutschlands dargestellt.

Die Mehrheit der Untersuchten war dem männlichen Geschlecht zugehörig und stationär aufgenommen. Das Durchschnittsalter der Studiengruppe betrug 65.3 Jahre. Der durchschnittliche BMI lag mit 27.6 kg/m<sup>2</sup> in etwa in den Normwerten dieser Altersklasse.

Die NYHA Stadien II und III waren ungefähr gleichmäßig vertreten. In der durchgeführten Echokardiographie zeigte sich eine deutlich eingeschränkte, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von im Mittel 28%.

Die häufigste Ursache der chronischen Herzinsuffizienz bei 115 von 203 Probanden war, wie in einem Industriestaat erwartet, die koronare Herzerkrankung. Diese wurde fast doppelt so oft wie die dilatative Kardiomyopathie (nur 61 von 203 Patienten) aufgefunden. Etwa ein Drittel der Untersuchten litt unter Vorhofflimmern. Der mittlere arterielle Kohlendioxidpartialdruck pCO<sub>2</sub> [mm Hg], lag mit 39,7 mmHg im unteren normalen Durchschnittsbereich.

Die Dokumentation der Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der Untersuchung zeigte, dass 90% der Probanden mit  $\beta$ -Rezeptorenblockern behandelt wurden und 91% der unter Herzinsuffizienz Leidenden, ACE-Hemmer bzw. AT-II-Blocker einnahmen. Die Therapie mit Diuretika war bei 81% zu erörtern. Deutlich weniger der Studienteilnehmer wurden mit Aldosteron-Antagonisten und Herzglykosiden behandelt (s.u.). Weitere Therapieoptionen wie ein implantierbarer Cardioverter Defibrillator (ICD) oder eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) wurden nur bei 21% bzw. 8% der Studienteilnehmer dokumentiert.

Tabelle 1:

**Patientenmerkmale der gesamten Studiengruppe (n = 203)**

<b>männlich [n (%)] / weiblich [n (%)]</b>	152 (75) / 51 (25)
<b>stationär aufgenommen [n (%)]</b>	166 (82)
<b>Alter [Jahre]</b>	65.3 ± 1.1
<b>body mass index [kg/m<sup>2</sup>]</b>	27.6 ± 0.6
<b>NYHA II / III [n (%)]</b>	112 (55) / 91 (45)
<b>LVEF [%]</b>	28.0 ± 1.0
<b>Hauptursache der Herzinsuffizienz</b>	
<b>Koron. Herzerkrankung (KHK) [n (%)]</b>	115 (57)
<b>Dilatative Kardiomyopathie [n (%)]</b>	61 (30)
<b>arterielle Hypertonie [n (%)]</b>	27 (13)
<b>Vorhofflimmern [n (%)]</b>	57 (28)
<b>pCO<sub>2</sub> [mm Hg]</b>	39.7 ± 0.8
<b>β-Rezeptorenblocker [n (%)]</b>	183 (90)
<b>ACE-Hemmer / AT II Blocker [n (%)]</b>	185 (91)
<b>Diuretika [n (%)]</b>	164 (81)
<b>Aldosteronantagonisten [n (%)]</b>	93 (46)
<b>Digitalisglykoside [n (%)]</b>	85 (42)
<b>ICD [n (%)] / CRT [n (%)]</b>	43 (21) / 17 (8)

Daten sind im Mittelwert ± Standardabweichung oder als exakte oder relative (z.B.%) Anzahl angegeben.

LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, pCO<sub>2</sub>= arterieller Kohlendioxidpartialdruck, CRT= Kardiale Resynchronisationstherapie, ICD= implantierbarer Cardioverter Defibrillator

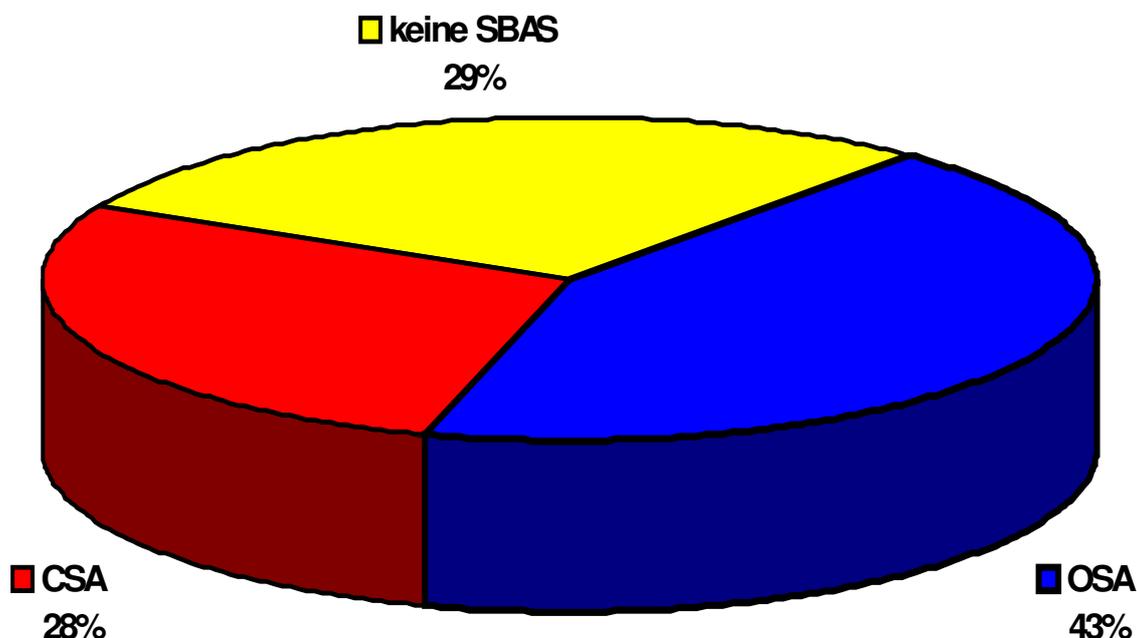
### 3.2 Prävalenz und Art der schlafbezogenen Atmungsstörungen

In Tabelle 2 und Diagramm 1 werden die Ergebnisse der Polygraphie durch das STARDUST-Gerät dargestellt.

Bei 145 von 203 Patienten wurde eine schlafbezogene Atmungsstörung festgestellt. Es konnte somit bei 71% der untersuchten Patienten neben der Diagnose Herzinsuffizienz in der Polygraphie eine Schlaf-Apnoe erkannt werden.

Insgesamt wurde die obstruktive Schlafapnoe (OSA) in 43% und die Cheyne-Stokes Atmung (CSA) bei 28% der Probanden nachgewiesen. Frei von schlafbezogenen Atmungsstörungen waren 29% der Untersuchten.

**Diagramm 1 : Häufigkeit von schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) in der Studie**



Die Einschätzung der subjektiven Tagesmüdigkeit anhand der Epworth-Sleepiness-Skala zeigte in der Gruppe der Probanden mit OSA die höchsten Werte.

