

Aus der Abteilung Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Einfluss der atrialen Überstimulation mit zwei Frequenzen auf
nächtliche Atemstörungen

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Dani Dajani

aus

Bonn

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. Michael P. Schön

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. S. Andreas

II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Bräuer

III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. rer. Nat. Virsik-Köpp

Tag der mündlichen Prüfung: 06.08.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	<i>Schlafapnoe</i>	5
1.1.1	<i>Geschichte der Schlafapnoe</i>	5
1.1.2	<i>Definitionen und Einteilungen</i>	6
1.1.3	<i>Pathophysiologie</i>	7
1.1.4	<i>Epidemiologie</i>	8
1.1.5	<i>Symptomatik und Folgen der OSA</i>	9
1.1.6	<i>Schlaf</i>	10
1.1.7	<i>Therapie</i>	13
1.2	<i>Herzschrittmacher und Defibrillatoren</i>	15
1.2.1	<i>Geschichte der Herzschrittmacher</i>	15
1.2.2	<i>Einteilungen, Implantationsindikationen und Programmierung</i>	17
1.3	<i>Alternativer Therapieansatz der OSA mit atrialer Überstimulation</i>	18
2	Fragestellung	19
3	Material und Methoden	20
3.1	<i>Studiendesign</i>	20
3.2	<i>Selektion der Patienten</i>	21
3.3	<i>Messparameter und Messmethoden</i>	22
3.3.1	<i>Anamnese und klinische Untersuchung</i>	22
3.3.2	<i>Polysomnographie</i>	24
3.3.3	<i>Ventilation, Blutdruckmessung und CO₂-Messung</i>	30
3.3.4	<i>Laborparameter</i>	30
3.4	<i>Atriale Überstimulation</i>	31
3.5	<i>Auswertung der Polysomnographie</i>	31
3.5.1	<i>Schlafstadien</i>	32
3.5.2	<i>Arousals</i>	37
3.5.3	<i>Atmung</i>	38
3.6	<i>Statistische Auswertung</i>	40

4	Ergebnisse	42
	<i>4.1 Patientenkollektiv</i>	42
	<i>4.2 Herzfrequenz</i>	43
	<i>4.3 Atmungsparameter und Schlafstruktur</i>	44
	<i>4.4 Blutdruck und CO₂</i>	48
	<i>4.5 Sauerstoffsättigung</i>	48
	<i>4.6 Laborparameter</i>	48
5	Diskussion	49
	<i>5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	49
	<i>5.2 Vergleich</i>	49
	<i>5.3 Herzfrequenz und Hämodynamik</i>	50
	<i>5.4 Schlaf</i>	54
	<i>5.5 Biomarker</i>	54
	<i>5.6 Stand der Forschung</i>	56
	<i>5.7 Limitationen</i>	59
6	Zusammenfassung und Ausblick	61
7	Literaturverzeichnis	62
8	Abkürzungsverzeichnis	76

1 Einleitung

1.1 Schlafapnoe

1.1.1 Geschichte der Schlafapnoe

„Die Erscheinung, die sich den Blicken des erstaunten Schreibers darbot, war ein junger, auffallend dicker, livrierter Bursche, der kerzengerade und mit geschlossenen Augen dastand, als ob er im Stehen schlief. Mr. Lowten hatte noch nie einen so fetten Burschen im Leben gesehen... und Mr. Lowten hatte den Eindruck, als ob der Junge leise schnarche...“ (Dickens 1837, S. 443).

Der Junge, den Charles Dickens in seinem Roman „Die Pickwickier“ (Dickens 1837) im Jahre 1837 beschreibt, ist die erste klinische Darstellung einer Krankheit, die 1956 von Bickelmann et al. als Pickwick-Syndrom bezeichnet wurde und die heute wahrscheinlich der Diagnose einer schweren Schlafapnoe entspräche. Der Name Pickwick-Syndrom beruht dabei auf der Ähnlichkeit des Dickens'schen Charakters „Fat Joe“ und Bickelmanns Patienten, der von einem Fall „extremer Fettleibigkeit, alveolärer Hypoventilation, periodischen Atems, Muskelzuckungen und einer pathologischen Schlafneigung“ (1956, S. 812) berichtet.

Bereits 1889 präsentierte der Allgemeinarzt Morison einen 43jährigen Patienten, der seit über 15 Jahren an Müdigkeit litt und ähnlich wie Dickens' Joe in buchstäblich allen Lebenslagen einschlieft. Morison war der erste, der auch den Schlaf eines solchen Patienten beschrieb, der zunehmende zyanotische Phasen beinhaltete, welche erst nach „einem schockierenden Geräusch aus dem Respirationstrakt“ (S. 278) beendet wurden. Schließlich behandelte Morison seinen Patienten mit einer noch heute gängigen Methode: Sein Patient litt kaum noch an Tagesmüdigkeit, nachdem er 15 Kilogramm abgenommen hatte.

Dass in solchen Fällen heute vom Schlafapnoesyndrom und nicht vom Pickwick-Syndrom gesprochen wird, hat zwei Gründe. Zum einen wurden nach der Veröffentlichung von Bickelmann diverse Krankheitsbilder als Pickwick-Syndrom bezeichnet, die nicht alle obstruktive Apnoen beinhalteten, und zum anderen untersuchte man das Krankheitsbild unter einem neuen Aspekt – dem Schlaf.

1965 zeichneten Gastaut et al. vielfache Atempausen während des Schlafes von Pickwick-Patienten auf. Daraufhin begannen Mediziner bei den Patienten mehr ein Problem des Schlafes als ein kardiorespiratorisches zu sehen. Wesentliche Erkenntnisse über schlafbezogene Atmungsstörungen lieferten auch Duron et al. (1967), Lugaresi et al. (1967) sowie Jung und Kuhlo (1965). In den nächsten Jahren folgte eine Vielzahl wissenschaftlicher Arbeiten zum Thema der obstruktiven Schlafapnoe, deren Inhalte sich vor allem mit der

Epidemiologie, der Pathophysiologie und der Therapie beschäftigten. Hierbei tat sich vor allem die Arbeitsgruppe um Guilleminault hervor, die 1976 erstmals den Begriff des Schlafapnoe-Syndroms prägte (Guilleminault et al. 1976). Dieser umfasste jene Krankheitsbilder, denen schlafbezogene Atemstörungen zugrunde lagen.

Die Therapie der Schlafapnoe war lange Zeit unbefriedigend, bis Sullivan 1981 die Anwendung von nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) einführte, die zu großen Fortschritten in der Behandlung führte und auch heute noch die Therapie der Wahl darstellt. Die Wirksamkeit der (n)CPAP-Therapie auf die Anzahl der nächtlichen Apnoen und Hypopnoen sowie die damit erreichte Verbesserung der Schlafqualität und Reduzierung der Tagesmüdigkeit ist heute durch zahlreiche Metaanalysen belegt (Bedanrek et al. 1999, Bennett et al. 1999, Conradt et al. 1998, Jenkinson et al. 1997, Lojander et al. 1999, Sullivan et al. 1981, Sullivan et al. 1984).

1.1.2 Definitionen und Einteilungen

Laut internationaler Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD) werden die schlafbezogenen Atemstörungen den Dyssomnien intrinsischer Ursache zugeordnet. Zu diesen Dyssomnien zählen die Fehlbeurteilung des Schlafes, periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLM), das Restless-Legs-Syndrom (RLS), idiopathische Insomnie und Hypersomnie, Narkolepsie, das alveoläre Hypoventilationssyndrom sowie die zentrale und obstruktive Schlafapnoe (CSA/OSA). Schlafbezogene Atemstörungen sind nur bei den letzten drei Erkrankungen zu beobachten (American Sleep Disorders Association 1997).

Am häufigsten tritt davon die obstruktive Schlafapnoe auf. Eine Task Force der American Academy of Sleep Medicine erstellte 1999 Leitlinien zur Definition und Diagnose von schlafbezogenen Atemstörungen. Definitionsgemäß handelt es sich dabei um rezidivierend auftretende Atempausen (Apnoen) oder Reduktionen der Atmung (Hypopnoen). Ein völliges Sistieren des Atemflusses oder eine Reduktion des Atemflusses auf unter 25% für mindestens 10 Sekunden, verbunden mit einem mindestens 4%igen Abfall der Sauerstoffsättigung und/oder einer Arousalreaktion, entspricht der Definition einer Apnoe. Eine Hypopnoe ist hingegen durch eine um mindestens 50% reduzierte Ventilation im Vergleich zum Wachzustand oder durch eine Reduktion des Atemzugvolumens mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung um mehr als 4% mit oder ohne Arousalreaktion gekennzeichnet. Sollte parallel dazu ein Abfall der thorakalen und abdominellen Atembewegungen vorliegen, spricht man von einer zentralen Hypopnoe, bei vorhandenen Atembewegungen von einer

obstruktiven Hypopnoe (Sin et al. 1999). Eine Arousalreaktion ist Ergebnis einer zentralnervösen Aktivierung zur Beseitigung der pharyngealen Obstruktion (s.u.).

Zur Bewertung des Schweregrades eines Schlafapnoesyndroms wird der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) berechnet. Dieser ist definiert als Summe der Apnoen und Hypopnoen während einer Stunde Schlaf (s.u.).

Eine obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist erst zu diagnostizieren, wenn ein erhöhter AHI vorliegt und mindestens ein weiteres der folgenden Symptome vorliegt: Schnarchen, ein nicht erholsamer Schlaf, morgendlicher Kopfschmerz sowie eine erhöhte Tagesmüdigkeit. Ferner wurden AHI-Werte von 5,0/Stunde, 15,0/Stunde und 30,0/Stunde als Grenzwerte zur Diagnose einer milden, einer moderaten und einer schweren Schlafapnoe festgelegt.

1.1.3 Pathophysiologie

Pathophysiologisch kommt es bei der OSA zu einer schlafbedingten Tonusabnahme der pharyngealen Muskulatur, welche mit einer Verengung der oberen Atemwege und einer Erhöhung des Atemwiderstandes einhergeht. Die Durchgängigkeit des Pharynx ist während des Tages durch eine erhöhte Aktivität der pharyngealen Muskulatur gewährleistet. Dieses erklärt, warum selbst Patienten mit schwerster Schlafapnoe im Wachzustand nicht unter Atemstörungen leiden. Der Tonusverlust während des Schlafes geht so weit, dass in den Tiefschlafphasen nur noch 60% des pharyngealen Muskeltonus im Wachzustand erreicht werden. Da das Zwerchfell nicht von diesem Tonusverlust betroffen ist, sind weiterhin thorakale und abdominale Atemanstrengungen zu verzeichnen, die mit einem konsekutiven Abfall der Sauerstoffsättigung gepaart sind. Dieser Abfall bewirkt eine zentralnervöse Aktivierung (Arousal), welche die Obstruktion beseitigt. Im Rahmen eines Arousals kommt es jedoch durch abrupte Übergänge von Tief- in Leichtschlafphasen zu einer Fragmentierung des Schlafes. Dies führt zu einer deutlich verminderten Erholbarkeit des Schlafes.

Da der pharyngeale Tonusverlust jedoch bei allen Menschen während der Nacht auftritt, ist er nicht allein für nächtliche Atemstörungen verantwortlich zu machen. Vielmehr ist es eine Kombination mit gewissen Dispositionen, die schlussendlich zur Apnoe führt. An erster Stelle ist hierbei die Adipositas zu nennen, die den Pharynx schon vor Verlust der Muskelaktivität einengt; ferner sind Menschen mit anatomisch engem Pharynx häufig von obstruktiver Schlafapnoe betroffen (Fogel et al. 2004). Des Weiteren konnten Young et al. in der „Sleep Heart Health Study“ nachweisen, dass neben den Risikofaktoren männliches Geschlecht, erhöhtes Alter und erhöhter Body Mass Index (BMI) auch Schnarchen, wiederholte nächtliche Atempausen sowie ein vermehrter Halsumfang unabhängige Risikofaktoren für einen AHI

größer als 15 sind. Der „Sleep Heart Health Study“ gemäß leiden Menschen, die von regelmäßigem Schnarchen und nächtlichen Atempausen berichten, unter einem 3-4fach erhöhten Risiko, einen AHI größer 15 zu haben (Young et al. 2002 b).

Während die OSA durch einen pharyngealen Tonusverlust mit Obstruktion bei erhaltenen Atemexkursionen gekennzeichnet ist, ist die CSA durch einen fehlenden Atemantrieb charakterisiert. Dementsprechend sind in der Polysomnographie während einer Apnoe keine Atemanstrengungen in den thorakalen und abdominalen Atemkurven zu erkennen.

Neurologische, kardiale und zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie Medikamente (Narkotika, Sedativa, Alkohol) können eine CSA verursachen (Sturm und Clarenbach 1997).

Die alveoläre Hypoventilation ist definiert als rezidivierend flache Atmung mit konsekutivem Anstieg des Kohlendioxid- und Abfall des Sauerstoffpartialdruckes im Blut während des Schlafes. Es existieren primäre und sekundäre Formen, das Pickwick-Syndrom gilt als Sonderform. Mit der alveolären Hypoventilation sind Weckreaktionen assoziiert, die eine Schlaffragmentierung zur Folge haben (Sturm und Clarenbach 1997).

Auf eine nähere Darstellung der beiden letztgenannten Phänomene wird im Folgenden verzichtet, da sie nicht Bestandteil unserer Studie sind.

1.1.4 Epidemiologie

Obwohl die obstruktive Schlafapnoe in ihren Grundzügen schon sehr früh entdeckt wurde, dauerte es noch eine lange Zeit, bis man begann, die Bedeutung der Erkrankung zu erkennen. Erst als die hohe Prävalenz der Erkrankung in diversen Studien (Bearpark et al. 1993, Gislason et al. 1988, Kripke et al. 1997, Young et al. 1993) belegt wurde, begann man, ihr eine größere Aufmerksamkeit zu schenken.

Die Tatsache, dass diese Prävalenzstudien unterschiedliche Designs aufwiesen und verschiedene Definitionen der Schlafapnoe verwendeten, machte es lange Zeit schwierig, eine zuverlässige Prävalenz der Schlafapnoe anzugeben. Nach Korrektur der Definitionsunterschiede, Konzentration auf Studien mit ähnlichen Designs und Zusammenfassung der durchgeführten Studien ergab sich nach konservativen Schätzungen eine Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe von 1-5 % der männlichen Erwachsenen in westlichen Ländern (Davies und Stradling 1996, Lindberg und Gislason 2000). Weitere Studien mit großen Patientenkollektiven (1741, 400 und 626 Patienten), gleichen OSA-Definitionen und polysomnographischen Untersuchungen im Schlaflabor ergaben Prävalenzschätzungen von bis zu 28% für eine leichte Schlafapnoe bei Patienten mit einem mittleren BMI von 25–28 (Bixler et al. 1998, Bixler et al. 2001, Duran et al. 2001, Young et

al. 1993). Demnach kann man vermuten, dass ungefähr jeder fünfte Erwachsene unter einer leichten und jeder 15. Erwachsene unter einer moderaten Form von Schlafapnoe leidet (Young et al. 2002a).

Ferner belegen Studien, dass Männer im Vergleich zu Frauen ein 3fach erhöhtes Risiko haben, an Schlafapnoe zu erkranken (Strohl und Redline 1996). Die Prävalenz von OSA steigt mit dem Alter stetig an. In der ersten großen Studie zu diesem Thema untersuchte die Arbeitsgruppe um Anconi-Israel 427 Männer und Frauen zwischen 65 und 95 Jahren und fand dabei eine Prävalenz von 70% bei Männern und 56% bei Frauen für eine moderate OSA (Anconi-Israel et al. 2001). Weitere Studien belegen, dass das Erkrankungsrisiko für 65jährige Patienten mindestens doppelt so hoch ist wie für Patienten mittleren Alters.

1.1.5 Symptomatik und Folgen der OSA

Nächtliches Leitsymptom der OSA ist das Schnarchen während des Schlafes, das bei fast allen Patienten zu beobachten ist. Leitsymptom am Tag ist die erhöhte Tagesmüdigkeit. Des Weiteren leidet ein Großteil der Patienten unter einem nicht erholsamen Schlaf und morgendlichem Kopfschmerz.

Die Korrelation zwischen OSA und Tagesmüdigkeit ist in diversen Studie gut belegt. So steigen die Werte der Epworth Sleepiness Scale (ESS, s. S. 23) kontinuierlich mit dem AHI an (Gottlieb et al. 1999). Es gibt jedoch auch Patienten mit niedrigem AHI und hoher Tagesmüdigkeit und umgekehrt. Darüber hinaus konnten Studien belegen, dass die Tagesmüdigkeit nach Behandlung einer OSA signifikant abnahm (Ballester et al. 1999, Engleman et al. 1999).

Die Tagesmüdigkeit kann in manchen Fällen dazu führen, dass die Patienten selbst beim Autofahren nicht wach bleiben können. Dementsprechend ist die Rate von Verkehrsunfällen bei Patienten um ein Vielfaches erhöht (Barbe et al. 1998) und auch in Auto-Simulatoren schneiden OSA-Patienten deutlich schlechter ab als Kontrollgruppen (Findley et al. 1989). Weitere Symptome sind Einschränkung der Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit. Diese Einschränkung ist eine Konsequenz aus dem Verlust der physiologischen Schlafstruktur, die durch wiederholte Arousalreaktionen bedingt ist und auf die im nächsten Kapitel eingegangen werden soll.

Wie bereits erwähnt, existieren diverse Krankheitsbilder, die mit einer OSA assoziiert sind. So ist schon seit langer Zeit bekannt, dass Adipositas zur OSA führen kann (Young et al. 1993). Neuere Studien belegen zudem, dass andere Symptome des metabolischen Syndroms bei Vorliegen einer OSA auftreten können (Coughlin et al. 2004). Dazu zählen der erhöhte

systolische und diastolische Blutdruck, die erhöhte Triglyceridkonzentration, sowie die erniedrigte HDL-Konzentration und ein erhöhter Cholesterin/HDL-Quotient.

