

Hämodynamische Parameter als Risikofaktoren für das
Auftreten einer Cheyne-Stokes-Atmung bei Patienten mit
Linksherzinsuffizienz

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Vorgelegt von Sven Oberländer aus Dortmund

Gießen, 2008

Aus dem Zentrum für Innere Medizin,
Medizinische Klinik II des Universitätsklinikums Gießen / Marburg,
Standort Gießen (Direktor : Prof. Dr. W. Seeger)

1. Gutachter: Prof. Dr. Schulz

2. Gutachter: PD Dr. Thiel

Tag der Disputation: 31.3.2009

Häodynamische Parameter als Risikofaktoren für das Auftreten einer Cheyne-Stokes-Atmung bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz

1. EINLEITUNG	1
Prävalenz	3
Die Pathophysiologie bei Vorliegen einer Cheyne-Stokes-Atmung	5
Klinik:.....	11
Prognostische Bedeutung der CSR.....	12
Therapie.....	13
Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz.....	13
Acetazolamid.....	13
Theophyllin	13
Weitere medikamentöse Therapieansätze.....	13
CPAP = Continuous Positive Airway Pressure	14
Nichtinvasive Druckkontrollierte (pressure-preset-) Ventilation (NPPV) .	15
BiPAP / VPAP (Bilevel /Variable Positive Airway Pressure)	15
ASV - Adaptive Servo-Ventilation.....	15
Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT).....	16
Chirurgische Therapie.....	16
2. FRAGESTELLUNG	17
3. PATIENTEN UND METHODIK	17
Zur Patientenauswahl	17
Zur Medikation der Patienten:	18
Stammdaten.....	19
Zur Technik der Polysomnographie	20
Dokumentation wichtiger Parameter mittels polysomnographischer Methoden.....	20
Registrierung des Elektroenzephalogramms (EEG)	20
Registrierung des Elektroofulogramms (EOG)	21
Registrierung des Elektromyogramms (EMG)	22
Registrierung des EKG.	24
Atemflußregistrierung.....	24
Messung der Atemexkursionen.....	24
Die Schnarchregistrierung.....	25
Pulsoximetrie.....	25
Weiterverarbeitung der Daten.	26
Das Polysomnographiegerät.....	26

Videoüberwachung der Patienten	27
Datenverarbeitung via PC	27
Impedanzmessung	28
Biosignaltest	28
Zur Auswertung	29
Zur Technik der Rechtsherzkatheteruntersuchung.....	30
Aufbau des Katheters	30
Funktionsprinzip	31
Erhaltene Werte:.....	32
Linksherzkatheter:	34
Zur Technik der Lungenfunktionsuntersuchung.....	35
Elektrokardiographie:	37
Statistische Analyse.....	37
4. ERGEBNISSE DER STUDIE.....	38
Bildung von Subgruppen.....	38
Auswertung des Schlafes.....	40
Ergebnisse der Untersuchung der Lungenfunktion bei gleichzeitiger Blutgasanalyse	42
Ergebnisse der Hämodynamischen Untersuchungen	45
Prozentuale Aufteilung der Schlafphasen:	48
Bezug zwischen dem PAP / PCWP zu dem PCO ₂ der Grundgesamtheit... 50	
Bezug zwischen dem PAP / PCWP und der Anzahl der gemessenen Arousal-Reaktionen	51
Bezug von PAP/PCWP zum Apnoe-Hypopnoe-Index.....	52
Statistische Analyse und Berechnung der Odds ratio für das Vorliegen einer CSR bei erhöhten Werten von PCWP und PAP.....	53
Assoziation zwischen erhöhtem PCWP und CSR:	54
Assoziation zwischen erhöhtem PAP und CSR:	55
5. DISKUSSION.....	56
Hauptergebnisse	56
Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Studien aus der Literatur	59
Diskussion der Fehlermöglichkeiten und Limitationen der Untersuchung.....	60
Der Einfluss auf die klinische Praxis.....	62
6. LITERATUR.....	66

1. Einleitung

Definition der Cheyne-Stokes-Atmung:

Die Cheyne-Stokes-Atmung (Cheyne-Stokes-Respiration: CSR) ist eine Form der schlafbezogenen Atmungsstörungen, die durch eine periodische crescendo-decrescendo-artige Änderung des Atemzugvolumens charakterisiert wird. Separiert werden diese Perioden durch zentrale Apnoe- oder Hypopnoe-Phasen, die mit Sauerstoffentsättigungen und Arousals einhergehen können. (Siehe Abbildung 1)

Sie wurde 1818 zuerst von Cheyne¹ bei einem sechzigjährigen adipösen Patienten mit Herzinsuffizienz wie folgt beschrieben:

„He was found in bed flushed, speechless and hemiplegic. The only peculiarity in the last period of his illness, which lasted eight or nine days was in the state of the respiration: For several days his breathing was irregular; it would entirely cease for a quarter of a minute, then it would become perceptible, though very low, then by degrees it became heaving and quick and then it would gradually cease again: this revolution in the state of his breathing occupied about a minute in which there were about thirty acts of respiration.“¹

30 Jahre später Studie beschrieb Stokes, der wie Cheyne an der Universität von Dublin tätig war, eine Atemstörung bei Patienten mit Herzinsuffizienz:

„The decline in the length and force of respirations is as regular and remarkable as their progressive increase. The inspiration becomes each one less deep than the proceeding, until they are all but imperceptible, and then the state of apparent apnea occurs. This is at last broken by the faintest possible inspiration. The next effort is a little stronger, until so to speak the paroxysm of breathing is at height again to subside by a descending scale. This symptom, as occurring in its highest degree, I have only seen during a few weeks previous to the death of the patient. I do not know any more remarkable or characteristic phenomena than those presented in his condition, whether we view the log

continued cessation of breathing, yet without any suffering on the part of patient, or the maximum point of the series of inspirations, when the head is thrown back, the shoulders raised and every muscle of inspiration thrown into the most violent action, yet all this without rale or any sign of mechanical obstruction.”²

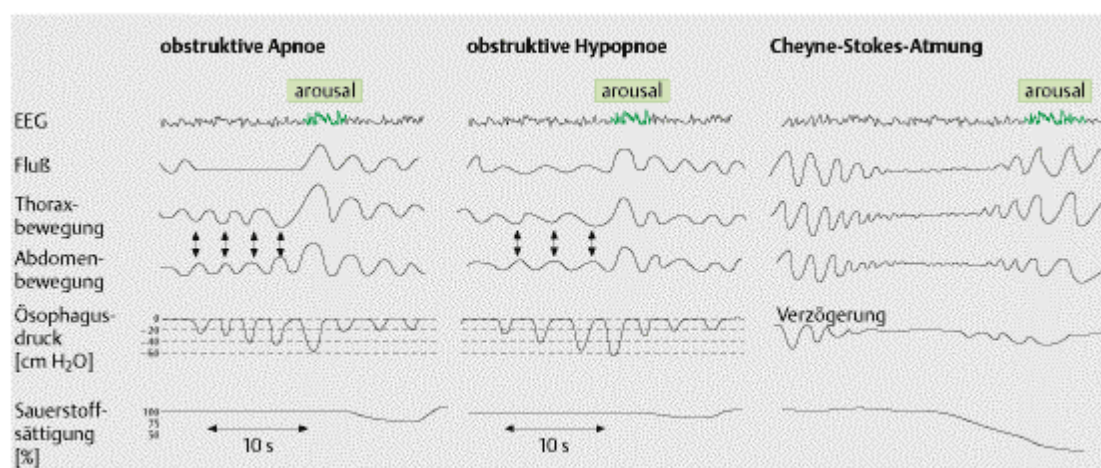
Stokes betrachtete die CSR als ein durch einen Herzfehler ausgelöstes Symptom und zeigte die seiner Meinung nach äußerst schlechte Prognose auf, die mit dem Auftreten einer CSR einhergeht.

Erst in letzter Zeit werden aber intensivere Untersuchungen zur Pathophysiologie und zu möglichen Therapien der nächtlichen Cheyne-Stokes-Atmung durchgeführt und versucht, ihre Rolle, besonders im Zusammenhang mit einer bestehenden Herzinsuffizienz zu entschlüsseln.

Abb. 1:

Das typische Bild einer Cheyne-Stokes-Atmung. Charakterisiert durch eine Crescendo-decrescendo-artige Änderung des Atemzugvolumens, separiert durch Apnoe- oder

Atmungsstörungen



aus TIM © Georg Thieme Verlag

Hypopnoe-Phasen, die mit Sauerstoffentsättigungen einhergehen können.

Prävalenz

Nächtliche Atemstörungen sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz häufig zu beobachten (s.u.). Eine CSR sollte in einem Schlaflabor polysomnographisch objektiviert werden, insbesondere, um obstruktive Schlafapnoeen auszuschließen, die bei diesen Patienten ebenfalls einen großen Teil der Atemstörungen ausmachen. Mischformen aus obstruktiven und zentralen Schlafapnoeen kommen jedoch ebenfalls vor, so können zum Beispiel Atemzüge während eines Cheyne-Stokes-Zyklus eine obstruktive Komponente beinhalten, ebenso kann eine primär obstruktive Form im nächtlichen Verlauf während der frühen Morgenstunden in eine hauptsächlich zentral bedingte Störung mit einer Cheyne-Stokes-Periodik umschlagen.

Javaheri zeigte bereits 1995 anhand einer Untersuchung von 42 Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $<45\%$ dass bei 45% dieser Patienten mehr als 20 Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf nachgewiesen werden konnten, welche hauptsächlich durch eine CSR bedingt waren.³

Die Patienten dieser Studie wurden vom gleichen Team als Teil des Patientenkollektivs in einer Folgestudie mit insgesamt 81 Patienten, allesamt männlich und mit einer EF von $<45\%$, integriert. Da sich gezeigt hatte, dass auch Patienten mit einem geringeren Apnoe-/Hypopnoe-Index (AHI) als 20/h signifikante Desaturationen des Oxyhämoglobins präsentierten, wurde in dieser Studie ein AHI von mindestens 15/h als Cut-off-Wert für die positive Klassifikation einer schlafbezogenen Atmungsstörung gesetzt. Insgesamt 51% der Patienten dieser Studie zeigten schlafbezogene Atmungsstörungen, 40% im Sinne einer zentralen Schlafapnoe mit einer Atemform vom Cheyne-Stokes-Typ (CSA, Cheyne-Stokes-Respiration, CSR) und 11% in Form einer Obstruktiven Schlafapnoe, in diesem Falle charakterisiert von einem rein obstruktiv bedingten AHI von mehr als 15/h.⁴

Bei den Patienten einer Herztransplantationswarteliste wurden ähnliche Befunde erhoben.⁵

Um die Risikofaktoren einer nächtlichen Schlafapnoe vom obstruktiven im Vergleich zum zentralen Typ mit CSA noch genauer herauszuarbeiten, untersuchte Sin daraufhin in einem großen Patientenkollektiv von insgesamt 450 Patienten, ebenfalls mit einer Herzinsuffizienz und einer EF von $<45\%$ die Prävalenz der verschiedenen Schlafapnoe-Syndrome. Das Patientenkollektiv beinhaltete zudem 15% weibliche Patienten.

In dieser Studie lag der Anteil der Patienten mit einer CSA bei einem AHI von 10 (15 / 20) /h als Cut-off-Wert bei 33% (29%, / 25%). Für die OSA wurden Werte von 38%, (32% / 27%) gefunden.

Für Risikofaktoranalysen der CSA wurde hier der Cut-off-Wert von 10 Apnoen / Hyponoen pro Stunde verwendet, hierfür werden als Faktoren mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer CSR beschrieben: männliches Geschlecht, Alter >60 Jahre, Hypokapnie (pCO₂ <38 mmHg beim Erwachen.) und Vorhofflimmern. Von den 148 Patienten dieser Studie, bei denen eine schlafbezogene Atmungsstörung vom zentralen Typ festgestellt wurde, waren 10 weiblich. ⁶

Bei einer kürzlich in Deutschland durchgeführten Untersuchung zur Prävalenz von Schlafbezogenen Atmungsstörungen bei 203 herzinsuffizienten Patienten (NYHA II und III, EF <40 %) präsentierten 145 (71%) eine AHI >10/h, ursächlich war bei 88 von ihnen eine OSA, bei 57 eine CSR, das entspricht 28% der Grundgesamtheit. ⁷

In einer neueren Studie konnte an 21 herzinsuffizienten ambulanten Patienten, von denen alle eine EF <35% aufwiesen, mittels einer 24stündigen Messung die Prävalenz einer Cheyne-Stokes-Atmung sowohl während der Schlaf- als auch der Wachphasen der Patienten aufgezeigt werden. Während des Tages lag die Prävalenz einer Cheyne-Stokes-Atmung (bei einem Cut-off-Wert von 15 Cheyne–Stokes-Zyklen / h) bei 28 % aller Patienten, während der Nacht bei 71 % der Patienten. ⁸

Bei gesunden Personen wird lediglich bei etwa 10 % ein Apnoe-Hypopnoe-Index von mehr als 10 / Stunde gefunden, wobei es sich zum größten Teil um obstruktive Apnoen, aber im Allgemeinen nicht um eine CSR handelt. ⁹

Eine CSR kommt bei gesunden Personen vor allem in größeren Höhen gehäuft vor.

Auch neurologische Störungen, wie zum Beispiel intrazerebrale Hämorrhagien, Infarkte und Embolien, Tumore, Meningitiden, Encephalitiden und Traumata können eine CSR auslösen

10

Die Pathophysiologie bei Vorliegen einer Cheyne-Stokes-Atmung

Die Atmung wird physiologischerweise durch eine Kombination zweier unterschiedlicher Systeme gesteuert, dem willkürlichen und dem metabolischen Steuerungssystem. Das willkürliche Atemzentrum, welches kortikalen sowie Vorderhirnstrukturen entstammt und bewusst beeinflusst werden kann, spielt im Schlaf nur eine untergeordnete Rolle.

Das metabolische System ist verantwortlich für automatische Änderungen im Atemverhalten und wird direkt durch den Gasaustausch gesteuert.

Dieses System reguliert im Normalfall die Atmung so, dass arterieller O_2 - und CO_2 -Partialdruck, sowie die Wasserstoffkonzentration konstant bleiben. Treibende Kraft ist hierbei die Produktion von CO_2 , welche sich in Abhängigkeit von körperlicher Arbeit ständig ändert. Somit muss die alveoläre Ventilation permanent nachreguliert werden, da der Organismus CO_2 nur über die Atmung ausscheiden kann. Informationsaufnehmer sind zentrale und periphere Chemorezeptoren. Zentrale Rezeptoren reagieren besonders auf einen Anstieg des pCO_2 sowohl direkt als auch indirekt über den pH-Wert. Die peripheren Chemorezeptoren werden beim Absinken des arteriellen pO_2 aktiv. Sie reagieren aber auch auf einen Anstieg des pCO_2 , wobei die Antworten auf CO_2 und O_2 voneinander abhängen.

Etwa 70 % der Atemantwort auf CO_2 geht von den zentralen Chemorezeptoren aus, der Rest von den peripheren CO_2 -Rezeptoren, welche allerdings schneller auf eine Änderung des pCO_2 reagieren. Die Antwort der peripheren Rezeptoren hängt allerdings auch vom pO_2 ab, so dass Hypoxämie bei erhöhtem pCO_2 zu einer intensiveren Atemantwort führt. Dagegen führt ein erhöhter pO_2 zu einer Verminderung des Atemantriebes. Die Rhythmizität der Atmung regeln mehrere Mechanismen, von denen der Hering-Breuer-Reflex, der Stretch-Reflex der Muskulatur und der Bezold-Jarisch-Reflex die wichtigsten sind.¹¹

Auch während des Schlafes ist die Atemregulation allerdings nicht einheitlich.

Nach dem heute weltweit verwendeten „Manual of Standardized Terminology, Technology, Techniques, and Scoring System of Sleep Stages of Human Subjects“ nach Rechtschaffen und Kales werden sechs Schlafstadien, inklusive Wachstadium aufgrund elektroenzephalographischer, elektromyographischer und elektrookulographischer Kriterien definiert. Es werden neben dem Stadium W (ruhiges Wachsein) die NREM

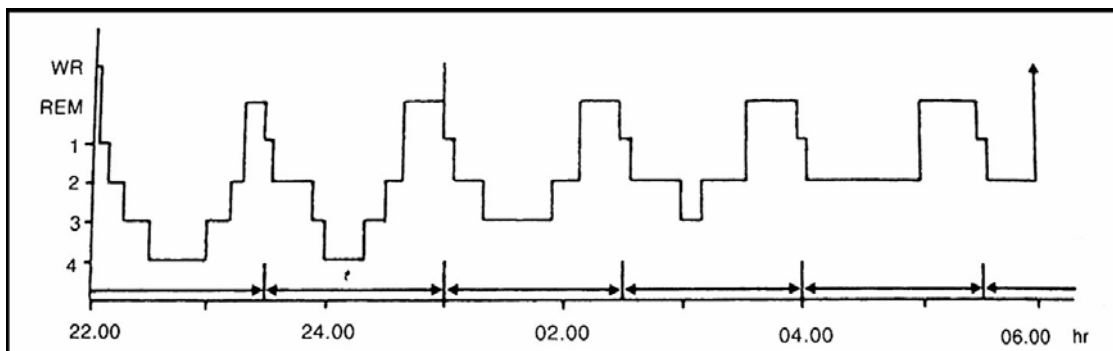
(Non–Rapid–Eye–Movement)-Schlafphasen 1-4 von der REM (Rapid–Eye–Movement)-Schlaf-Phase unterschieden.

Die unterschiedlichen Formen und Frequenzen der abgeleiteten EEG-Wellen charakterisieren die einzelnen Schlafstadien.

	Stadium W	NREM 1	NREM 2	NREM 3	NREM 4	REM
EEG	Alpha-Wellen	Alpha (max. 50 %) dazu Beta, gel. Delta-, vereinzelt Theta-Wellen	Beta-Muster, Spindeln (mind. 0,5 sec, d.h. 5-6 klare Sigma-Wellen), K-Komplexe,	Beta-Muster, durchsetzt mit Theta-Aktivität, erstes Auftreten von Delta-Wellen	Hochamplitudige Deltawellen (50 – 100 % der Registrierepoche)	Niederamplitudiges Beta Muster
EOG	Langsame bis rasche Augenbewegungen	Langsame, nie rasche Augenbewegungen	Keine Augenbewegungen	Keine Augenbewegungen	Keine Augenbewegungen	Einzelne und gehäufte ruckartige EOG-Ausschläge
EMG	Mäßig bis recht hoher Muskeltonus	Leichte Abnahme d.es Muskeltonus	Geringfügige Abnahme d. Amplitude, keine Bewegungs-Artefakte	Ab- oder Zunahme d. EMG-Bandes	Gegenüber NREM3 abgesunken, aber noch deutlich	Innerhalb von wenigen Sekunden zu dünner Linie reduziert
	Ruhiges Wachsein, Augen geschlossen, üblicherweise vor Beginn oder als Unterbrechung der Schlafperiode	Einschlaf-Stadium, auch „Floating stage“	Beginn des eigentlichen Schlafes	Höheres Tiefschlafstadium, Slow wave sleep (SWS)	Tiefes Tiefschlaf-Stadium	Paradoxer-, Desynchronisierter-, Traumschlaf. Folgt einem Aufsteigen aus NREM 4>3>2

- Alpha- Wellen: 8-12 / Sekunde, hauptsächlich über dem Hinterhaupt ableitbar
- Beta-Wellen: 15-35 / Sekunde, unregelmäßig, niederamplitudig
- Delta-Wellen 2-4 / Sekunde
- Theta-Wellen 4-7 / Sekunde,
- Sigma-Wellen 10-14 / Sekunde
- Spindeln: Typischerweise in NREM 2, weniger in NREM 3, bestehen aus Sigma-Wellen, nehmen durch Wachsen und Abnehmen der Amplitude typisches Aussehen an
- K-Komplex: Typischerweise in NREM 2, weniger in NREM 3, hohe, relativ langsame, biphasische initial negative Welle, oft von Serie Alpha-artiger Wellen gefolgt, spontan und nach Induktion durch kurze Sinnesreize, somit Bindung an externe Weckreaktion

Abb. 2 - Idealisiertes Schlafprofil



aus Clarenbach et al. – Schering Lexikon Schlafmedizin

Einen typischen Verlauf der Schlaftiefe mit wechselnden Schlafstadien während der Nacht zeigt Abbildung 2.