Der mittlere Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) der beiden Gruppen mit SBAS betrug  $34 \pm 3/h$  und zeigte damit insgesamt deutlich pathologische Werte. Der durchschnittliche mittlere Sauerstoffsättigungswert ( $SaO_2$  im Mittel) lag bei  $93.1 \pm 0.3\%$ . Zwischen den einzelnen Arten der nächtlichen Atmungsstörungen bestanden innerhalb dieser zwei aufgezeichneten Parameter kaum Unterschiede. Der Durchschnittswert der tiefsten gemessenen Sauerstoffsättigungen (niedrigste  $SaO_2$ ) der Patienten mit OSA

und CSA innerhalb der Nacht betrug  $75.5 \pm 0.4\%$ . Die im Mittel aufgezeichnete Zeit, in der die Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ ) unterhalb 90% lag, bezogen auf die Gesamtzeit im Bett, wurde mit  $8.7 \pm 0.7\%$  ermittelt.

Tabelle 2:

**Ergebnisse der Polygraphie**

	<b>OSA</b>	<b>CSR</b>	<b>keine SBAS</b>
<b>Patientenanzahl [n (%)]</b>	88 (43)	57 (28)	58 (29)
<b>Epworth Skala Punkte</b>	$8.5 \pm 0.7$ #	$6.7 \pm 0.7$	$5.8 \pm 0.8$
<b>AHI [n/h]</b>	$34 \pm 2$	$35 \pm 3$	$4 \pm 1$ *
<b>SaO<sub>2</sub> im Mittel [%]</b>	$93.1 \pm 0.3$	$93.0 \pm 0.4$	$94.1 \pm 0.4$
<b>niedrigste SaO<sub>2</sub> [%]</b>	$74.4 \pm 0.4$	$77.3 \pm 0.5$	$88.1 \pm 0.5$ *
<b>SaO<sub>2</sub> &lt; 90% [% of TIB]</b>	$10.6 \pm 0.7$ *	$5.8 \pm 0.7$	$3.8 \pm 0.9$

Daten sind im Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder als exakte oder relative (z.B.%) Anzahl angegeben. # bedeutet ein p-Wert  $< 0.05$  und \* ein p-Wert  $< 0.01$  im Vergleich mit den anderen zwei Gruppen

AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, SaO<sub>2</sub> = Sauerstoffsättigung, TIB = Zeit im Bett

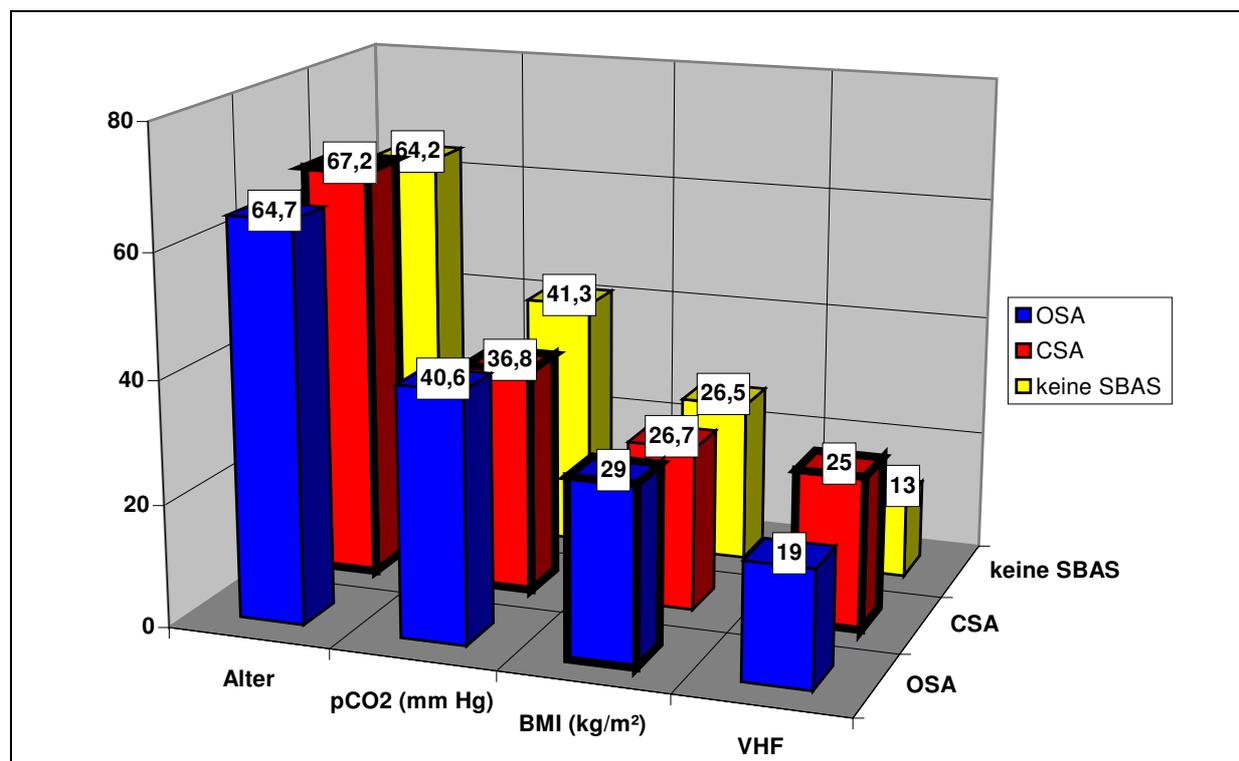
**3.3 Vergleich der Patienten mit OSA, CSR und ohne SBAS**

In Tabelle 3 werden die verschiedenen dokumentierten Merkmale der Patienten, die unter einer OSA, CSR oder keiner SDB leiden, verglichen.

Allgemein gilt, dass Studienteilnehmer, bei denen eine schlafbezogene Atmungsstörung festgestellt wurde eher männlichen Geschlechts waren. Außerdem zeigte sich, dass Probanden mit einer OSA gleichzeitig höhere BMI-Werte aufweisen. Zusätzlich hatten die OSA-Patienten höhere Punktzahlen in der Epworth-Sleepiness-Skala (siehe Tabelle 2), welches auf eine subjektiv einschätzbare größere Tagesmüdigkeit hinweist.

Untersuchte, bei denen eine CSR diagnostiziert wurde, waren durchschnittlich etwas älter als die Probanden der beiden anderen Gruppen. Ebenso wurde das Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten in dieser Gruppe häufiger beobachtet. Die arteriellen  $pCO_2$ -Werte der CSR-Patienten lagen deutlich unter den Werten der beiden anderen Kollektive. Bei dieser Gruppe wurde echokardiographisch im Vergleich die niedrigste durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) festgestellt. Letzteres war aber nicht als statistisch signifikant zu bewerten.

**Diagramm 2 : Vergleich der Risikofaktoren für CSA und OSA**



$pCO_2$ = arterieller Kohlendioxidpartialdruck, BMI= Body Mass Index, VHF= Vorhofflimmern

In der Gegenüberstellung der Zugehörigkeit zu einem NYHA-Stadium zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede innerhalb der drei Gruppen. Ebenso war die Ursache der Herzinsuffizienz in allen drei Gruppen prozentual in etwa gleich verteilt.