Besonderes Augenmerk richtet sich dabei auf das Thema Hypertonie, dessen Bedeutung für das Gesundheitssystem evident ist. Vier große Studien konnten eine Korrelation zwischen einem polysomnographisch nachgewiesenermaßen erhöhten AHI und Hypertonie am Tage belegen (Bixler et al. 2000, Duran et al. 2001, Nieto et al. 2000, Young et al. 1997).

Jüngere Studien belegen Assoziationen zwischen OSA und Erkrankungen wie Myokardinfarkt oder Apoplex (Marin et al. 2005, Yaggi et al. 2005, Young et al. 2002a).

Zusammenfassend bedeutet dies für Patienten: Werden sie keiner suffizienten Therapie zugeführt, müssen sie mit einer erhöhten Mortalität durch kardiovaskuläre und kardiopulmonale Komplikationen sowie mit übermüdungsbedingten Unfällen rechnen (Bednarek et al. 1999, Jenkinson et al. 1997, Lojander et al. 1999).

1.1.6 Schlaf

Der Schlaf dient dem Menschen zur Erholung und zur Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit und stellte seit jeher ein Mysterium dar, mit dem sich Philosophen, Künstler und Wissenschaftler gleichermaßen beschäftigten. Ferner beschäftigen sich die Menschen selbst stets mit ihrem eigenen Schlaf. So sind es nicht nur Kinder, die zum Einschlafen oder zum Erhalt des Schlafes bestimmten Ritualen folgen. Ein Wechsel der gewohnten Schlafumgebung kann bei vielen zu einer unerholsamen Nacht führen, ebenso sind Dunkelheit und Stille für viele essentiell, um Schlaf zu finden.

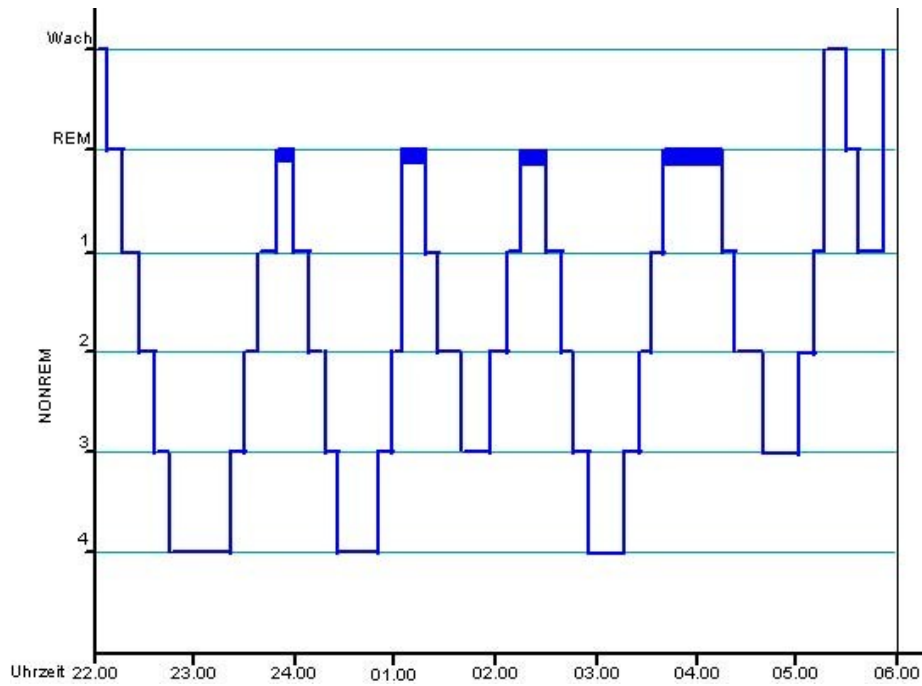
Wurde Schlaf früher ausschließlich über den begleitenden Bewusstseinsverlust definiert, so änderte sich dies im Jahre 1936, als Loomis et al. zeigen konnten, dass der Schlaf einem zyklischen Muster von Stadien folgt, die durch wechselnde Elektroenzephalogramm-Kurven (EEG) charakterisiert werden können (Loomis et al. 1936). Damals wurde eine erste Einteilung der Schlafstadien in die Stadien A, B, C, D und E vorgenommen. 1953 beobachteten Aserinsky und Kleitman erstmals „wiederkehrende Perioden von schnellen Augenbewegungen“ und zeichneten damit erstmals Phasen von Rapid eye movement (REM) auf (Aserinsky und Kleitman 1953, S. 273). Dass REM-Schlaf-Phasen auch heute häufig als Traumschlaf-Phasen bezeichnet werden, geht auf die Beobachtung zurück, dass die Phasen der schnellen Augenbewegungen häufig mit der Fähigkeit verbunden waren, sich an die eigenen Träume zu erinnern. Ferner wurden während dieser Phasen im EEG „irreguläre Frequenzen niedriger Amplitude“ (Aserinsky und Kleitman 1953, S. 273) beschrieben.

Durch die Ableitung weiterer Funktionen konnte gezeigt werden, dass die Atemfrequenz zunahm und der Blutdruck von den leichteren Schlafphasen bis zu den REM-Phasen stetig abnahm (Coccagna et al. 1971).

In weiteren Studien bemühte man sich um eine Vereinfachung der von Loomis aufgestellten Klassifikation und im Jahre 1968 veröffentlichte das Komitee des „UCLA Brain Information Service“ um Rechtschaffen und Kales einen Bericht, der ein universell einsetzbares Terminologie- und Scoring-System für Schlafforscher enthielt, das bis heute den internationalen Standard in der Schlafmedizin darstellt (Rechtschaffen und Kales 1968).

Demnach wurde der Schlaf in die Phasen 1, 2, 3, 4 und REM, sowie das Stadium „Wach“ eingeteilt, wobei die Phasen 1 und 2 dem Leichtschlaf und die Phasen 3 und 4 dem Tiefschlaf zuzuordnen sind. Die Phasen 1-4 werden auch als Non-Rapid eye movement (NREM-Schlaf) zusammengefasst. Eine genaue Beschreibung der Scoring-Kriterien erfolgt in Kapitel 3.5.1, S. 32.

Der Schlaf eines Menschen folgt physiologischerweise einigen Gesetzmäßigkeiten und so kann man anhand der Aufeinanderfolge der Schlafstadien ein Schlafprofil erstellen, das einen Schlafzyklus von ca. 90minütiger Dauer mehrfach enthält. In der Regel beginnt der Schlaf mit den Leichtschlafphasen 1 und 2, wobei das Stadium 1 nur wenige Minuten in Anspruch nimmt. Anschließend werden die Tiefschlafphasen 3 und 4 durchlaufen, auf die die erste REM-Periode folgt. NREM- und REM-Phasen bilden zusammen einen sogenannten „Schlafzyklus“, der etwa 90 Minuten andauert und je nach Gesamtschlafzeit 4-6 mal pro Nacht durchlaufen wird. Dabei nimmt der Tiefschlaf in der ersten Nachthälfte den größten Teil ein, während die REM-Phasen in der zweiten Nachthälfte stetig zunehmen und ihren größten Anteil üblicherweise im letzten Drittel des Nachtschlafes besitzen. Ein klassisches Schlafprofil eines gesunden Patienten wird in Abbildung 1 dargestellt.



Die prozentualen Anteile der einzelnen Schlafstadien bewegen sich bei gesunden Menschen in relativ engen Grenzen und belaufen sich für die einzelnen Phasen auf die in Tabelle 1 angegebenen Werte.

Schlafstadium	Prozentualer Anteil an der Gesamtschlafzeit		
Stadium 1 (NREM1)	2-5%		
Stadium 2 (NREM2)	45-55%		
Stadium 3 (NREM3)	3-8%	NREM 3+4	13-23%
Stadium 4 (NREM4)	10-15%		
Stadium REM	20-25%		

Tabelle 1: Prozentuale Verteilung der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales bei jungen, gesunden Erwachsenen (Rechtschaffen und Kales 1968).

Die einzelnen Schlafstadien können durch sogenannte „Arousal-Reaktionen“ unterbrochen werden. Dies führt oft zu einem abrupten Übergang von einem tieferen in ein flacheres NREM-Stadium. Es kommt zu wiederholten Unterbrechungen des Schlafes, zur „Schlaffragmentierung“ und damit zu einer deutlichen Veränderung des Schlafprofils. Bei Patienten, die unter OSA leiden, führt der im Rahmen einer Apnoe auftretende Sättigungsabfall häufig zu einer Arousalreaktion und damit zu einer Fragmentierung des Schlafes.

1.1.7 Therapie

Zur Therapie der OSA steht an erster Stelle wie bei fast jeder Erkrankung eine Reihe von Allgemeinmaßnahmen, die der Patient beachten sollte. Dazu zählt zunächst eine Reduktion des Gewichtes bei adipösen Patienten, da hierbei neben der Gewichtsabnahme eine Reduktion des parapharyngealen Fettgewebes und damit eine Erweiterung der extrathorakalen Atemwege mit konsekutiver Besserung des Befundes erreicht werden kann. Zusätzlich sollte der Patient auf Alkohol und Sedativa, die den pharyngealen Muskeltonus senken können, in den letzten Stunden vor der Nachtruhe verzichten. Des Weiteren ist auf die Schlafhygiene zu

achten: Das Einhalten regelmäßiger Schlaf-Wach-Zeiten, sowie das Schlafen in ruhiger und gutbelüfteter Umgebung können sich ebenso positiv auswirken wie die Vermeidung von Schlafentzug. In der Vergangenheit wurden diverse Medikamente eingesetzt, für die allesamt kein positiver Effekt nachgewiesen werden konnte, so dass keine Medikamente zur Therapie einer OSA verschrieben werden sollten (Hein und Magnussen 1998).

All diese Maßnahmen sind jedoch nur als Zusatzmaßnahmen zu verstehen, da sie zwar häufig zu einer relevanten Besserung, aber nur in Ausnahmefällen zu einem völligen Verschwinden der Symptomatik führen.

Es gibt eine Reihe von chirurgischen Maßnahmen, die auf eine Besserung der pharyngealen Obstruktion abzielen, die aber nur in den Fällen zum Einsatz kommen sollten, in denen eine eindeutig behebbare Ursache einer OSA zu erkennen ist. Bei einer Tonsillenhypertrophie oder einer Trachealstenose z.B. kann die operative Behandlung zu einer Normalisierung der nächtlichen Atmung führen. Ansonsten existiert momentan keine chirurgische Methode, die ein Schlafapnoesyndrom sicher beheben kann (Sanner et al. 2004).

Seit der Einführung von *continuous positive airway pressure* (CPAP) in den klinischen Alltag durch Sullivan et al. im Jahre 1981 hat sich diese Behandlungsform zum Goldstandard in der OSA-Therapie entwickelt. Dies liegt vor allem an der hohen Effektivität dieser Therapieform von 90% (Becker et al. 1995).

Die CPAP-Therapie funktioniert über einen kontinuierlichen Druck, der über eine Nasen- oder Nasen-Mund-Maske in den Atemwegen aufgebaut wird und so den negativen intrapharyngealen Drücken, die für den Kollaps der oberen Atemwege verantwortlich sind, entgegenwirkt. Die Einstellung einer CPAP-Therapie erfolgt meist polysomnographisch im Schlaflabor. Nur in dieser Umgebung ist gewährleistet, dass sich nicht nur Sauerstoffsättigung und Atmung – gemessen an Luftfluss an Nase und Mund – normalisieren, sondern auch die Anzahl der Arousals abnimmt und sich die Schlafarchitektur verbessert.

Ergebnisse randomisierter Studien konnten aufzeigen, dass durch CPAP eine substantielle Verbesserung neurokognitiver Funktionen und der Lebensqualität erzielt werden kann.

Außerdem nimmt die Tagesmüdigkeit ab (s.o.). Die Überlegenheit der CPAP-Therapie ist nicht nur bei Patienten mit einer schweren Form der OSA belegt, sondern auch bei mildereren Formen vorhanden (Engleman et al. 1999). Zusätzlich bewirkt eine konsequent durchgeführte CPAP-Therapie eine Senkung des Blutdrucks (Pepperell et al. 2002), vor allem bei prätherapeutisch hypertensiven Patienten mit indirekten Zeichen einer Sympathikusaktivierung, also einer hohen Ruheherzfrequenz (Sanner et al. 2002). Das Risiko, letale und nicht-letale kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden, sinkt bei effektiver CPAP-

Therapie in großen retrospektiv untersuchten Kollektiven signifikant (Marin et al. 2005). Ferner kann sich eine eventuell eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion unter der Therapie ebenso bessern (Laaban et al. 2002), wie sich eine gestörte Endothelfunktion normalisieren kann (Duchna et al. 2000).

Lokale Nebenwirkungen, wie etwa Rhinitiden oder trockene Mund und Nase, können in bis zu 50% der Fälle auftreten, führen aber in der Regel nicht zu einem Therapieabbruch. Ferner klagten Patienten häufig über die unbequeme Maske sowie Nebengeräusche, die vom CPAP-Gerät ausgehen (Zgierska et al. 2000). Die Compliance der CPAP-Therapie wird im Mittel mit 68-85% angegeben (Kaplan et al. 1996, Reeves-Hoche et al. 1994, Sin et al. 2002). Da die oben genannten Nebenwirkungen oft dazu führen, dass die Patienten ihre Masken nicht während der ganzen Nacht tragen, kann die Effektivität negativ beeinflusst werden.

Eine Erweiterung der CPAP-Geräte stellen die *biphasic positive airway pressure*-Geräte (BiPAP) dar, bei denen der inspiratorische und expiratorische Atmungsdruck getrennt eingestellt werden kann. In der Regel handelt es sich um druckgetriggerte Geräte, welche sich der Atmung des Patienten anpassen können. Die Effektivität von BiPAP entspricht der von CPAP (Reeves-Hoche et al. 1995) und eine Indikation ist in den Fällen gegeben, in denen hohe CPAP-Drücke benötigt werden und Patienten so durch eine erschwerte Ausatmung behindert werden.

1.2 *Herzschrittmacher und Defibrillatoren*

1.2.1 *Geschichte der Herzschrittmacher*

Der australische Anästhesist Mark C. Lidwill war der erste, der im Jahr 1925 ein menschliches Herz extern steuerte. Lidwill hatte das Gerät zusammen mit dem Physiker Edgar H. Booth für den Fall eines Herzstillstandes während chirurgischer Eingriffe entwickelt und der erste Patient war ein scheinbar totgeborenes Baby. Nachdem eine kardiale Noradrenalininjektion erfolglos blieb und auch eine Stimulation im Vorhof (Atrium) versagte, stimulierte Lidwell das Kind über einen Zeitraum von 10 Minuten in der Herzkammer (Ventrikel). Anschließend wurde der Schrittmacher abgestellt und das Herz schlug fortan im Eigenrhythmus (Lidwill 1929). Dies berichtete Lidwill auf dem „Australasian Medical Congress“ in Sydney, Australien im Jahre 1929. Ein weiterer Bericht über die Behandlung oder ein Bild des Gerätes existiert nicht.

1927 erprobte der US-amerikanische Medizintechniker Albert Hyman den "artificial pacemaker", ein Gerät zur Wiederbelebung mit einem Federmotor, der alle sechs Minuten aufgezogen werden musste (Hyman 1932).

Es sollte jedoch 25 Jahre dauern, bis Paul M. Zoll dem *New England Journal of Medicine* von seiner Entwicklung eines externen Herzschrittmachers berichtete, der einen 65jährigen Patienten, der mit einer Serie von Adams-Stokes-Anfällen ins Krankenhaus eingeliefert worden war, mit einem regelmäßigen ventrikulären Rhythmus versorgte. Zoll verhalf damit der technischen Entwicklung des Herzschrittmachers zu einem deutlichen Aufschwung. Nachdem Zoll den Schrittmacher fünf Tage lang wiederholt an- und ausgeschaltet hatte, konnte schließlich ein Eigenrhythmus festgestellt werden. Der Patient wurde entlassen und starb 10 Monate später an einem weiteren Adams-Stokes-Anfall (Zoll 1952).

Wenngleich diese Entdeckung einen Durchbruch in der Elektrostimulation darstellte, so blieb auch eine Vielzahl von Problemen bestehen: Da die Elektroden bei einem externen Schrittmacher nicht im direkten Kontakt mit dem Herzgewebe standen, benötigte man eine Stromstärke von bis zu 150 Volt, um die Ventrikel zu stimulieren. Dies führte zu Kontraktionen der Brustmuskulatur, verursachte in manchen Fällen Verbrennungen und war darüber hinaus für die meisten Patienten zu schmerzhaft für eine dauerhafte Behandlung. Dennoch ebnete Zolls Erfolg den Weg für andere, die sich fortan mit dem Thema der Elektrostimulation beschäftigten.

Die Lösung des Stromstärkeproblems lag in der direkten Stimulation des Herzens am Vorhof oder am Ventrikel. Nachdem sie das Verfahren zunächst an Hunden getestet hatten, waren Lillehei et al. die ersten, die 1957 18 Patienten auf diese Weise behandelten. Dabei brachten sie einen Edelstahldraht an der Ventrikelwand an, dessen isoliertes Ende mit einem externen Puls-Generator verbunden wurde. Auf diese Weise waren zur Behandlung nur noch Stromstärken von 2-3 Volt notwendig (Weirich et al. 1957).

Der erste Herzschrittmacher, der einem Patienten implantiert wurde, kam vom Karolinska Institut in Stockholm, Schweden im Jahre 1958. Der Herzchirurg Ake Senning implantierte den von Rune Elmqvist entwickelten Schrittmacher. Der Patient war der 43jährige Schwede Arne Larsson, der im Dezember 2001 im Alter von 86 Jahren verstarb. Bis zu seinem Tod hatte Larsson 23 verschiedene Schrittmacher erhalten (Larsson et al. 2003).