Der abrupte Wechsel von einem „tieferen“ Stadium des Non-REM-Schlafes zu einem „leichteren“ Stadium, zum Beispiel von NREM 3 zu 2 oder von NREM 1 oder REM

zum Wachstadium wird als Arousal bezeichnet. Ein Arousal entspricht im Prinzip also einer Weckreaktion, von per Definitionem mindestens 3-sekündiger Dauer.

Der Begriff der Schlaftiefe wird heute allerdings nicht mehr allein durch die Weckschwelle oder die Änderung der Vigilanz als „momentane funktionelle Bereitschaft an sich“ definiert, vielmehr zeigen neuere Untersuchungen, z. B. von Koella, dass die Vigilanz verschiedener Systeme (zum Beispiel Sinnesfunktion, motorische Funktion oder vegetative Funktion) während der einzelnen Schlafstadien unterschiedlich ausgeprägt ist. So scheint eine multifaktorielle Auslegung dieses Begriffes dem eigentlichen Wesen des Schlafes näher zu kommen.¹²

Bei gesunden Versuchspersonen übernimmt beim Übergang von der Wachphase in die Phase des NREM-Schlafes das metabolische System, welches vorher zwar aktiv, aber durch das willkürliche System beeinflusst und unterdrückt war, die primäre Kontrolle der Atmung. Der Atemantrieb durch Hypoxie nimmt ab und die Atemantwort auf den arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) wird abgeschwächt, was mit einer Erhöhung des arteriellen PaCO_2 von ca. 1-3 mm Hg. einhergeht.

Bei einer Arousal-Reaktion bewirkt dieser erhöhte CO_2 -Spiegel eine Hyperventilation, welche den Kohlendioxidspiegel wieder auf das Wachniveau senkt.

Dieses Wachniveau liegt normalerweise unter der Apnoe-Schwelle während des Schlafes.

Während der REM-Schlaf-Phasen nimmt die Aktivität des willkürlichen Atemzentrums wieder zu.

Heute werden verschiedene, sich ergänzende pathophysiologische Mechanismen als Ursache für die Entstehung dieser Atemstörung verantwortlich gemacht.

Variationen der Atmung, die eine CSR imitieren können, kommen bei gesunden Personen im Übergang zwischen Wachphase und den NREM-Phasen 1 und 2 mit einer Häufigkeit von 40 –80 % vor.¹³

Diese Muster werden im REM-Schlaf typischerweise nicht beobachtet, als Grund hierfür wird eine gesteigerte Aktivität des willkürlichen Atemzentrums angenommen.

In Verbindung mit pathologischen Prozessen, wie zum Beispiel einer Herzinsuffizienz, wird eine CSR im Allgemeinen während der Schlafstadien 1 und 2 nach dem Einschlafen, kaum dagegen während des Delta-Schlafes, in den Schlafphasen 3 und 4 beobachtet.

- Als ein wesentlicher Pathomechanismus für die Entstehung einer Cheyne-Stokes-Atmung wird immer noch die schon von Klein schon 1930 beobachtete Verlängerung der Zirkulationszeit des Blutes zwischen Lunge und Chemorezeptoren in den Karotiden bei Herzinsuffizienz angesehen, welche er als ein „Nachhinken des Atemzentrums“ beschrieben hatte.¹⁴

Naughton et al. verglichen die Zirkulationszeiten einer Gruppe von herzinsuffizienten Patienten mit CSR mit der einer Gruppe mit vergleichbaren Graden an linksventrikulärer Dysfunktion, bei welcher keine CSR nachweisbar war. Hierbei stellten sie fest, dass die Zirkulationszeit zwar nicht mit dem Vorhandensein einer periodischen Atmung, aber dafür signifikant mit der Länge der CSR-Zyklen korreliert.

¹⁵

Die Untersucher beobachteten ebenfalls, dass Patienten mit bestehender CSR einen signifikant niedrigeren PaCO₂ im Wachzustand, sowie einen signifikant erniedrigten transkutanen CO₂ –Wert (PtcCO₂) während des Schlafes im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne CSR besitzen.

Typischerweise wurde hier die CSR durch eine Arousal-Reaktion, begleitet von einer tiefen Inspiration, ausgelöst. Die Erklärung hierfür ist der durch die Hyperventilation plötzlich stark sinkende PaCO₂, der damit unter die im Schlaf erhöhte Apnoe-Schwelle (s.o.) fallen kann. So kann eine geringe Zunahme der Ventilation eine Apnoe auslösen, auf die eine Oszillation der Atmung folgen kann.

Diese, die Hypokapnie auslösende Hyperventilation wird durch pulmonale Stauung im Rahmen einer Linksherzinsuffizienz häufig ausgelöst, bzw. verstärkt.

Es ist allerdings zu beachten, dass sich bei länger bestehenden, chronischen Veränderungen die Apnoe-Schwelle parallel zu den Blutgasen verschiebt.

- Ein weiterer entscheidender Faktor für die Entwicklung einer CSR scheint die bei bestimmten Personen verstärkte Atemantwort (engl.: Controller Gain) auf eine Hyperkapnie zu sein. Eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber dem PaCO₂ könnte als

Ursache für die bei diesen Personen erniedrigten basalen arteriellen CO_2 – Werte verantwortlich gemacht werden.¹⁵

Außerdem ließe sich so erklären, dass es am Ende einer Apnoe, die wie oben beschrieben entstehen kann, durch den erhöhten PaCO_2 zu einer extrem überschießenden Atemantwort kommt, die den PaCO_2 schnell wieder unter die Apnoe-Schwelle fallen lässt, was somit zu einer periodischen Atmung führen kann.

Diese Atemantwort wird ebenfalls über eine Lungenstauung durch Reizung der juxtakapillären Dehnungsrezeptoren sensibilisiert.¹⁵

Zusätzlich kann eine Hypoxämie die Atemantwort auf den PaCO_2 verstärken, so dass Hypoxämien also mitauslösend für eine CSR sein können.¹⁶

- Die Speicher im Körper für CO_2 sind bei einem gesunden Menschen ein wichtiger Puffer um Schwankungen des PaCO_2 auszugleichen. Sie korrelieren mit der funktionellen Residualkapazität der Lunge, da hier ein Speicher für CO_2 besteht, der im Austausch mit dem Gewebespeicher steht.

Bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz ist aufgrund der Lungenstauung diese funktionelle Residualkapazität vermindert, somit besteht eine geringere Speicherkapazität für CO_2 , wodurch vorübergehende atemabhängige Schwankungen des PaCO_2 und des Pa nicht ausgeglichen, sondern im Gegenteil häufig noch verstärkt werden.¹⁷ Insofern haben Patienten mit reduzierter FRC im Vergleich zu Herzgesunden Patienten ein geringeres Potential hyperventilationsassoziierte Hypokapnien auszugleichen.

Hier kann ein bemerkenswerter Circulus vitiosus auftreten: Hypopnoen können eine nächtliche akute Dekompensation der Herzfunktion mit interstitiellem Lungenödem auslösen, welche ihrerseits zu einer Verminderung der FRC führt. Dieses führt wiederum zu den oben beschriebenen Veränderungen des Puffersystems für CO_2 .

- Auch durch den Schlaf selbst wird eine CSR begünstigt, da im Liegen die Kapazität der Lungen gegenüber der aufrechten Körperhaltung vermindert ist, und somit die o.g. Speicher für CO_2 und Sauerstoff vermindert sind.

- Die Sauerstoffaufnahme und die CO₂-Produktion in Ruhe, sowie der Herzindex (s.u.) nehmen mit zunehmendem Alter ab, was das Auftreten einer CSR begünstigt.¹⁷

- In großer Höhe ist die Hypoxie-induzierte Hyperventilation hauptsächlich verantwortlich für die entstehende Hypokapnie, somit für die Pathogenese der periodischen Atmung, wobei der Hypoxie-induzierten Alkalose eine wahrscheinlich größere Bedeutung zukommt als der entstehenden Hypoxämie.¹⁸

Hypoxämien und Abfälle der Sauerstoffsättigung unter 90% kommen bei Patienten mit einer CSR wesentlich häufiger vor, werden aber von den meisten Autoren weniger als ein Auslöser der CSR angesehen, sondern vielmehr als die Folge der durch die CSR entstehenden Apnoen.¹³

Klinik:

Bei Patienten, die an einer Cheyne–Stokes-Atmung leiden, liegt meist eine schwere Störung der normalen Schlafarchitektur mit häufigen nächtlichen Arousal-Reaktionen vor.

Als Arousal-Reaktionen werden Weckreaktionen, ausgelöst durch die Reizung des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems der Formatio reticularis, auch Arousal-System genannt, bezeichnet. Diese Reaktionen erzeugen helles Wachbewußtsein und gehen mit einer Desynchronisation im EEG einher.

Die Patienten leiden außerdem häufig unter nächtlichen Dyspnoeanfällen und Insomnie, hier besonders Einschlafstörungen (vermutlich mit ausgelöst durch die Angst vor o.g. nächtlichen Dyspnoen.). Weiterhin besteht durch die Störung des Schlafes meist eine gewisse Tagesmüdigkeit.

Die Herzinsuffizienz-assoziierten CSR-Phasen kommen hauptsächlich in den Schlafphasen 1 und 2 des Non-REM-Schlafes vor. Diese leichten Schlafphasen sind auf Kosten des Delta-Schlafes vermehrt. Die mangelnde Schlaftiefe führt zu einer gewissen Tagesmüdigkeit mancher Patienten, welche allerdings nicht so stark ausgeprägt ist, wie bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe, durch die teilweise schwere Bewusstseinsstörungen hervorgerufen werden können. Differentialdiagnostisch sind hier zerebrale Erkrankungen bis hin zu Gehirntumoren auszuschließen.

Prognostische Bedeutung der CSR

Bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz liegen häufig Myokardischämien aufgrund der Grunderkrankung (z.B. koronare Erkrankungen, wie bei einem großen Teil der Patienten der vorliegenden Studie) vor.

Die nächtlichen Hypoxämien können zur Verschlechterung bereits bestehender Myokardischämien führen und so das Leistungsvermögen des linken Ventrikels noch weiter einschränken und die Ejektionsfraktion (LVEF) noch weiter senken.

Studien ergaben, dass die LVEF signifikant negativ mit dem Apnoe-/Hypopnoe-Index korreliert.³

Außerdem wurde herausgefunden, dass die Patienten, welche zusätzlich zu einer bestehenden Linksherzinsuffizienz eine CSR zeigen, gegenüber den Patienten mit normaler nächtlicher Atmung signifikant erhöhte Plasma- und Urin-Noradrenalin-Spiegel aufweisen.¹⁹

Dies scheint die Folge einer bei diesen Patienten erhöhten sympathoadrenalen Aktivität zu sein, die durch die apnoebedingte Hypoxämie und die nächtlichen Arousal-Reaktionen erklärt wird.

Die Hypoxämie führt außerdem zu systemischer und pulmonaler Vasokonstriktion und erhöht so das rechts- und linksventrikuläre Afterload.

Rhythmusstörungen sowie Überleitungsstörungen werden bei Herzinsuffizienz-assoziiertes CSR häufig gefunden. Das Spektrum reicht hier von einfachen Ventrikulären Extrasystolen über Couplets und AV-Blöcke verschiedener Ausprägungen bis zur kompletten atrioventrikulären Dissoziation. Javaheri et al. fanden heraus, dass die Anzahl der VES und Couplets während der Nacht mit der Stärke der CSR korreliert.³

In letzter Zeit wird häufig postuliert, dass auch die Mortalität einer Linksherzinsuffizienz mit Auftreten einer CSR erhöht ist. Dies wurde unter anderem von Ancoli-Israel et al. gezeigt.²⁰

Der Therapie einer Cheyne-Stokes-Atmung kommt hier also nicht nur insofern Bedeutung zu, dass sich die Symptome während des Tages verbessern lassen, sondern

sie könnte auch die Mortalität der Herzinsuffizienz senken und hier Überlebensraten verbessern.

Therapie

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Als kausale Therapie muss zuerst die Beseitigung der Herzinsuffizienz selbst genannt werden. So ist bekannt, dass die Gabe eines Diuretikums bei Lungenödem oder eines ACE-Hemmers eine CSR vermindern können.^{21,22}

Acetazolamid

Der Carboanhydrasehemmer Acetazolamid hemmt die Umsetzung von Kohlensäure in Bikarbonat und führt so zu einer metabolischen Azidose, die respiratorisch kompensiert wird. Bei Patienten mit zentralen Apnoen und bei periodischer Atmung in großen Höhen wirkt sich Acetazolamid günstig auf die Anzahl der Arousals, der Apnoen und auf die Tagesmüdigkeit aus.^{23,24} Ein Problem hierbei ist die Erhöhung des Atem-Minuten-Volumens, welche bei Patienten, die an einer Herzinsuffizienz leiden, als ungünstig anzusehen ist.²⁵

Theophyllin

Unter Medikation mit dem Atemstimulanz Theophyllin zeigten Patienten mit Herzinsuffizienz und gleichzeitig bestehender CSR eine Verbesserung der nächtlichen CSR und der damit verbundenen Sauerstoffentsättigungen. Der Schlaf, die Ejektionsfraktion und die ventrikulären Rhythmusstörungen verbesserten sich allerdings nicht.²⁶

Weitere medikamentöse Therapieansätze

Benzodiazepine verbessern, oral gegeben, den Schlaf und vermindern die Anzahl der Arousals, konnten aber die CSR nicht beeinflussen.²⁷ Die Gabe von Kohlendioxid konnte die CSR vermindern, aber die Anwendung, besonders die Verwendung einer dicht schließenden Maske führte zu Schlafstörungen.²⁸

Durch eine nächtliche Sauerstoffgabe kann die alveoläre Sauerstoffkonzentration und der alveoläre CO₂-Partialdruck erhöht werden. Die Atemregulation gewinnt an Stabilität, da die Apnoe-Schwelle durch den gesteigerten CO₂ –Gehalt nicht mehr so

leicht erreicht wird.²⁹ Es konnte gezeigt werden, dass nächtliche Sauerstoffgaben bei Patienten mit Herzinsuffizienz die CSR reduzieren, die Sauerstoffsättigung erhöhen und den Schlaf verbessern.³⁰

Außerdem konnte eine Verbesserung der Sauerstoffaufnahme unter Belastung und der kognitiven Leistungsfähigkeit während des Tages mittels des Trailmaking-Tests bestätigt werden.³¹

CPAP = Continuous Positive Airway Pressure

Die Erfolge einer CPAP-Therapie bei obstruktiven Schlafapnoen sind seit längerer Zeit bekannt. Zunehmend wird die Wirkung dieser Therapie auch auf eine CSR untersucht. Frühe Studien zur Wirkung der CPAP-Beatmung auf eine CSR, assoziiert mit einer chronischen Linksherzinsuffizienz konnten eine Steigerung von Schlagvolumen und Herzindex³² und LVEF, sowie eine signifikante Senkung des AHI nachweisen.³³ Zusätzlich konnte Naughton eine Anhebung des PtcCO₂ zeigen und seine Ergebnisse später durch eine dreimonatige randomisierte kontrollierte Studie untermauern.^{34, 35}

Eine CPAP-Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz und CSR steigert ebenfalls signifikant die Durchblutung und somit die maximale Kraft der inspiratorischen Muskulatur.³⁶ Außerdem konnte anhand verminderter Plasma- und Urin-Noradrenalin-Spiegel gezeigt werden, dass eine CPAP-Behandlung die sympathoadrenerge Aktivität bei CSR-Patienten senkt.¹⁹

Kürzlich wurde in einer Multicenter-Studie der Gruppe um Bradley ein Kollektiv von 258 Patienten mit einer Herzinsuffizienz (NYHA II – IV) und bestehender CSR in zwei Gruppen randomisiert. Bei einer der Gruppen wurde zusätzlich zu der standardmäßigen Therapie der Herzinsuffizienz eine nächtliche CPAP-Behandlung durchgeführt (CANPAP-trial).³⁷ Hierbei wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren die Auswirkungen der CPAP-Therapie auf diverse Parameter beobachtet. So wurden in regelmäßigen Abständen neben der Durchführung polysomnographischer Untersuchungen auch Biomarker (Plasma-Noradrenalin, AnP), kardiale Parameter wie die EF, ebenso wie die Lebensqualität, die Leistungsfähigkeit, Morbidität und Mortalität der Patienten bestimmt, wobei sich zunächst in der mit CPAP behandelten Gruppe kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe ergab.

Bei einer erneuten statistischen Auswertung der bei der Studie erhobenen Daten im Rahmen einer Post-Hoc-Analyse durch Arzt et al zeigte sich jedoch bei Patienten, bei denen unter CPAP-Therapie der AHI auf Werte <15/h gesenkt werden konnte, eine

signifikante Senkung der Mortalität im Vergleich zur nicht durch CPAP behandelten Kontrollgruppe und zu den CPAP- Nonrespondern.³⁸

Abschließend muss noch erwähnt werden, dass zur Wirksamkeit einer CPAP-Behandlung bei CSR-Patienten auch zu den o.g. Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse vorliegen, z. B. von Davies et al., der einen positiven Effekt einer CPAP-Behandlung auf das Bild der CSR nicht bestätigen konnte.³⁹

Nichtinvasive Druckkontrollierte (pressure-preset-) Ventilation (NPPV)

BiPAP / VPAP (Bilevel /Variable Positive Airway Pressure)

Eine bessere Verträglichkeit und somit Patientencompliance wiesen Druckgesteuerte Beatmungsverfahren auf. Dies ergaben Studien auch im Rahmen von Untersuchungen der Therapiemöglichkeiten anderer respiratorischer Störungen⁴⁰. Eingestellt werden können:

EPAP - expiratory positive airway pressure: Der basale Mindestdruck. Er wird vom Therapeuten bei der Einstellung der Geräte auf die Patienten gerade so hoch auftitriert, dass Schnarchgeräusche und partielle Obstruktionen der oberen Luftwege sistieren.

IPAP - inspiratory positive airway pressure,

Atemfrequenz – breath rate - und **Inspirationszeit** –inspiratory time.⁴¹

ASV - Adaptive Servo-Ventilation

Eine neue Abwandlung der CPAP-/ bzw. BiPAP-Mehode stellt die adaptive Servo-Ventilation dar.

Diese Methode wurde speziell zur Therapie der Cheyne-Stokes-Atmung entwickelt. Hierbei wird eine kleine, aber variable Unterstützung der Atmung gewährleistet. Das zugrundeliegende Prinzip hierbei ist die Verwendung eines geringeren CPAP-Druckes, bei direkter Unterdrückung von Cheyne-Stokes-bedingten Phasen der Hypoventilation. Der adaptive Servo-Ventilator (AutoSet CS; ResMed, Sydney) liefert einen konstanten relativ geringen CPAP-Druck, einstellbar auf z.B. 5 cm H₂O, diesem ist ein inspiratorisch unterstützender Druck (Support) aufgelagert. Hierbei registriert das Gerät die spontane Atemfrequenz des Patienten.