Tabelle 3:

## Vergleich zwischen Patienten mit diagnostizierter OSA, CSA und ohne SBAS

	OSA	CSA	keine SBAS
<b>Patientenanzahl</b>	88	57	58
<b>männlich [n (%)]</b>	67 (76)	47 (82)	38 (66) <sup>#</sup>
<b>stationär aufgenommen [n (%)]</b>	69 (78)	49 (86)	48 (83)
<b>Alter [Jahren]</b>	64.7 ± 1.1	67.2 ± 1.2	64.2 ± 1.2
<b>Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>]</b>	29.0 ± 0. <sup>#</sup>	26.7 ± 0.6	26.5 ± 0.6
<b>NYHA II [n (%)]</b>	50 (57)	32 (56)	30 (52)
<b>NYHA III [n (%)]</b>	38 (43)	25 (44)	28 (48)
<b>LVEF [%]</b>	28.6 ± 0.9	26.8 ± 1.0	28.4 ± 1.0
<b>Ursache der Herzinsuffizienz</b>			
<b>Koronare Herzerkrankung [n (%)]</b>	51(58)	33 (58)	31 (53)
<b>Dilatative Kardiomyopathie[n (%)]</b>	25 (28)	17(30)	19 (33)
<b>Arter. Hypertension[n (%)]</b>	12 (14)	7 (12)	8 (14)
<b>Vorhofflimmern [n (%)]</b>	19 (22)	25 (44) <sup>#</sup>	13 (22)
<b>pCO<sub>2</sub> [mm Hg]</b>	40.6 ± 0.8	36.8 ± 0.8 <sup>*</sup>	41.3 ± 0.9

Daten sind im Mittelwert ± Standardabweichung oder als exakte oder relative (z.B.%) Anzahl angegeben. # bedeutet ein p-Wert < 0.05 und \* ein p-Wert < 0.01 im Vergleich mit den anderen zwei Gruppen

LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, pCO<sub>2</sub>= arterieller Kohlendioxidpartialdruck

Tabelle 4 stellt die Therapiemaßnahmen der einzelnen Patientengruppen zur Zeit der Studiendurchführung dar. Außer im Gebrauch der Digitalisglykoside, die bei CSR-Patienten wesentlich häufiger angewandt wurden, gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Verwendung der Pharmakotherapie zwischen den einzelnen Gruppen. Ca. 90% der Patienten aller Subgruppen sind mit  $\beta$ -Rezeptorenblockern und ACE-Hemmern behandelt. Probanden mit einem implantierten Cardioverter Defibrillator (ICD) oder einem biventrikulären Pacer (CRT) waren in dieser Studie kaum vertreten.

Tabelle 4:

#### Therapie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit OSA, CSR und ohne SBAS

	OSA	CSR	keine SBAS
<b>Patientenzahl</b>	88	57	58
<b><math>\beta</math>-Blocker [n (%)]</b>	81 (92)	52 (91)	50 (86)
<b>ACE-Hemmer/AT II Blocker [n (%)]</b>	83 (94)	52 (91)	50 (86)
<b>Diuretika [n (%)]</b>	71 (81)	46 (81)	47 (81)
<b>Aldosteron-Antagonisten [n(%)]</b>	40 (45)	25 (44)	28(48)
<b>Digitalisglykoside [n (%)]</b>	34 (39)	30 (53) #	21 (36)
<b>CRT [n (%)]</b>	8 (9)	5 (9)	4 (7)
<b>ICD [n (%)]</b>	18 (20)	14 (25)	11 (19)

Daten sind im Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder als exakte oder relative (z.B. %) Anzahl angegeben. # bedeutet ein p-Wert < 0.05.

CRT= Kardiale Resynchronisationstherapie, ICD= implantierbarer Cardioverter Defibrillator

## 4 Diskussion

### 4.1 Prävalenz von SBAS im untersuchten Kollektiv

Diese Studie ist eine der bislang größten europäischen Untersuchungen zum Auftreten von schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Patienten mit klinisch stabiler, schwerer Linksherzinsuffizienz (NYHA II+III; LVEF <40%). Insgesamt wurde gezeigt, dass von 203 Studienteilnehmern 145 an einer schlafbezogenen Atmungsstörung litten. Dies entspricht einer Prävalenz von 71%.

Wie bereits erwähnt, wurden die Patienten dieser Studie unabhängig davon ausgewählt, ob sie über Symptome von SBAS wie z.B. erhöhte Tagesmüdigkeit oder nächtliches Schnarchen klagten. Es wurde explizit darauf geachtet, dass die zu Untersuchenden nicht vor Aufnahme in die Studie nach solchen Kardinalsymptomen gefragt wurden. Wären diese von Anfang an ein Einschlusskriterium gewesen, hätten wir möglicherweise eine noch höhere Prävalenz der SBAS bei Herzinsuffizienz gefunden. Vor allem die OSA ist durch Symptome wie Schnarchen, nächtliche Atempausen und exzessive Tagesmüdigkeit gekennzeichnet (SCHULZ ET AL. 2006) und wäre dadurch vermutlich noch häufiger vertreten gewesen. Dies legen auch die höheren Werte der Epworth Sleepiness Scale bei den OSA-Patienten nahe (s. Tabelle 2). Die CSA ist in ihrem Auftreten hingegen wesentlich symptomloser als die OSA und wird nur selten durch die genannten Merkmale auffällig.

### 4.2 Vergleich mit US-Studien zur Prävalenz von SBAS bei Herzinsuffizienz

Im Vergleich zu den US-amerikanischen Studien fanden wir eine ähnliche oder sogar noch höhere Prävalenz von SBAS bei Herzinsuffizienz. Allerdings ist eine Vergleichbarkeit der einzelnen Studien durch mehrere Gründe erschwert wie im folgenden ausgeführt werden soll. Zunächst muss berücksichtigt werden, dass unterschiedliche Scoring-Kriterien für SBAS eingesetzt wurden. So definierten z.B. Javaheri et al. eine SBAS als das Vorliegen eines AHI >15/h, während in der aktuellen Studie ein AHI-cut off von >10/h gewählt wurde. Ferner wurde der AHI in der aktuellen Studie als Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde der gesamten im Bett

verbrachten Zeit gemessen (= time in bed). In der Mehrheit der vorangehenden Untersuchungen wurde der AHI hingegen als Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf definiert (= total sleep time).

Weiterhin wurden die poly(somno)graphischen Daten von unterschiedlichen Untersuchern ausgewertet, womit das Phänomen der sogenannten inter-rater-Variabilität zum Tragen kommt. Schließlich müssen Unterschiede in den Messtechniken im Rahmen der einzelnen Studien diskutiert werden. Im Gegensatz zu den US-Studien wandten wir eine Polygraphie ohne Messung der Hirnströme an. Durch die fehlende Erfassung von elektroenzephalischen Daten wurden möglicherweise einige Hypopnoen im Zusammenhang mit Arousals (aber ohne Desaturationen) nicht erkannt. Andererseits wurde in unserer Studie der Atemfluss mit einer Staudruckkanüle und nicht wie in den früheren Studien mit einem deutlich weniger sensitiven Thermistor gemessen.