Neben den Fortschritten der Elektrostimulation sorgte eine weitere Entwicklung für den Durchbruch in der Schrittmachertechnologie: die venöse Katheterisierung. Der Berliner Chirurg Werner Forßmann war der erste, der dieses Verfahren durchführte – an seinem eigenen Arm. Anschließend dokumentierte er die Lage des Katheters in der rechten Herzkammer mit einer Röntgenaufnahme (Forßmann 1928). Dafür erhielt Forßmann 1956 den Nobelpreis. 1958 waren Furman und Robinson die ersten, die eine Elektrode intravenös in den rechten Ventrikel eines Patienten einführten (Furman et al. 1961).

1.2.2 Einteilungen, Implantationsindikationen und Programmierung

In der Therapie von Herzrhythmusstörungen kommt neben der medikamentösen Behandlung häufig die Implantation eines Schrittmachers (SM) oder eines implantierbaren Cardioverter Defibrillator (ICD) in Frage.

Die Implantation eines ICD erfolgt zur Therapie von tachykarden Rhythmusstörungen, während Schrittmacher zur Therapie von bradykarden Rhythmusstörungen wie beispielsweise höhergradigen AV-Blockierungen oder einem Sick-Sinus-Syndrom verwandt werden.

Hierunter werden eine persistierende Sinusbradykardie mit Beschwerden, ein intermittierender Sinusarrest oder SA-Block sowie ein Tachykardie-Bradykardie-Syndrom zusammengefasst.

Hauptindikationen zur Implantation eines ICD sind die ventrikuläre Tachykardie (VT) und Kammerflimmern, die meist einer schweren organischen Herzerkrankung, insbesondere einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie, zugrunde liegen. Patienten, bei denen eine VT oder Kammerflimmern dokumentiert wurde oder aufgrund einer hochgradigen Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion droht, können durch die Implantation eines ICD geschützt werden, welcher nach Detektion einer VT oder von Kammerflimmern mit niedriger Energie defibrilliert.

Sowohl der ICD als auch der SM können in verschiedenen Modi programmiert werden, deren Bezeichnung einer internationalen Kodierung folgt und bei der jedem Modus ein Code, der aus drei oder evtl. aus vier Buchstaben besteht, zugeordnet wird. Die ersten beiden Buchstaben machen dabei topographische Angaben zur Stimulation (Pacing) und zur Wahrnehmung (Sensing), während der dritte Buchstabe die Kontrollfunktion beschreibt. Ein möglicher vierter Buchstabe steht für eine vorhandene Frequenzadaptation, d.h. dass das Gerät in der Lage ist, die Frequenz der körperlichen Aktivität des Patienten anzupassen.

Die gängigsten Modi sind der VVI- und der DDD-Modus. Ein VVI-Schrittmacher stimuliert und nimmt im Ventrikel wahr und inhibiert die SM-Impulse, wenn er ein Eigensignal des Herzens wahrnimmt (Ventrikel Ventrikel Inibiert). Ein Gerät im DDD-Modus hingegen kann sowohl im Ventrikel als auch im Vorhof stimulieren und wahrnehmen (D=dual) und neben der Inhibierung auch gleichzeitig triggern. Das bedeutet, dass nach jeder wahrgenommenen Vorhofaktion geprüft wird, ob innerhalb des AV-Erwartungsintervalls eine Kammeraktion wahrgenommen wird. Ist dies der Fall, wird die Impulsabgabe in der Kammer inhibiert.

Andernfalls löst die Vorhofaktion eine Kammerstimulation aus, der Schrittmacher wird getriggert. Eine Stimulation von Vorhof und Kammer setzt naturgemäß das Vorhandensein

von jeweils einer Elektrode für Atrium und Ventrikel voraus, während ein VVI-Schrittmacher nur eine Elektrode benötigt.

Ein Zweikammerschrittmacher ist bei vorhandenem Sinusrhythmus aber stets besser in der Lage, die Physiologie des Herzens nachzuahmen. Der Programmablauf eines DDD-Gerätes soll im Folgenden noch einmal kurz erläutert werden:

Der Schrittmacher wartet zunächst auf eine Vorhofaktion. Tritt diese nicht innerhalb der eingestellten Frequenz ein, setzt der SM selbst einen Stimulus. Wird eine Vorhofaktion wahrgenommen, wird die Vorhofsonde inhibiert. Sowohl die Eigenaktion des Vorhofes als auch der SM-Stimulus triggern nun den weiteren Programmablauf. Zunächst wird die programmierte AV-Überleitungszeit (physiologischerweise beträgt diese zwischen 0,12 und 0,20 Sekunden) abgewartet. Kommt es innerhalb dieser Zeit zu einer Ventrikelaktion, wird die Ventrikelsonde inhibiert. Bleibt die spontane Ventrikelaktion aus, stimuliert der SM eine Ventrikelkontraktion.

1.3 Alternativer Therapieansatz der OSA mit atrialer Überstimulation

2002 veröffentlichten Stephane Garrigue et al. eine Studie, wonach atriale Überstimulation die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen bei Patienten mit Schlafapnoesyndrom signifikant verringert hatte (Garrigue et al. 2002). Garrigue untersuchte insgesamt 15 Patienten mit sowohl zentralen als auch obstruktiven Apnoen, die wegen symptomatischer Sinusbradykardien Herzschrittmacher erhalten hatten. Alle Patienten wurden an drei aufeinanderfolgenden Nächten polysomnographisch untersucht, wobei die erste Nacht der Basisanalyse diente und in den folgenden Nächten randomisiert entweder Eigenrhythmus oder ein 2-Kammer-Pacing-Modus mit atrialer Überstimulation (AÜS), der 15 Schläge über dem Eigenrhythmus der Basisnacht lag, programmiert wurde. Anschließend wurde die Anzahl sowie die Gesamtdauer der zentralen und obstruktiven Apnoen und Hypopnoen evaluiert. Dabei zeigte sich, dass atriale Überstimulation bei Patienten mit Schlafapnoe die Anzahl der obstruktiven und zentralen Apnoen sowie der Hypopnoen signifikant senkt, ohne die Schlafzeit zu beeinflussen (Garrigue et al. 2002). Laut Garrigue stellt die atriale Überstimulation bei Patienten mit OSA somit eine Alternative zur Therapie mit nCPAP dar. Aufgrund der bereits erwähnten eingeschränkten Compliance bezüglich der nCPAP-Therapie wäre eine Therapiealternative durch Implantation eines Schrittmachers als sehr vielversprechend anzusehen.

2 Fragestellung

Die OSA ist eine weit verbreitete Erkrankung mit einer steigenden Prävalenz. OSA ist mit arterieller Hypertonie und einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität vergesellschaftet. Therapie der Wahl ist derzeit die nCPAP-Beatmung. Diese Therapieform ist zwar sehr effektiv, aufgrund diverser Begleiterscheinungen ist die Compliance jedoch eingeschränkt. Eine Untersuchung an Patienten mit implantierten Zweikammer-Schrittmachern konnte zeigen, dass atriale Überstimulation obstruktive und zentrale Apnoen um über 50% reduziert (Garrigue et al. 2002). Ziel unserer Studie war es, den Effekt der atrialen Überstimulation auf den Apnoe-Hypopnoe-Index als auch die neurohumorale Aktivierung durch Messung von Noradrenalin im Urin sowie N-terminalem *pro brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) als Marker der Herzinsuffizienz bei Patienten, die einen permanenten Zweikammer-Herzschrittmacher oder einen implantierten Kardioverter-Defibrillator tragen und gleichzeitig nächtliche Atemstörungen aufweisen, festzustellen.

Insbesondere sollte evaluiert werden, ob die in der Studie von Garrigue beschriebenen positiven Auswirkungen auf Schweregrad des OSA und Schlafqualität bei Patienten mit atrialer Überstimulation abhängig von der Überstimulationsfrequenz sind. Da bei Garrigue keine Untersuchungen zur zugrundeliegenden Pathophysiologie durchgeführt wurden, ist die Frequenz von 15 Schlägen über der Eigenfrequenz als arbiträr anzusehen.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die eingeschlossenen Patienten wurden in drei aufeinanderfolgenden Nächten polysomnographisch in einem randomisierten einfach-verblindeten, cross-over Studiendesign untersucht. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die ambulante Schrittmacher-/Defibrillatorsprechstunde (s.u.) der Universität Göttingen.

Der SM/ICD wurde randomisiert entweder auf eine Backup-Frequenz von 40 Schlägen pro Minute ("Nicht-Pacing" = nP), auf ein *Pacing* mit einer Frequenz, die 7 Schläge über der Eigenfrequenz des jeweiligen Probanden lag (*pacing7*), oder auf eine Frequenz, die 15 Schläge über der Eigenfrequenz des jeweiligen Probanden lag (*pacing15*), programmiert. Die Eigenfrequenz wurde anhand der zuvor durchgeführten ambulanten Screeninguntersuchung ermittelt (S.21).

Die Randomisierung erfolgte mittels zwanzig versiegelter Umschläge, in denen die Reihenfolge der Programmierung auf nP, *pacing7* sowie *pacing15* enthalten war. Diese Umschläge wurden zufällig fortlaufend nummeriert. Zu Beginn der ersten Untersuchungsnacht wurde der Umschlag des jeweiligen Probanden geöffnet und der SM/ICD entsprechend dem geöffneten Umschlag programmiert. Durch das *cross-over* Design (*pacing* vs nP) wurde ein Effekt auf die Daten durch Verbesserung der Schlafstruktur über Gewöhnung an die Laborbedingungen vermieden.

Zu Beginn und nach Beendigung unterzogen sich die Patienten einer eingehenden klinischen Untersuchung, des Weiteren wurden vor Beginn der polysomnographischen Untersuchung ein EKG, eine Echokardiographie sowie eine Lungenfunktion durchgeführt. Die Blutentnahmen erfolgten morgens direkt nach Beendigung der polysomnographischen Untersuchung, Blutdruckmessungen wurden jeweils am Abend sowie am Morgen (19:00 Uhr und direkt nach Ende der polysomnographischen Untersuchung) durchgeführt. Des Weiteren erfolgte eine Urin-Sammlung während der Nacht zur Bestimmung von Noradrenalin im Urin.

Primärer Endpunkt war der Apnoe-Hypopnoe-Index, sekundäre Endpunkte stellten zum einen Apnoe-Index und Hypopnoe-Index (HI) sowie Arousal-Index und Schlafstadien, zum anderen basale, mittlere und minimale arterielle Sauerstoffsättigung, der endtidale Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂), Atemfrequenz, Atemminutenvolumen sowie die Parameter NT-proBNP im Serum und Noradrenalin im Urin dar.

3.2 Selektion der Patienten

In der ambulanten Schrittmacher-/Defibrillatorsprechstunde der Universität Göttingen wurden alle Patienten mit einem permanenten Zweikammerschrittmacher oder einem ICD, unabhängig von eventuell beobachteten Symptomen, die auf ein obstruktives Schlafapnoesyndrom hindeuten könnten, auf selbiges evaluiert. Zu diesem Zweck trugen die Patienten eine Nacht lang ein ambulantes Screening-Gerät (Somnocheck Effort, Weinmann, Hamburg). Das Gerät misst Atemfluss, Schnarchen, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Körperlage, zusätzlich die Thorax- und Abdomenbewegungen des Patienten und unterscheidet zwischen zentralen, obstruktiven und gemischten Apnoen.

Der nasale und orale Atemfluss wird beim Somnocheck Effort über einen Atemfluss-Schnarch-Sensor gemessen. Der Atemfluss wird dabei über die Temperatur der ein- und ausgeatmeten Luft bestimmt. Zur Erfassung der thorakalen und abdominalen Atembewegungen verfügt Somnocheck Effort über einen Thorax- und Abdomensensor. Atembewegungen übertragen über Befestigungsgurte wechselnde Druck- und Zugspannungen auf die Messaufnehmer, welche infolge des piezoelektrischen Effektes die Bewegungsänderungen in elektrische Signale umwandeln. Sauerstoffsättigung und Puls werden mit Hilfe eines Pulsoxymeters bestimmt. Somnocheck Effort verfügt über einen eingebauten Alarm, falls sich einer der Sensoren während der Nacht lösen sollte. Abbildung 2 stellt einen an Somnocheck Effort angeschlossenen Probanden schematisch dar.



Abb. 2: Patient mit Somnocheck Effort (inklusive Atemfluss-Schnarch-Sensor, Thorax- und Abdomen-Sensor, sowie Pulsoxymeter).

Quelle: Weinmann, 1998, S. 2.

Einschlusskriterien waren ein Apnoe-Hypopnoe-Index von mehr als 15 in Verbindung mit assoziierten Entsättigungen von mehr als 4% in der ambulanten Screeninguntersuchung. Ausschlusskriterien waren Alter < 18 Jahre, sowie > 75 Jahre, eine Lebenserwartung von < 6 Monaten, ein Herzinfarkt vor weniger als 1 Monat, eine dekompensierte Herzinsuffizienz, hochgradige Klappenvitien, chronische, medikamentös nicht behandelbare atriale Tachyarrhythmien sowie Schwangerschaft oder Stillzeit. Abb. 3 veranschaulicht den Studienablauf.

Abb. 3: Schematischer Studienablauf.

3.3 *Messparameter und Messmethoden*

3.3.1 *Anamnese und klinische Untersuchung*

Vor Beginn und nach Beendigung der Studie unterzogen sich alle Patienten einer eingehenden klinischen Untersuchung. Die Untersuchung beinhaltete die Messung der Körpergröße und des Gewichts sowie eine Blutdruckmessung im Sitzen und eine Pulsmessung. Des Weiteren wurden die wichtigsten Organsysteme einschließlich des peripheren Nervensystems untersucht.

Darüber hinaus wurde eine Anamnese erstellt. Im Rahmen der Anamneseerhebung wurden neben allgemeinen Informationen zu weiteren Erkrankungen, eingenommenen Medikamenten und einer Sozialanamnese auch schlafspezifische Fragen zu Tagesmüdigkeit, Schlafzeiten, Traumverhalten und Gewohnheiten vor und beim Schlafen erörtert. Zusätzlich füllten die Patienten die „Epworth Schläfrigkeitsskala“ (Abb. 4) aus, bei der die Patienten vorgegebenen Ereignissen eine Wahrscheinlichkeit von 0 = “würde niemals einschlafen“ bis 3 = “hohe Wahrscheinlichkeit einzuschlafen“ zuordnen (Johns 1991).

Die Gesamtpunktzahl entspricht der Summe der Einzelwerte; ab einer Punktzahl von 10 Punkten ist von einer erhöhten Tagesmüdigkeit auszugehen und eine Schlafstörung in Erwägung zu ziehen.

DIE EPWORTH SCHLÄFRIGKEITSSKALA

Name: _____ Datum: _____

Alter (in Jahren): _____ Geschlecht: _____

Wie wahrscheinlich ist es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen, sich also nicht nur müde fühlen? Dies bezieht sich auf Ihren Alltag in der letzten Zeit. Selbst wenn Sie einige der Situationen in letzter Zeit nicht erlebt haben, versuchen Sie bitte, sich vorzustellen, wie diese auf Sie gewirkt hätten. Benutzen Sie die folgende Skala, um die *am besten passende Zahl* für jede Situation auszuwählen.

- 0 = würde *niemals* einnicken
 1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken
 2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken
 3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

Situation	Wahrscheinlichkeit des Einnickens
im Sitzen lesen	_____
Fernsehen	_____
ruhiges Sitzen an einem öffentlichen Ort (z.B.Theater oder Versammlung)	_____
als Mitfahrer in einem Auto, während einer Stunde Fahrt ohne Unterbrechung	_____
sich nachmittags zum Ausruhen hinlegen, wenn es die Umstände erlauben	_____
mit jemandem zusammensitzen und sich unterhalten	_____
ruhiges Sitzen nach einem Mittagessen ohne Alkohol	_____
in einem Auto, während man für wenige Minuten im Verkehr anhält	_____

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit !

Abb. 4: Epworth Sleepiness Scale (Johns 1991) zur subjektiven Abschätzung einer erhöhten Tagesmüdigkeit.

3.3.2 Polysomnographie

Die Polysomnographie fand im internistischen Schlaflabor der Uni Göttingen in einem klimatisierten, ruhigem Raum statt. Nach dem Abendessen wurden die Patienten zwischen 20:00 und 21:00 Uhr gebeten, ihre Schlafkleidung anzulegen.

Die Aufzeichnung erfolgte mit dem Alice4-System der Heinen und Löwenstein GmbH, Bad Ems. Folgende Parameter wurden gemessen, auf die im Weiteren näher eingegangen wird:

- 1) Elektroenzephalogramm (EEG)
- 2) Elektrokulogramm (EOG)
- 3) Elektromyogramm (EMG) (Kinn)
- 4) Elektrokardiogramm (EKG)

- 5) EMG (Bein)
- 6) Atemfluss
- 7) thorakale und abdominale Atemexkursionen
- 8) Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz
- 9) Körperlage.

Die Abbildung 5 zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Messparameter.

Vor der Platzierung der Elektroden erfolgte eine Präparation der Hautstellen, um den natürlichen Widerstand der Haut zu senken. Für diesen Widerstand sind vornehmlich die obersten verhornten Hautschichten, das Hautfett und ggf. auch Verunreinigung der Haut verantwortlich. Zur Entfettung der Hautstellen wurde Skin Pure Gel (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) verwandt. Es wurden selbstklebende Einmalelektroden verwandt (Neuroline 720, Ambu A/S, Ballerup, Dänemark).

Abb. 5: Polysomnographischer Ausdruck einer 30sekündigen Epoche aus dem Schlaf eines Probanden im Stadium 2.