Registriert das Gerät eine plötzliche Stagnation der Spontanatmung, wird der Support servo-gesteuert von seinem eingestellten Minimalwert auf den zur Erhaltung von 90 % der durchschnittlichen Langzeitventilation notwendigen Druck gesteigert. Bei derartig

frühem Durchbrechen des CSR-Zyklus tritt keine Arousalreaktion oder Sauerstoffentsättigung auf.⁴²

Teschler konnte in einer Vergleichsstudie der vier Therapien ASV, BiPAP, CPAP, sowie nächtliche Sauerstoffgabe (2l /min) zeigen, dass die ASV den andern drei Therapien nächtlicher CSR bei herzinsuffizienten Patienten im Bezug auf Senkung des AHI und Arousal-Index deutlich überlegen ist. So beschreibt er eine im Vergleich zur CPAP-Therapie eine um 83 % stärkere Reduktion des zentralen Apnoe-Index und im Vergleich mit der noch effektiveren BiPAP-Therapie eine um 50 % stärkere Reduktion des AHI.

Während der prozentuale Anteil der REM- und tiefen Schlafphasen unter der Therapie mit ASV deutlich gesteigert werden konnte, änderte sich dieser unter der Therapie mit CPAP und Sauerstoff nicht.

Fast alle Patienten bewerteten subjektiv die ASV Behandlung im Vergleich zum CPAP oder Bilevel-Beatmung als komfortabler.⁴²

Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Gabor et al untersuchten an 28 herzinsuffizienten Patienten die Auswirkung einer Kardialen Resynchronisationstherapie mittels Implantation eines biventrikulären Pacers. Hierzu wurde vor sowie ein halbes Jahr nach der Implantation der Geräte eine polysomnographische Untersuchung durchgeführt. Hierbei zeigte sich bei 2/3 der Patienten eine signifikante Reduktion der CSR, einhergehend mit einer Steigerung des pCO₂. Bestehende OSA wurden, sofern vorher vorhanden, durch die CRT nicht beeinflusst.⁴³

Chirurgische Therapie

Eine Herztransplantation beseitigt die nächtliche CSA.⁴⁴

2. Fragestellung

In Anbetracht der kardiovaskulären Folgen einer bei chronischer Linksherzinsuffizienz bestehenden Atmungsstörung vom Cheyne-Stokes-Typ und der hiermit verbundenen erhöhten Mortalität²⁰ wäre es interessant herauszufinden, welche pathologischen und pathophysiologischen Parameter für das Auftreten einer CSR verantwortlich gemacht werden können. Neben den bereits bekannten Risikofaktoren wie Vorhofflimmern, vermindertem pCO₂ und erhöhtem Lebensalter hielten wir hier besonders hämodynamische Parameter des kleinen Kreislaufs für interessant. Die Hypothese unserer Untersuchung ist, dass eine Assoziation zwischen erhöhten Druckwerten im Lungenkreislauf und dem Auftreten einer CSR besteht.

3. Patienten und Methodik

Zur Patientenauswahl

Die Mitarbeiter des Schlaflabors führten im Zeitraum von 1995-1996 eine Untersuchung an 20 Patienten mit einer chronischen Linksherzinsuffizienz durch, welche in der kardiologischen Abteilung des Klinikums zur Diagnostik und Therapie der Grunderkrankung neben anderen Untersuchungen auch eine invasive Diagnostik mittels Rechts- und Linksherzkatheterisierung erhalten hatten.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden uns dann von der kardiologischen Abteilung nach Einverständnis der Patienten zur Verfügung gestellt.

Die bei dieser Untersuchung erhaltene Werte von PAP und PCWP wurden dann von uns in Bezug zu einer eventuell vorhandenen CSR und deren bestehenden Ausprägung gesetzt. Hierzu wurden die eingeschlossenen Patienten während des Klinikaufenthaltes einer polysomnographischen Untersuchung unterzogen, um Ergebnisse beider Untersuchungsgänge zu korrelieren.

An den Patienten wurden gleichzeitig eine Elektrokardiographie und eine Untersuchung der Lungenfunktion inklusive begleitender Blutgasanalyse durchgeführt.

Die Einschlusskriterien der Studie waren bezüglich der Chronischen Linksherzinsuffizienz eine Ejektionsfraktion von weniger als 40 % des linksventrikulären enddiastolischen Volumens, sowie eine ausreichende klinische Stabilität der Patienten. Das bedeutete, dass lediglich Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz der Grade II und III (folgend der NYHA-Einteilung), bei denen innerhalb der letzten 4 Wochen vor Beginn der Studie keinerlei Dekompensation des Leidens eingetreten war, in die Studie aufgenommen wurden.

Weiterhin durfte in den 4 Wochen vor Beginn der Studie kein Wechsel der Medikation vorgenommen worden sein.

Sämtliche Patienten wurden über die kardiologische Abteilung rekrutiert. Bei allen Patienten war im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes zur weiterführenden Diagnostik eine Links- und Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt worden.

N = 20, 19 männliche Patienten, eine weibliche Patientin (Pat. Nr. 15)

Das Durchschnittsalter lag bei 56 Jahren, (Mittelwert 55,85, Median 56,5 Jahre)

Als Hauptdiagnose lagen bei 12 Patienten eine Dilatative Kardiomyopathie (DCM), bei 7 Patienten eine Koronare Herzkrankheit (KHK) und bei einem Patienten eine Hypertonie vor.

Zur Medikation der Patienten:

Zum Zeitpunkt der Studie erhielten alle teilnehmenden Patienten einen ACE-Hemmer, weiterhin erhielten insgesamt 9 Patienten zusätzlich ein Digitalispräparat, 15 ein Diuretikum und 10 einen Betablocker entweder einzeln oder in Kombination. (2x als Viererkombination, 11x als Dreierkombination, 5x als Zweierkombination und einmal ACE-Hemmer als einzige Medikation).

Dreizehn Patienten erhielten gleichzeitig ein Mittel zur oralen Antikoagulation

Stammdaten

Tab. 1 - Anthropometrische Daten und Medikation der gesamten Patienten der Studie

Patient	Alter	Größe	Gew. (kg)	BMI	Diagnose	ACE-H.	Digi-talis	Diuretika	Beta-Blocker	Orale Antik.	Rhythmus
1.	59	174	82	27,1	Hypert.	ja	nein	Nein	ja	ja	SR
2.	44	186	91	26,3	DCM	ja	nein	Ja	ja	nein	SR
3.	45	176	79	25,5	DCM	ja	nein	Ja	nein	ja	SR
4.	39	190	96	26,6	DCM	ja	ja	Ja	nein	ja	VHF/
5.	75	171	80	27,4	KHK	ja	ja	Ja	nein	ja	Int. VHF
6.	62	172	115	38,9	KHK	ja	ja	Ja	nein	ja	Lown 4b
7.	62	168	66	23,4	DCM	ja	nein	Ja	ja	ja	SR
8.	78	173	87	29,1	KHK	ja	nein	Ja	ja	ja	SR
9.	48	178	89	28,1	DCM	ja	ja	Ja	ja	ja	VHF/ AA
10.	67	166	69	25	KHK	ja	nein	Ja	ja	nein	SR
11.	55	175	116	37,9	DCM	ja	ja	Ja	ja	nein	Lown 4b
12.	50	175	77	25,1	KHK	ja	nein	Nein	ja	ja	VES
13.	61	161	80	30,9	KHK	ja	nein	Ja	nein	nein	
14.	57	158	58	23,2	DCM	ja	ja	Nein	nein	ja	VES
15.	57	172	79	24,7	DCM	ja	ja	Ja	nein	nein	SR
16.	43	176	100	32,3	DCM	ja	nein	Ja	ja	nein	SR
17.	67	170	70	24,2	KHK	ja	ja	ja	nein	nein	SR
18.	56	168	68	24,1	DCM	ja	nein	nein	nein	ja	SR
19.	36	189	99	27,7	DCM	ja	nein	nein	ja	ja	SR
20.	56	183	80	23,9	DCM	ja	ja	ja	nein	ja	SR
Min.	39	158	58	23,2							
Median	56,5	173,5	80	26,3							
Mittelw.	55,85	174,05	84,05	27,026							
Stand.- abw.:	10,99	8,145	15,04	3,701							
Max.	78	190	116	38,9							

Im EKG wiesen zwei der Patienten einen Linkstyp, einer einen überdrehten Linkstyp auf.

Als pathologische Rhythmen wurden festgestellt (siehe auch Tab 1):

bei fünf der Patienten ventrikuläre Extrasystolen vom Grad Lown 4a oder 4b, bei einem Patienten intermittierendes Vorhofflimmern, bei zwei Patienten Vorhofflimmern, in einem Fall einhergehend mit einer Arrhythmia Absoluta (AA).

Bezüglich der Reizleitung wiesen fünf Patienten einen Linksschenkelblock auf, zwei hiervon zusätzlich einen AV-Block 1. Grades.

In der Tabelle 1 sind die Patienten bereits so sortiert, dass die ersten 11 eine Atemstörung vom Typ einer CSR zeigten, während diese bei den Patienten 12 bis 20 nicht auftrat.

Zur Technik der Polysomnographie

Dokumentation wichtiger Parameter mittels polysomnographischer Methoden

Die Polysomnographie erlaubt durch die Ableitung verschiedenster Parameter während des Schlafes eine kontinuierliche Überwachung und lückenlose Dokumentation sowohl der Schlafarchitektur selbst als auch anderer relevanter Faktoren wie z. B. der Atmung, der Schnarchgeräusche des Patienten oder der Sauerstoffsättigung.

Im Schlaflabor der Medizinischen Klinik II in Gießen wurden bei den Patienten dieser Studie eine Polysomnographische Untersuchung durchgeführt, auf deren einzelne Komponenten im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Registrierung des Elektroenzephalogramms (EEG)

Während des Schlafes wird kontinuierlich ein EEG abgeleitet. Die Elektroden werden nach dem Schema des 10:20-Systems nach Rechtschaffen und Kales (1968)⁴⁵ positioniert.

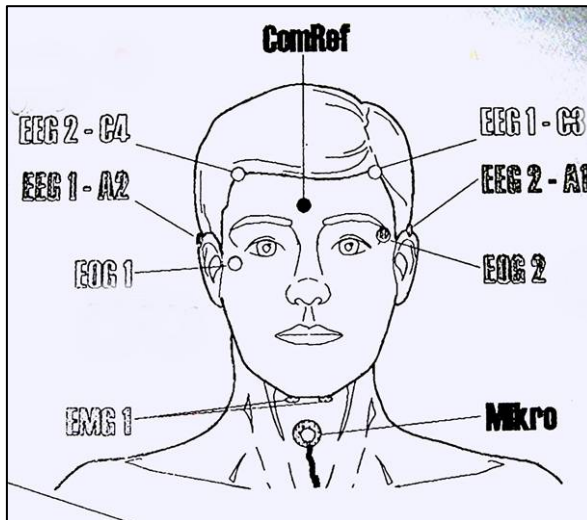


Abb. 3 Position der Elektroden

Die Minimalanforderung für eine Einteilung der Schlafstadien ist der Abgriff des EEG von C3 und C4 in Referenz zur Ohrelektrode der Gegenseite (Ableitungen A2 und A1) beziehungsweise zur Mastoidelektrode der Gegenseite. (Ableitungen M2 und M1). In unserem Schlaflabor wurde statt der Ableitung über die Ohrelektroden A1 und A2 die Mastoidableitung gewählt, wobei die Elektroden hierbei auf den vorderen Rand des Mastoids geklebt werden. Siehe hierzu Abbildung 3. Das hat den Vorteil der geringeren Störanfälligkeit durch bessere Haltbarkeit der Elektroden und der besseren Verträglichkeit für den Patienten. Die Ableitungen C3 und C4 wurden durch Positionierung der Elektroden in den „Geheimratsecken“ der Patienten genähert abgegriffen, da bei uns die Elektroden nicht mit Kollodium –Lösung angeklebt werden und somit auf dem behaarten Kopf nicht haften.

Eine zusätzliche Elektrode als elektrische Referenz für das EEG und das EOG wird auf das Nasion aufgeklebt. (ComRef-Elektrode)

Da die Position dieser Elektrode für das EEG ohne Bedeutung und somit nicht genormt ist, kann sie etwas höher geklebt werden, um bei einer eventuellen zusätzlichen CPAP-Maskenbeatmung nicht unter dem Rand der Maske zu sitzen und dadurch den Patienten zu stören oder die Abdichtung der Maske zu beeinträchtigen.

Registrierung des Elektroofokulogramms (EOG)

Das Prinzip dieser Untersuchung ist die Messung des Bestandspotentials zwischen der Cornea als positivem und der Retina als negativem Pol des Dipols Auge. Dieses Potential verändert sich bei einer Augenbewegung relativ zu den fixierten Elektroden.

Somit können Stärke und Richtung von Augenbewegungen gemessen werden. Dies ist zur Schlafstadieneinteilung entscheidend, man erhält hiermit Informationen über Augenbewegungen in der Einschlaf- und der REM-Schlaf-Phase.

Die Position der EOG-Elektroden wird in unserem Schlaflabor ebenfalls nach dem Manual von Rechtschaffen und Kales festgelegt.

Hierbei handelt es sich um eine zweikanalige Ableitung, wobei ein Kanal das Potential einer Elektrode registriert, die ca. 1cm oberhalb und etwas seitlich des linken Auges geklebt wird, und der zweite Kanal das Potential einer weiteren Elektrode, die ca. 1 cm unterhalb und etwas seitlich des rechten Auges geklebt wird. Beide Elektroden werden wiederum gegen eine Referenzelektrode abgeleitet, in unserem Fall gegen die ComRef- (Common reference) Elektrode am Nasion. Oft werden die EOG-Elektroden auch gegen eine Mastoidelektrode abgeleitet. Bei unserer verwendeten Methode ist zwar die Einstreuung von EEG-Signalen gegenüber der Variante der Mastoidableitung etwas vermehrt, dafür werden aber die horizontalen Augenbewegungen stärker registriert.

Mit dieser Technik können sowohl Bewegungen des Augapfels im vertikalen, als auch im horizontalen Sinne registriert werden. Durch die Zweikanaltechnik werden Artefakte gering gehalten, da diese meist nur einen Kanal beeinflussen.

Registrierung des Elektromyogramms (EMG)

Wir haben während des Schlafes an zwei verschiedenen Stellen ein EMG mit unterschiedlicher Bedeutung abgeleitet. Eines über dem M. mentalis und ein weiteres über dem M. tibialis anterior.

Das mentale EMG:

Während der REM-Schlaf-Phase ist die Atonie der Muskulatur am ausgeprägtesten über der Mentalregion zu beobachten. Die Ableitung des mentalen EMG's dient also hauptsächlich der Erkennung der REM-Schlaf-Stadien.

Die Elektroden werden auf den rechten und linken Muskelwulst des M. mentalis am Kinn aufgeklebt und sollten einen kleinen Abstand voneinander (ca. 3-4 cm) haben.

Das EMG des M. tibialis anterior:

Dieses EMG wird auf einer Seite registriert. Es dient hauptsächlich dem Nachweis der motorischen Aktivität während des Schlafes. Die Elektroden können auch doppelseitig angebracht werden, und somit dem Nachweis des Syndroms periodischer Gliedmaßenbewegungen während des Schlafes (PMS - periodic movements in sleep bzw. PLM - periodic limb movement) und dem Restless-Leg-Syndrom (RLS) dienen.

Die Elektroden werden hier ebenfalls bipolar angebracht und gegeneinander abgeleitet. Die Platzierung erfolgt über dem Wulst des M. tibialis anterior. Dieser wird ertastet, indem man den Patienten den Fuß dorsalflektieren läßt. Die Positionierung der Elektroden erfolgt dann jeweils 2-3 cm ober- und unterhalb des Mittelpunktes einer gedachten Linie vom lateralen Kniegelenkspalt zum Malleolus lateralis auf dem Muskelbauch. Hier ist eine gute Fixierung der Elektroden und eine Vorbereitung der an dieser Stelle besonders dicken Haut besonders wichtig, um die Impedanz möglichst gering zu halten.

Wir verwendeten für alle bisher genannten Ableitungen Einmal-Klebeelektroden mit einem Durchmesser der Leitfläche von 10 mm.

Für die Verwendung dieser Elektroden ist es entscheidend, die Impedanz der Elektroden gering (möglichst unter 10 kOhm (kiloOhm)) zu halten um eine optimale Ableitung der Potentiale zu erhalten. Dies geschieht durch die Vorbereitung der Haut an der jeweiligen Stelle mit Schleifpaste, um die obersten Hornschichten zu entfernen und durch Anrauhung der Haut eine optimale Kontaktfläche herzustellen. Zur besseren Haftung der Elektroden wird die Haut zusätzlich mit Alkohol gereinigt. Die Elektroden sind sämtlich mit leicht flexiblen dünnen Kabeln von mindestens einem Meter Länge (für die Beinelektroden entsprechend länger) ausgestattet und über diese mit der Patientenbox, die auf der Brust des Patienten locker befestigt ist (s.u.) verbunden.

Bei der Verbindung der Elektroden ist darauf zu achten, dass die Kabel nicht zu straff gespannt sind, so dass der Patient einen ungestörten Bewegungsspielraum hat, und dass die Elektroden nicht abgerissen werden können. Das kann durch Fixierung mit Pflasterstreifen und Zügelschlaufen über den ableitenden Kabeln geschehen, die ebenfalls mit Pflasterstreifen fixiert werden.

Registrierung des EKG.

Während des Schlafes wird ein bipolares Brustwand-EKG abgeleitet, wobei die Elektroden in Anlehnung an die Nehb-Ableitungen platziert werden: die negative, rot gekennzeichnete Elektrode am Sternalansatz der zweiten Rippe und die positive schwarz gekennzeichnete an der Herzspitze (Nehb A). (Entspricht ungefähr der II. Einthoven-Ableitung). Auch hier ist eine gute Fixierung der Elektroden mit eventueller vorheriger Rasur des Patienten wichtig. Eine höhere Impedanz als bei den o.g. Elektroden gefordert, ist aufgrund des stärkeren Signals des EKG tolerabel. Die Abtastrate der verwendeten Geräte beträgt 100 Hz, was für die Erkennung von Rhythmusstörungen ausreichend ist.

Atemflußregistrierung

Der Atemfluß wird bei der Polysomnographie gemessen um Apnoe oder Hypopnoe-Phasen nachzuweisen. Hierbei wird über Temperatursensoren vor Mund und Nase der Temperaturunterschied zwischen inspiratorischem und expiratorischem Luftstrom qualitativ gemessen.

Drei feine Thermistorelemente an den Enden biegsamer Drähte werden je vor ein Nasenloch und die Mundöffnung platziert und das System mittels Klebestreifen an der Oberlippe fixiert.

Messung der Atemexkursionen

Zur Detektion und Klassifizierung von nächtlichen Atmungsstörungen werden die Atemexkursionen des Thorax- und Abdominalbereiches getrennt gemessen und ausgewertet.

Hierzu sind verschiedene Aufzeichnungsverfahren im Einsatz.

Wir verwenden in unserem Schlaflabor flexible Atemgurte verschiedener Größe mit Velcro-Verschlüssen, die dem Patienten umgelegt werden. Der thorakale Atemgurt wird

hierzu etwa in Höhe des Sternalansatzes der 4. Rippe angebracht und der abdominale Gurt ungefähr in Höhe des Nabels, also in jedem Fall unter dem Rippenbogen.

Die Gurte enthalten piezoelektronische Elemente, welche die Dehnung des Gurtes bei einer Atemexkursion aufnehmen und in einen elektrischen Impuls umsetzen.

(Induktionsplethysmographie)

Thorakale und abdominale Atembewegungen können so gegeneinander und gegen den Atemfluß (s.o.) ausgewertet werden und geben somit Aufschluss über die Ursache verschiedenster Atemstörungen während des Schlafes. Es lassen sich so zum Beispiel die Obstruktive und die Zentrale Schlafapnoe klassifizieren.