Ein auffälliger Unterschied zwischen unserer Untersuchung und den vorangehenden Studien aus den USA liegt in der Häufigkeit des Auftretens von OSA vs. CSR. So wurde von uns bei 43% der Patienten eine OSA nachgewiesen und bei 28% eine CSR diagnostiziert. Javaheri et al. stellte stattdessen 1998 die CSR als den dominanten Typ mit einem Auftreten von 40% dar. Die OSA entdeckte er nur bei 11% der Patienten (JAVAHERI ET AL. 1998). Bereits 1995 veröffentlichte er Studien mit ähnlichen Ergebnissen (JAVAHERI ET AL. 1995). Ebenso wurde die Prävalenz von CSR bei Patienten mit Herzinsuffizienz von Köhnlein et al. 2002 auf 40-45% geschätzt (KÖHNLEIN ET AL. 2002). Einzig Sin et al. fanden 1999 bereits ein minimal höheres Auftreten der OSA bei seinen Patienten (SIN ET AL. 1999). Allerdings unterschieden sich seine Auswahlkriterien zur Teilnahme an der Studie von den oben genannten. Er untersuchte nur Patienten, die bereits vom Allgemeinarzt mit für Schlafapnoe spezifischen Symptomen ans Schlaflabor überwiesen worden waren. Da Schnarchen, erhöhte Tagesmüdigkeit etc. vorwiegend bei Patienten mit OSA auftreten (JAVAHERI ET AL. 1998), wurde sein Ergebnis sicherlich dadurch beeinflusst.

Ethnische oder genetische Faktoren stellen weitere potentielle Einflussfaktoren für das Auftreten von SBAS auch in unserer Studie dar. In Anbetracht der von Sin beschriebenen Risikofaktoren (SIN ET AL. 1999) wie z.B. ein hoher BMI als Risikofaktor für die OSA, wäre anzunehmen, dass diese Krankheit in Wohlstandsvölkern häufiger auftritt. Li et al. entwarfen jedoch ein differenzierteres Bild, indem sie den BMI und die kraniofaziale Anatomie von Asiaten mit Eurasiern im Bezug

auf SBAS verglichen und die Asiaten trotz niedrigerem Durchschnitts-BMI eine höhere Prävalenz von OSA aufwiesen (LI ET AL. 2000).

Ein gehäuftes Auftreten von OSA in Familien und damit Interaktionen von genetischen Faktoren wurde ebenfalls beobachtet (GOTTLIEB ET AL. 2004). Es ist aber noch wenig darüber bekannt.

Man könnte spekulieren, dass die Diskrepanz im Spektrum von SBAS zwischen unserer und den US-amerikanischen Studien dadurch bedingt ist, dass SBAS von uns falsch klassifiziert wurden. So ist eine genaue Differenzierung zwischen obstruktiven und zentralen Hypopnoen oft schwierig, insbesondere falls man sich hierbei nur auf die Signale der Thorax- oder Abdomengurte bezieht. In unserer Studie wurden zur Differenzierung von Hypopnoen jedoch noch andere Informationen hinzugezogen (Schnarchen ja/nein, Form der inspiratorischen Flusskurve). Weiterhin war die Anzahl der Hypopnoen bei unseren Patienten insgesamt relativ gering.

Letztendlich fällt es gelegentlich schwer, genau zwischen einer OSA und CSA zu unterscheiden. Einige Patienten mit Herzinsuffizienz zeigen sogar in einer Nacht Merkmale von CSA und OSA (= gemischte Schlafapnoe). Tkacova et al. erörterte 2006 außerdem die Veränderung des dominanten Schlafapnoe-Typs innerhalb eines Individuums mit Herzinsuffizienz von einer Nacht auf die andere über Zeiträume von Monaten (TKACOVA ET AL. 2006). In unserer Studie hatten hingegen alle Patienten entweder eine dominante OSA oder eine dominante CSR.

Aufgrund dieser Ausführungen ist es also unwahrscheinlich, dass eine relevante Missklassifikation von SBAS zu einer falsch hohen Prävalenz der OSA in unserem Patientenkollektiv beigetragen hat. Wir nehmen vielmehr an, dass hierfür Unterschiede in den Patienten-Charakteristika von Bedeutung sind. Die Patienten der aktuellen Studie waren alle stabil dem NYHA-Stadium II oder III zugehörig und ihre Durchschnittsejektionsfraktion (LVEF) lag bei 28%. In diesem Zusammenhang ist bekannt, dass eine stärker eingeschränkte LVEF und eine höhere NYHA Klassifikation ein größeres Risiko für die Entwicklung einer CSR darstellen (TREMEL AT AL. 1999, MARED ET AL. 2004). Es ist also möglich, dass es aufgrund der vergleichweisen Stabilität der Herzinsuffizienz in unserem Patientenkollektiv zu einem geringeren Auftreten von CSR kam und die OSA bei den untersuchten Patienten überwog.

Auch die veränderte Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz während der letzten Jahre bzw. der Unterschied in Behandlungsrichtlinien der verschiedenen Länder könnte eine Rolle für das gehäufte Auftreten der OSA in unserer Studie spielen. Bereits

mehrfach wurde die Vermutung aufgestellt, dass die Intensivierung der Therapie einer Herzinsuffizienz zu einer Verringerung des Auftretens von CSA führen könnte (DARK ET AL. 1987, ARZT UND BRADLEY 2006). Die Patienten dieser multizentrischen Erhebung wurden zu 91% mit ACE-Hemmern und zu 90% mit  $\beta$ -Rezeptorenblockern behandelt (s. Tabelle 1), während in den US-Studien die Patienten weniger häufig  $\beta$ -Blocker erhielten. Um derartige Vermutungen zu bestätigen, hätte die Erfassung der pharmakotherapeutischen Daten allerdings detaillierter erfolgen müssen. So wurde z.B. auf die Registrierung der Tages- bzw. Gesamtdosis der einzelnen Medikamente verzichtet. Dadurch bleibt unklar, ob für jeden einzelnen Patienten tatsächlich die optimale Herzinsuffizienztherapie erreicht wurde und ob man durch bestmögliche Therapie das Auftreten von SBAS und insbesondere einer CSR verringern könnte. Neuere Studien weisen allerdings darauf hin, dass eine  $\beta$ -Blocker-Therapie die CSR tatsächlich supprimieren kann (BROPHY ET AL. 2001, KÖHNLEIN UND WELTE 2007, TAMURA ET AL. 2007).

### 4.3 Risikofaktoren für SBAS im untersuchten Kollektiv

Sin beschrieb 1999 folgende Risikofaktoren für das Auftreten einer CSR: Vorhofflimmern, Hypokapnie im wachen Zustand (arterieller  $pCO_2 < 38\text{mmHg}$ ) und Patientenalter über 60 Jahre (SIN ET AL. 1999). Alle diese Risikofaktoren bestätigten sich in der aktuellen Studie. So litten 44% der CSR-Patienten unter Vorhofflimmern und ihr Durchschnittsalter lag bei 67,2 Jahren (s. Tabelle 3, Diagramm 2). Desgleichen lagen die  $pCO_2$ -Werte der Probanden dieser Gruppe mit einem Durchschnitts- $pCO_2$  von 36.8 mmHg deutlich unter denen der zwei anderen Gruppen und den Normalwerten von ca. 40 mmHg.