C4A1, C3A2 = Elektroenzephalogramm links und rechts, LEOG = linkes

Elektrookulogramm, REOG = rechtes Elektrookulogramm, EMG = Elektromyogramm-Kinn, EKG = Elektrokardiogramm, RR = Blutdruck, LEMG = Elektromyogramm-Bein, NP = nasal Pressure, THO = thorakale Atemexkursionen, ABD = abdominelle Atemexkursionen, SaO₂ = Sauerstoffsättigung in %, PULS = Pulsfrequenz pro Minute, STAGE = Schlafstadium, S2 = Stadium 2

1) Elektroenzephalogramm

Zur Ableitung des EEG wurden die Elektroden auf die Kopfhaut aufgebracht, wobei die Leitfähigkeit zwischen Haut und Elektrode mittels Elektrodengel (Spectra 360, New Jersey, USA) hergestellt wurde. Die differentiellen EEG-Elektroden wurden auf Punkt C4 sowie C3 des internationalen Systems für Standard-EEG-Ableitungen aufgebracht. Als Referenzelektrode für C4 diente A1 (linkes Mastoid), für C3 diente A2 (rechtes Mastoid).

Das Elektroenzephalogramm wird für die Beurteilung und Klassifizierung von Schlafstadien herangezogen. Ferner ist das EEG unverzichtbar für die Erkennung von Schlafunterbrechungen (Arousal). Somit stellt das EEG das zentrale Biosignal einer Polysomnographie dar.

Bei der Elektroenzephalographie wird die elektrische Aktivität der Nervenzellen in der Großhirnrinde abgeleitet. Das in der Ableitung dargestellte EEG-Muster ist die Summe der Aktivität einer Anzahl von Nervenzellen, die mit der jeweiligen Elektrode räumlich noch erfasst werden können.

Die elektrische Grundaktivität und damit auch das Grundmuster der EEG-Wellen werden in vier verschiedene Frequenzbereiche eingeteilt: Alpha- (8-12 Hz), Beta- (13-30 Hz), Theta- (4-7 Hz) und Deltawellen (0,5-3 Hz). Alpha- und Betawellen können dabei überwiegend dem Wachzustand zugeschrieben werden, wohingegen Theta- und Deltawellen zumeist dem Schlaf zuzuordnen sind.

2) Elektrokulographie

Die differentiellen EOG-Elektroden wurden 1 cm oberhalb des linken äußeren Augenrandes und 1 cm unterhalb des rechten äußeren Augenrandes befestigt. Als Referenzelektroden dienten auch hier die Mastoide. Bei der Elektrokulographie werden Augenbewegungen erfasst, die auch im Schlaf bei geschlossenen Lidern durchgeführt werden. Diese Form der Augenbewegungen ist für das Schlafstadium des **Rapid Eye Movements (REM)** charakteristisch, dessen Erkennung die Aufzeichnung des EOG vornehmlich dient.

3) Elektromyographie (Kinn)

Die zwei EMG-Elektroden wurden über der Mundbodenmuskulatur etwas unterhalb der Kinnwölbung angebracht. Die Aufzeichnung des EMG ist von Bedeutung für die Bestimmung der Schlafstadien sowie für die Klassifikation von Arousals.

4) Elektrokardiogramm

Die differente EKG-Elektrode wurde im fünften Intercostalraum in der Medioklavikularlinie angebracht. In der Schlafmedizin dient die EKG-Aufzeichnung vornehmlich der Erkennung von Herzrhythmusstörungen während des Schlafs und deren Zuordnung zu anderen polysomnographischen Parametern. Zusätzlich wird sie zur Berechnung der Herzfrequenz herangezogen.

5) Elektromyographie (Bein)

Die Elektroden zur Ableitung des Bein-EMG wurden über dem Areal des rechten Musculus tibialis anterior angebracht. Beide Elektroden wurden im Abstand von einigen Zentimetern proximal und distal angebracht. Um die Lage über dem Muskel sicherzustellen, bat man die

Patienten vor Anbringung der Elektroden um eine Dorsalflexion der rechten Großzehe. Die Ableitung des EMG dient vor allem der Erkennung periodischer Beinbewegungen.

6) Atemfluss

Die Messung des Atemflusses über Nase und Mund erfolgte mittels Drucksensoren. Da die Messung des Atemflusses in der Polysomnographie entscheidend für die Erkennung von schlafbezogenen Atemstörungen ist, ist seine Aufzeichnung unerlässlich. Das Grundprinzip der Drucksensoren besteht in der Erfassung der Druckunterschiede während der Inspiration (Unterdruck) und der Expiration (Überdruck). Bei den Drucksensoren handelt es sich um nasale Kunststoffkanülen, die in den Nasenlöchern platziert werden (Dahlhausen, Köln).

7) thorakale und abdominale Atemexkursion

Die Aufzeichnung der Atemexkursionen von Thorax und Abdomen sind für die Unterscheidung von zentralen und obstruktiven Apnoen bzw. Hypopnoen von großer Bedeutung. Die Aufzeichnung erfolgte durch piezoelektrische Sensoren in Form von Dehnungsstreifen. Die Piezosensoren registrieren Änderungen in der auf sie ausgeübten Zugspannung und übertragen diese als Spannungsänderungen. Die Atembewegungen übertragen die Zugspannung auf den Sensor mit Hilfe eines elastischen Bandes, welches um den Körper des Patienten geführt und an den beiden Enden des Sensors befestigt wird. Es werden dabei jeweils ein Sensor an Brustkorb und Bauch angebracht, um die Rippen- und Zwerchfellatmung annähernd getrennt wiederzugeben.

8) Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz

Die Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz wurden transkutan durch Pulsoxymetrie bestimmt. Die Messung erfolgte mit einem Fingerklemmen-Pulsoximetriesensor mit Gelenk (Nonin Medical Inc, Minnesota, USA). Die transkutane Messung beruht auf dem physikalischen Prinzip, dass jedes Molekül ein charakteristisches Absorptionsspektrum besitzt, welches sich für Hämoglobin in Abhängigkeit von dessen Sauerstoffsättigung im Rotlichtbereich ändert.

9) Körperlage

Der Körperlagesensor wurde am Thoraxgurt für die Aufzeichnung der Atembewegungen befestigt. Dabei handelt es sich um ein geschlossenes Gehäuse, das eine Metallkugel als Indikator enthält, die bei Bewegungen des Patienten der Schwerkraft folgt. Die jeweilige Ausrichtung des Indikators wird in ein Spannungssignal überführt. Es werden Rücken-, Bauch- und Seitenlagen unterschieden.

Der Datenfluss durch die einzelnen Komponenten der Alice4 ist wie folgt: Die verschiedenen Sensoren zeichnen die Signale des Patienten auf und leiten diese über Kabel an zwei Geräte weiter: Ein neurologisches Interface (Headbox) sowie ein kardiologisch-respiratorisches Interface, die in den Abbildungen 6a und 6b dargestellt werden. Die Elektroden zur Aufzeichnung des EEG, EOG sowie des Kinn- und Bein-EMG werden an der Headbox befestigt, während die Kabel zur Aufzeichnung der restlichen Parameter (Oximetrie, EKG, Atemfluss, thorakale und abdominale Atemexkursionen und Körperlage) am kardiologisch-respiratorischen Interface angebracht werden. In diesen Zwischenstationen, die neben dem Kopfkissen der Patienten zu liegen kamen, werden die Signale verstärkt und digitalisiert, bevor sie an die Haupteinheit der Alice4 gesandt werden, wo sie auf dem Touch Screen dargestellt und gleichzeitig an den angeschlossenen Host-Computer weitergesandt und dort ebenfalls dargestellt und aufgezeichnet werden. Der Datenfluss wird in der Abbildung 7 noch einmal veranschaulicht.

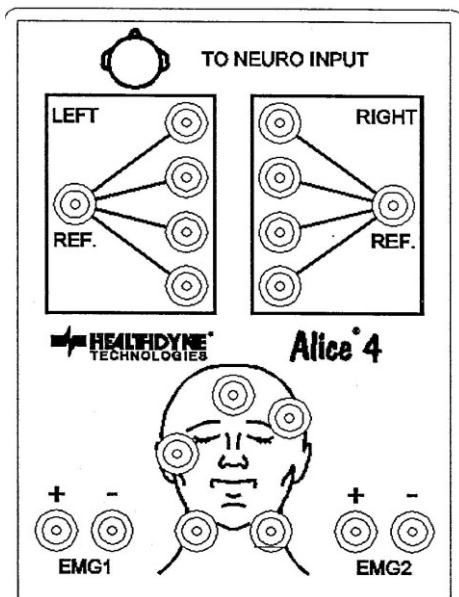


Abb. 6a: Neurologisches Interface

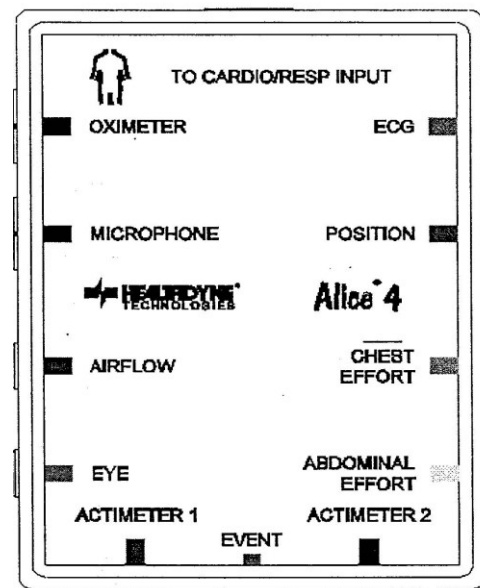


Abb. 6b: kardiologisch-respiratorisches Interface

Abb. 6: Die von den Sensoren aufgenommenen Signale werden an die beiden Interfaces (Abb. 6 a+b) gesandt, wo sie digitalisiert und verstärkt werden, bevor die Daten an die Alice4-Haupteinheit gesandt werden.

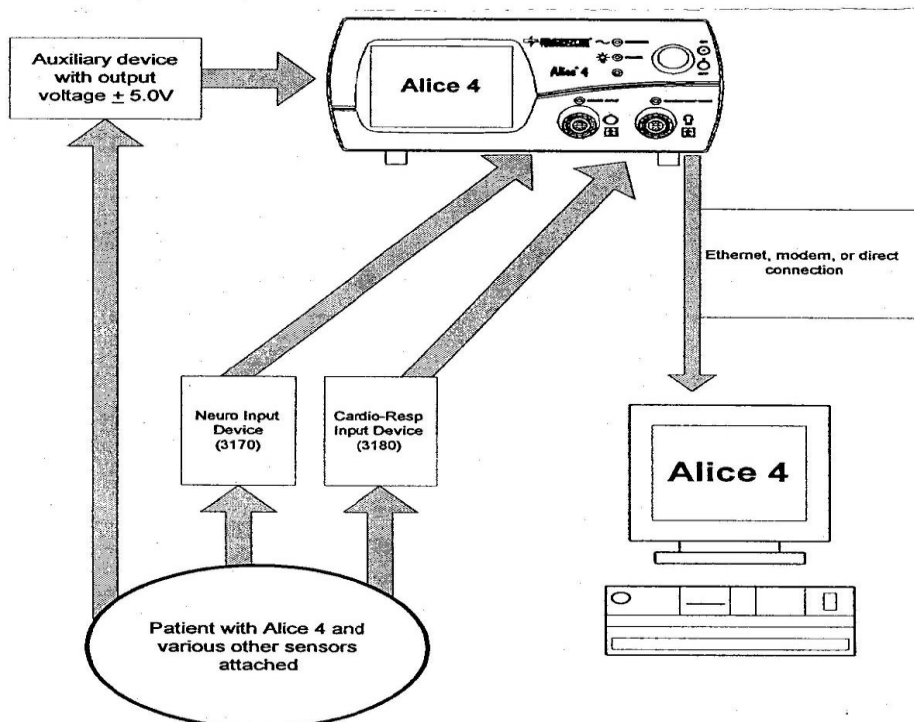


Abb. 7: Datenfluss zwischen dem Patienten und dem Host-Computer über die neurologischen und kardiorespirativen Interfaces, sowie dem Touch Screen der Alice4.

Quelle: Heinen und Löwenstein GmbH, 1996, S 16.

Vor Beginn der Registrierung wurde auf alle Kanäle ein Eichsignal gegeben. Anschließend wurden die Impedanzwerte gemessen und bei allen Patienten ein Biosignaltest durchgeführt, bei dem der Patient nach entsprechender Aufforderung bestimmte Handlungen durchführt, anhand derer die Ableitungsqualität überprüft werden kann. Bei nicht zufriedenstellenden Ableitungen wurden die Elektroden neu geklebt. Im Einzelnen wurden die Patienten aufgefordert, die Augen zu öffnen, zu schließen, sowie nach links und rechts zu bewegen, die Stirn zu runzeln, laut von 1 bis 10 zu zählen, die rechte Großzehe zu bewegen und getrennt durch Mund und Nase zu atmen, sowie die Luft für 10 Sekunden anzuhalten. Nun konnten die Patienten die Zeit bis zum Schlafengehen frei gestalten. Bei Müdigkeit ging der Patient zu Bett, das Licht wurde gelöscht und die Registrierung wurde begonnen. Die Registrierung wurde fortlaufend überwacht, so dass dislozierte Elektroden befestigt und deutliche Änderungen der Signal-Amplituden durch Einstellung der Empfindlichkeit korrigiert werden konnten. Nach dem Erwachen wurden die Registrierung beendet und die Elektroden entfernt.

3.3.3 *Ventilation, Blutdruckmessung und CO₂-Messung*

Ventilation:

Das Atemminutenvolumen wurde mittels respiratorischer Induktionsplethysmographie (Respirace) bestimmt. Zu diesem Zwecke erfolgten während des Biosignaltests einige Eichatemzüge mit genau 300 ml Volumen. Die Atemkurven dieser Atemzüge wurden genau dokumentiert und dienten bei der späteren Berechnung des Atemminutenvolumens als Vergleichswert. So konnte anhand der Eichwerte das Atemminutenvolumen berechnet werden.

Die Atemfrequenz wurde anhand der Atemkurven der Polysomnographie durch Auszählen ermittelt.

Blutdruckmessung:

Die Blutdruckmessungen erfolgten jeweils abends und morgens am Patientenbett nach der Riva Rocci Methode.

CO₂-Messung:

Um den endtidalen CO₂-Gehalt zu bestimmen, wurde den Patienten eine nasale Kunststoffkanüle angelegt, die mit einem Kapnometer (Datex Normocap, Helsinki, Finnland) verbunden war. Während jeder Nacht wurde ein Mal pro Stunde über einen Zeitraum von einer Minute der CO₂-Partialdruck dokumentiert. Dies geschah jeweils im Schlafstadium 2 und möglichst in einer Periode ohne Apnoen oder Hypopnoen. Der Endwert des endtidalen CO₂ wurde aus diesen Werten gemittelt.

3.3.4 *Laborparameter*

NoradrenalinKonzentration im Urin:

Zur Bestimmung der NoradrenalinKonzentration im Urin wurden die Patienten gebeten, vor dem Zubettgehen ihre Blase vollständig zu entleeren. Während der Nacht wurde dann der Urin in einem mit 4%iger Salzsäure angesäuerten Behälter gesammelt, in dem auch der erste Morgenurin des Patienten gesammelt wurde. Bis zur Analyse wurde der Behälter bei 4°C gelagert.

Der Noradrenalin Gehalt wurde im Labor der Abteilung Klinische Chemie mittels High-Performance Flüssigkeitschromatographie bestimmt und mit Hilfe der Kreatininkonzentration im Urin relativiert.

Serum BNP:

Zur Bestimmung des NT-proBNP wurde jeden Morgen eine venöse Blutprobe in Heparin-Lithium-Röhrchen abgenommen und sofort für zehn Minuten bei 10.000 Umdrehungen pro

Minute zentrifugiert. Der Überstand wurde in Eppendorf-Cups abpipetiert und bis zur weiteren Analyse bei -80°C gelagert. Die Bestimmung des NT-proBNP erfolgte mittels Elektrochemolumineszenz-Immunoassay (Elecsys pro BNP *sandwich immuno assay*, Roche Diagnostics, Basel, Schweiz) im Labor der Abteilung Kardiologie und Pneumologie. Des Weiteren wurde den Probanden jeden Morgen zur Bestimmung von CRP und Fibrinogen Blut abgenommen.

3.4 Atriale Überstimulation

Von den 20 in die Studie eingeschlossenen Patienten trugen 10 einen ICD und 10 einen SM. Bevor die Patienten zu Bett gingen, wurden die Geräte dem einfach verblindeten, randomisiertem cross-over Studiendesign entsprechend programmiert (s.o.). Dabei sollte jeweils eine Nacht ohne Stimulation, eine mit einer Frequenz, die 7 Schläge über der Eigenfrequenz des Patienten lag, sowie eine Nacht mit einer Frequenz, die 15 Schläge über der Eigenfrequenz des Patienten lag, vonstatten gehen. Die Eigenfrequenz der Screening-Nacht wurde als Ausgangspunkt zur Ermittlung der Zielfrequenz verwandt.

In allen Nächten wurden die Geräte auf DDD-Modus programmiert. Für die nicht-*pac*ing Nacht wurde eine Backup-Frequenz von 40 Schlägen/min programmiert.

Falls bei der Programmierung ein Gerät sowohl atrial als auch ventrikulär stimulierte, wurde das AV-Zeitintervall sukzessive auf bis zu 380 Millisekunden verlängert, um ein möglichst reines atriales *Pacing* zu gewährleisten. Stellte sich kein Eigenrhythmus ein, erfolgte die Reprogrammierung auf den Ausgangswert.

Der prozentuale Anteil der atrialen Stimulation konnte am folgenden Morgen anhand des Ausdrucks des SM oder des ICD überprüft werden.