Die Schnarchregistrierung

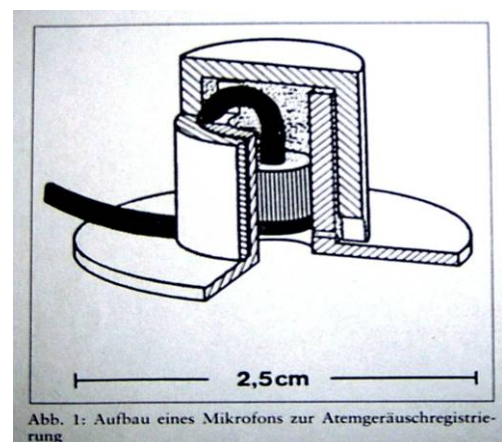
Zur Diagnostik Schlafbezogener Atmungsstörungen ist es wichtig, auch eventuelle Schnarchgeräusche des Patienten aufzuzeichnen und zu verrechnen. Hierzu wird ein Mikrophon in einem Kunststoffgehäuse zur Abschirmung gegen Geräusche von außen (siehe Abbildung 4) am Hals des Patienten auf der Haut unterhalb des Schildknorpels mit einem doppelseitigen Klebering befestigt und mit einem Halsband nicht zu straff fixiert.

Abb. 4: Mikrophon zur Atemgeräuschregistrierung

Pulsoximetrie

In unserem Schlaflabor werden zur nächtlichen Bestimmung der funktionellen arteriellen Sauerstoffsättigung und der Pulsfrequenz

Pulsoximeter an einem Finger der Patienten bzw. Versuchspersonen angebracht.



Hierbei ist zu beachten, dass die Messung durch dikrote Pulswellen erheblich gestört werden kann.

Fehlerquellen dieser Methode liegen in der möglichen Beeinflussung der Messwerte durch außergewöhnlich hohe Blutkonzentrationen von MetHb oder COHb, die bei Normalpersonen vernachlässigbar gering sind, aber bei gewissen Patienten (zum Beispiel bei starken Rauchern) die Messwerte verfälschen können.

Eine zuverlässige Messung besteht im Vergleich zu blutigen Meßmethoden nur im Bereich über 70 % SaO₂, da bei niedrigeren Werten die Messungen zu ungenau werden.

46

Weiterverarbeitung der Daten.

Mit Ausnahme der durch das Pulsoximeter abgeleiteten Daten werden alle bisher genannten Parameter über eine so genannte „Headbox“, ein ca. 20 x 10 x 4 cm großes Gerät, welches auf der Brust des Patienten mittels zweier Gurte befestigt ist, aufgenommen. Die Headbox enthält die Eingangsbuchsen für sämtliche Elektroden, das Mikrofon, das Flowmeter und die Atemgurte. Sie enthält einen Vorverstärker, und ist durch ein einziges Koaxialkabel mit dem eigentlichen Polygraphiegerät verbunden. Dies erleichtert die Abkopplung des Patienten vom Polygraphiegerät erheblich, da, falls der Patient aufstehen möchte, nicht alle Kabel entfernt werden müssen und die Headbox nach Abkopplung des Koaxialkabels am Patienten verbleiben kann. Die Headbox enthält außerdem eine Vorrichtung, welche die Position des Patienten ermittelt und an das Polygraphiegerät weitergibt

Das Polysomnographiegerät

Wir verwenden ein Polysomnographiegerät der Marke SIDAS GS. Dieses befindet sich im Patientenzimmer neben dem Bett des Patienten. Es enthält Eingänge für das Koaxialkabel, welches in analoger Form die Daten aus der Headbox (s.o.) liefert, sowie für das Kabel des Pulsoximeters. Hier werden die ankommenden Signale gefiltert und verstärkt. Dies geschieht unter anderem mittels Hochpass-, Tiefpass- und Notchfiltern (z. B. für die Filterung von Wechselstromereinstreuungen von 50 Hz), die für jeden Kanal individuell einstellbar sein sollen. Die Biosignale werden während der Aufzeichnung am Computerbildschirm dargestellt und gleichzeitig auf Festplatte gespeichert.(s.u.)

Videüberwachung der Patienten

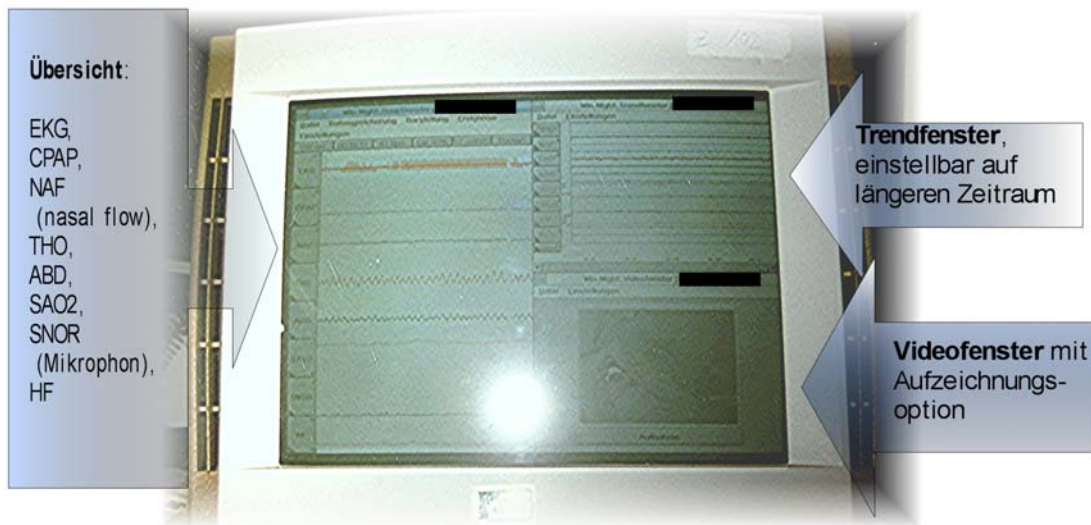
Ein wertvolles Mittel zur Erkennung von Artefakten während der Nacht ist im Schlaflabor Gießen durch die Videometrie der drei Patientenzimmer gegeben. In jedem dieser Zimmer befindet sich eine Nachtsichtkamera, welche die Schläfer ununterbrochen filmt. Zur Dokumentation (z.B. von Bewegungsartefakten) ist die Möglichkeit der elektronischen Aufzeichnung von Sequenzen durch die Kontrollperson auf Festplatte (s.u.) gegeben.

Datenverarbeitung via PC

Die gefilterten und verstärkten Signale aus dem Polysomnographiegerät werden über ein Hardwareinterface kontinuierlich digitalisiert und über eine auf Microsoft Windows[®] basierende Benutzeroberfläche (WinNight[®]) auf dem Monitor eines PC laufend graphisch dargestellt. Bei dem von uns verwendeten Programm ist es möglich jeden Kanal separat anzeigen zu lassen, zu verstärken, obere und untere Schwellenwerte einzustellen, oder die Impedanz zu messen. (siehe Abbildung 5). Außerdem ist es möglich, während der laufenden Aufzeichnung von Daten aus dem Polygraphiegerät die Daten der letzten Stunden anzusehen. Die Daten werden anschließend auf Speichermedien (Harddisks) archiviert.

Das digitalisierte Bild der Nachtsichtkamera kann auf einem separaten Videofenster parallel zu den andern Daten in Echtzeit zugeschaltet werden, so können auch kurze Sequenzen mit einem Vermerk über die Zeit und gerade auffällige Parameter abgespeichert und später erneut angeschaut und ausgewertet werden.

Abb. 5: Der PC-Arbeitsplatz im Überwachungsraum des Schlaflabors



Impedanzmessung

Sind alle Elektroden angelegt, misst eine Funktion die Impedanz aller Elektroden, Ist die Impedanz einer Elektrode zu groß, wird die Elektrode entfernt, die Haut gegebenenfalls neu gereinigt und abermals mit Schmirgelpaste präpariert und die Elektrode dann erneut geklebt.

Biosignaltest

Zur Eichung der EOG - Elektroden wird der Patient über ein im Patientenzimmer installiertes Mikrofon aufgefordert, nacheinander für einige Sekunden in verschiedene Richtungen zu blicken. Die Ausschläge der EOG-Ableitungen auf dem Bildschirm werden dann auf dem Monitor im Kontrollraum visuell durch die Kontrollperson analysiert und mit den entsprechenden Richtungen vermerkt. Ebenso wird die Analyse der Kanäle des EMG 1 und 2 sowie die des EEG anhand entsprechender Kommandos überprüft. Parallel dazu erfolgt eine computerisierte, auf der Frequenz basierende Analyse.

Zur Auswertung

Die gespeicherten Daten werden am nächsten Tag mittels eines separaten Programms (WinDay[®]) ausgewertet.

Hierbei wird durch das Gerät eine Schlafstadienanalyse durchgeführt, und Werte für Apnoe- und Hypopnoe-Index angegeben. Apnoe- sowie Hypopnoephasen müssen mindestens 10 Sekunden dauern um von Gerät als solche registriert zu werden. Hierbei entspricht eine Hypopnoe einer mindestens fünfzigprozentigen Reduktion und eine Apnoe dem völligen Sistieren des Atemflusses.

Die Anzahl solcher Phasen, welche pro Stunde registriert werden entsprechen dem Apnoe- Hypopnoe-Index.(AHI).

Im Allgemeinen wird ein Apnoe-Hypopnoe-Index von ≥ 10 als pathologisch angesehen. Wie oben beschrieben hat sich auch in anderen Studien ein Cut-off-Wert von 10 für den Apnoe-Hypopnoe-Index etabliert, ab welchem die Diagnose einer Schlafapnoe gestellt wird.⁶

Die Software misst die Dauer und Anzahl der aufgezeichneten. Hypo- oder Apnoen anhand der gemessenen Flowsignale and analysiert anhand dieser, ob es sich um eine Pathologie im Sinne eines Schlafapnoesyndroms handelt. Parallel dazu analysiert sie anhand der synchron aufgezeichneten Signale der Atemexkursionssensoren von Thorax und Abdomen um welche Form der Apnoe es sich im jeweiligen Falle handelt. Bei der zentralen Form der Schlafapnoe verlaufen die Kurven der Atemexkursionen synchron mit der Flowkurve. Eine Cheyne-Stokes-Atmung wird anhand des oben beschrieben zyklischen, synchronen Verlaufs der Flow- und Atemexkursionskurven diagnostiziert.

Eine Apnoe vom obstruktiven Typ wird diagnostiziert, wenn durch die rein obstruktiv bedingten Hypo- oder Apnoen, also jene bei denen gleichzeitig frustrane Atemexkursionen registriert werden, ein AHI von 10 oder größer erreicht wird.

Die Zeitintervalle unter verschiedenen Grenzwerten für die Sauerstoffsättigung werden angegeben und ausgewertet.

Dies alles geschieht nach einer Eichung und Abgleichung und unter der Aufsicht einer auswertenden Person, um Artefakte (z. B. mit Hilfe aufgezeichneter Videosequenzen

oder durch die während der Nacht protokollierten Daten der Kontrollperson) und Fehlanalysen des Computers nicht mit in die Auswertung eingehen zu lassen, d.h. es ist zwingend eine visuelle Nachanalyse der Rohdaten notwendig.

Zur Technik der Rechtsherzkatheteruntersuchung.

Drücke in der rechten Hälfte des Herzens und der Pulmonalkapilläre Wedge-Druck konnten lange Zeit routinemäßig nur mittels semi-rigider Katheter gemessen werden, die nur unter flouroskopischer Führung durch einen äußerst erfahrenen Untersucher eingeführt werden mussten. Variationen der großen Gefäße sowie Dilatation oder abnormale Rotationen des Herzens erschwerten diese Aufgabe zusätzlich.

1970 stellten Swan und Ganz im New England Journal of Medicine eine neue Methode vor, oben genannte Parameter zu messen: einen Einschwemmkatheter mit einer aufblasbaren Ballonspitze.⁴⁷

Nachfolgemodelle dieses Entwurfs werden heute im Allgemeinen als Swan-Ganz-Katheter bezeichnet.

Aufbau des Katheters

Der ursprüngliche von Swan und Ganz beschriebene Katheter ist zweilumig, 1,7 mm im äußeren Durchmesser.

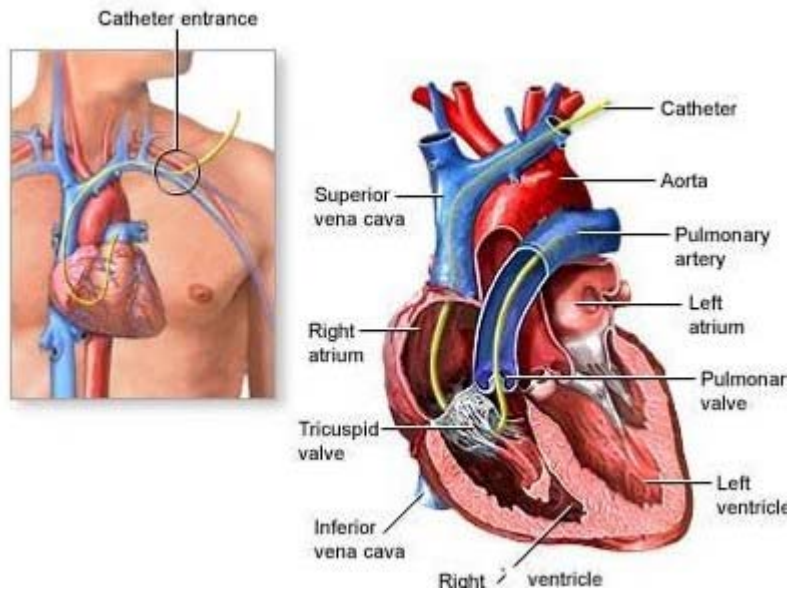
Ein Latexballon war ca. 1mm von der Katheterspitze angebracht, das maximale Volumen (bursting voume) dieses Ballons betrug ca. 3 ml. Eine 1-ml-Spritze zum Auffüllen des Ballons ist über einen Verschlussahn an das kleine Lumen angebracht. In Fällen, in denen ein möglicher Shunt zum arteriellen System besteht, sollte zum Füllen des Ballons CO₂ verwendet werden.

Das Hauptlumen des Katheters hat einen Innendurchmesser von 0.9 mm, an dieses Lumen können Manometer angeschlossen werden, Substanzen injiziert oder Blut entnommen werden.

Heute verwendete Katheter sind vierlumig. Ein Lumen endet proximal und eines distal des Ballons, so dass mit ihnen Messungen des Herzzeitvolumens nach dem Fickschen Verdünnungsprinzip möglich sind. (s.u.)

An ein weiteres distales Lumen ist dauerhaft ein Manometer angeschlossen, das vierte Lumen dient wiederum dem Füllen und Leeren des Ballons.

Abb 6: Verlauf des Rechtsherzkathethers mit Ballon in der Arteria Pulmonalis



Funktionsprinzip

Der Katheter wird durch eine Antekubitalvene oder die Vena jugularis eingeführt und ca. 35 cm weit vorgeschoben. Falls es auf diese Weise nicht gelingt, die Venen der Schulter problemlos zu passieren, kann der Ballon mit 0.4 - 0.6 ml aufgefüllt werden und der Katheter leicht zurückgezogen werden. In einer Studie an den ersten 100 Patienten, bei denen eine Rechtsherzkatheteruntersuchung dieser Art durchgeführt wurde, war es nur bei 3 Personen nicht möglich, das rechte Atrium zu erreichen.

Im Atrium (zu erkennen über konstantes Druckmonitoring, siehe Abbildung 6) wird der Ballon dann mit Luft oder H₂O auf ein Gesamtvolumen von 0.8 ml gefüllt.

Der Katheter wird während ständiger Druck und EKG-Kontrolle durch den rechten Vorhof und Ventrikel in die Pulmonalarterie geschoben. Wird der Katheter mehr als 15 cm in den rechten Ventrikel vorgeschoben ohne einen Pulmonalarteriendruck zu erhalten, muss er bis in den Vorhof zurückgezogen werden, und ein neuer

Passageversuch gemacht werden, da sich der Katheter in diesem Fall im Ventrikel aufrollt.

Wird ein Druckabfall gemessen der dem Wedge-Druck (s.u.) entspricht, wird der Ballon entleert, der Katheter 1 bis 3 cm weit vorgeschoben und der Pulmonalarterielle Druck gemessen.

Soll der Wedge-Druck gemessen werden, wird der Ballon nicht entleert.

Die durchschnittliche Passagezeit bis zum Erreichen der Pulmonalarterie betrug bereits in frühen Untersuchungen 36 Sekunden.

Erhaltene Werte:

PAP: Pulmonary Arterial Pressure - Pulmonalarteriendruck

Der Pulmonalarteriendruck wird mit dem Rechtsherz-Einschwemmkatheter nach Passieren des rechten Atriums und Ventrikels in der Pulmonalarterie gemessen.

Hierzu wird der gefüllte Ballon nach Erhalt des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (s.u.) entleert und der Katheter noch um etwa einen bis drei Zentimeter vorgeschoben. Der jetzt gemessene Druck entspricht dem PAP.

Normalwerte: 15-30 mmHg (systolisch), bzw. 6-12 mmHg diastolisch.

Der pulmonalarterielle Mitteldruck (mean PAP) entspricht der Hälfte der Summe aus systolischem und diastolischem PAP.

Normalwert PAP: <20mmHg

PCWP : Pulmonary Capillar Wedge Pressure - Pulmonalkapillärer Verschlussdruck

Diesen Wert erhält man nach Verschluss eines Pulmonalarterienastes distal des das Gefäß verschließenden Ballons.

Normalwert <15mm Hg

Der PCWP korreliert zum linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP, Normalwert 5-12 mm Hg), ist aber im Gegensatz zu diesem viel leichter zu ermitteln.

Aus den gemessenen Drücken lassen sich Kreislaufwiderstände bestimmen:

PVR: Pulmonary Vascular Resistance, Pulmonalvaskulärer Widerstand

Lässt sich nach der Formel $PVR = \frac{A. \text{ pulm} - \text{li. Vorhof (Mitteldrucke)}}{\text{Lungendurchfluss}}$ berechnen.

Einheit: dyn s cm^{-5} entspricht $1/10 \text{ kPa x s/l}$

Normwert $80 - 200 \text{ dyn s cm}^{-5}$, leicht erhöht bis $400 \text{ dyn s cm}^{-5}$, stark erhöht ab $800 \text{ dyn s cm}^{-5}$

SVR: Systemic Vascular Resistance, Systemischer Vaskulärer Widerstand

Lässt sich nach der Formel $SVR = \frac{\text{Aorta} - \text{re. Vorhof (Mitteldrucke)}}{\text{Körperdurchfluss}}$ berechnen.

Einheit: dyn s cm^{-5} entspricht $1/10 \text{ kPa x s/l}$

Normwert $900 - 1500 \text{ dyn s cm}^{-5}$

Die vaskulären Widerstände im großen und kleinen Kreislauf erlauben die Differenzierung einer Hypertonie infolge einer Zeitvolumensteigerung und einer Hypertonie infolge einer Gefäßbettobstruktion.

- CO: Cardiac Output, Herzzeitvolumen (HZV)

Das HZV wird mittels der so genannten Thermodilutionsmethode bestimmt. Hierbei wird eine Kochsalzlösung, die kälter als Blut ist, durch die proximale Öffnung des Katheters im Bolus injiziert und vermischt sich mit dem Blut des rechten Ventrikels. Hierdurch sinkt die Bluttemperatur. Das gekühlte Blut gelangt in die Pulmonalarterie und

fließt am Thermistor am distalen Ende des Katheters vorbei. Dieser registriert die Änderung der Temperatur und sendet die gemessenen Werte an einen Computer, der aus der Fläche unter der erhaltenen Temperatur-Zeit-Kurve die Blutflussrate der A. Pulmonalis errechnet. Diese entspricht dem Herzzeitvolumen, vorausgesetzt, es bestehen keine intrakardialen Rechts-Links-Shunts.