Die Risikofaktoren, um eine OSA zu entwickeln, trennte Sin et al. geschlechtsspezifisch. Für Männer ermittelte er lediglich einen erhöhten BMI ( $BMI > 35\text{kg/m}^2$ ) als prädisponierenden Faktor (SIN ET AL. 1999). Für Frauen ist hohes Alter, insbesondere die Postmenopause mit einem vierfach erhöhtem Risiko von Bedeutung (BIXLER ET AL. 2001). Eine veränderte Fettverteilung, welche nach der letzten Regelblutung einsetzt, wurde als Erklärung genommen (LEY ET AL. 1992). Dieser sogenannte androide Adipositasstyp ist vor allem durch Fettleibigkeit um den Nacken gekennzeichnet und könnte so Auswirkungen auf die Pharynxenge und Pharynxstabilität haben (HORNER ET AL. 1989). Wie in den zitierten US-Studien

hatten auch unsere Herzinsuffizienz-Patienten mit OSA einen höheren BMI als solche mit CSR.

#### **4.4 Negative Auswirkungen einer SBAS auf die Herzinsuffizienz**

Die Erkenntnis, dass eine Person mit Herzinsuffizienz an einer SBAS leidet, ist klinisch bedeutsam. Die OSA sowie auch die CSA kann eine Herzinsuffizienz durch verschiedene Mechanismen verschlimmern.

Durch neurale Komponenten kommt es bei OSA-Patienten zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit negativen Auswirkungen auf das geschwächte Herz, indem es z.B. zu Arrhythmien kommen kann (FLORAS 1993). Außerdem gilt die OSA als ein Risikofaktor für arterielle Hypertonie (PEPPARD ET AL. 2000), was die Grundlage für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz sein kann. Auch mechanische Einflüsse durch intrathorakale Druckschwankungen im Rahmen der Apnoen spielen eine Rolle. Negativierungen des intrapleurales Drucks während der Apnoephasen bedeuten einen Scherstress für Gefäße und führen entweder direkt zu verringerter myokardialer Kontraktibilität oder durch chronisch intermittierende Hypoxie zu spezifischen Störungen des Mikromilieus (SCHULZ ET AL. 2006). Die genannten Faktoren können längerfristig zu einem Remodelling der Ventrikel führen, aber auch die Atherogenese an Gefäßen beschleunigen (BRADLEY UND FLORAS 2003 (1)). Somit kann die OSA auch durch Entwicklung einer KHK die myokardiale Dysfunktion potenzieren. Die Richtigkeit dieser Annahmen wird durch eine kürzlich publizierte Studie unterstützt, die einen negativen Einfluss der OSA auf die Mortalität von Herzinsuffizienz-Patienten nachweisen konnte (WANG ET AL. 2007).

Auch die CSA hat einen negativen Effekt auf die Entwicklung und Prognose einer Herzinsuffizienz. Wenn die CSA und die Herzinsuffizienz bei demselben Patienten diagnostiziert werden, wird von einer erhöhten Mortalität ausgegangen (LANFRANCHI ET AL. 1999). Sobald die LVEF eines Kranken ernstlich reduziert ist oder er einem hohen NYHA-Stadium zugehört, steigt die Gefahr eine CSA zu entwickeln (TREMEL ET AL. 1999, MARED ET AL. 2004). Ob dies darauf zurückzuführen ist, dass die CSR nur eine sehr eingeschränkte Herzfunktion widerspiegelt oder ob sie einen eigenständigen, zusätzlich ungünstigen Einfluß auf die Herzinsuffizienz hat, ist weiterhin ungeklärt (BRADLEY UND FLORAS 2003(2)).

Die negativen Effekte der CSA werden direkt in den Zusammenhang mit einer Sympathikusaktivierung gebracht. Naughton et al. konnten 1995 zeigen, dass der Bestand an Katecholaminen und seiner Metabolite im Urin von Patienten mit CSA und Herzinsuffizienz proportional zu der Anzahl an Arousals und dem periodischen Atmen erhöht ist (NAUGHTON ET AL. 1995). Außerdem konnte ein direkt toxischer Effekt von Katecholaminen an Herzmuskelzellen demonstriert werden, der zu einer Fibrose oder Hypertrophie führen kann (MANN ET AL. 1992). Der mehrfach während einer Nacht wiederkehrende kardiale Stress, der bei Patienten mit CSA am Ende einer Apnoephase durch wenig Sauerstoff und hohe Katecholaminausschüttung erzeugt wird, könnte der Grund für eine gesteigerte Mortalität sein. Leung et al. zeigten außerdem 2004 in einer Studie, dass CSA ventrikuläre Ektopien provozieren kann (LEUNG ET AL. 2004). Die gegebenenfalls entstehenden malignen Arrhythmien, die zum plötzlichen Herztod führen können, sind ein weiterer Grund für die gesteigerte Sterberate bei Patienten mit Herzinsuffizienz und CSA.

#### **4.5 Limitationen der Studie**

Anstatt einer Polysomnographie wurde in dieser Studie eine Polygraphie durchgeführt. Der Unterschied zwischen diesen beiden Untersuchungsmethoden liegt darin, dass bei der Polygraphie auf ein EEG, ein EMG sowie ein EOG verzichtet wird und sie sich damit auf die wichtigsten Parameter zur Erfassung einer nächtlichen Atmungsstörung beschränkt. Eine von Quintana-Gallego et al. im Jahre 2004 publizierte Studie wies allerdings nach, dass kaum Differenzen zwischen den beiden Diagnostikmethoden in Bezug auf das Erkennen einer Schlafapnoe bei Herzinsuffizienz-Patienten bestehen (QUINTANA-GALLEGO ET AL. 2004). Es wurde sogar eine hohe Sensitivität und Spezifität der Polygraphie für die Diagnose einer schlafbezogenen Atmungsstörung bewiesen. Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass die Analyse aller polygraphischen Daten unserer Studie noch einmal zentral durch einen einzigen Prüfer validiert wurde. Dadurch sollten eventuelle Fehlerquellen, die durch Differenzen der einzelnen Auswerter entstehen können, möglichst gering gehalten werden.

Das Patientenkollektiv in der dargestellten Studie bestand zu 75% aus Männern. Sin et al. erforschte 1999 Risikofaktoren für obstruktive und zentrale Schlafapnoe bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Er stellte fest, dass männliches Geschlecht für beide

Arten der SBAS einen Risikofaktor darstellt (SIN ET AL. 1999) Daraus ergibt sich, dass die Prävalenz von SBAS bei Patienten mit Herzinsuffizienz eventuell nicht so hoch gewesen wäre, wenn sich mehr Frauen an der Studie beteiligt hätten. Das Ergebnis ist deshalb wahrscheinlich nicht auf weibliche Patienten zu übertragen.