3.5 Auswertung der Polysomnographie

Die Auswertung der Polysomnographie erfolgte visuell vom Monitor. Alle Ableitungen werden dabei pro Bild über einen Zeitraum von 16 Sekunden dargestellt (Andreas et al. 1993). Damit ist die Auswertung vom Monitor ebenso zuverlässig möglich wie die vom Papier (Hoelscher et al. 1989, Philip-Joel et al. 1993). Bei der Auswertung wurden im Einzelnen die Schlafstadien, der Arousalindex sowie die Atmung evaluiert. Des Weiteren errechnete der Computer der Alice4 die basale O_2 -Sättigung, in der die Entsättigungen nicht berücksichtigt werden. Weiter wurde die Zeit, in der die Sauerstoff-Sättigung $< 90\%$ lag, und die mittlere minimale O_2 -Sättigung aus allen Entsättigungen unter 90% gemittelt und die minimale O_2 -Sättigung während der Nacht angegeben.

3.5.1 Schlafstadien

Die Schlafstadienauswertung erfolgte durch visuelle Auswertung von EEG, EOG und EMG in 30-Sekunden-Fenstern nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968). Folgende Parameter wurden bestimmt:

- 1) die gesamte Bettzeit (total bed time TBT)
- 2) die reine Schlafzeit (total sleep time TST)
- 3) die Schlafperiodenzeit (sleep period time SPT)
- 4) die Schlaflatenzzeit (sleep onset latency, SOL)
- 5) die Schlafstadien Wach, 1-4, REM und MovementTime (MT)
- 6) den Anteil der einzelnen Schlafstadien in Minuten, sowie in Prozent der TBT, TST und SPT.

Als TBT wird die Zeit bezeichnet, in der sich der Patient im Bett befindet. Dies bedeutet, dass die TBT gleich der Gesamtzeit der Aufzeichnung ist, wenn Ereignisse wie Wasserlassen oder andere Situationen, in denen der Patient das Bett verlassen muss, abgezogen werden.

Die TST hingegen bezeichnet die Zeit der Aufzeichnung, in welcher der Patient tatsächlich schläft, und entspricht damit der TBT abzüglich aller Wachphasen und nicht klassifizierten Abschnitte.

Die SPT entspricht der Zeit zwischen Schlafbeginn und Schlafende, d.h. zwischen des ersten Stadiums 2 und der letzten Epoche eines Stadiums außer Stadium "wach". Die SOL ist definiert als Zeit zwischen Beginn der Registrierung und Beginn einer Schlafphase und wurde für die Phasen 1, 2, 3, 4 und REM bestimmt.

Zur Auswertung der Schlafstadien wurde das EEG in 30-Sek-Epochen analysiert, wobei eine Epoche als dasjenige Schlafstadium gewertet wurde, auf das $\geq 50\%$ der Epoche zuträfen.

Das Stadium "Wach" ist charakterisiert durch Alpha-Aktivität mit niedriger Amplitude und gemischten Frequenzen im EEG bei geschlossenen Augen sowie häufigen raschen Augenbewegungen im EOG und einem hohen Muskeltonus im EMG.

Die Abbildung 8 stellt die EEG-Kurven im Stadium "Wach" dar.

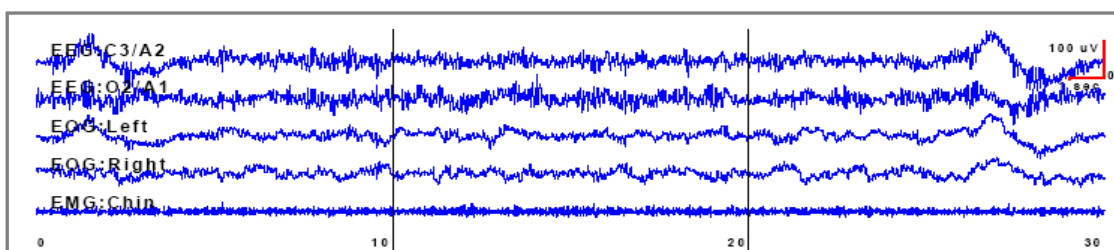


Abb. 8: Stadium "Wach". Zu sehen sind die beiden EEG- und EOG-Ableitungen sowie das EMG des Kinns. Quelle: Gerla, 2003, S.9.

Stadium 1 ist definiert durch relativ niedrig-amplitudige, langsamer werdende gemischte Frequenzen mit weniger als 50% Alpha-Aktivität, langsame, oft pendelnde Augenbewegungen im EOG und einen abnehmenden Muskeltonus im EMG. Stadium 1 tritt am häufigsten im Übergang vom Wachzustand in die anderen Schlafstadien auf oder folgt auf Bewegungen im Schlaf. Das Stadium 1 hat meist nur einen geringen Anteil am physiologischen Nachtschlaf, der sich zwischen 1 und 7 Minuten beläuft. Um eine Epoche als Stadium 1 zu werten, ist die Abwesenheit von K-Komplexen und Schlafspindeln (s.u.) unumgänglich.

Das Stadium 2 ähnelt dem Stadium 1, ist jedoch durch das vereinzelte Auftreten von Schlafspindeln (12-14Hz) oder biphasischen K-Komplexen mit einer Dauer von jeweils mehr als 0,5 Sekunden gekennzeichnet. Da es sich bei K-Komplexen und Schlafspindeln nicht um dauerhafte Phänomene handelt, müssen diese nicht in jeder Epoche auftreten, um selbige als Stadium 2 zu werten. Tritt im Anschluss an einen K-Komplex oder eine Schlafspindel ein Intervall von 3 Minuten oder weniger auf, das normalerweise die Kriterien des Stadium 1 erfüllt, so ist dieses Intervall als Stadium 2 zu werten. Überschreitet das Intervall die Dauer von 3 Minuten, ist es als Stadium 1 zu werten. Die Abbildungen 9 und 10 zeigen die Unterschiede im EEG und EOG bei einem Patienten im Stadium "Wach" sowie im Schlafstadium 2, die Abbildung 12 veranschaulicht die für das Stadium 2 typischen K-Komplexe und Schlafspindeln.

Die Stadien 3 und 4 werden zusammen als Tiefschlaf bezeichnet und zeigen niederfrequente (0,5-3 Hz) und hochamplitudige ($>75\mu\text{V}$) Deltawellen. Ab einer Menge von 20% Deltawellen wird eine Epoche als Stadium 3, bei über 50% wird sie als Stadium 4 gewertet. In der Abbildung 13 ist das EEG im Stadium 4 zu erkennen.

Das Stadium REM ist charakterisiert durch rasche Augenbewegungen im EOG. Das EEG ist relativ niedrig-amplitudig und zeigt gemischte Frequenzen sowie vereinzelt das Auftreten von "Sägezahnwellen". Schlafspindeln und K-Komplexe fehlen per Definition. Das EMG zeichnet sich durch einen sehr niedrigen Muskeltonus aus. Zumeist geht dem Stadium REM eine Phase des Stadium 2 voraus. Dabei ist die Aufzeichnung ab dem Zeitpunkt als Stadium REM zu werten, ab dem das EMG einen sehr niedrigen Muskeltonus anzeigt und keine K-Komplexe oder Schlafspindeln auftreten. Die Abbildung 11 zeigt eine Aufzeichnung einer solchen REM-Phase.

Die Schlafstadien 1-4 werden in Abgrenzung zum Stadium REM auch als Non-REM-Schlaf (NREM) bezeichnet.

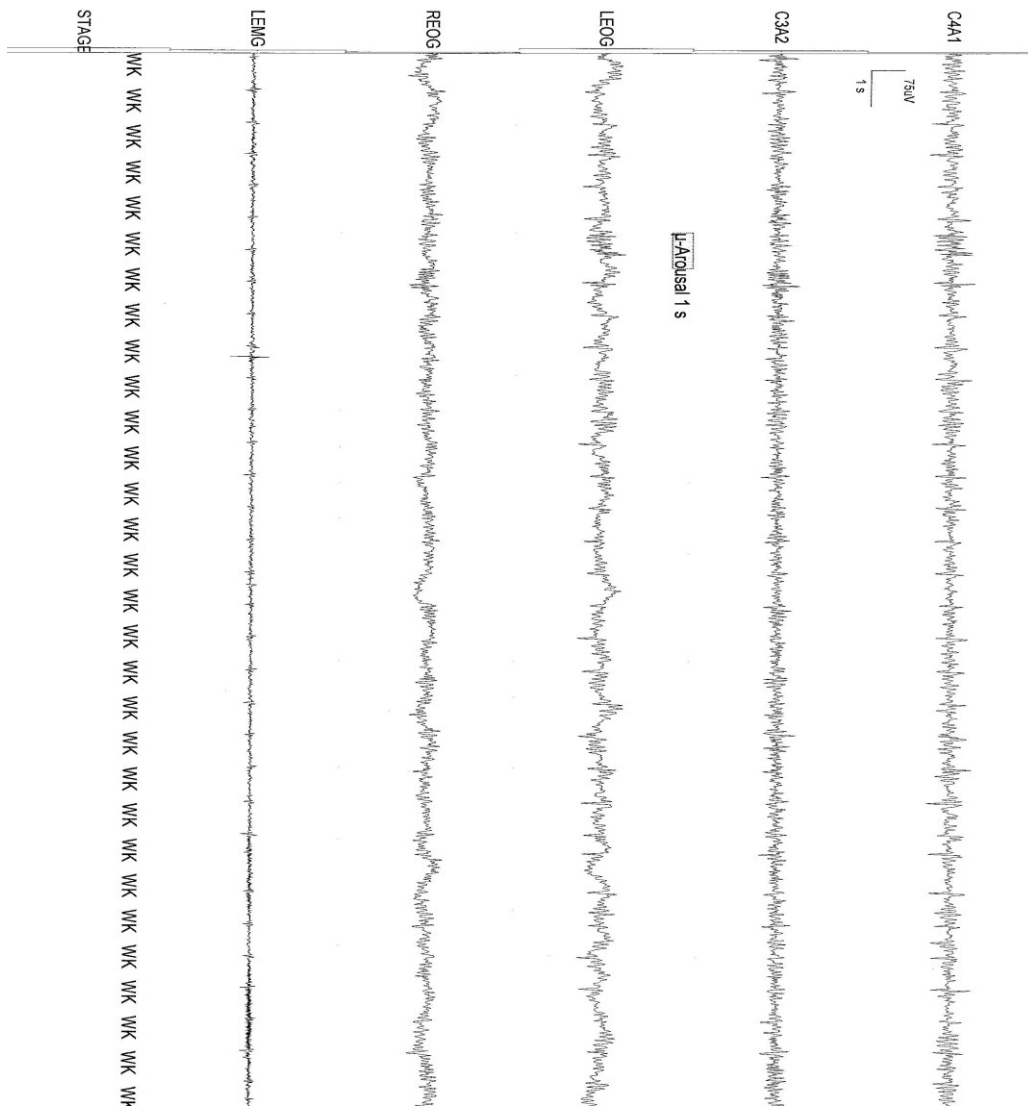


Abb. 9: Stadium "Wach" während der Aufzeichnung eines Probanden im Schlaflabor. Zu sehen sind die beiden EEG- und EOG-Ableitungen, das EMG des Kinns sowie die Anzeige des Schlafstadiums.

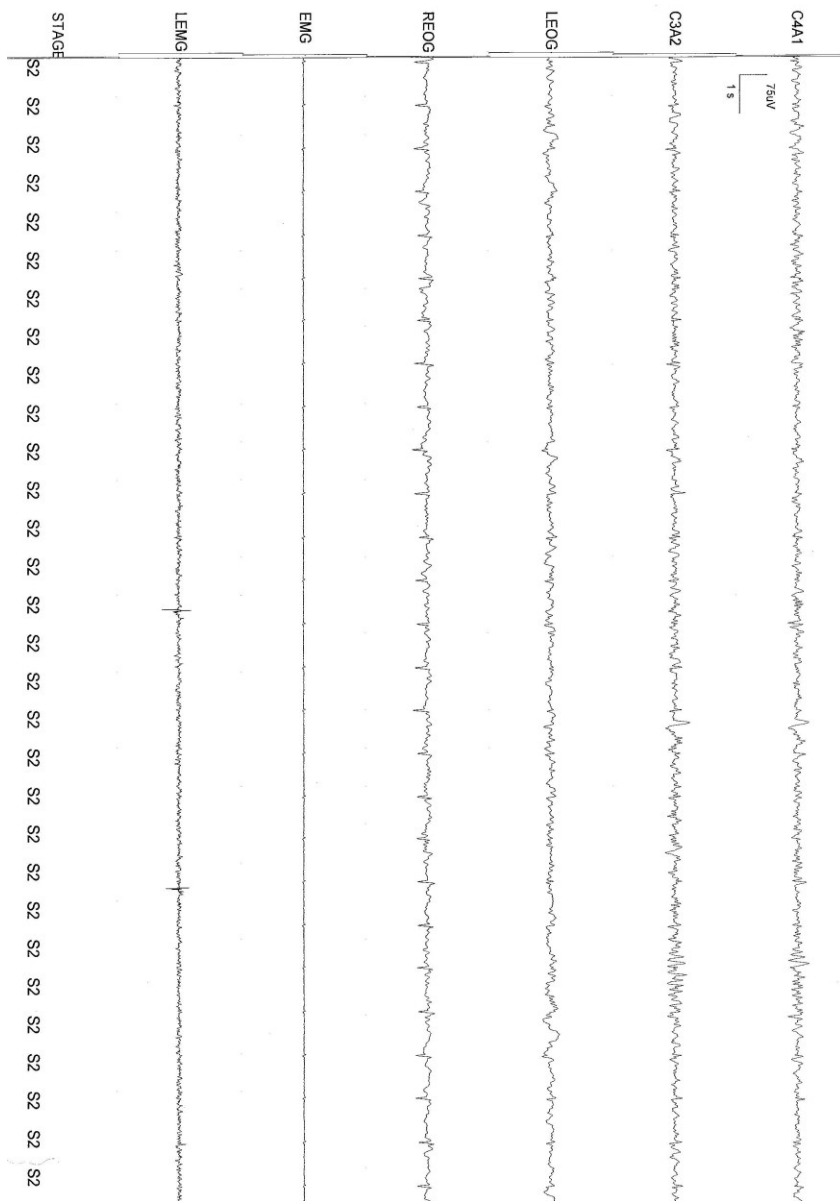


Abb. 10: Stadium 2 während der Aufzeichnung eines Probanden im Schlaflabor.

Zu sehen sind die beiden EEG- und EOG-Ableitungen, das EMG des Kinns und des Beins sowie die Anzeige des Schlafstadiums.

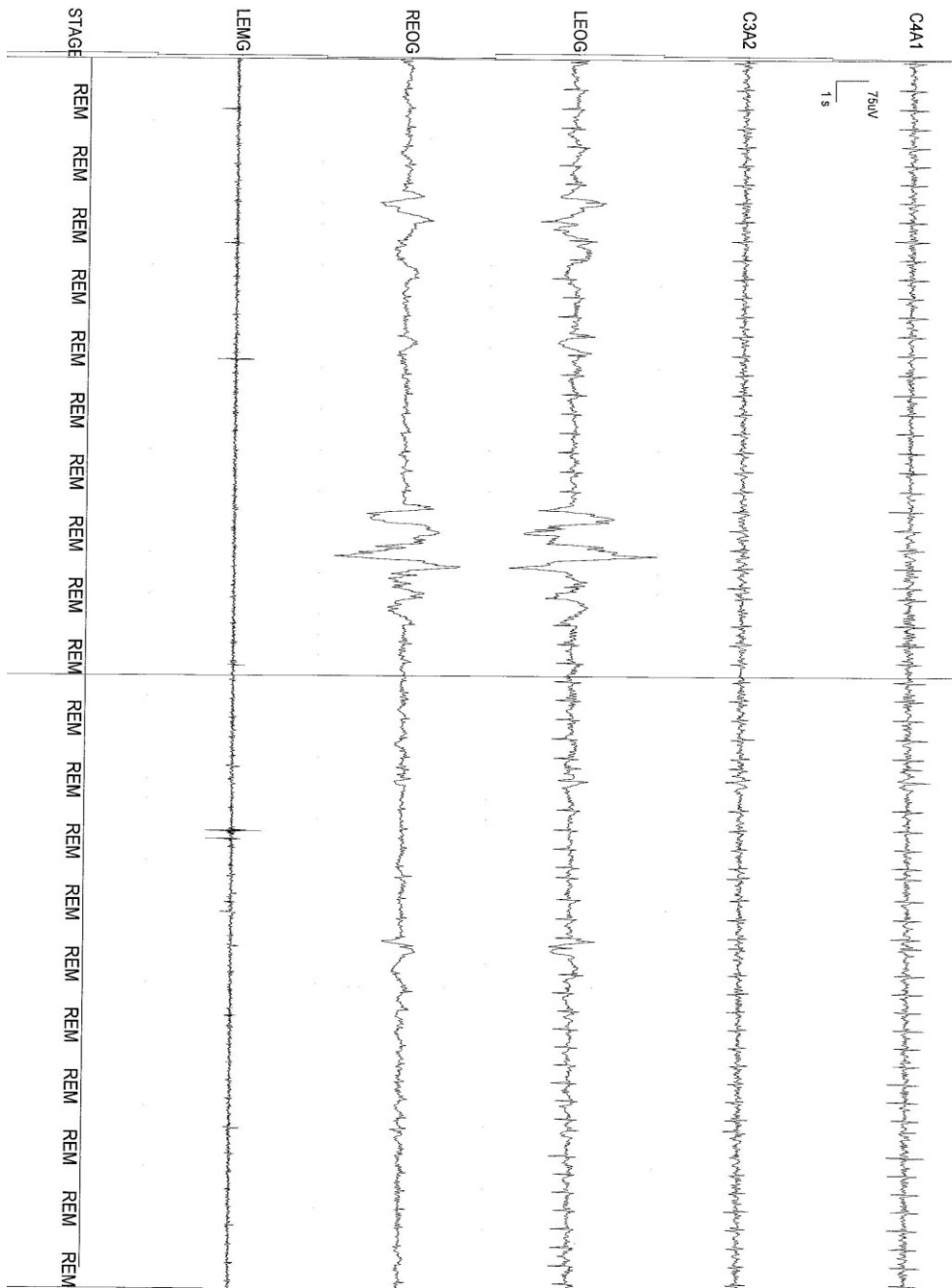


Abb. 11: Stadium REM während der Aufzeichnung eines Probanden im Schlaflabor. Die Abbildung zeigt die typischen Sägezahnwellen im Elektrookulogramm sowie ein charakteristischerweise niedriges Elektromyogramm.