CI: Cardiac Index (Herzindex):

Ist definiert als das durchschnittliche Herzzeitvolumen, dividiert durch die Körperoberfläche (KO) in m^2 , $CI = \text{HZV} / \text{KO} \text{ (l/min/m}^2\text{)}$

Normalwert: $3,5 (\pm 0,5) \text{ l/min/m}^2$

Linksherzkatheter:

Bei allen Patienten war im Rahmen ihrer Diagnostik in der Kardiologischen Abteilung (Medizinische Klinik 1) außerdem eine Linksherz-Katheter-Untersuchung durchgeführt worden.

Linksherzkatheteruntersuchungen werden bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit zur Diagnostik (Koronarangiographie) und Therapie (Lokale Lyse, perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA), Stenting) eingesetzt. Bei Patienten mit einer Dilatativen Kardiomyopathie dient die Linksherzkatheteruntersuchung zu Entnahme einer Myokardbiopsie, um die Diagnose histologisch zu sichern und andere Arten der Kardiomyopathie auszuschließen.

Hierbei wird dem Patienten durch Punktion einer großen Arterie (meist A. femoralis in der Leistenbeuge) ein mehrlumiger Katheter appliziert und bis zum Herzen vorgeschoben. Hier kann dann unter Röntgendurchleuchtung eine Kontrastmitteluntersuchung der Koronararterien (Koronarangiographie) oder des linken Ventrikels (Lävographie) vorgenommen werden.

Andere kardiale Erkrankungen oder Ursachen einer Herzinsuffizienz lassen sich mittels dieser Untersuchung ausschließen. Planimetrisch läßt sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF (%)) bestimmen und der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) direkt messen. (vergl. Rechtsherzkatheter).

Zur Technik der Lungenfunktionsuntersuchung.

Bei der Spirometrie („Kleine Lungenfunktionsuntersuchung“) wird das Aus- und Einatemluftvolumen der Patienten gemessen.

Bei der Bodyplethysmographie („Große Lungenfunktionsuntersuchung“) sitzt der Patient in einem luftdicht verschlossenen Raum von etwa der Größe einer Telefonzelle und atmet in ein Mundstück. Zusätzlich zur klassischen Spirometrie wird hierbei das gesamte Volumen der Lunge inklusive der Luftmenge, die nach völliger Ausatmung in der Lunge verbleibt, erfasst.

Die Bodyplethysmographie gilt als Goldstandard der Lungenfunktionsdiagnostik und wurde standardmäßig im Lungenfunktionslabor der Medizinischen Klinik II bei allen Patienten unserer Studie durchgeführt. Verwendet wurde ein Ganzkörperplethysmograph der Firma Jaeger.

(MasterScreen Body[®], Volumen 830 l).

Bei unseren Untersuchungen wurden die folgenden Parameter verwertet (Darstellung in Abbildung 7):

FEV1 %: Forciertes expiratorisches Volumen. Der Anteil der Vitalkapazität, welcher während der ersten Sekunde einer forcierten Expiration ausgeatmet werden kann. In der Regel kann in einer Sekunde 75 % der Vitalkapazität ausgeatmet werden.

In der unter Ergebnisse abgebildeten Tabelle ist mit der Prozentangabe nicht der prozentuale Anteil an der Vitalkapazität gemeint, sondern diese bezieht sich auf einen durchschnittlichen Alters-Sollwert.

VC: **Vitalkapazität.** Das nach maximaler Expiration eingeatmete maximale Atemvolumen. Für die Verarbeitung unserer Daten wurde ein Prozentwert angegeben. Dieser entspricht dem gemessenen Wert in Prozent vom altersabhängigen Normalwert (Sollwert).

Weitere wichtige Werte sind u.a.:

FEV1/VC: Dieser Quotient ist bei obstruktiven Lungenerkrankungen vermindert, bei restriktiven Störungen der Ventilation bleibt er erhalten, aber die absolute Menge wird reduziert.

FRC: Funktionelle Residualkapazität:

Entspricht der Summe aus expiratorischen Reservevolumen und dem Residualvolumen (RV), (der Anteil der totalen Lungkapazität (TLC), der nach einer maximalen Expiration in der Lunge verbleibt; bei pathologischen Zuständen ändern sich RV und FRC meistens gleichsinnig).

Die FRC kann nur mittels der Bodyplethysmographie bestimmt werden (siehe oben).

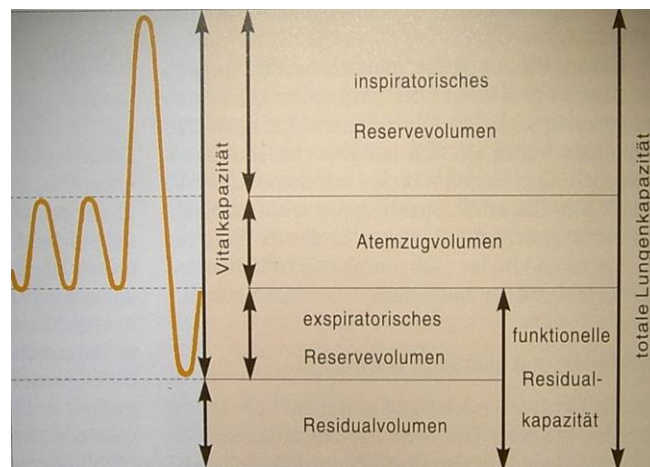


Abb 7: Lungenvolumina

Blutgasanalyse:

In der Klinik sind die arteriellen Blutgase ein wichtiger Indikator des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses und wesentliche Parameter zur Beurteilung der Lungenfunktion.

Bei der Messung erhält man Werte für den PCO_2 und den PO_2 :

PCO_2 : CO_2 -Partialdruck im Arteriellen Blut (Normalwert: 35-45 mm Hg)

PO_2 : O_2 -Partialdruck im arteriellen Blut (Normalwert 75 –100 mm Hg)

Diese Werte gingen in unsere Untersuchung mit ein. Zusätzlich erlaubt die Blutgasanalyse noch Aussagen über die Sauerstoffsättigung, den pH-Wert und den Bikarbonat-Gehalt des Blutes. Für die Blutgasanalyse (BGA) wird arterialisiertes Blut verwendet. Im Normalfall wird eine kapilläre BGA durchgeführt. Hierbei wird ein Tropfen Blut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen der Patienten aufgenommen.

Bei allen Patienten der Studie wurde parallel zur Untersuchung der Lungenfunktion die arteriellen Blutgase analysiert.

Die Proben wurden in Analysatoren der Marke Radiometer (Radiometer 700, Intensivlabor) beziehungsweise Nova (Ultra C, Zentrallabor) ausgewertet.

Elektrokardiographie:

Bei allen Patienten wurde außerdem routinemäßig ein 12 Kanal-EKG abgeleitet. (Verwendetes Gerät: Firma Neurokard-Schwarzer S[®])

Statistische Analyse

Bei unsere Studie handelt es sich um eine retrospektive Betrachtung positiver Korellationen. Die Daten wurden entsprechend einer klassischen Fall-Kontroll-Studie aufgestellt und eine *Odds ratio* beschrieben.

Zur Berechnung der Odds ratio wurde anhand der ermittelten Werte für PAP und PCWP ein Trennwert (T) bestimmt, eine Erhöhung über diesen kritischen Wert beschreibt Exposition im Sinne der klassischen Fall-Kontroll-Studie.

Für die statistische Auswertung der Daten sowie für die Erstellung von Charts wurden die PC- Programme Microsoft Excel sowie SPSS (Ver. 17) verwendet. Mit letzterem wurden Gruppen-Unterschiede auf ihre Signifikanz durch den t-Test für unabhängige Stichproben überprüft, wobei beim Vergleich von Mittelwerten die Gleichheit der Varianzen durch das Programm automatisch mit dem Levene-Test überprüft wurde.

4. Ergebnisse der Studie

Bildung von Subgruppen

Die Patienten Nr 1 bis 11 der Studie (Siehe Kap. Methodik - Patienten und Methode, - Stammdaten, Tab.1) wurden als CSR-positive Gruppe, die restlichen Patienten (Nr. 12-20) respektive als CSR-negative Gruppe zusammengefasst.

Erste Unterschiede zeigen sich, wenn man die Mittelwerte, Mediane, Minima und Maxima der oben genannten Parameter Alter, Größe, Gewicht und BMI der beiden Subgruppen miteinander vergleicht.

Tab. 2a – Stammdaten der Patienten mit CSR

Patienten 1.-11. (positiv bez. CSR)	Alter	Größe	Gewicht	BMI
Min	39	166	66	23,4
1.Quartil	46,5	171,25	79,5	25,7
Median	59	174	87	26,85
Mittelwert	57,636	175,364	88,182	27,74
3.Quartil	64,5	177	93,5	27,925
Standardabweichung	12,793	7,173	16,167	4,240
Max	78	190	116	38,9

Erklärung :

BMI : Body Mass Index, Quetelet's Index = Gewicht in Kg / Größe in m²

Tab. 2b – Stammdaten der Patienten ohne CSR

Patienten 12.-20. (negativ bez. CSR)	Alter	Größe	Gewicht	BMI
Min	36	161	58	23,2
1.Quartil	50	168	69	24,1
Median	56	172	79	24,7
Mittelwert	53,667	172,444	79	26,233
3.Quartil	57	176	80	27,7
Standardabweichung	9,381	9,812	13,647	3,311
Max	73	189	100	32,2

Außerdem zeigt sich, dass alle Patienten, bei denen ein Vorhofflimmern diagnostiziert wurde, der ersten Subgruppe entstammen.

Eine mögliche Erklärung hierfür ist die unterschiedliche Altersverteilung der beiden Gruppen. Die Patienten der ersten Gruppe sind im Durchschnitt (Mittelwert, Median, Mindest- und Maximalwert) älter als die der zweiten Gruppe. Wie bei den meisten Herzrhythmusstörungen nimmt auch die Häufigkeit von VHF im höheren Alter zu.

Die in Tab. 2a und 2b dargestellten Unterschiede weisen darauf hin, dass die Patienten, welche eine Cheyne-Stokes-Atmung aufweisen im Mittel schwerer sind als die Patienten der zweiten Subgruppe. Diese Statistik gibt wohlgerne nur einen möglichen Trend wieder, da durch die hohen Schwankungen innerhalb der relativ kleinen Subgruppen kein signifikantes Ergebnis zu erzielen war.

Auswertung des Schlafes

Tab. 3a– Ergebnisse der Schlafauswertung der Patienten mit CSR.

	AI	HI	A/H- I	mean Ap (s)	max. Ap (s)	SaO ₂ <90%	SaO ₂ mean	SaO ₂ min	NREM 1+2	NREM 3+4	REM	Schla- feff.	Arou- sals	Arou- sal- Index
1.	4	8	12	18,2	29	4	93,9	77	58	19	23	65	53	11
2.	4	19	23	17	60	9	93,5	78	43	30	28	94	67	12
3.	15	5	20	18,6	39	3	95	70	47	23	30	88	46	8
4.	38	19	57	28	51	48	89,9	65	71	12	17	57	156	58
5.	33	24	57	20	37	12	93,2	79	56	39	5	38	100	40
6.	14	26	40	21,8	58	30	91,3	68	57	34	9	77	160	30
7.	20	26	46	18,6	30	5	95,5	62	43	42	15	41	36	12
8.	33	22	55	16,6	29	5	94	86	76	16	8	66	248	46
9.	20	36	56	21,4	37	25	92,6	60	40	40	21	64	89	17
10.	27	12	38	18,8	37	17	92,8	76	62	20	18	65	148	29
11.	14	32	46	19,7	31	58	87,8	64	47	28	25	95	119	17
Min	4	5	12	16,6	29	3	87,8	60	40	12	5	38	36	8
1. Quartil	14	15,5	30,5	18,4	30,5	5	91,95	64,5	45	19,5	12	60,5	60	12
Me- dian	20	22	46	18,8	37	12	93,2	70	56	28	18	65	100	17
Mittel- wert	20,1	20,8	40,91	19,889	39,818	19,636	92,682	71,364	54,545	27,545	18,091	68,182	111,09	25,45
3. Quartil	30	26	55,5	20,7	45	27,5	93,95	77,5	60	36,5	24	82,5	152	35
Std.- abw	10,9	9,14	15,37	2,989	10,853	17,941	2,152	7,946	11,276	9,857	28,731	18,275	60,590	15,79
Max	38	36	57	21,8	60	58	95,5	86	76	42	30	94	248	58

Erklärung:

AI: Apnoe-Index. Anzahl der Apnoephasen pro Stunde. Hierbei werden lediglich Apnoen von einer Dauer von 10 Sekunden oder mehr gewertet.

HI: Hypopnoe-Index: Anzahl der Hypopnophasen pro Stunde. Eine Hypopnoephase wird registriert, wenn für mehr als 10 Sekunden der Atem-Flow weniger als 50 % der Normalatmung beträgt.

A/H-Index: Apnoe-Hypopnoe-Index. Summe von AI und HI

Mean AP (s): Mittlere Dauer einer Apnoe-Phase in Sekunden

Max AP (s):	Dauer der längsten Apnoe-Phase in Sekunden
SaO ₂ <90 %:	Dauer des Schlafes (gemessen in Minuten) mit einer Sauerstoffsättigung von weniger als 90 %
SaO ₂ mean :	Mittlere Sauerstoffsättigung während der Messung (in Prozent)
SaO ₂ min :	Geringster gemessener Wert der Sauerstoffsättigung
NREM 1+2,	
NREM 3+4, REM:	Anteil der jeweiligen Schlafstadien am Gesamtschlaf (in Prozent)
Schlaf-Eff:	Schlafeffizienz -in Prozent angegebener Quotient aus Gesamtschlafzeit und Gesamtbettzeit bzw. hier: der Gesamtaufzeichnungszeit
Arousals:	Anzahl der Arousals während der Messung
Arousal-Index:	Mittlere Anzahl der Arousals pro Stunde

Tab. 3b Ergebnisse der Schlafauswertung der Patienten ohne CSR

	AI	HI	A/H-I	mean Ap (s)	max. Ap (s)	SaO ₂ <90%	SaO ₂ mean	SaO ₂ min	NREM 1+2	NREM 3+4	REM	Schlaf-eff	Arou-sals	Arou-sal-index
12.	7	12	19	15,7	33	7	94,2	65	63	20	17	92	150	25
13.	26	11	37	25,4	64	27	91,9	62	72	6	22	68	197	36
14.	0	1	1	14,5	23	0	95,7	89	48	38	14	66	27	6
15.	1	5	14	15,7	77	0	95,5	88	29	57	14	77	72	13
16.	0	8	8	16	26	4	93,2	82	34	41	25	84	14	2
17.	1	11	12	15	36	8	92,2	83	40	45	15	22	26	14
18.	0	7	7	15,5	29	15	91,6	75	53	36	11	50	34	11
19.	5	19	24	22,6	89	59	83,3	48	27	40	33	90	64	10
20.	1	9	10	20	77	0,1	96,4	86	42	35	23	81,1	50	13
Min	0	1	1	14,5	23	0	83,3	48	27	6	11	22	14	2
1.Quartil	0	7	8	15,5	29	0,1	91,9	65	34	35	14	66	27	10
Me-dian	1	9	12	15,7	36	7	93,2	82	42	40	17	77	50	13
Mittel-wert	4,55	9,22	14,667	17,822	29,333	13,344	92,66	75,333	45,333	35,333	19,333	70,011	70,444	14,444
3.Quartil	5	11	19	20	77	15	95,5	86	53	41	23	84	72	14
Std.-abw	7,93	5,02	10,132	3,677	24,504	18,139	3,704	13,317	14,376	13,824	6,583	21,019	58,864	9,651
Max	26	19	37	25,4	89	59	96,4	89	72	57	33	92	197	36

In der ersten Gruppe lag der Apnoe/Hypopnoe-Index im Mittel bei 40.9/Std.

In unserer Studie korreliert der Apnoe-Hypopnoe-Index mit dem Arousal-Index für beide Subgruppen mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,737$.

Außerdem fällt auf, dass der Anteil der NonREM-Schlafphasen 3 und 4 bei der Subgruppe, die eine CSR aufweist, im Gegensatz zu deren Anteil bei der anderen Subgruppe vermindert ist.

Die NonREM-Schlafphasen 1 und 2 sind im Mittel bei der ersten Subgruppe prozentual häufiger vertreten (fett gedruckte Werte).

Ergebnisse der Untersuchung der Lungenfunktion bei gleichzeitiger Blutgasanalyse

Tab. 4a. Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung bei gleichzeitiger Blutgasanalyse der Patienten mit CSR

	<i>pCO₂</i>	<i>pO₂</i>	<i>FEV1 %</i>	<i>VC %</i>	<i>DLCO%</i>
1.	37,1	73,4	105	99	95
2.	35,4	78,3	85	75	94
3.					
4.	31,6	76,7	78	75	86
5.	29,7	75,4	99	93	89
6.	32,2	62,2	85	77	63
7.	36	67	88	80	73
8.	37,8	57,7	100	103	94
9.	38	73,5	80	85	
10.	34,4	80,1	99	73	103
11.	33,9	79,3	119	68	
Min	29,7	57,7	78	73	
1.Quartil	32,625	68,6	85	75	
Median	34,9	74,45	93,5	78,5	
Mittelwert	34,61	72,36	93,8	82,8	
3.Quartil	36,825	77,9	99,75	91	
Standartab	2,645	7,216	12,172	11,214	
Max	38	80,1	119	103	

Tab. 4b Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung bei gleichzeitiger Blutgasanalyse bei den Patienten ohne CSR

	pCO₂	pO₂	FEV1 %	VC %
12.	36	75	105	110
13.	41	61	65	80
14.	40,8	78	119	122
15.	33	75	64	67
16.	42,8	81,9	76	81
17.	40,1	57,8	35	61
18.	33,2	68,7	47	86
19.	47	57	73	74
20.	32,1	71	75	86
Min	32.1	54	35	61
1.Quartil	33,2	61	64	74
Median	40,1	71	73	81
Mittelwert	38,444	69,489	73,222	85,222
3.Quartil	41	75	76	86
Standardabweichung	4,835	8,53	8,530	18,432
Max	47	81,9	119	122

Erklärung:

PCO₂: CO₂-Partialdruck im Arteriellen Blut (Normalwert: 35-45 mmHg)

PO₂: O₂-Partialdruck im arteriellen Blut (Normalwert: 75 –100 mmHg)

VC: Vitalkapazität. Das nach maximaler Expiration eingeatmete maximale Atemvolumen. Hier angegeben in Prozent vom altersabhängigen Normalwert (Sollwert).

FEV1 %: Forciertes expiratorisches Volumen. Der Anteil der Vitalkapazität, welcher während der ersten Sekunde einer forcierten Expiration ausgeatmet werden kann. Hier ist mit der Prozentangabe nicht der prozentuale Anteil an der Vitalkapazität gemeint, sondern diese bezieht sich auf einen durchschnittlichen Alters-Sollwert.

DLCO Diffusionskapazität der Lunge für CO₂ (DLCO₂, Transferfaktor der Lunge, Werte um 75 % liegen im Normbereich, Werte um 60 % bedeuten lediglich eine leichte Einschränkung

Bei einem Patienten dieser Subgruppe (Nr. 3) konnte bei der Untersuchung kein Ergebnis gewonnen werden.