Außerdem setzte sich die Mehrheit der Teilnehmer aus hospitalisierten Patienten zusammen. In ambulanter Behandlung befanden sich nur 18% der Patienten und die Studie ist für sie somit nicht repräsentativ. Man kann davon ausgehen, dass ambulant behandelte Personen nicht immer die Therapie der aktuellen Richtlinien verschrieben bekommen (DRECHSLER ET AL. 2005). Dies könnte durch suboptimale Pharmakotherapie zu einem gehäuften Auftreten von CSR bei diesen Patienten führen.

#### **4.6 Klinische Schlussfolgerung**

Aufgrund des negativen Effektes einer schlafbezogenen Atmungsstörung auf eine Herzinsuffizienz und der nachgewiesenen hohen Prävalenz, sollte man in Zukunft aufmerksamer in Bezug auf die SBAS werden. In der klinischen Praxis könnte sich neben Schnarchen, beobachteten Atempausen und Tagesmüdigkeit an den genannten Risikofaktoren wie männliches Geschlecht, Adipositas, Vorhofflimmern und Hypokapnie im wachen Zustand orientiert werden.

Unserer Meinung nach sollte aber unabhängig von der Präsenz von schlafbezogenen Symptomen bei Patienten mit einer LVEF < 40% eine Polygraphie durchgeführt werden, da SBAS sonst häufig okkult bleiben. Das Erkennen einer SBAS bei Herzinsuffizienz könnte dann die Einleitung einer nicht-invasiven nächtlichen Maskenbeatmung ermöglichen, womit hochwahrscheinlich die Morbidität und Mortalität dieses Krankheitsbildes verringert werden kann.

## 5 Zusammenfassung

Die Schlafapnoe ist laut US-Amerikanischen Studien eine häufige Begleiterkrankung bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Als vorherrschender Typ der Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) wurde bei dieser Patientengruppe wiederholt die Cheyne-Stokes Atmung (CSA) beschrieben.

Um die Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) bei Patienten mit Herzinsuffizienz auch in Deutschland zu untersuchen, wurde eine multizentrische Studie mit 203 Patienten durchgeführt.

Alle teilnehmenden Personen litten unter einer stabilen Herzinsuffizienz mit Zugehörigkeit zum NYHA-Stadium II oder III und einer Ejektionsfraktion (LVEF) < 40%. Nach Ausfüllen eines Fragebogens wurden die Probanden mittels einer Polygraphie untersucht. Sämtliche Daten wurden im Studienzentrum in Giessen zusammengefasst und ausgewertet. Die Patienten wurden unabhängig von schlafbezogenen Symptomen rekrutiert.

Die Mehrheit der Patienten war männlichen Geschlechts und in stationärer Behandlung. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 65 Jahre.  $\beta$ -Rezeptorenblocker und ACE-Hemmer / AT-II-Rezeptorenblocker wurden von 90% bzw. 91% der Untersuchten eingenommen. Bei 71% (n=145) der Studienteilnehmer wurde ein Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) > 10/h festgestellt und damit eine Schlafapnoe diagnostiziert. An einer obstruktiven Schlafapnoe litten 43% (n=88) der Probanden und die Cheyne-Stokes Atmung wurde in 28% (n=57) beobachtet.

Im Vergleich mit vorangehenden Studien dominiert in dieser Untersuchung das Auftreten der OSA über dem der CSA. Dieser Unterschied könnte u.a. auf Differenzen in den Untersuchungsmethoden oder auf die verbesserte Pharmakotherapie in den letzten Jahren zurückzuführen sein. Ebenso mögen ethnische Einflüsse eine Rolle spielen.

Zusammenfassend ist die Prävalenz von SBAS bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz auch in der europäischen Bevölkerung sehr hoch. Da die CSA sowie die OSA eine erhebliche negative Auswirkung auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz haben, sollte bei jedem Betroffenen mit einer LVEF < 40% eine nächtliche Polygraphie durchgeführt werden

## 6 Summary

Studies from the United States have reported that sleep apnoea is common in congestive heart failure (CHF), with Cheyne–Stokes respiration (CSR) being the most frequent type of sleep disordered breathing (SDB) in these patients. Within the present study, the authors sought to assess the prevalence and type of SDB among CHF patients in Germany.

A total of 203 CHF patients participated in this prospective multi-center study. All patients were stable in New York Heart Association classes II and III and had a left ventricular ejection fraction (LVEF) under 40%. The patients were investigated by polygraphy and all data were centrally analysed. Patient enrolment was irrespective of sleep-related symptoms.

The majority of patients were male with a mean age of 65 years and hospitalised. Life prolonging medication was taken by over 90% of the participants. Of the 203 patients, 145 (71%) had an apnoea/hypopnoea index > 10/h, obstructive sleep apnoea (OSA) occurred in 43% (n=88) and CSR in 28% (n=57) of patients.

In comparison to the preceding U.S. studies, the occurrence of OSA was more frequent than the occurrence of CSR. Differences in research methods or ethnical backgrounds could be an explanation.

The prevalence of sleep-disordered breathing is high in patients with stable severe congestive heart failure from a European population. As this may have a negative impact on the prognosis of congestive heart failure, a sleep study should be performed in every patient with congestive heart failure and a left ventricular ejection fraction below 40%. This diagnostic approach should probably be adopted for all of these patients irrespective of the presence of sleep-related symptoms.

## 7 Literaturverzeichnis

**Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E et al., MIRACLE study group, Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation** (2002) Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *New England Journal of Medicine* 346, (24), S.1845-1853.

**Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla HR, Kreuzer H** (1996) Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 27, S. 1486-1490.

**Andreas S, Kreuzer H** (1998) Cheyne-Stokes-Atmung bei Patienten mit Herzinsuffizienz. *Z Kardiologie* 87, S. 15-21.

**Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD** (2005) Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Me* 172, S. 1447-1451.

**Arzt M, Bradley TD** (2006) Treatment of Sleep Apnea in Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 173, S. 1300-1308.

**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** (2007) Suppression of Central Sleep Apnea by Continuous Positive Airway Pressure and Transplant-Free Survival in Heart Failure: A Post Hoc Analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients With Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 115, S. 3173 - 3180.

**Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al.** (2005) Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators: Aiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *New England Journal of Medicine* 352,(20), S. 2146.

**Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A** (2001) Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 163, S. 608-613.

**Bloch KE, Schoch OD, Zhang JN, Russi EW** (1999) German Version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration* 66, S. 440-447.

**Bradley TD, Floras JS** (1996) Pathophysiologic and therapeutic implications of sleep apnea in congestive heart failure. *J Card Fail* 2, S. 223-240.

**Bradley TD, Floras JS (1)** (2003) Sleep Apnea and Heart Failure: Part I: Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 107, S. 1671-1678.

**Bradley TD, Floras JS (2)** (2003) Sleep Apnea and Heart Failure: Part II: Central Sleep Apnea. *Circulation* 107, S. 1822-1826.

**Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanley P, et al.** (2005) Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 353, S. 2025-2033.

**Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL** (2001)  $\beta$ -Blockers in Congestive Heart Failure. *Ann Intern Med* 134, S. 550-560.

**Campbell SC, Lauver GL, Cobb RB Jr** (1981) Central ventilatory depression by oral propranolol. *Clin Pharmacol Ther* 30, S. 758-764.