Das Stadium MT wird benutzt, um diejenigen Epochen zu werten, deren Einordnung durch Bewegungsartefakte unmöglich ist. Dabei müssen EEG und EOG für mindestens 15 Sekunden durch Bewegungen des Patienten unauswertbar sein. Um eine Epoche als MT zu werten, muss dieser sowohl unmittelbar eine Schlafphase vorangehen als auch eine weitere

direkt folgen. Folgt auf eine fragliche MT-Epoche eine Epoche des Stadiums Wach, sollte auch die vorangehende Epoche als Wach klassifiziert werden.

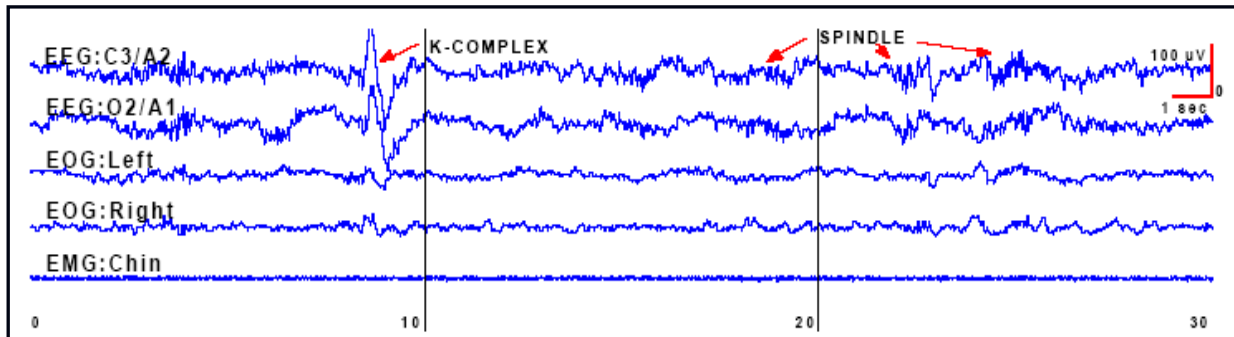


Abb 12: Stadium 2 mit einem K-Komplex und drei Schlafspindeln in den EEG-Ableitungen
Quelle: Gerla, 2003, S.12.

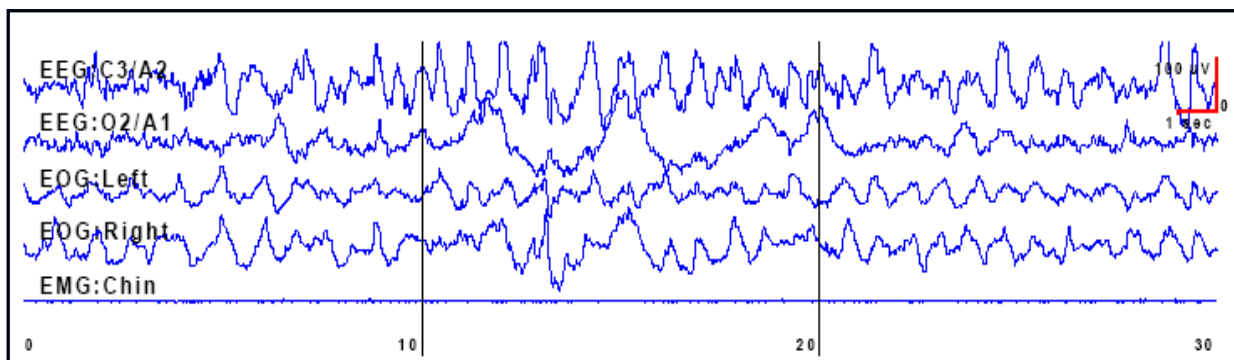


Abb 13: Stadium 4 mit einem über 50%igem Auftreten von Delta-Wellen.
Quelle: Gerla, 2003, S.14.

3.5.2 Arousals

Die Arousals wurden nach den Richtlinien der American Sleep Disorders Association (1997) standardisiert ausgewertet. Demnach sind Arousals Phänomene, die bei verschiedenen Schlafstörungen vermehrt auftreten und nicht in einem Erwachen der Patienten, sondern in einer Zerstückelung des Schlafs resultieren, die ebenso wie stark verkürzter Schlaf in erhöhter Tagesmüdigkeit endet. Um als Arousal gewertet zu werden, muss ein Ereignis demnach im Schlaf auftreten und von einer Erhöhung der EEG-Frequenz von über 3 Sekunden Dauer gefolgt werden. Im REM-Schlaf muss zusätzlich eine Erhöhung der EMG-Aktivität auftreten.

3.5.3 *Atmung*

Die Auswertung der Atmung erfolgte ebenfalls visuell am Monitor in 30-Sekunden-Fenstern.

Dabei wurden folgende Parameter bestimmt:

- 1) Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)
- 2) Hypopnoe-Index (HI)
- 3) obstruktiver-Apnoe-Index (OAI)
- 4) zentraler-Apnoe-Index (CAI).

Die Indices entsprechen dabei der Summen der jeweiligen Ereignisse während der TST.

Dabei wurde gemäß den Kriterien der American Sleep Disorders Association (1999) eine Apnoe als das mindestens 10sekündige Absinken der Atemexkursionskurve unter 25% der Amplitude bei Normopnoe oder als vollständiges Sistieren des Atemflusses definiert.

Amplitudenhöhen unter 50% wurden als Hypopnoen gewertet.

Um eine Apnoe als zentral, obstruktiv oder gemischt zu werten, wurden die Kurven der thorakalen und abdominalen Atemexkursionen herangezogen. Als obstruktiv wurde eine Apnoe gewertet, bei der die thorakalen und abdominalen Exkursionen während dieser Periode unverändert blieben oder entgegen der Abnahme der Atemexkursion noch an Größe zunahmen. Um eine Apnoe als zentral zu werten, war ein Stillstand der ventilatorischen Anstrengungen von Nöten. Ein Abfall der thorakalen und abdominalen Atemexkursionen während einer Hypopnoe führte zu einer Wertung als zentrale Hypopnoe. Bei unveränderten oder zunehmenden thorakalen und abdominalen Atemexkursionen während einer Hypopnoe wurde diese als obstruktiv gewertet. Die Abbildungen 14 und 15 zeigen die Atemkurven eines OSA Patienten mit und ohne CPAP-Beatmung.

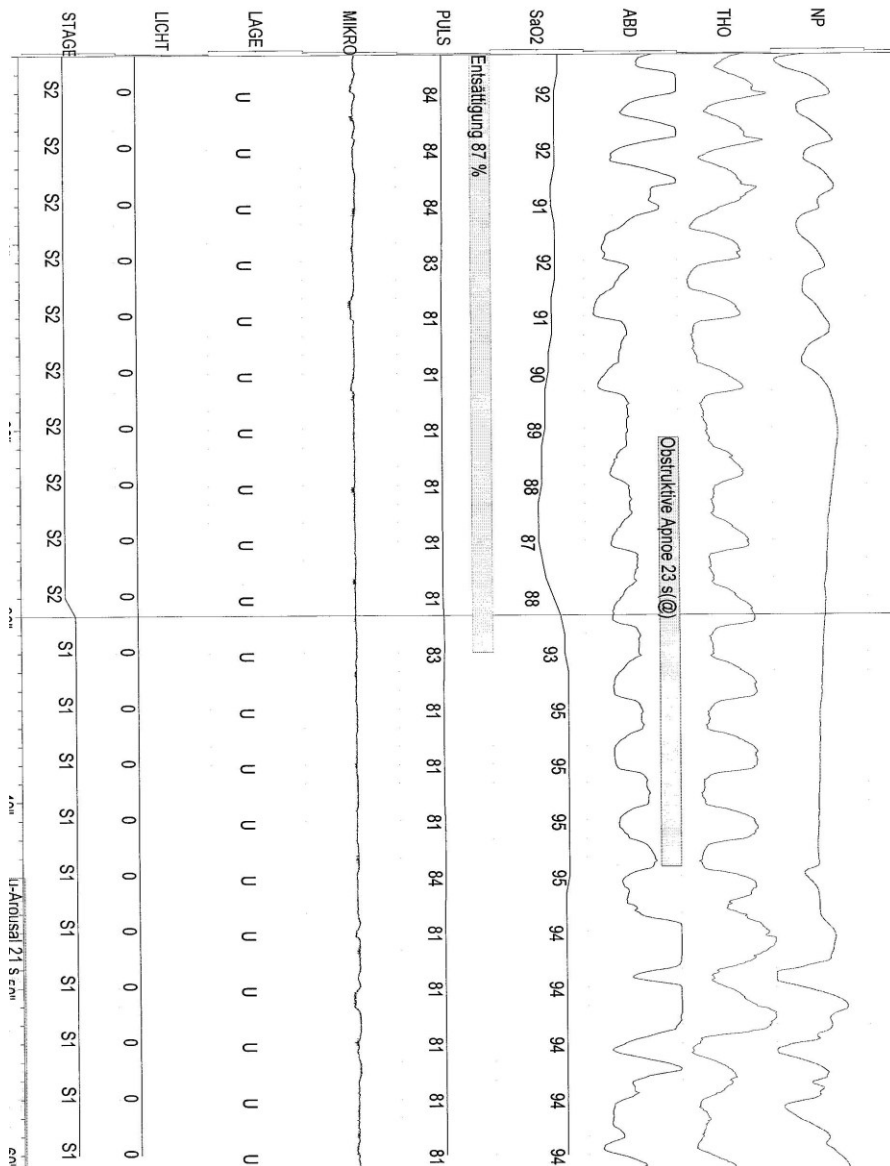


Abb. 15: Atemkurven desselben Patienten ohne CPAP-Beatmung.

Gut zu erkennen ist das Sistieren der nasalen Atemkurve im Sinne einer obstruktiven Apnoe sowie die mit einer vorherigen obstruktiven Apnoe einhergehende Entsättigung auf bis zu 87%.

3.6 Statistische Auswertung

Alle Ergebnisse wurden bei Normalverteilung als Mittelwert (\pm Standardabweichung) angegeben. Primärer Endpunkt stellte der AHI dar. Die Auswertung erfolgte mittels Varianzanalyse (Analysis of variance = ANOVA), um die Untersuchungsächte miteinander zu vergleichen.

Für die sekundären Endpunkte erfolgte die ANOVA mit Bonferroni-Korrektur. Bei signifikanten Unterschieden in der ANOVA erfolgte ein gepaarter T-Test mit Bonferroni-

Korrektur als *post-hoc*-Test. Bei allen Tests wurde jeweils zweiseitig geprüft. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde dabei als statistisch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In der Zeit zwischen März und Dezember 2003 besuchten insgesamt 655 Patienten die ambulante Schrittmachersprechstunde der Uni-Klinik Göttingen. Von diesen wurden 189 Patienten aus Altersgründen ausgeschlossen, sowie 215 weitere, da sie nur einen Einkammer-Schrittmacher trugen. Von den übrigen 251 stimmten 130 schriftlich dem ambulanten Screening zu. Bei 28 Patienten konnte ein Apnoe-Hypopnoe-Index ≥ 15 festgestellt werden. 8 dieser Patienten willigten nicht in eine Teilnahme an der Studie ein oder auf sie traf eines der Ausschlusskriterien zu.

Damit konnten 20 überwiegend männliche Patienten (19 männliche Patienten vs. 1 weibliche Patientin) in die Studie eingeschlossen werden. Eine Zusammenfassung der anthropometrischen Daten der Patienten liefert Tabelle 2, eine Übersicht über die einzelnen Patienten Tabelle 3.

Geschlecht: Männlich vs. weiblich	19 vs. 1
Alter, in Jahren	63,2 \pm 1,7
Body Mass index, kg/cm ²	30,1 \pm 0,8
Ejektionsfraktion, %	48,6 \pm 3,2
Vorherrschender Apnoe-Typ: Obstruktiv vs. Zentral	18 vs. 2
Epworth Sleepiness Scale	8,4 \pm 1,1

Tabelle 2: Anthropometrische Daten der Patienten

Patient	Alter in Jahren	Implantationsindikation	SM/ICD	ESS
1	73	AV-Block Mobitz II	SM	3
2	59	Ventrikuläre Tachykardie	ICD	3
3	63	Sick-Sinus-Syndrom	SM	17
4	70	Ventrikuläre Tachykardie	ICD	20
5	44	Kammerflimmern	ICD	8
6	62	Kammerflimmern	ICD	9
7	64	AV-Block Mobitz II	SM	4
8	51	AV-Block Mobitz II	SM	8
9	75	Sick-Sinus-Syndrom	SM	6
10	69	Kammerflimmern	ICD	7
11	67	AV-Block Mobitz II	SM	8
12	64	AV-Block Mobitz II	SM	8
13	57	AV-Block Mobitz II	SM	8
14	54	Kammerflimmern	ICD	10
15	66	Prophylaktisch bei ischämischer Kardiomyopathie	ICD	3
16	66	Sick-Sinus-Syndrom	SM	3
17	59	AV-Block III	SM	13
18	68	Kammerflimmern	ICD	7
19	68	Kammerflimmern	ICD	12
20	64	Kammerflimmern	ICD	4

Tabelle 3: Patientenübersicht

4.2 Herzfrequenz

Eine Übersicht über die Herzfrequenz liefert Abbildung 16. Der Anteil an atrialer Stimulation betrug in den nP-Nächten $10,8 \pm 6,1\%$ und steigerte sich in den *pacings*₇-Nächten auf $87,7 \pm 3,2\%$ und in den *pacings*₁₅-Nächten auf $94,6 \pm 1,5\%$.

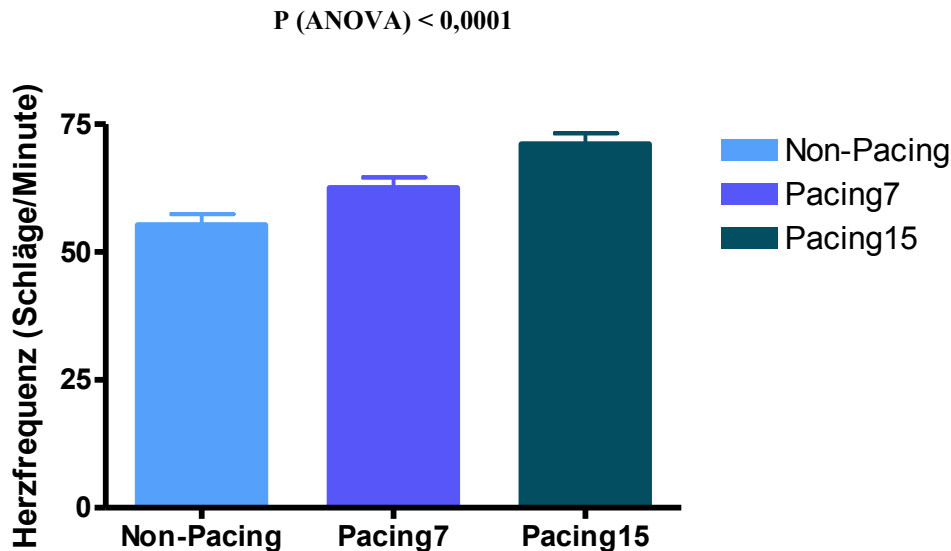


Abb. 16: Anstieg der mittleren Herzfrequenz unter atrialer Überstimulation.

Die Ordinate zeigt die Herzfrequenz in Schlägen pro Minute an, auf der Abszisse ist der jeweilige *Pacing*-Zustand angegeben.

4.3 Atmungsparameter und Schlafstruktur

Die Patienten litten mit einem AHI von 20,9/h unter einer mäßigen Schlafapnoe, wobei die obstruktive Form gegenüber der zentralen Form deutlich dominierte (18 Patienten vs. 2 Patienten). Die Hypopnoen waren sowohl obstruktiver (Index $5,6 \pm 1,1/h$) als auch zentraler (Index $8,2 \pm 1,6/h$) Natur. Zentrale Apnoen kamen nur selten vor (CAI $1,8 \pm 0,9/h$), während obstruktive Apnoen häufiger auftraten (OAI $5,2 \pm 0,8/h$).

Atriale Überstimulation hatte weder einen relevanten Effekt auf den AHI noch auf den AI.

Eine kleine aber signifikante Verminderung des HI zwischen den nP-Nächten und den *pacing15*-Nächten war zu beobachten ($p < 0,05$) (Abbildung 17). Bei einer getrennten Analyse der zentralen und obstruktiven Apnoen sowie der zentralen und obstruktiven Hypopnoen konnte kein signifikanter *Pacing*-Effekt festgestellt werden.

Wie in den Abbildungen 18 und 19 dargestellt, blieben sowohl Atemfrequenz als auch Atemminutenvolumen in den drei Untersuchungs Nächten nahezu unverändert.

Die Schlafstruktur änderte sich unter atrialer Überstimulation ebenfalls nicht. Die TST betrug $330,8 \pm 20,0$ min in den nP-Nächten und steigerte sich nicht signifikant auf $351,3 \pm 15,8$ min in den *pacing7*-Nächten und auf $352,1 \pm 12,9$ min in den *pacing15*-Nächten.