Bei der Blutgasanalyse zeigte sich, dass der Kohlendioxidpartialdruck im Blut der Patienten mit CSR geringer (Median: 34.9) war als in der Subgruppe, die keine Cheyne-Stokes-Atmung aufwies. (Median 40.1)

Bei der Untersuchung der Lungenfunktion zeigte sich, dass Patienten mit bestehender CSR einen der Subgruppe ohne CSR gegenüber signifikant erhöhten Tiffeneau-Wert präsentierten. (Signifikanzniveau $p < 0.05$)

Die Patienten, bei welchen keine Cheyne-Stokes-Atmung nachzuweisen war, wiesen einen im Median lediglich 73 % des Sollwertes betragenden Tiffeneau-Wert auf, während der Median der Subgruppe mit bestehender CSR 39% des altersentsprechenden Sollwertes betrug.

Bei einige Patienten der Cheyne-Stokes-positiven Gruppe wurde zusätzlich die Diffusionskapazität für CO (DLCO, Transferfaktor der Lunge, Werte um 75 % liegen im Normbereich, Werte um 60 % bedeuten lediglich eine leichte Einschränkung) bestimmt.

Die DLCO korreliert mit einem Wert von $r=0,202$ nicht signifikant mit dem PCWP. (Signifikanzniveau 0.632)

Ergebnisse der Hämodynamischen Untersuchungen

Tab. 5a Ergebnisse der Untersuchung hämodynamischer Parameter mit dem Rechtsherzkatheter für die Patienten, welche eine CSR zeigten.

	PAP mean	PVR	SVR	PCWP	CO	CI	EF
1.	35	60	2070	25	4,4	2,2	34
2.	32	130	1400	25	4,5	2,1	28
3.	35	120	920	23	4,6	2,4	32
4.	32	160	1350	25	3,6	1,6	36
5.	30	200	2400	22	3,2	1,7	25
6.	55	580	2240	25	4,1	1,9	33
7.	32	190	2410	27	2,1	1,2	5
8.	55	360	2730	40	3,3	1,7	31
9.	50	320	2750	37	3,2	1,5	24
10.	34	160	1780	27	3,4	1,9	39
11.	45	230	1840	35	3,5	1,5	20
Mini	30	60	920	22	2,1	1,2	5
1.Quartil	32	145	1590	25	3,25	1,55	24,5
Median	35	190	2070	25	3,5	1,7	31
Mittelwert	39,55	228,18	1990	28,27	3,63	1,79	27,9
3.Quartil	47,5	275	2405	31	4,25	2	33,5
Standard- abweichung	9,7505	148,0851	592,2668	6,1006	0,7349	0,3505	9,4281
Max	55	580	2750	40	4,6	2,4	39

Erklärung:

- PAP mean:** Pulmonalarteriendruck, gemittelt aus systolischem und diastolischem Wert.
- PVR:** Pulmonary Vascular Resistance, Pulmonalvaskulärer Widerstand
Lässt sich nach der Formel $PVR = \frac{A. \text{ pulm} - \text{li. Vorhof (Mitteldrucke)}}{\text{Lungendurchfluss}}$ berechnen.
Einheit: dyn s cm^{-5} entspricht $1/10 \text{ kPa} \times \text{s/l}$
Normwert $80 - 200 \text{ dyn s cm}^{-5}$, leicht erhöht bis $400 \text{ dyn s cm}^{-5}$, stark erhöht ab $800 \text{ dyn s cm}^{-5}$
- SVR:** Systemic Vascular Resistance, Systemischer Vaskulärer Widerstand
Lässt sich nach der Formel $SVR = \frac{\text{Aorta} - \text{re. Vorhof (Mitteldrucke)}}{\text{Körperdurchfluss}}$ berechnen.
Einheit: Dyn s cm^{-5} entspricht $1/10 \text{ kPa} \times \text{s/l}$
Normwert $900 - 1500 \text{ Dyn s cm}^{-5}$
- PCWP :** Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (siehe Kap. Methodik)
- CO:** Cardiac Output (siehe Kap. Methodik) Einheit : ml/min
- CI:** Cardiac Index, Herzindex (HI = Index aus Herzminutenvolumen pro m^2 Körperoberfläche als Parameter bei Herzleistung; normal $3,5 (\pm 0,5)$ l/min/ m^2 . in Ruhe, engl.: Cardiac Index = CI)
- EF:** Ejektionsfraktion, Anteil des enddiastolischen Volumens, welches bei einer Systole ausgestoßen wird, Austreibungsfraktion. Normalwert: ca. 65 %

Tab. 5b Ergebnisse der Untersuchung hämodynamischer Parameter mit dem Rechtsherzkatheter bei den Patienten, welche keine CSR zeigten.

	PAP	PVR	SVR	PCWP	CO	CI	EF
	mean						
12.	16	40	1920	14	3,8	2	33
13.	30	260	1710	19	3,4	1,9	33
14.	22	160	2350	14	4,1	2,6	38
15.	20	150	2000	13	3,8	2	25
16.	13	40	1150	10	3,4	1,7	26
17.	18	60	1580	15	3,9	2	30
18.	32	400	2170	14	3,6	2	19
19.	28	240	1160	14	2,6	1,2	19
20.	26	210	1504	15	4,2	2,1	18
Mini	13	40	1150	9	2,3	1,2	17
1.Quartil	18	60	1504	14	3,4	1,9	19
Median	22	160	1710	14	3,8	2	26
Mittelwert	22,778	173,33	1727,11	14,22	3,644	1,944	26,77
3.Quartil	28	240	2000	15	3,9	2	33
Standard- abweichung	6,591	119,26	421,634	2,333	0,48	0,368	7,207
Max	32	400	3090	19	4,2	2,6	38

Hier war auffallend, dass der Wert des pulmonalkapillären Verschlussdruckes bei den Patienten mit nächtlicher CSR (Median 25, Mittelwert 28,3) gegenüber dem PCWP-Wert der Subgruppe ohne CSR (Median 14, Mittelwert 14,2) Wert signifikant erhöht war. (Signifikanzniveau $p < 0.001$)

Nicht so stark wie die PCWP-Werte, aber ebenfalls signifikant erhöht sind die PAP-Werte bei der CSR-Subgruppe (Median 35, Mittelwert 39,6) gegenüber denen der Gruppe ohne Cheyne-Stokes-Atmung (Median 22, Mittelwert 22,8). (Signifikanzniveau $p < 0.001$)

Bei der Untersuchung der anderen Parameter ergaben sich hier keine so hervorstechenden Unterschiede wie bei dem Vergleich von PAP und PCWP-Werten der beiden Subgruppen. Cardiac Output, Cardiac Index und Ejektionsfraktionen der beiden Gruppen wiesen im Mittelwert keine signifikanten Unterschiede auf.

Ein mittlerer Pulmonalarteriendruck von 20 mm Hg und mehr weist auf eine manifeste pulmonale Hypertonie hin. Alle Patienten der ersten Subgruppe sowie die Patienten 13, 14, 15(wbl.), 18, 19 und 20 aus der 2. Subgruppe erfüllen somit dieses Kriterium.

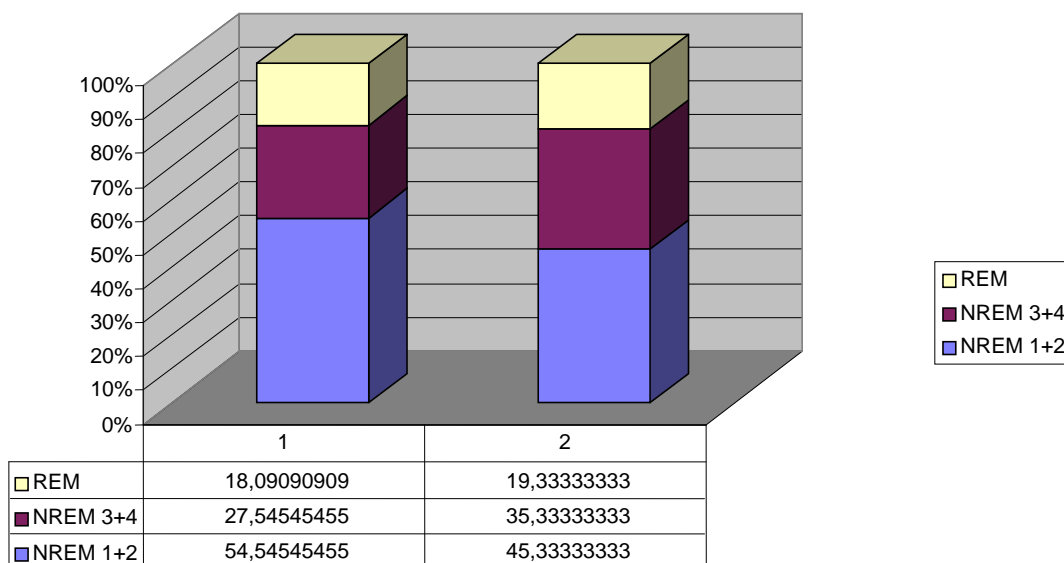
Wie oben beschrieben, findet ein Großteil der Arousals in den NREM-Schlafphasen 1 und 2 statt, so dass die tieferen NREM-Schlafphasen 3 und 4 seltener erreicht werden.⁴⁸ Dies zeigt auch unsere Studie. Bei den Patienten der ersten Subgruppe ist eine mittlere prozentuale Verweildauer in den NREM Schlafphasen 1 und 2 von 56 % und in den tieferen Schlafphasen 3 und 4 von lediglich 28 % nachzuweisen.

Dies verhält sich in der Cheyne–Stokes-negativen Gruppe anders. Hier wurde eine Verteilung von im Median 42 % in den leichteren NREM- Schlafphasen 1 und 2, und 40 % in den Schlafphasen 3 und 4 festgestellt.(s.u., Diagramm 1)

Prozentuale Aufteilung der Schlafphasen:

Diagramm 1

Prozentuale Aufteilung der Schlafstadien bei den Patienten unserer Studie



Patienten mit (1) und ohne (2)CSR

Bei der Blutgasanalyse zeigte sich, dass der Kohlendioxidpartialdruck im Blut der Patienten mit CSR geringer (Median: 34.9) war als in der Subgruppe, die keine Cheyne-Stokes-Atmung aufwies. (Median 40.1)

Die signifikante positive Korrelation zwischen zentraler hyperkapnischer Atemantwort und dem prozentualen Anteil der Cheyne-Stokes-Atemphasen am Nachtschlaf ist seit längerem bekannt.⁴⁹

Diese bei CSR-Patienten erhöhte zentrale Chemosensitivität wurde als Ursache für den bei diesen Patienten während der Nacht und während des Tages erniedrigten Kohlendioxidspiegel bereits mehrfach beschrieben.^{15, 50}

Vergleiche hierzu auch Diagramm 3

Bei der Untersuchung der Lungenfunktion zeigte sich, dass Patienten mit bestehender CSR einen der Subgruppe ohne CSR gegenüber signifikant erhöhten Tiffeneau-Wert präsentierten.

Die Patienten, bei welchen keine Cheyne-Stokes-Atmung nachzuweisen war, wiesen einen im Median lediglich 73 % des Sollwertes betragenden Tiffeneau-Wert auf, während der Median der Subgruppe mit bestehender CSR 39 % des altersentsprechenden Sollwertes betrug.

Laut der Fragestellung unsere Studie war das entscheidende Kriterium die Untersuchung der PAP-und PCWP-Werte unserer Patienten. Untersucht wurde die Beziehung zwischen diesen hämodynamischen Parametern und verschiedenen anderen Werten der Studie. Im Besonderen wurden hier analysiert die Verhältnisse zu:

- dem PCO_2 der Grundgesamtheit und der CRP-positiven Untergruppe,
- der Anzahl der gemessenen Arousals,
- dem Apnoe-Hypopnoe-Index der Grundgesamtheit sowie dem der CRP-positiven Subgruppe.
- dem Arousalindex der Grundgesamtheit
- der Schlafzeit mit einer Sauerstoffsättigung von weniger als 90 %

Bezug zwischen dem PAP / PCWP zu dem PCO_2 der Grundgesamtheit

Wie bereits vorangehend dargestellt, ist der Kohlendioxidpartialdruck bei den Patienten der Untersuchung, welche unter einer Cheyne-Stokes-Atmung leiden erniedrigt. Außerdem wurde gezeigt, dass die PAP- und PCWP-Werte für diese Untergruppe signifikant erhöht sind.

Hieraus lässt sich ein Trend ableiten (Diagramm 2):

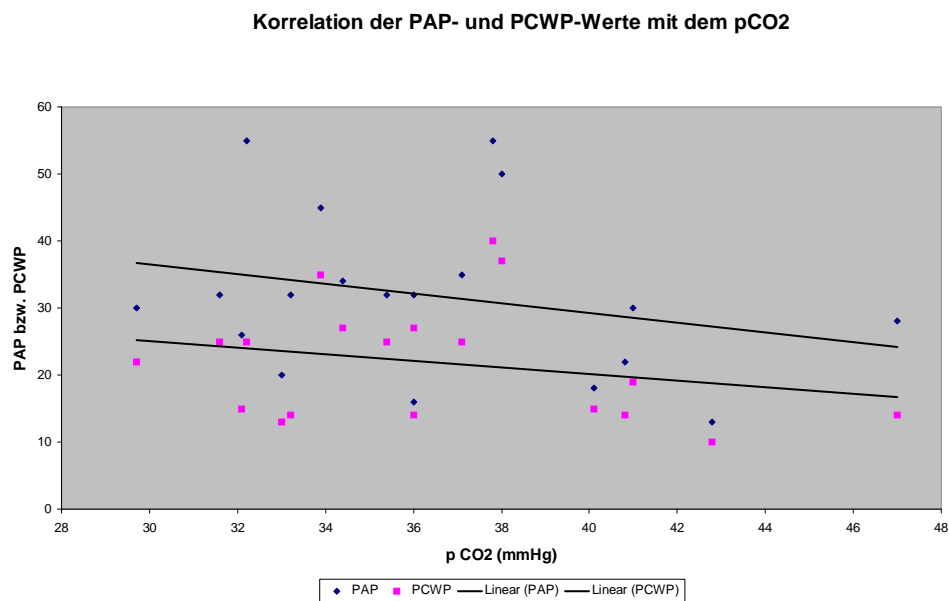


Diagramm 2:

Diagramm 2 zeigt die Trendlinien für den Wertebereich der PAP – Werte, (Trendliniengleichung: $y = -0,7216x + 58,127$, Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,068$), sowie für den der PCWP-Werte (Trendlinienformel: $y = -0,4862x + 39,605$, Bestimmtheitsmaß : $R^2 = 0,0594$).

Bei der Korrelationsanalyse erhielten wir jedoch kein signifikantes Ergebnis.

Korrelationskoeffizient pCO_2 - PAP (mean): $r = -0,260$

Korrelationskoeffizient pCO_2 - PCWP : $r = -0,244$

innerhalb der CSR-positiven Subgruppe findet sich eine positive Korrelation von pCO_2 und PCWP- bzw. PAP-Werten

Korrelationskoeffizient $p\text{CO}_2$ - PAP (mean) (CSR+): $r = 0,34$

Korrelationskoeffizient $p\text{CO}_2$ - PCWP (CSR+): $r = 0,63$

Bezug zwischen dem PAP / PCWP und der Anzahl der gemessenen Arousal-Reaktionen

Der Bezug der hämodynamischen Parameter zu der Anzahl der beobachteten Arousals in der Grundgesamtheit stellt sich etwas deutlicher dar, wobei hier zu bedenken ist, dass auch in der CSR-negativen Subgruppe ein relativ hoher Arousal-Index (Median: 13, Mittelwert: 14,444) beziehungsweise eine hohe Gesamtzahl an Arousals (Median: 50 Arousals während der Messung, Mittelwert 70,444 Arousals während der Messung) nachgewiesen wurden.

Hinsichtlich der Gesamtanzahl der Arousals ergaben sich folgende Korrelationskoeffizienten:

Korrelationskoeffizient Arousals ges. - PAP mean: $r = 0,53$

Korrelationskoeffizient Arousals ges. - PCWP: $r = 0,53$

Diagramm 3

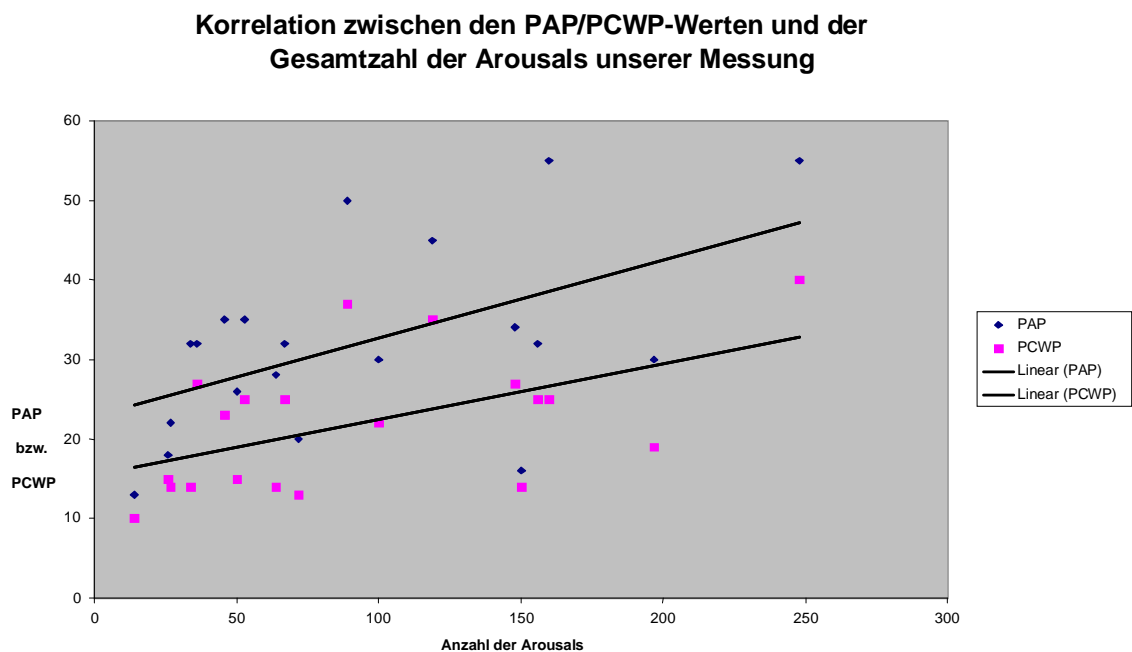


Diagramm 3 zeigt die Trendlinien für den Wertebereich der PAP-Werte, (Trendliniengleichung: $y = 0,098x + 22,909$, Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,284$), sowie für den der PCWP-Werte (Trendlinienformel: $y = 0,0699x + 15,464$, Bestimmtheitsmaß: $R^2=0,2797$).

Bezug von PAP/PCWP zum Apnoe-Hypopnoe-Index

Der Wert, welcher per definitionem am besten die Schwere einer Cheyne-Stokes-Atmung charakterisiert ist der Apnoe/Hypopnoe-Index.

Bei der Korrelation dieses Wertes mit den Pulmonalarteriendruck- und Kapillarverschlußdruckwerten aller Patienten unserer Studie erhielten wir die Werte mit der größten Signifikanz.