**Carmona-Bernal C, Quintana-Gallego E, Villa-Gil M, Sánchez-Armengol A, Martinez Martinez A und Capote F** (2005) Brain Natriuretic Peptide in Patients with Congestive Heart Failure and Central Sleep Apnoe. *Chest* 127, S. 1667-1673.

**Cherniack NS** (1999) Apnoea and periodic breathing during sleep. *N Engl J Med* 341, S. 985-987.

**Cheyne J** (1818) A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted into fat. *Dublin Hosp Rep* 2, S. 216-223.

**Crouch MA** (2005) Chronic heart failure: development and perspectives. *Consult pharm* 20, (9), S.751-65.

**Dark DS, Pingleton SK, Kerby GR, Crabb JE, Gollub SB, Glatter TR, Dunn MI** (1987) Breathing pattern abnormalities and arterial oxygen desaturation during sleep in the congestive heart failure syndrome. Improvement following medical therapy. *Chest* 91, S. 833-836.

**Davis RC, Hobbs FDR, Kenkre JE, Roalfe AK, Hare R, Lancashire RJ, Davies MK** (2002) Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in high risk patients: community based epidemiological study. *BMJ* 325, S. 1156-1161.

**Drechsler K, Dietz R, Klein H, Wollert K, Storp D, Molling J, Zeymer U, Niebauer J** (2005) Euro Heart failure survey. Medical treatment not in line with current guidelines. *Z Kardiol* 94, S. 510-515.

**Figuroa MS, Peters JI** (2006) Congestive Heart Failure: Diagnosis, Pathophysiology, Therapy, and Implications for Respiratory Care. *Respiratory Care* 51, ( 4), S.403-412.

**Floras JS** (1993) Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 22, S. 72-84.

**Franklin KA, Eriksson P, Sahlin C, et al.** (1997) Reversal of central sleep apnea with oxygen. *Chest* 111, S. 163-169.

**Garg R, Yusuf S** (1995) Overview of Randomized Trials of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Mortality and Morbidity in Patients with heart failure. *JAMA* 273, S. 1450-1456.

**Gastaut H, Tassinari CA, Duron B** (1965) Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestation of the Pickwickian syndrome. *Brain Res* 2, S. 167-168.

**Gottlieb DJ, DeStefano AL, Foley DJ, Mignot E, Redline S, Givelber RJ, Young T** (2004) APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 63, S.664-668.

**Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdman E** (2005) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 94, S. 488-509.

**Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB, Guz A** (1989) Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J* 2, S. 613-622.

**Hunt HA, Baker DW, Chin MH, et al.** (2001) ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult : executive summary : a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 104, S. 2996-3007.

**Hüsken H** (2004) Intima-Media Dicke der A. carotis communis bei obstruktiver Schlaf-Apnoe. *Dissertation im Fachbereich Medizin an der Justus-Liebig-Universität Giessen.*

**Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Michales SE, Stanberry E, Nishyama H, Roselle GA** (1995) Occult-sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure. *Ann Intern Med* 122, S. 487-492.

**Javaheri S, Parker TJ, Liming J, et al.** (1998) Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. *Circulation* 97, S. 2154-2159.

**Johns MW** (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, S. 540-545.

**Köhnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW** (2002) Central sleep apnoea syndrom in patients with cronic heart disease: a critical review of the current literature, *Thoraxjournal* 57, S. 547-554.

**Köhnlein T, Welte T** (2007) Does beta-blocker treatment influence central sleep apnoea? *Respiratory Medicine* 101, S. 850-853.

**Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P** (1999) Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 99, S. 1435-1440.

**Leung RS, Diep TM, Bowman ME, Lorenzi-Filho G, Bradley TD** (2004) Provocation of ventricular ectopy by Cheyne-Stokes respiration in patients with heart-failure. *Sleep* 27, S. 1337-1343.

**Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS** (2002) Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 347, S. 1397-1402.

**Ley C, Lees B, Stevenson JC** (1992) Sex- and menopause-associated changes in body fat distribution. *Am J Clin Nutr* 55, S. 950-954.

**Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C** (2000) Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope* 110, S. 1689-1693.

**Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al.** (1998) Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular and end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 35, S. 825-832.

**Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al.** (2001) Utility of BNP as a rapid , point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 141, S. 367-374.

**Mann DL, Kent RL, Parson B, et al** (1992) Adrenergic effects on the biology of the mammalian cardiocyte. *Circulation* 85, S. 700-804.

**Mared L, Cline C, Erhardt L, Berg S, Midgren B** (2004) Cheyne-Stokes respiration in patients hospitalised for heart failure. *Respir Res* 5, S. 14.

**McMurray JJ, Stewart S** (2000) Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83, S. 596-602.

**Naughton MT, Benard DC, Liu PP, et al.** (1995) Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnoea. *Am j Respir Crit Care Med* 152, S. 473-479.

**Pack AI** (2006) Advances in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 173, S. 7-15.

**Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J** (2000) Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342, S. 1378-1384.

**Quintana-Gallego E, Villa-Gil M, Carmona-Bernal C, Botebol-Benhamou G, Martinez-Martinez A, Sanchez-Armengol A, Polo-Padillo J, Capote F** (2004) Home respiratory polygraphy for diagnosis of sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur Respir J* 24, S. 443-448.

**Schulz R, Seeger W** (1998) Schlafbezogene Atmungsstörungen. In *Claasen M, Diehl V, Kochsiek K. Innere Medizin. Urban & Schwarzenberg München- Wien- Baltimore, 4. Auflage, S.1482-1485.*

**Schulz R, Seeger W, Fegbeutel C et al.** (2005) Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 25, S. 69-74.

**Schulz R, Eisele HJ, Weissmann N, Seeger W** (2006) Obstruktive Schlafapnoe – ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor. *Deutsches Ärzteblatt* 12, S. A775-A781.

**Shahar E, Whitney CW, Redline S et al.** (2001) Sleep disordered breathing and cardiovascular disease. Cross sectional result of the Sleep Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 163, S.19-25.

**Sin DD, Fitzgerald F, Parker J, et al.** (1999) Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J.Respir Crit Care Med* 160, S. 1101-1106.

**Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD** (2000) Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 102, S. 61-66.

**Staniforth AD, Kinnear WJ, Starling R, et al.** (1998) Effects of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Heart J* 19, S. 922-928.

**Stokes W** (1854) The diseases of the heart and aorta. *Dublin, Ireland: Hodges and Smith.*

**Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L** (1981) Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1, S. 862-865.

**Tamura A, Kawano Y, Naono S, Kotoku M, Kadota J** (2007) Relationship between  $\beta$ -blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Chest* 131, S. 130-135.

**Teschler H, Döhring J, Wang Y-M, Berthon-Jones M** (2001) Adaptive Pressure Support Servo-Ventilation - A Novel Treatment for Cheyne-Stokes Respiration in Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 164, S. 614-619.

**Tkacova R, Wang H, Bradley TD** (2006) Night-to-night alterations in sleep apnoea type in patients with heart failure. *J Sleep Res* 15, S. 321-328.