Der prozentuale Anteil der Leichtschlafstadien 1 und 2 lag mit ca. 80% der TST in allen Nächten unverändert hoch. Die Tiefschlafstadien 3 und 4 zeigten sogar eine nicht signifikante

Abnahme unter *Pacing*15. Auch der prozentuale Anteil der REM-Schlafphasen an der TST blieb in den Untersuchungsnächten unverändert (Abbildung 20).

Der Arousalindex veränderte sich ebenfalls nicht signifikant und variierte von $13,7 \pm 1,9/h$ in den nP-Nächten über $11,4 \pm 1,9/h$ in den *pacing*7-Nächten bis auf $13,4 \pm 2,2/h$ in den *pacing*15-Nächten.

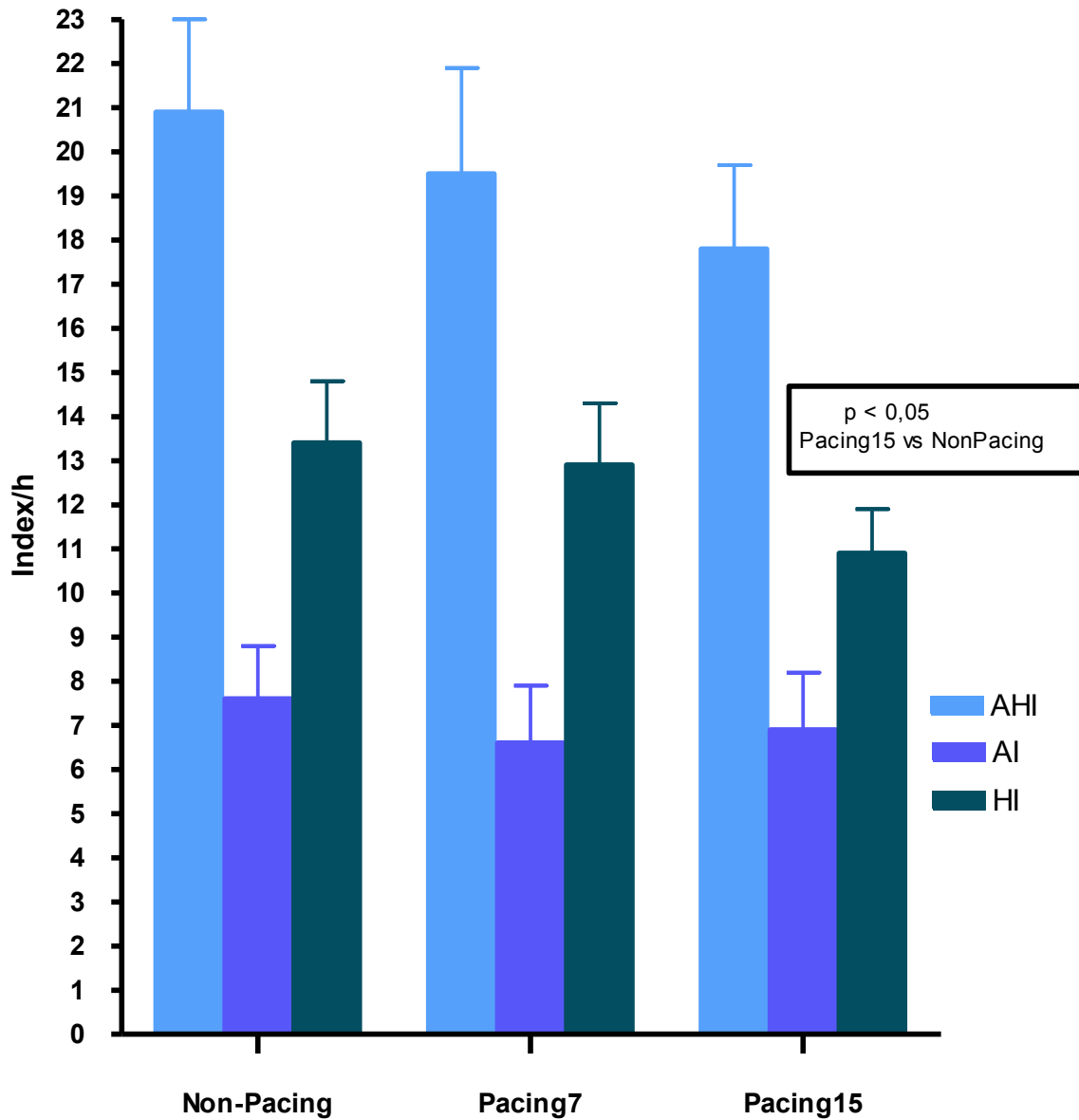


Abb. 17: Effekt des atrialen Overdrive-Pacings auf den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), den Apnoe-Index (AI) und den Hypopnoe-Index (HI) ohne *Pacing* sowie unter *Pacing* mit 7 bzw. 15 Schlägen über der Basalfrequenz.

Auf der Ordinate wird der Index in Ereignissen pro Stunde angegeben, die Abszisse zeigt den jeweiligen *Pacing*-Zustand an. AHI, AI und HI sind durch verschiedene Farben voneinander zu unterscheiden.

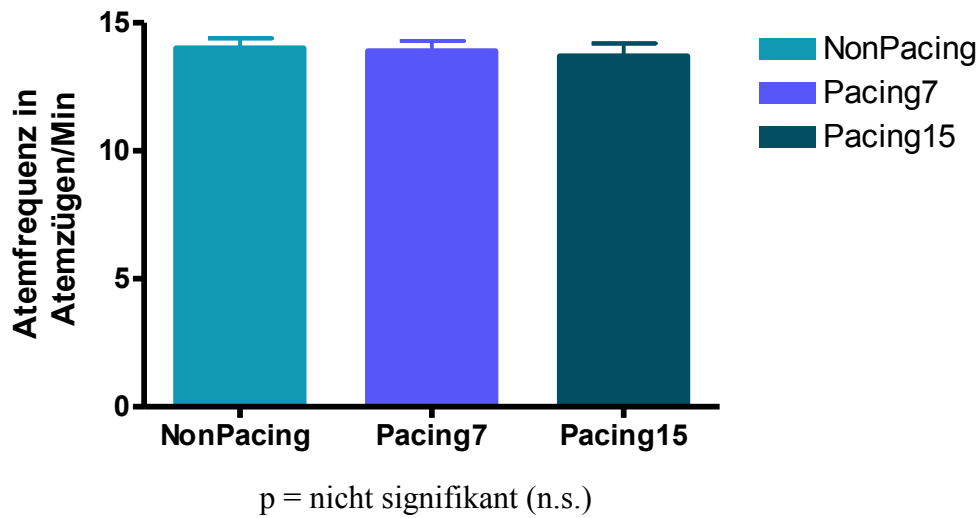


Abb. 18: Atemfrequenz pro Minute während der Basisnächte und unter atrialer Überstimulation mit 7 bzw. 15 Schlägen pro Minute. Auf der Ordinate ist die Atemfrequenz in Zügen pro Minute angegeben, die jeweiligen *Pacing*-Zustände sind durch verschiedene Farben voneinander zu unterscheiden.

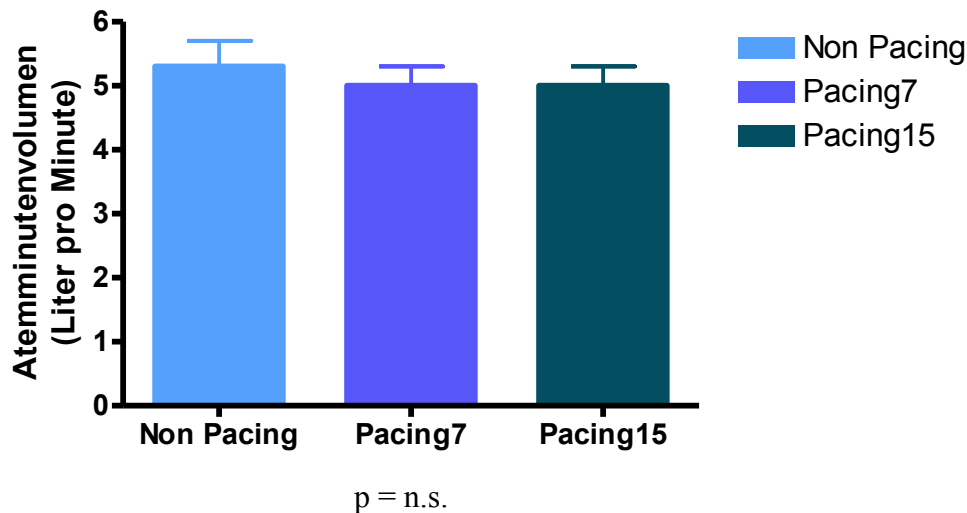


Abb. 19: Atemminutenvolumen (AMV) in Liter pro Minute während der Basisnächte und unter atrialer Überstimulation mit 7 bzw. 15 Schlägen pro Minute. Auf der Ordinate ist das Atemminutenvolumen in Liter pro Minute angegeben, die jeweiligen *Pacing*-Zustände sind durch verschiedene Farben voneinander zu unterscheiden.

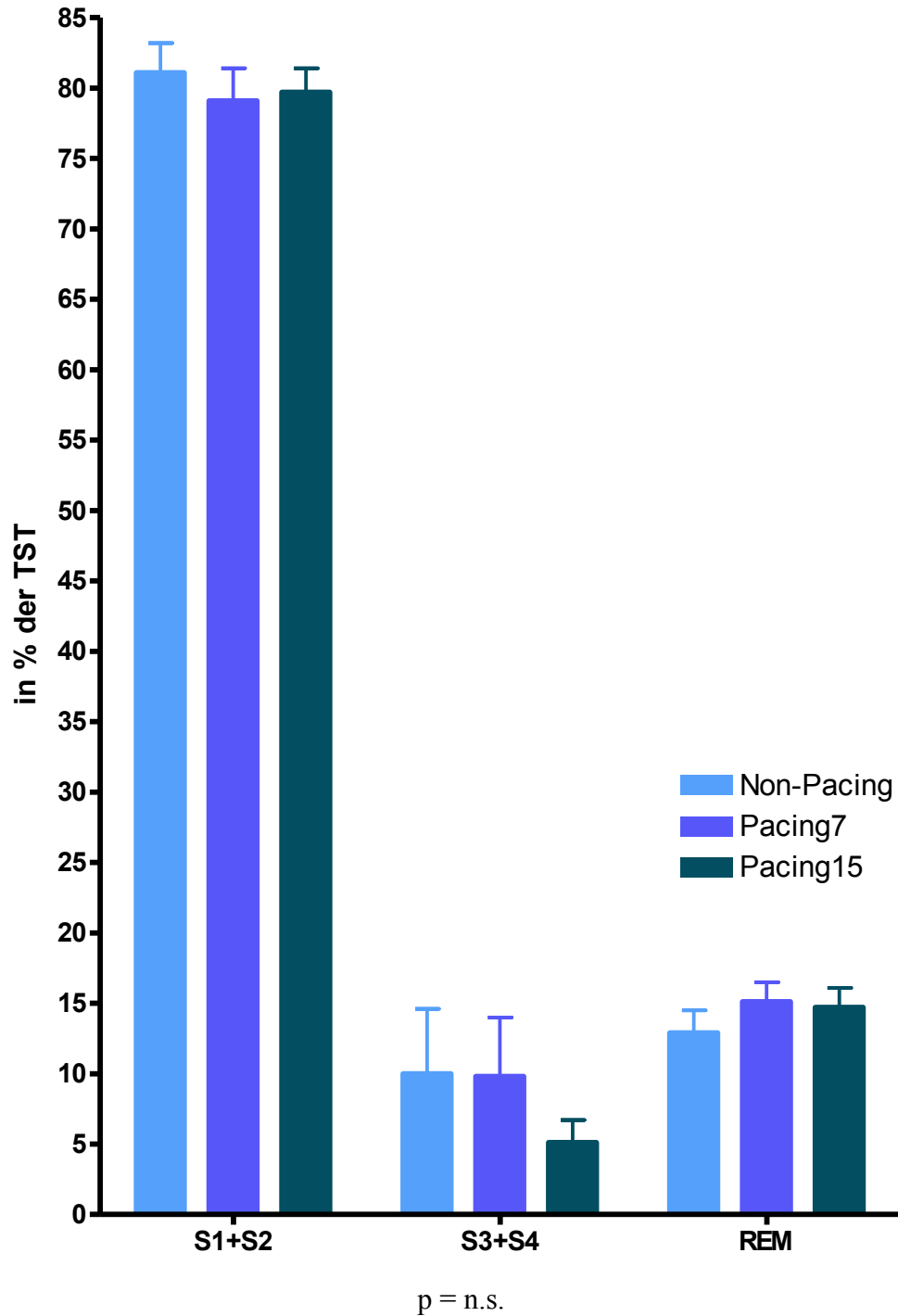


Abb. 20: Effekt der atrialen Überstimulation auf die Schlafphasen S1-S4 und den REM-Schlaf. Angabe in Prozent der Total Sleep Time (TST). Die TST ändert sich während der Basisnächte und unter atrialer Überstimulation mit 7 bzw. 15 Schlägen pro Minute nicht signifikant.

Auf der Ordinate ist der prozentuale Anteil der jeweiligen Schlafstadien an der TST angegeben, auf der Abszisse das jeweilige Stadium selbst. Die jeweiligen *Pacing*-Zustände sind durch die verschiedenen Farben zu unterscheiden.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Unsere Studie belegt, dass nächtliche AÜS zu einer kleinen, jedoch signifikanten Verringerung des Hypopnoe-Index bei Patienten mit Schlafapnoesyndrom führt, während der Apnoe-Index, der Apnoe-Hypopnoe-Index sowie nächtliche Sauerstoffentsättigungen unverändert bleiben. Des Weiteren bleibt festzuhalten, dass höhere Frequenzen einen stärkeren Effekt auf die Hypopnoen haben als niedrigere, und dass die Atmung und Biomarker vom *Pacing* nicht beeinflusst werden.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass atriale Überstimulation als Therapiealternative zur nCPAP-Beatmung nicht in Frage kommt.

5.2 Vergleich

Die o.g. Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen von Garrigue et al., die eine 50%ige Reduktion sowohl von Hypopnoen als auch von Apnoen und Entsättigungen beschrieben haben (Garrigue et al. 2004). Die Erklärung dieser diskrepanten Ergebnisse ist am ehesten in der unterschiedlichen Patientencharakteristik zu suchen:

Im Vergleich zur Studie von Garrigue waren unsere Patienten etwas jünger (63 vs. 69 Jahre), hatten eine niedrigere Ejektionsfraktion (47 vs. 54%) und litten vornehmlich unter obstruktiven Apnoen (18 von 20 vs. 7 von 15 Patienten). Darüber hinaus hatte nur die Hälfte der in dieser Studie untersuchten Patienten eine Indikation zur Implantation eines ICD/SM aufgrund von bradykarden Herzrhythmusstörungen im Gegensatz zur Studie von Garrigue et al. Folgerichtig lag die basale Herzfrequenz bei den Patienten der Garrigue-Studie mit 51/Minute etwas unter der basalen Herzfrequenz unserer Patienten (55/Minute).

Es erscheint daher möglich, dass die in unserer Studie vorherrschenden obstruktiven Apnoen ebenso einen Einfluss auf das Ergebnis hatten wie die unterschiedliche basale Herzfrequenz und die differierende Ejektionsfraktion, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll. Eine Übersicht über die Unterschiede der Studienergebnisse liefert Tabelle 4.

	Garrigue	Eigene Daten
Geschlecht männlich vs. weiblich	11 vs. 4	19 vs. 1
Alter in Jahren	69,0 ± 9,0	63,2 ± 1,7
Ejektionsfraktion in %	54 ± 11	48,6 ± 3,2
OSA vs. CSA	7 vs. 8	18 vs. 2
Herzfrequenz/min	51,0 ± 8,0	55,3 ± 2,1
AHI Basisnacht	27,0 ± 16,0	20,9 ± 2,1
AHI <i>Pacing</i> 15	11,0 ± 14,0	17,8 ± 1,9
O ₂ -Sättigung in % Basisnacht	94,0 ± 3,0	92,3 ± 0,5
O ₂ -Sättigung in % <i>Pacing</i> 15	95,0 ± 2,0	91,8 ± 0,5

Tabelle 4: Vergleich der Patienten in den Studien von Garrigue et al. und der hier vorgestellten Studie.

5.3 Herfrequenz und Hämodynamik

Die Erklärung des *Pacing*-Effekts auf die Hämodynamik des Herzens ist auf das Jahr 1871 zurückzuführen, als Bowditch erstmals das Kraft-Frequenz-Prinzip beschrieb (Bowditch 1871). Demnach erfolgt bei einer Zunahme der Herzfrequenz auch eine Zunahme der Kontraktionskraft. Bowditch veranschaulichte dieses Prinzip mit dem Bild der Herztreppe. Diese positive Beziehung zwischen Kraft und Frequenz kann durch β -adrenerge Stimulation noch verstärkt werden, wie Kambayashi et al. zeigen konnten (Kambayashi et al. 1992). An Hundeherzen, bei denen eine Erhöhung der Herzfrequenz zu einer Zunahme der Kontraktilität geführt hatte, konnte dieser Effekt durch Katecholamingabe weiter verstärkt werden. Allerdings scheint sich der Bowditch-Effekt auf das gesunde Herz zu beschränken, wie neuere Studien belegen. Bei vorgeschädigten Herzen führt eine Erhöhung der Frequenz augenscheinlich zu einer Verringerung oder gar einer Umkehr der Kraft-Frequenz-Beziehung (Hasenfuss et al. 1994). In dieser Studie wurden 8 Patienten ohne bekannte Herzinsuffizienz mit 9 Patienten, die unter einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) litten, miteinander verglichen. Dabei konnte bei den herzgesunden Patienten wie erwartet der Bowditch-Effekt beobachtet werden, während eine Erhöhung der Herzfrequenz von 85 auf 140 Schläge pro Minute in der DCM-Gruppe zu einer signifikanten Abnahme der Ejektionsfraktion (EF) führte. Die Verbesserung der Auswurfleistung durch den Bowditch Effekt am gesunden Herzen ist allerdings abhängig von der Grundfrequenz. So führt der gleiche absolute

Frequenzanstieg zu einer stärkeren Verbesserung der Herzleistung, wenn die Grundfrequenz niedriger ist (Stein et al. 1966). Die Patienten, die an der Garrigue-Studie teilnahmen, hatten ihren Herzschrittmacher überwiegend wegen anhaltender Bradykardien erhalten, während dies in unserer Studie nur bei der Hälfte der Patienten der Fall war. Dementsprechend war die Herzfrequenz in der Ausgangsnacht der Garrigue-Patienten geringer als bei unseren (s.o). Insofern ist es möglich, dass die niedrigere Basalfrequenz der Patienten aus der Garrigue-Studie eine stärkere Erhöhung der kardialen Auswurfleistung ermöglicht hat.