Bei der Korrelation mit den PAP-Werten fanden wir einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,652$ (Signifikanzniveau $p=0.002$) und für die PCWP-Werte erhielten wir ein Ergebnis von $r =0,771$. (Signifikanzniveau $p<0.001$)

Diagramm 4:

Korrelation von PAP/PCWP mit dem Apnoe-Hypopnoe-Index

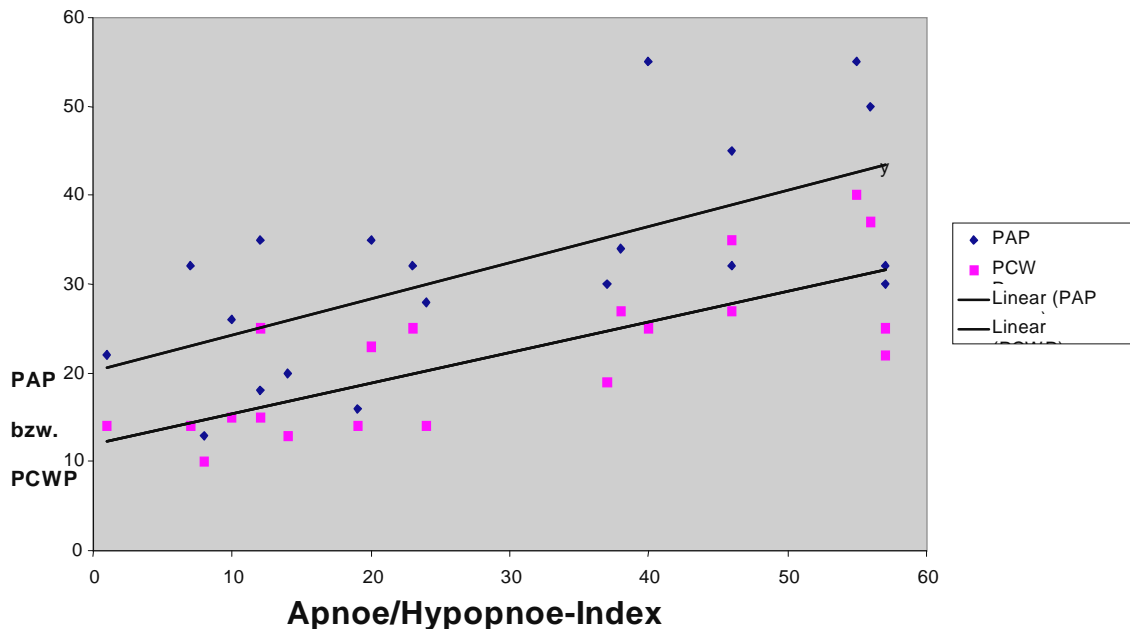


Diagramm 4 zeigt die Trendlinien für den Wertebereich der PAP-Werte, (Trendliniengleichung: $y = 0,4064x + 20,174$, Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,4256$), sowie für den der PCWP-Werte (Trendlinienformel: $y = 0,346x + 11,883$, Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,5956$).

Statistische Analyse und Berechnung der Odds ratio für das Vorliegen einer CSR bei erhöhten Werten von PCWP und PAP

Die Fragestellung der Studie setzt als Zielereignis das Auftreten einer Cheyne-Stokes-Atmung in der Grundgesamtheit der Patienten mit Herzerkrankungen der oben genannten Typen. Hier lassen sich die Werte analog einer klassischen Fall-Kontroll-Studie aufstellen, wobei die für PAP und PCWP gemessenen Werte die Funktion der Exposition erhalten. in unserem Falle wären also Patienten mit den über einen kritischen Trennwert (T) gehobenen Druckwerten exponiert.

Die Ergebnisse entsprechen einer Momentaufnahme, das Zielereignis ist bereits eingetreten, die Untersuchung somit retrospektiv.

Während der Begriff des relativen Risikos im Normalfall durch prospektive Untersuchungen in Form von Kohortenstudien ermittelt wird, stellt sich das Ergebnis unserer Untersuchung eher in Form einer Odds Ratio dar. Dies trägt der Tatsache Rechnung, dass unsere Studie über zeitliche Veränderungen, vor allem aber über kausale Zusammenhänge der gemessenen Parameter keine Aussagen machen kann, sondern lediglich über deren positive Assoziation.

Assoziation zwischen erhöhtem PCWP und CSR:

Die Odds Ratio in unserem Fall entspräche dem Verhältnis des Quotienten:

Anzahl „CSR-positiver“ Patienten mit erhöhtem PCWP-Wert / Anzahl „CSR-positiven“ Patienten mit nicht oder nur gering erhöhtem PCWP-Wert zum Quotienten Anzahl „CSR-negativer“ Patienten mit erhöhtem PCWP-Wert / Anzahl „CSR-negativen“ Patienten mit nicht oder nur gering erhöhtem PCWP-Wert.:

Oder auch :

$$\text{PCWP}\uparrow(\text{CSR}+) / \text{PCWP}\leftrightarrow(\text{CSR}+) / \text{PCWP}\uparrow(\text{CSR}-) / \text{PCWP}\leftrightarrow(\text{CSR}-)$$

Dabei bedeutet:

PCWP \uparrow (CSR+) Patienten mit nachgewiesener CSR und einem PCWP \geq T

PCWP \leftrightarrow (CSR+) Patienten mit nachgewiesener CSR und einem PCWP < T

PCWP \uparrow (CSR-) Patienten ohne CSR und einem PCWP \geq T

PCWP \leftrightarrow (CSR-) Patienten ohne CSR und einem PCWP < T

Da in unserem Fall der kleinste PCWP-Wert in der CSR-positiven Gruppe noch höher war, als der Maximalwert der CSR-negativen Gruppe, geht die Odds Ratio, wenn man

zur Trennung der Gruppen einen Wert zwischen diesen beiden Werten als Trennwert festsetzt, gegen unendlich.

Ginge man von einer Hypothese aus, dass ein erhöhter PCWP-Wert eine Cheyne-Stokes-Atmung auslöst, könnte man aus den Daten unserer Untersuchung schließen, dass sich diese bei Werten zwischen o.g. Grenzwerten manifestieren würde. Das hieße in diesem Fall zwischen 19 und 22 mmHg.

Assoziation zwischen erhöhtem PAP und CSR:

Eine vergleichbare Formel kann man für den PAP aufstellen. Hier wird ein Trennwert verwendet, der ebenfalls dem Mittelwert zwischen Mindestwert der Gruppe mit dem höheren Mittelwert und dem Maximalwert der Gruppe mit dem niedrigeren Mittelwert, in unserem Falle also 31 mmHg, entspricht.

Die Formel für die Odds Ratio stellt sich demnach wie folgt dar:

$$\text{PAP}\uparrow(\text{CSR}+) / \text{PAP}\leftrightarrow(\text{CSR}+) / \text{PAP}\uparrow(\text{CSR}-) / \text{PAP}\leftrightarrow(\text{CSR}-)$$

Die Odds ratio in unserem Fall entspräche:

$$10/1 / 1/9 = 90.$$

Unter der Voraussetzung, dass man von einem geringen Basisrisiko für das Zielereignis (Auftreten einer CSR) in der Grundgesamtheit ausgeht, wäre diese Odds Ratio ein Näherungswert für das relative Risiko.

Wie aber schon unter Pathophysiologie gezeigt, ist die Prävalenz von Atemstörungen vom Cheyne–Stokes-Typ, wenn man als Grundgesamtheit die Patienten mit einer Herzinsuffizienz erfasst, sehr hoch^{3, 5}.

Es ist wichtig, noch einmal zu betonen, dass die hier verwendeten Trennwerte willkürlich festgelegt sind von den postulierten Trennwerten der Grundgesamtheit aufgrund des geringen Patientenkollektiv mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit abweichen.

5. Diskussion

Hauptergebnisse

In Anbetracht der kardiovaskulären Folgen einer bei chronischer Linksherzinsuffizienz bestehenden Atmungsstörung vom Cheyne-Stokes-Typ und der hiermit verbundenen erhöhten Mortalität²⁰ wollten wir darstellen, welche pathologischen und pathophysiologischen Parameter das Auftreten einer CSR voraussagen können.

Neben den bereits bekannten Risikofaktoren wie Vorhofflimmern, vermindertem pCO₂ und erhöhtem Lebensalter hielten wir hier besonders hämodynamische Parameter für interessant. Ziel unserer Untersuchung war es, herauszufinden, ob eine Veränderung der PAP- und PCWP-Werte bei herzinsuffizienten Patienten eine Voraussage bezüglich der Entstehung einer Atemstörung vom Cheyne-Stokes-Typ zulassen.

Wir konnten zeigen, dass bei den Patienten unserer Untersuchung an allen Patienten mit einem PCWP von >22 mmHg eine CSR vorlag. Bei den Patienten mit einem PCWP <19 mmHg trat in keinem Fall eine CSR auf.

Für den PAP ermittelten wir für Werte >31 mmHg eine positive Korrelation mit einer Odds ratio von 90.

Diese Ergebnisse zeigen unserer Meinung nach, dass ein erhöhter PAP, mehr noch ein erhöhter PCWP, Risikofaktoren für das Auftreten einer CSR sein könnten.

Wie bereits im Teil „Pathophysiologie“ beschrieben, kann eine pulmonale Hypertonie eine Hyperventilation induzieren und eine Hyperventilationsassoziierte Hypokapnie zur Instabilität des Atemantriebes führen.¹⁵ Ein Zusammenhang mit dem Zentralen Schlafapnoesyndrom ist hier gut belegt. Die Verminderung der Residualkapazität und die konsekutive Verringerung der CO₂-Pufferkapazität der Lunge ist ein wesentliches Merkmal pulmonaler Kongestion.¹⁷

Im Einklang hierzu stehen die Ergebnisse unserer Untersuchung. Wir konnten in unserem Patientenkollektiv eine deutliche Korrelation zwischen pulmonaler Hypertonie und dem Auftreten einer CSR als spezifischer Form einer Atemantriebsstörung aufzeigen.

Die von uns gewonnenen Daten würden theoretisch auch den Umkehrschluss zulassen, nämlich dass sich die erhöhten PAP und PCWP-Werte, etwa durch eine pulmonale Vasokonstriktion im Rahmen der entstehenden Hypoxie, wie sie durch Euler und Liljestrand erstmalig beschrieben wurde (Euler-Liljestrand-Reflex⁵¹), auf die Cheyne-Stokes-Atmung zurückführen lassen. Diese Hypoxie würde dann allerdings den pulmonalen vaskulären Widerstand (PVR) stärker ansteigen lassen, als dies an unseren Patienten gemessen werden konnte.

Wir konnten bezüglich der PVR lediglich eine leichte, nicht signifikante Erhöhung bei den CSR - positiven Patienten im Gegensatz zur zweiten, CSR - negativen Subgruppe feststellen. Siehe Tab. 5a

1. Gruppe (CSR)	PVR: Mittelwert 228.182 dyn s cm ⁻⁵ , Median 190 dyn s cm ⁻⁵ ;
2. Gruppe (keine CSR)	PVR: Mittelwert 173.333 dyn s cm ⁻⁵ , Median 160 dyn s cm ⁻⁵

In unserer Studie korreliert der Apnoe-Hypopnoe-Index mit dem Arousal-Index für beide Subgruppen mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,737$. Dies zeigt einen Zusammenhang zwischen Arousal-Reaktionen und Apnoe- bzw. Hypopnoe-Phasen. Dieser Befund deckt sich für die erste Subgruppe ($r=0.68$) mit der Literatur, wo, wie unter anderem im Kapitel Pathophysiologie beschrieben, des öfteren gezeigt wurde, dass Arousals eine CSR mit begleitender Apnoe auslösen können. Zum Beispiel wurde von Harrison gezeigt, dass auch eine Arousal-Reaktion, welche durch ein lautes Geräusch ausgelöst wird, eine Cheyne-Stokes-Periodik initiieren kann.⁵²

Die oben genannte Korrelation ist bei der zweiten Subgruppe mit $r= 0.817$ noch höher als in der ersten Gruppe, obwohl hier keine CSR auftritt. Diese höhere Korrelation kann aber durch die kleinere Grundgesamtheit und das seltenere Auftreten von Apnoen und Hypopnoen erklärt werden.

Eine innerhalb der CSR-positiven Subgruppe interessanterweise auftretende positive Korrelation von pCO_2 und PCWP/PAP-Werten (0,63 bzw. 0,34) ist unserer Meinung nach zum Beispiel durch die kleine Grundgesamtheit von 10 korrelierten Datenpaaren

erklärbar. Zudem wurde; wie bereits oben erwähnt, die Blutgasanalyse bei den Patienten lediglich einmalig im Rahmen der Lungenfunktionsdiagnostik bestimmt und ist somit zahlreichen Fehlerquellen unterworfen. Ein gleichsinniger Anstieg von PCO_2 und PCWP/PAP-Werten lediglich in der CSR-positiven Subgruppe ist unserer Meinung nach zufälliger Natur, zumal ja der mittlere PCO_2 Wert dieser Gruppe im Vergleich zur Subgruppe signifikant erniedrigt ist. Einen klinisch relevanten Zusammenhang können wir nicht erkennen

Im Prinzip denkbar wäre eine bei diesen Patienten durch den erhöhten PCWP eventuell vorliegende Diffusionsstörung, die sich, gleichsinnig mit dem PCWP steigend auf den pCO_2 auswirken würde. Hierzu ist es aber von Interesse, dass bei lediglich zwei Patienten dieser Subgruppe (Nr. 6 u. Nr. 7) eine leichtgradige Diffusionsstörung in Form einer auf 63 bzw. 73 % erniedrigten Diffusionskapazität für CO (DLCO, Transferfaktor der Lunge, Werte um 75 % liegen im Normbereich,) nachgewiesen werden konnte. Bei den Patienten Nr. 3, Nr. 9 und Nr. 11 konnten diesbezüglich keine Daten erhoben werden. Die DLCO korreliert mit einem Wert von $r=0,202$ ebenfalls nicht signifikant mit dem PCWP.

In der bezüglich einer CSR negativen Untergruppe ließ sich ein Bezug zwischen PCWP und pCO_2 im Sinne einer signifikanten Korrelation nicht herstellen.

Wie bereits im Ergebnisteil beschrieben wird, können anhand der Schlafstadienanalyse, welche mittels der Auswertung der polysomnographisch gewonnenen Daten durch das PC-Programm WinDay vorgenommen wurde (siehe auch Kap. Methodik), wichtige Aussagen über die Schlafarchitektur der Patienten gemacht werden.

Interessant hierbei ist, dass auch bei den Patienten der zweiten Subgruppe Apnoe- und Hypopnoe-Phasen beobachtet wurden (Höchster in dieser Gruppe gemessener Apnoe-Hypopnoe-Index war 37; Median 12).

Dies kann durch Atem- bzw. Schlafstörungen erklärt werden, die nicht als Cheyne-Stokes-Atmung charakterisiert werden können, z. B. Schlafapnoen vom obstruktiven Typ, die in dieser Studie nicht weiter untersucht wurden.

Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Studien aus der Literatur

Einige Ergebnisse unserer Untersuchung decken sich mit Teilergebnissen anderer Studien aus der Literatur, welche zum Teil zeitgleich mit unserer Auswertung durchgeführt wurden.

So zeigten bereits 1998 Fanfulla und Mortara, dass unter Patienten mit Linksherzinsuffizienz solche mit bestehender Cheyne-Stokes-Atmung oder auch tagsüber persistierender periodischer Atmung im Vergleich zu jenen mit normalem Atemmuster ein erhöhtes Atemminutenvolumen mit konsekutiv niedrigeren PaCO₂-Werten präsentierten.⁵³ In dieser Studie wurden bei den Patienten mit einer CSR ebenfalls erhöhte PCWP und PAP-Werte gefunden.

Gleichfalls war bei diesen Patienten der arterielle Sauerstoffgehalt sowie der Systemische Sauerstofftransport (SOT – systemic oxigen transport) im Vergleich zu Patienten mit normalem Atemmuster erniedrigt. Die Untersucher sahen hierin einen entscheidenden Stimulus für die Steigerung des Atemminutenvolumens bei diesem Patientenkollektiv.

Solin untersuchte an Patienten mit Linksherzinsuffizienz die Korrelation zwischen einem erhöhten PCWP und der Inzidenz von zentralen bzw. obstruktiven Apnoen im Vergleich zueinander und zu Patienten mit einem physiologischen Atemmuster. Er konnte zeigen, dass bei den Patienten mit zentralen Apnoen der pulmonalkapilläre Verschlussdruck höher war als bei Patienten mit obstruktiven Apnoen oder normalem Atemmuster. Auch er konnte hochsignifikante Zusammenhänge zwischen zentralen Apnoen, einem erhöhten PCWP und arterieller Hyperkapnie zeigen.⁵⁴

Weiterhin zeigte dieser Autor, dass bei Senkung des PCWP durch medikamentöse oder anderweitige Stabilisierung der Herzinsuffizienz auch der AHI reduziert wird.

El Solh untersuchte die Korrelation zwischen erhöhten Plasmaspiegeln von Endothelin1 (ET1) bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz und dem Auftreten einer CSR und schloss auf eine direkte Verbindung von erhöhten ET1-Spiegeln zur Schwere der Atemstörung (ausgedrückt durch den AHI). Im Rahmen dieser Untersuchung war an den Patienten der Studie ebenfalls der PAP/PCWP bestimmt worden. In Übereinstimmung mit unserer Untersuchung und der Arbeit von Fanfulla⁵³ waren auch

hier bei CSR-positiven Patienten erhöhte Werte von PAP und PCWP gefunden worden.
55

Lorenzi-Filho et al. untersuchten kürzlich in einer Studie die Zusammenhänge zwischen dem Pulmonalkapillären Verschlussdruck und dem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck an Patienten mit Linksherzinsuffizienz. Sie fanden bei den Patienten ihrer Studie eine negative Korrelation dieser Parameter. Bei den Patienten, welche Follow-up-Untersuchungen durchlaufen hatten, konnten sie eine proportional-gegenseitige Veränderung dieser Werte beobachten.⁵⁶

In Übereinstimmung mit Studien von Javaheri et al. zeigten auch die CSR-positiven Patienten unserer Studie eine signifikant höhere Rate von Herzrhythmusstörungen.³
Siehe auch Ergebnisse, Tab. 1.

Diskussion der Fehlermöglichkeiten und Limitationen der Untersuchung

- Durch die Inhomogenität des Patientengutes bezüglich des Geschlechtes (19 männliche Patienten und eine Patientin) lassen sich eindeutige und besonders für das weibliche Geschlecht zutreffende Aussagen aus dieser Studie nur bedingt herleiten, zumal die Patientin der zweiten Subgruppe angehört, welche keine Cheyne-Stokes-Atmung zeigt. Die Patientin liegt zwar bezüglich der meisten gemessenen Werte zwischen der 1. und 3. Perzentile, es finden sich hier aber auch Extreme. So zeigte die Patientin zum Beispiel bezüglich der Schlafstadienanalyse einen Maximalwert der Schlafstadien 3 und 4. Keiner der männlichen Patienten zeigte einen derart hohen Prozentanteil der Tiefschlafstadien. (57 %). Der höchste bei den männlichen Patienten gemessene Prozentzahl dieser Stadien betrug 45 %.

- Auch bezüglich des Alters waren die beiden Subgruppen inhomogen, die Mittelwerte weisen einen Unterschied von 4 Jahren auf. Wie im Abschnitt Pathophysiologie beschrieben, verändern sich mit dem Alter zahlreiche Parameter, die bezüglich der Messungen Regelgrößen darstellen. Zum Beispiel nimmt die funktionelle Residualkapazität im Alter mit abnehmender Elastizität der Kollagenfasern und somit

abnehmender Rückstellkräfte der Lunge zu. Die Inzidenz von Herzrhythmusstörungen nimmt im Alter wie oben beschrieben zu.

- Die Vielzahl der verabreichten Medikamente bei den Patienten dieser Studie beeinträchtigt eventuell die Vergleichbarkeit der Patienten. Durch multiple Auswirkungen auf Herzleistung, Gefäßtonus, Blutviskosität und hiermit direkt und indirekt verbundene Größen, wie zum Beispiel den Gefäßwiderstand; außerdem durch verschiedenste Kombinationen der Medikamente selbst bei gleicher Grunderkrankung, wird die Homogenität des Patientengutes gestört. Gerade da aber die zu messenden Zielgrößen hämodynamische Parameter sind, können sich solche Störungen eventuell verfälschend auf das Ergebnis auswirken.