**Tremel F, Pepin JL, Veale D, Wuyam B, Siche JP, Mallion JM, Levy P** (1999) High Prevalence and persistence of sleep apnoea in patients referred for acute left ventricular failure and medically treated over 2 month. *Eur Heart J* 20, S. 1201-1209.

**Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu K, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD** (2007) Influence of Obstructive Sleep Apnea on Mortality in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 49, S. 1625 - 1631.

**White DP** (2006) Sleep apnoe. *Proc Am Thor Soc* 3, S. 124-128.

## 8 Anhang

### 8.1 Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

ABD	abdominale Atembewegungen
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AT-II-Blocker	Angiotensin-II-Blocker
β-Blocker	β-Rezeptorenblocker
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain natriuretic peptide
CHF	Chronische Herzinsuffizienz
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	continuous positive airway pressure
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
CSA	Cheyne-Stokes Atmung
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
HR	Herzfrequenz
ICD	implantierbarer Cardioverter Defibrillator
IVS	interventrikuläres Septum
LA	linker Vorhof
LVED	linker Ventrikel enddiastolisch
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NAF	nasaler Atemfluss
NYHA	New York Heart Association
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
REM	Rapid Eye Movement (Schlafstadium)
SaO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SBAS	Schlafbezogenen Atmungsstörungen

THO	thorakale Atembewegungen
TIB	Time in Bed
VC	Vitalkapazität

## 8.2 Liste der Studienzentren, die an der Studie teilgenommen haben

- Universitätsklinikum Gießen/Marburg, Standort Gießen, Medizinische Klinik II, R. Schulz
- Charité Universitätsmedizin Berlin, Schlafmedizinisches Zentrum, Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Kardiologie - Pulmologie - Angiologie, A. Blau, I. Fietze
- Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum; St. Josefshospital, Medizinische Klinik II, Kardiologie, J. Börgel and BG-Kliniken Bergmannsheil, Medizinische Klinik III (Pneumologie, Allergologie, Schlaf-und Beatmungsmedizin), H.W. Duchna
- Sana Kliniken Ostholstein, Klinik Oldenburg, Innere Medizin-Pneumologie, I. Koper
- Pius-Hospital Oldenburg / Niedersachsen, Klinik für Innere Medizin, R. Prenzel
- Städtisches Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, Klinik für Innere Medizin II, S. Schädlich
- Theresienkrankenhaus Mannheim, Abteilung Innere Medizin III, J. Schmitt
- Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik II, Kardiologie / Pneumologie, S. Tasci
- Georg-August-Universität Göttingen, Zentrum für Innere Medizin, Abteilung Kardiologie / Pneumologie, S. Andreas

### 8.3 Publikationen und Kongressbeiträge

**April 2007: Postervortrag auf der 73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim.**

#### **P1280 - Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen bei Linksherzinsuffizienz - Ergebnisse einer deutschen Multizenter-Studie**

*F. Kleinsorge<sup>1</sup>, R. Schulz<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Medizinische Klinik II, Pneumologie, Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen

US-amerikanische Studien der 1990er Jahre haben gezeigt, dass Patienten mit Linksherzinsuffizienz (CHF) häufig an schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) leiden. Ziel der vorliegenden Studie war es, Daten zur Prävalenz von SBAS bei CHF für den deutschen Raum zu ermitteln.

Insgesamt wurden 203 CHF-Patienten unabhängig vom Vorhandensein einer schlafbezogenen Symptomatik in diese prospektive, multizentrische Studie eingeschlossen. Alle teilnehmenden Patienten litten unter einer stabilen CHF im NYHA-Stadium II oder III und einer Ejektionsfraktion (LVEF) <40%. Die Patienten wurden mittels Polygraphie untersucht (Stardust, Fa. Respirationics).

75% der Patienten waren Männer, 82% waren zum Zeitpunkt der Untersuchung stationär. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 65 Jahre. Die mittlere LVEF war 28%, Hauptursache der CHF war eine koronare Herzerkrankung (57%).  $\beta$ -Blocker und ACE-Hemmer / AT-II-Blocker wurden von 90% bzw. 91% der Untersuchten eingenommen. Bei 71% (n=145) der Studienteilnehmer wurde ein Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) >10/h festgestellt. An einer obstruktiven Schlaf-Apnoe (OSA) litten 43% (n = 88), eine Cheyne-Stokes Atmung (CSR) wurde in 28% (n = 57) beobachtet.

Die Prävalenz von SBAS ist bei männlichen, hospitalisierten Patienten mit stabiler CHF auch in der deutschen bzw. europäischen Bevölkerung sehr hoch. Da sowohl die CSR als auch die OSA eine erhebliche negative Auswirkung auf die Prognose der CHF haben können, sollte bei jedem CHF-Patienten mit einer LVEF <40% eine nächtliche Polygraphie durchgeführt werden und zwar unabhängig vom Bestehen schlafbezogener Symptome.

**Juni 2007: Publikation der Studie im European Respiratory Journal (s. PDF-Anlage am Ende der Dissertation).**

**Schulz R, Blau A, Börgel J, Duchna HW, Fietze I, Koper I, Prenzel R, Schädlich S, Schmitt J, Tasci S, Andreas S for the working group "Kreislauf und Schlaf" of the German Sleep Society (DGSM) (2007) Sleep apnoea in heart failure *Eur. Respir. J.* 29 ,S. 1201 - 1205.**

## 9 Lebenslauf

### PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum: 31. Dezember 1979  
Geburtsort: Bad Pyrmont  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### SCHULISCHE AUSBILDUNG

1986 – 1990 Grundschule Blomberg  
1990 – 1999 Gymnasium Blomberg, Abschluss: Abitur  
1996/97 Austauschjahr an der Continental High School, Ohio, USA

### UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG

10/1999 – 05/2006 Medizinstudium an der Justus Liebig Universität Giessen, Abschluss: Ärztliche Prüfung  
WS 2001/02 Studienaufenthalt an der Universidad de Granada, Spanien

### PRAKTISCHES JAHR

Innere Medizin Universitätsklinikum Giessen/Marburg  
Gynäkologie/  
Geburtshilfe Universidad de Veracruzana, Coatzacoalcos, Mexiko  
Allgemeinchirurgie University College Dublin, Wexford, Irland  
Unfallchirurgie Universitätsklinikum Giessen/Marburg

### BERUFLICHE WEITERBILDUNG

seit 11/2006 Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe der Helios Mariahilf Klinik Hamburg

## 10 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Richard Schulz für die freundliche Überlassung des Themas und die klinische, wissenschaftliche und menschliche Förderung. Ich danke für sein persönliche Engagement und die Unterstützung bei den Untersuchungen, die die Grundlage der vorliegenden Arbeit bilden.

Ich danke dem Team der Schlaflaborambulanz, insbesondere Sr. Erika Balsler-Kolbinger, welche mir stets mit Hilfe und Organisationstalent zur Seite stand, den Mitarbeitern der kardiologischen Stationen des Universitätsklinikums Giessens, sowie allen Patienten, die sich zu den Untersuchungen bereitklärten.

Meinen Eltern und Lars danke ich für Ihre Unterstützung jeglicher Art.

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

---

Name