Das Ergebnis der Untersuchung mit dem Rechtsherzkatheter kann nur eine Momentaufnahme zum Zeitpunkt der jeweiligen Messung darstellen. Wie oben beschrieben können aber auch akute Veränderungen der Werte im Schlaf auftreten, wie zum Beispiel die Änderung der Funktionellen Residualkapazität durch interstitielles Lungenödem, provoziert durch Apnoephasen während des Schlafes.

Die Messungen mit dem Rechtsherzkatheter sind unter klinischen Bedingungen zahlreichen Fehlerquellen ausgesetzt, über technische Probleme wurde bei 30 % der Messungen berichtet⁵⁷, Interpretationsfehler sind häufig.

Bestimmte pathophysiologische Prozessen können Ursachen von Fehlmessungen und - Interpretationen sein (falsche Positionierung durch anatomische Veränderungen, Auto-PEEP, respiratorische Insuffizienz).

Die Variabilität der Druckmessung mit dem Rechtsherzkatheter liegt bei den meisten Patienten um 4 mmHg, kann aber bis zu 7 mmHg betragen⁵⁸.

Da in unserer Studie die Patienten nicht über einen längeren Zeitraum bezüglich der oben genannten Parameter beobachtet wurden, kann die Studie lediglich eine Momentaufnahme des Krankheitsbildes der Patienten liefern.

Um eine Kausalität zwischen der Erhöhung der Parameter PCWP und PAP und dem Auftreten einer Cheyne-Stokes-Atmung zu klären, reicht diese Studie nicht aus. Hierzu wäre es angebracht, eine prospektive Studie über einen längeren Zeitraum mit linksherzinsuffizienten Patienten durchzuführen, um die zeitliche Veränderung der Parameter zu dokumentieren und so eventuelle Schlüsse bezüglich einer Kausalität zu sichern.

Der Einfluss auf die klinische Praxis

Die vorliegenden Daten lassen darauf schließen, dass die Erhöhung des Pulmonalkapillären Verschlussdruckes (PCWP) und des Pulmonalarteriellen Druckes (PAP) das Auftreten einer Cheyne-Stokes-Atmung besser voraussagen als andere Parameter wie Alter, PCO_2 oder Vorhofflimmern.

Wird bei einem herzinsuffizienten Patienten im Rahmen der Untersuchung mit einem Rechtsherz-Einschwemmkatheter eine Erhöhung des Pulmonalarteriendruckes oder des Wedge-Druckes über bestimmte Grenzwerte gemessen, ist es sinnvoll, diesen Patienten einer polysomnographischen Untersuchung zuzuleiten, da hier die Wahrscheinlichkeit einer nächtlichen Atemstörung vom Cheyne-Stokes-Typ erhöht ist.

Lässt sich diese im Schlaflabor verifizieren und anschließend mit einer der oben genannten Möglichkeiten erfolgreich therapieren, kann die Prognose des Patienten entscheidend verbessert werden.

Die weitere Zielsetzung sollte somit die Entwicklung eines standardisierbaren Verfahrens zur Überprüfung von Risikopatienten bezüglich dieser Parameter sein. Die Anwendung eines Rechtsherzkatheters ist eine invasive Methode und wenn auch die Risiken für den Patienten durch verbesserte Techniken und geübte Untersucher immer geringer werden, so ist doch ein gewisses Restrisiko immer vorhanden und für routinemäßige Tests im Prinzip nicht zu vertreten.

Die gesuchten Parameter PAP bzw. PCWP lassen sich jedoch auch weniger invasiv ermitteln bzw. annähern.

Der mittlere Pulmonalarteriendruck lässt sich mittels der Farbdopplerechokardiographie über die rechtsventrikuläre Austreibungszeit bestimmen, bzw. annähern. Näheres hierzu ist der speziellen Literatur zu entnehmen. Die Transösophageale Echokardiographie (TEE) gewinnt als Verfahren zur Bestimmung hämodynamischer Parameter einen stetig wachsenden Stellenwert.

Helzel, Sold und Rothammer befassten sich in einer speziellen Arbeit mit der Abschätzung von Kreislaufparametern mittels bildgebender Verfahren und verglichen erhaltene Werte mit den Werten, die eine Rechtsherzkatheteruntersuchung lieferte⁵⁹.

Das Ergebnis dieser Untersuchung waren Korrelationen von quantitativ messbaren Parametern des Thorax-Röntgenbildes und der Sonographie mit Werten, die eine

Untersuchung mittels Swan-Ganz-Katheter ergeben hatte. So ist laut dieser Studie z. B. der Korrelationskoeffizient (Signifikanzniveau $p > 0.05$) zwischen dem Wedge-Pressure zur Breite der Ober-(Unter-)Lappenvene $r = 0,61$ ($r = 0,55$).

Wenn die gesuchten Parameter auf solche Weise annähernd genau bestimmbar sind, können solche alternative Methoden in Zukunft zur routinemäßigen Bestimmung der PAP und PCWP und somit eventuell zur Risikobestimmung für das Auftreten einer Cheyne-Stokes-Atmung herangezogen werden.

Zusammenfassung

Bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz kann das Auftreten einer Cheyne-Stokes-Atmung (CSA, CSR) die Prognose der Grunderkrankung verschlechtern. Insofern ist es von Bedeutung Risikofaktoren beziehungsweise prädiktive Einflussgrößen für die Entstehung dieses pathologischen Atemtyps zu finden.

In einer Gruppe von 20 herzinsuffizienten Patienten (linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 40\%$), bei welchen primär in der kardiologischen Abteilung eine Rechts- sowie Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt worden war, konnten wir bei 11 dieser Patienten in unserem Schlaflabor eine nächtliche Atemstörung vom Cheyne-Stokes-Typ nachweisen. Zusätzlich zu einer vergleichenden Schlafstadienanalyse wurden Blutgase und Lungenfunktionsparameter ermittelt.

Die mittels der Rechtsherzkatheteruntersuchung ermittelten Druckwerte wurden sowohl im Gesamtkollektiv als auch separat in den Untergruppen in Bezug zueinander und zur Schwere der nächtlichen Atemstörungen gesetzt.

Wir konnten eine signifikante Korrelation zwischen der Erhöhung der hämodynamischen Parameter PAP und PCWP und dem Auftreten der CSA bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz zeigen. Diese positive Assoziation könnte für ein erhöhtes Risiko der herzinsuffizienten Patienten mit gesteigertem PCWP- bzw. PAP-Wert für die Ausbildung einer CSA sprechen.

Wir konnten zeigen, dass das Überschreiten eines bestimmten Grenzbereiches bezüglich dieser Druckwerte bei den Patienten unserer Studie regelhaft mit dem Auftreten von Cheyne–Stokes– Atemperiodiken einherging.

Inwieweit eine Erhöhung der genannten hämodynamischen Parameter der Entstehung einer CSR vorausgeht, wäre noch im Rahmen einer größer angelegten prospektiven Studie zu sichern. Eine solche Kohortenstudie wäre nötig um einen kausalen Zusammenhang zwischen der Veränderung von PCWP/PAP und der Ausbildung einer Cheyne-Stokes-Atmung zu sichern.

Schlüsselwörter: Cheyne-Stokes-Atmung (CSR, CSA), Herzinsuffizienz (HI, CHF), PAP, PCWP, Polysomnographie, Rechtsherzkatheter, Schlafbezogene Atmungsstörungen, Schlafstadien

Abstract:

In patients with congestive heart failure (CHF) the occurrence of CSR may worsen the prognosis of the underlying disease. Therefore an important task is to find risk factors or predictive parameters for the emergence of CSR in these patients.

In a group of 20 patients with CHF with a LVEF <40%, out of which 11 were diagnosed with CSR in our sleep laboratory, we performed blood gas tests and examined a range of hemodynamic parameters which were previously determined during their stay in the cardiologic department, using right-heart catheterization.

The examined parameters were set in relation to each other and to the severity of the SDB in the subgroups as well as in the whole cohort of patients.

We could show a significant correlation between the elevation of the PAP/PCWP and the presence of nocturnal CSR in patients with CHF. This positive association could be indicative of an increased risk in patients with congestive heart failure who have elevated PAP and PCWP values to develop CSR. We were able to show that in all the patients we included in our study the elevation of PAP and PCWP values beyond certain levels was associated with CSR on a regular basis.

Whether an elevation of the hemodynamic pressure levels mentioned above precedes the development of CSR has yet to be determined. Therefore further randomised prospective studies with higher numbers of included patients will be necessary to further clarify the causal connection between elevated PCWP/PAP and CSR.

We see the influence of our study on clinical practice as follows: if patients with CHF are found to have elevated levels of PAP/PCWP they should be routinely tested by polysomnographic diagnostic methods to determine whether they have developed a CSR, because they have an elevated risk to do so. When tested positive, treatment should be attempted with the presented methods such as drugs or CPAP as CSR is associated with a higher mortality rate in these patients.

Keywords:

Cheyne-Stokes-Respiration (CSR/CSA), Congestive heart failure (CHF, HI), Right-heart Catheterization, Polysomnography, PAP, PCWP, Sleep-Disordered Breathing (SDB)

6. Literatur

-
- ¹ Cheyne, J.: A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted into fat. Dublin Hospital Reports 1818;2: 216-222
- ² Stokes, W. : The diseases of the heart and the aorta. Dublin: Hodges and Smith, 1854: 302-340
- ³ Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Michaels SE, Stanberry E, Nishiyama H, Roselle GA (1995) Occult-sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure. Ann Intern Med 122: 487 – 492
- ⁴ Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. Circulation 1998;97:2154–9
- ⁵ Lofaso F, Verschueren P, Rande JL, Harf A, Goldenberg RF (1994) Prevalence of sleep disordered breathing in patients on a heart transplantation waiting list. Chest 106: 1689-94
- ⁶ 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.
- ⁷ R. Schulz, A. Blau, J. Börgel, H. W. Duchna, I. Fietze, I. Koper, R. Prenzel, S. Schädlich, J. Schmitt, S. Tasci, S. Andreas for the working group "Kreislauf und Schlaf" of the German Sleep Society (DGSM) Sleep apnoea in heart failure, Eur. Respir. J., Jun 2007; 29: 1201 – 1205
- ⁸ Brack T, Thüer I, Clarenbach CF, Senn O, Noll G, Russi ER, Bloch KE. Circadian prevalence of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. Eur Respir J 2003; 22:23
- ⁹ Peter JH, Siegrist J, Podszus T, Mayer J, Selzer K, von Wichert P (1985) Prevalence of sleep apnea in healthy industrial workers. Klein Wochenschr. 63: 807-11
- ¹⁰ Dowell AR, Buckley CE, Cohen R et al. Cheyne-Stokes respiration: a review of clinical manifestations and critique of physiological mechanism. Arch Intern Med 1971; 127: 712-26
- ¹¹ Nach „Siegenthaler - Klinische Pathophysiologie „7. neubearbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- ¹² Koella W.P.. Physiologie des Schlafes. Fischer: Stuttgart, New York 1988
- ¹³ Krieger, J breathing during sleep in normal subjects. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds Principles and practices of sleep medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 212-23
- ¹⁴ Klein, O. Untersuchungen über das Cheyne-Stokessche Atmungsphänomen. Verh Dtsch Ges. Inn Med.42, (1930)
- ¹⁵ Naughton M, Bernard D, Tam A, et al. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apnea in patients with CHF. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 330-38
- ¹⁶ Chapman KR, Bruce N, Gothe B, et al. Possible mechanisms of periodic breathing during sleep. J Appl Physiology 1988; 64: 1000-08

-
- ¹⁷ Strandell T. (1964) Circulatory Studies on healthy old men. *Acta Med. Scan Suppl* 414:1-44
- ¹⁸ Berssenbrugge A, Dempsey J, Iber C, et al. Mechanisms of hypoxia-induced periodic breathing during sleep in humans. *J Physiol.* 1983, 343:507-24
- ¹⁹ Naughton MT, Bernard JC, Liu PP Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 473-79
- ²⁰ Ancoli-Israel S, Engler RL, Friedmann, PJ, Klauber MR, Ross PA, Kripke DF, (1994):: Comparison of patients with central sleep apnea. With and without Cheyne-Stokes respiration. *Chest* 106: 780-6.
- ²¹ Hoffmann R, Agatston A, Krieger B (1990) Cheyne-Stokes-respiration in patients recovering from acute cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 97: 410 – 2
- ²² Walsh JT Andrews R, Starling R, Cowlrey AJ, Johnston ID, Kinneer WJ (1995) Effects of captopril and oxygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive cardiac failure. *Br Heart J* 73: 237–41
- ²³ De Backer WA, Verbraecken J, Willememn M, Wittesaele W, De Cock W, Van deHeyning P (1995) Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide. *Am J Respir Crit Care Med* 151 : 87-91
- ²⁴ Sutton JR, Houston CS, Mansell, AL McFadden MD, Hackett PM, Rigg JR, Powles AC (1979) Effect of acetazolamide on hypoxemia during sleep at high altitude. *N Engl J Med* 301: 1329-31
- ²⁵ Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJS (1996) Exercise limitation in chronic heart failure. Central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 20: 1092-1102
- ²⁶ Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA (1996) Effect of theophyllin on sleep-disordered breathing in heart failure *N Engl Journ Med* 335: 562 – 7
- ²⁷ Biberdorf DJ, Steens R, Millar TW, Kryger MH (1993): Bezodiazepines in congestive heart failure: effects of temazepam on arousability and Cheyne-Stokes respirationn. *Sleep* 16: 529-38
- ²⁸ Steens RD, Millar TW, Su X, Biberdorf D. Buckle P, Ahmed M, Kryger MH (1994): Effect of inhaled 3% CO₂ on Cheyne-Stokes-respiration in congestive heart failure. *Sleep* 17 : 61-8
- ²⁹ Datta AK, shea SA, Horne RL, Guz A (1991) The influence of induced hypocapnia and sleep on the endogenous respiratory rhythm in humans. *J Physiol Lond* 440: 17-33
- ³⁰ Franklin KA, Eriksson P, Sahlin C, Lundgren R (1997) Reversal of central sleep apnea with oxygen *Chest* 111: 163-169
- ³¹ 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. *Am Coll Cardiol* 27: 1486-90
- ³² Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR et al. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* (1992) 145:377 – 82
- ³³ Takasaki Y, Orr D, Popkin J, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnea in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1998, 140: 1578-84
- ³⁴ Naughton MT, Benard DC, Rutherford R, et al. Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal PCO₂ in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1598-1604
- ³⁵ Naughton MT, Liu PP, Benard DC, et al. 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

-
- ³⁶ Granton JT, Naughton MT, Benard Dc et al. CPAP improves inspiratory muscle strength in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153 277-82
- ³⁷ Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2025–33
- ³⁸ Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007 Jun 26; 115(25):3173-80.
- ³⁹ Davies RJO, Harrington KJ, Ormerod LJM, et al. Nasal continuous positive airway pressure in chronic heart failure with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:630-34
- ⁴⁰ Girault C, Richard JC, Chevron V, Tamion F, Pasquis P, Leroy L, Bonmarchand G Comparative Physiologic Effects of Noninvasive Assist-control and Pressure-support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure *Chest*. 1997;111:1639-1648.
- ⁴¹ K.H.Rühle. Schering Lexikon Schlafmedizin , 2. Auflage, 1998, ISBN3-8208-1334-9
- ⁴² 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.
- ⁴³ Gabor JY, Newman DA, Barnard-Roberts V, Korley V, Mangat I, Dorian P, et al. Improvement in Cheyne-Stokes respiration following cardiac resynchronisation therapy. *Eur Respir J*. 2005;26(1):95–100
- ⁴⁴ Andreas S, Mohr FW, Kreuzer H(1995): Elimination of periodic respiration in heart failure by heart transplantation. *Pneumol* 49: 428-30
- ⁴⁵ Rechtschaffen A, Kales A.: A manual of standardized terminology: techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health Service, Washington DC, U.S. Government Printing Office, 1968
- ⁴⁶ Severinghaus JW, Kelleher JF: Recent developments in pulse oxymetry. *Anaesthesiology* 76 : 1018-1038, 1992
- ⁴⁷ Euler v. US, Liljestrand G (1947) Observations on the pulmonary artery blood pressure in the cat. *Acta Physiol. Scand*, 301- 320
- ⁴⁸ Hanly PJ, Zuberi N, Gray R, Pathogenesis of Patients with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive Heart failure, Relationship with CO₂, *Chest* 1993;104:1079 –84
- ⁴⁹ Andreas S, von Breska B, Kopp E et al, Periodic respiration in patients with heart failure, *Clin invest* (1993); 71:281-5
- ⁵⁰ Hall MJ, Xie A, Rutherford R, et al. Cycle lengths in patients with periodic breathing in patients with and without heart failure. *Am J Crit Care Med* 1996; 154, 376 – 81
- ⁵¹ Euler v. US, Liljestrand G (1947) Observations on the pulmonary artery blood pressure in the cat. *Acta Physiol. Scand*, 301- 320
- ⁵² Harrison TR CJA, Harrison WG (1934): Congestive heart failure: Cheyne-Stokes respiration as the cause of paroxysmal dyspnea at the onset of sleep *Arch Int Med* 53:891-910
- ⁵³ Fanfulla, A Mortara, R Maestri, GD Pinna, C Bruschi, F Cobelli and C Rampulla The development of hyperventilation in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration: a possible role of chronic hypoxia *Chest* 1998;114:1083-1090

-
- ⁵⁴ Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnoea in heart failure. *Circulation* 1999;99:1574–9.
- ⁵⁵ Solh AA, Bozkanat E Mador et al. Association between plasma endothelin-1 levels and Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Chest* 2002; 121:1928-1934
- ⁵⁶ Lorenzi-Filho G, Azevedo ER, Parker J D, Bradley TD Relationship of carbon dioxide tension in arterial blood to pulmonary wedge pressure in heart failure; *Eur Respir J* 2002;19, 37-40
- ⁵⁷ Morris AH, Chapman RH Gardner RM. Frequency of technical problems encountered in the measurement of the pulmonary artery wedge pressure. *Crit care Med*, 1984; 12: 164-170
- ⁵⁸ Nemens EJ, Woods SL. Normal fluctuations in pulmonary artery and pulmonary capillary wedge pressures in acutely ill patients. *Heart Lung* 1982;11:393-398
- ⁵⁹ Helzel M V, Sold M, Rothhammer R, (1990) Abschätzung von Kreislaufparametern mittels bildgebender Verfahren – Vergleich zu über den Swan-Ganz-Katheter ermittelten Meßgrößen. *Roentgenblätter* 43, 398-403

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.

Sven Oberländer

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Personen bedanken, die das Zustandekommen dieser Dissertation ermöglicht haben..

An erster und wichtigster Stelle sei hier meinem Betreuer Prof. Dr. Richard Schulz gedankt, zunächst für die Überlassung des Themas und die Einführung in die interessante Welt der Schlafmedizin.

Ohne seine ausdauernde Betreuung, fachliche Anleitung, kritische Anregungen und unermüdlichen Korrekturen der Vorversionen dieser Arbeit wäre mir diese Dissertation unmöglich gewesen.

Nicht unerwähnt bleiben soll hier außerdem seine Anleitung zur Arbeit im Schlaflabor, welche dann einen wichtigen Teil zur Finanzierung meines Studiums beigetragen hat.

Außerdem gilt mein Dank allen weiteren Mitarbeitern des Schlaflabors der Seltersbergklinik für die gute Zusammenarbeit, Unterstützung und viel Kaffee in langen Nächten. Den Mitarbeitern der kardiologischen Abteilung sei für die Überlassung der Messergebnisse der Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchungen ebenso gedankt wie den Mitarbeitern in der Lungenfunktionsabteilung für ihre Messungen.

Abschließend möchte ich hier noch meinen Eltern danken, welche mir das Studium ermöglicht haben, und mich immer wieder neu motivieren konnten.