Wie kann aber eine verbesserte Auswurfleistung zu einer Reduktion der Apnoe-Symptomatik führen? Mehrere Erklärungsansätze werden diskutiert, die in erster Linie mit den Entstehungsmechanismen von Apnoen bei Herzinsuffizienz-Patienten zusammenhängen: Eine verbesserte Auswurfleistung verkürzt die sogenannte Zirkulationszeit. Die Zirkulationszeit ist als die Zeitspanne zwischen dem Ende einer zentralen Apnoe und dem tiefsten Punkt des Sauerstoffsättigungsabfalls definiert. Der Sättigungsabfall induziert eine Phase der Hyperventilation, um die Sauerstoffkonzentration wieder anzuheben. Wenn der während der Hyperventilation sinkende Kohlendioxid-Partialdruck einen Schwellenwert erreicht, kommt es zu einer weiteren Apnoe, an die sich ein erneuter Sättigungsabfall und eine erneute Phase der Hyperventilation anschließen. Sich abwechselnde Phasen von Apnoen und Hyperventilationen werden als Cheyne-Stokes-Atmung bezeichnet (siehe Abbildung 22). Bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion oder geringerem Herzminutenvolumen ist die Zirkulationszeit verlängert, und eine längere Zirkulationszeit induziert eine verlängerte Hyperventilationszeit (Leung und Bradley 2001). Darüberhinaus ist bei herzinsuffizienten Patienten die CO₂-Sensitivität erhöht, so dass ein geringerer CO₂-Abfall ausreicht, um die Apnoe-Schwelle zu unterschreiten (Javaheri 1999). Daher könne eine Verbesserung der Herzleistung zu einer Verkürzung der Zirkulationszeit und zu einer Verringerung des CO₂-Schwellenwertes führen und damit die Anzahl der Apnoen reduzieren.

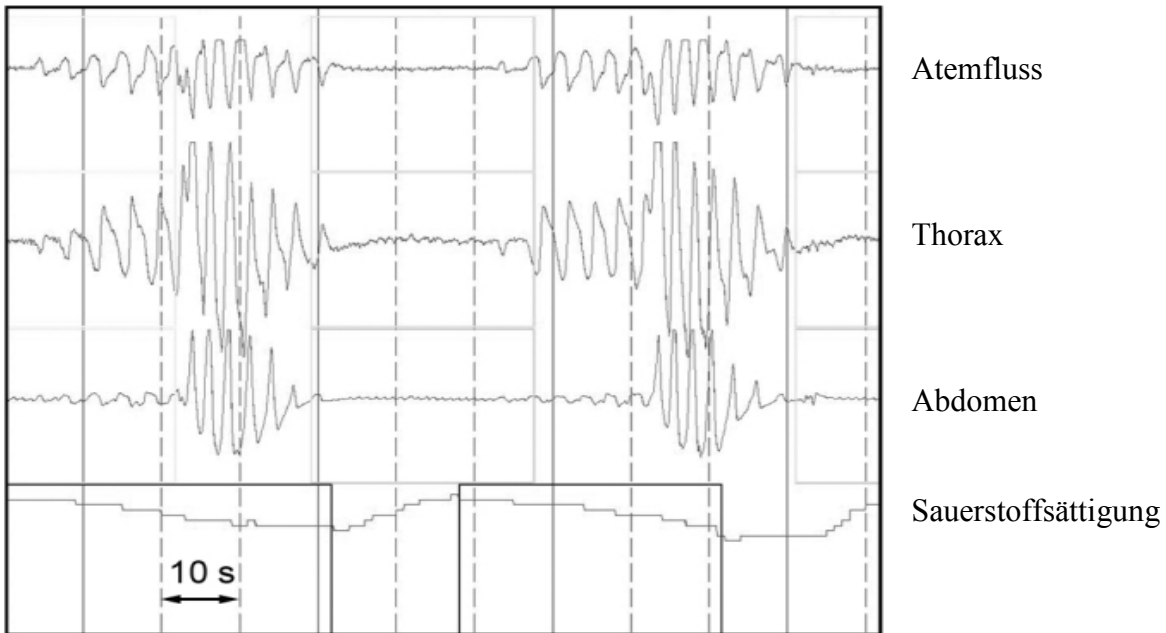


Abb. 22: Cheyne-Stokes-Atmung

Dargestellt werden der nasale Atemfluss, die thorakalen und abdominellen Atemexkursionen sowie die Sauerstoffsättigung (SaO_2). Gut zu erkennen ist das gleichzeitige Sistieren des nasalen Atemflusses sowie der Atemexkursionen von Thorax und Abdomen im Gegensatz zur obstruktiven Apnoe.

Des Weiteren ist ein erhöhter pulmokapillärer Verschlussdruck (PCWP) für ein vermehrtes Auftreten von zentralen Apnoen verantwortlich. Eine Druckerhöhung des Lungengewebes führt im Tierexperiment zu Hyperventilation (Paintal 1969). Durch diese Druckerhöhung werden pulmonale J-Rezeptoren, die im Interstitium in enger Nachbarschaft zu den Pulmonalkapillaren liegen, stimuliert. Über afferente vagale C-Fasern wird die Stimulation an das Atemzentrum in der Medulla Oblongata weitergeleitet (Roberts et al. 1986) und so eine Apnoe und eine darauffolgende Hyperventilation induziert. Ein erhöhter PCWP ist zum einen im Schlaf im Liegen zu finden, zum anderen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und CSA wie Solin et al. (1999) herausgefunden. In dieser Studie wurden 75 Patienten auf zentrale oder obstruktive Schlafapnoe untersucht, in die Gruppen CSA, OSA und keine Apnoe eingeteilt und hinsichtlich ihres PCWP untersucht. Dabei kam heraus, dass der PCWP in der CSA-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollgruppen signifikant erhöht war und darüber hinaus eine Korrelation zwischen Höhe des PCWP und der Frequenz und Schwere der zentralen Apnoen bestand. Eine Behandlung der Herzinsuffizienz führte sowohl zu einer Reduktion des PCWP als auch zu einer Besserung der Apnoe-Symptomatik. Schließlich vermutet Garrigue darüber hinaus, dass die Lage vagaler Afferenzen für eine Reduktion der

Apnoen unter AÜS verantwortlich sein könne. Diese kardialen Fasern bilden Synapsen im Nucleus des Tractus Solitarius (Crick et al. 2000), die an der Atembildung in der Medulla oblongata beteiligt sind (Tkacova et al. 1997, Yu et al. 1998). Pulmonale Fasern, die in dieses Gebiet ziehen, inhibieren die Atmung und der Autor vermutet, dass kardiale Afferenzen den gleichen Effekt haben könnten. Allerdings ist dieser Effekt noch nicht nachgewiesen. Ferner lässt sich momentan nicht sagen, ob diese Afferenzen durch atriale Überstimulation erregt werden.

Alle bisher angegebenen Gründe, warum AÜS nächtliche Atempausen reduzieren könnte, beziehen sich jedoch primär auf zentrale Apnoen und erklären zunächst nicht die Abnahme der obstruktiven Apnoen. Allerdings könnten auch obstruktive Ereignisse über eine Destabilisierung des ventilatorischen Systems getriggert werden. Es ist bekannt, dass das Kaliber der oberen Atemwege synchron mit Fluktuationen der Atmung (wie bei Cheyne-Stokes-Atmung) oszilliert und es in diesem Rahmen bei Personen mit auffälligen oberen Atemwegen zu einem pharyngealen Kollaps kommen kann, mit dem Ergebnis einer obstruktiven Apnoe (Schotland et al. 2002). Eine Stabilisierung des ventilatorischen Systems über AÜS würde bei solchen Patienten somit nicht zu einer Reduktion zentraler, sondern auch obstruktiver Ereignisse führen.

Darüber hinaus wurden folgende Vermutungen zur Abnahme obstruktiver Ereignisse angestellt: Während nächtlicher Hypervagotonien, die unter anderem durch vermehrten Alkoholkonsum auftreten können, ist das Auftreten von Schnarchen und Atempausen aufgrund einer überschießenden Entspannung der Muskulatur der oberen Atemwege wahrscheinlicher (Brower 2001). Ein erhöhter Sympathikotonus sowie vagolytische Effekte können dieser Entspannung durch die Aktivierung von Motoneuronen von Muskeln der oberen Atemwege entgegenwirken und so die Durchgängigkeit des Pharynx sichern (Hudgel et al. 1987, Warner et al. 1987). Bei Patienten mit nächtlichen Bradykardien könne AÜS daher durch einen erhöhten Sympathikotonus der nächtlichen Hypervagotonie entgegenwirken und so zumindest diejenigen obstruktiven Apnoen reduzieren, die auf einen erhöhten Vagotonus und nicht auf Adipositas oder anatomische Engstellen im Pharynx zurückzuführen sind. Zusammenfassend liefert Garrigue (2002) folgende Ansätze zur Erklärung seiner Ergebnisse: Zum einen Sorge eine verbesserte Auswurfleistung für eine Reduktion der zentralen und obstruktiven Apnoen, indem sie die Zirkulationszeit verkürzt und den pulmonalen Verschlussdruck vermindert. Zum anderen sei es möglich, dass kardiale Afferenzen das Atemzentrum beeinflussen, und dass obstruktive Apnoen durch einen erhöhten Sympathikotonus, der nächtlichen Hypervagotonien entgegenwirkt, reduziert

werden können. Es bleibt allerdings festzuhalten, dass die beiden letztgenannten Punkte auf Vermutungen beruhen und weiterer Aufklärung bedürfen.

Da zentrale Apnoen bei den Patienten unserer Studie nur selten auftraten, ist eine Beurteilung des Effekts atrialer Überstimulation auf zentrale Ereignisse nicht möglich. Eine Reduktion der obstruktiven Apnoen konnte von uns allerdings nicht festgestellt werden.

5.4 *Schlaf*

Garrigue et al.(2002) konnten neben der Reduktion des AHI eine damit verbundene Abnahme der Arousals im Schlaf beobachten, während die TST unverändert blieb. In unserer Studie blieben, wie berichtet, AHI und Arousals ebenso unverändert wie die TST. Darüber hinaus untersuchten wir im Gegensatz zu Garrigue auch die Schlafphasen (S1-S4, REM) und konnten dort ebenfalls keine Unterschiede unter atrialer Stimulation feststellen, was belegt, dass *Pacing* an sich keinen negativen Einfluss auf den Schlaf hat und daher von dieser Seite keine Einwände hinsichtlich möglicher weiterer Studien zur atrialen Überstimulation bei Formen des Schlafapnoesyndroms zu nennen sind.

5.5 *Biomarker*

Bei allen Probanden wurde täglich die Noradrenalin-Konzentration im Urin sowie der NT-proBNP-Gehalt im Serum gemessen. Im Vergleich zu 48 herzgesunden Probanden, die zuvor in unserer Abteilung untersucht wurden, war der NT-proBNP-Gehalt bei unseren Probanden erhöht (186,9 pg/ml vs. 42 pg/ml), signifikante Unterschiede im NT-proBNP-Gehalt während der drei Nächte im Schlaflabor konnten jedoch nicht festgestellt werden (s.o.). Die erhöhte BNP-Aktivität ist nicht verwunderlich, wenn man die Begeleiterkrankungen des Schlafapnoesyndroms betrachtet und mit der Physiologie des BNP vergleicht.

BNP wurde ursprünglich im Gehirn entdeckt, konnte aber in höheren Konzentrationen im Myokardgewebe nachgewiesen werden (Aburaya et al. 1989). Eine erhöhte kardiale Wandspannung sowie eine neurohumorale Stimulation durch Angiotensin II oder Noradrenalin sorgen für eine Freisetzung des BNP (Nakagawa et al. 1995).

BNP wird hauptsächlich von ventrikulären Myozyten sezerniert, während das verwandte ANP zum Großteil aus dem Atrium freigesetzt wird. Beide Hormone führen zu einer Erhöhung des Harnvolumens und der Natriumsekretion. Darüber hinaus entspannen sie die glatte Muskulatur und hemmen den Sympathikus sowie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Diese Effekte sorgen für eine Verbesserung der kardialen Vorlast. Die Sezernierung des BNP steht in inverser Korrelation mit der linksventrikulären Pumpfunktion des Herzens

und macht BNP somit zu einem Marker, der nicht nur in der Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz von Nutzen ist, sondern auch für die Diagnose und Prognose der Erkrankung von großer Bedeutung sein kann (Maisel 2001), da die Plasmakonzentrationen schon im NYHA I Stadium der Herzinsuffizienz erhöht sind und mit zunehmendem Schweregrad zum Teil überproportional ansteigen.

Eine Assoziation zwischen den Schlafapnoe-Syndromen und erhöhten BNP-Werten kann noch nicht abschliessend beurteilt werden. Bei den bisherigen Studien wurde neben der Frage, ob bei OSA-Patienten erhöhte BNP-Werte vorliegen, vor allem untersucht, ob nächtliche Atempausen einen akuten Effekt auf die BNP-Sekretion haben, der durch adäquate Therapie gemindert werden kann. Svatikova et al. (2004) untersuchten diesbezüglich 23 Patienten, die in drei verschiedene Gruppen eingeteilt wurden: Patienten mit OSA ohne Begleiterkrankungen (I), Patienten mit OSA und kardiovaskulären Begleiterkrankungen (II) und Patienten mit OSA und chronischer Herzinsuffizienz (III). Darüber hinaus wurde eine Kontrollgruppe, die aus 10 herzgesunden Patienten bestand, bei denen ein Schlafapnoesyndrom mittels Polysomnographie ausgeschlossen worden war, untersucht (IV). Die Probanden der unterschiedlichen Gruppen waren überwiegend männlich und unterschieden sich nicht signifikant im BMI, mittleren Blutdruck sowie der mittleren Herzfrequenz. In den drei OSA-Gruppen litten alle Patienten mindestens unter einer moderaten Form der OSA (mittlerer AHI 62 vs. 40 vs. 37). Gemessen wurden die BNP-Werte vor dem Schlafbeginn, nach 4 Stunden Schlaf ohne Therapie sowie nach weiteren 4 Stunden mit CPAP-Beatmung. Während die baseline-BNP-Werte in den Gruppen II und III signifikant erhöht waren, entsprachen die Werte der Gruppe I weitestgehend denen der Kontrollgruppe. In keiner der Gruppen konnte eine Veränderung des Plasma-BNP-Spiegels während der Nacht festgestellt werden. Weder nach andauernden Apnoe-Phasen noch nach CPAP-Therapie wurden signifikante Änderungen beobachtet (Svatikova et al. 2004). Während Moller et al. (2003) diese Ergebnisse bestätigen, berichten Kita et al. (1998) von nächtlichen BNP-Anstiegen bei Patienten mit OSA. Die Ergebnisse von Svatikova suggerieren zum einen, dass eine OSA per se keinen Einfluss auf die BNP-Sekretion hat, wie die normalen Baselinewerte der Gruppe I zeigen, und zum anderen, dass Atempausen keinen akuten Effekt auf den Ausstoß des Hormons haben. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen BNP-Erhöhung und OSA wurde in dieser Studie nicht untersucht, so dass letztlich nicht geklärt werden kann, ob die erhöht gemessenen Werte auf das Vorhandensein von OSA oder die kardialen Begleiterkrankungen zurückzuführen sind. Aufgrund der angeführten Studien erscheint letzteres jedoch als die wahrscheinlichere Ursache. Unsere Ergebnisse deuten aber

auch darauf hin, dass atriale Überstimulation offensichtlich keinen negativen Effekt auf die BNP-Sekretion hat, was hinsichtlich der oben diskutierten möglichen verschlechterten linksventrikulären Pumpfunktion bei erhöhter Herzfrequenz bei herzinsuffizienten Patienten durchaus von Bedeutung ist.

Die Messung des Noradrenalin im Urin ergab ähnliche Ergebnisse. Die Norepinephrinkonzentration im Urin gilt ebenso wie die Microneurographie als Marker für sympathische Aktivität. Sie ist bei OSA-Patienten signifikant erhöht und normalisiert sich unter adäquater CPAP-Therapie (Carlson et al. 1993, Somers et al. 1995). In unserer Studie waren die NA-Werte in allen 3 Nächten erhöht, was die erhöhte sympathische Aktivität bei den untersuchten OSA-Patienten widerspiegelt. Atriale Überstimulation hatte keinen Effekt auf die NoradrenalinKonzentration. Dies reflektiert einerseits die fehlende Reduktion der OSA, zeigt andererseits aber auch, dass durch die atriale Überstimulation keine Zunahme der neurohumoralen Aktivierung auftrat.

5.6 *Stand der Forschung*

Da, wie bereits erwähnt, das Schlafapnoesyndrom eine Erkrankung mit steigender Prävalenz und zunehmender Bedeutung für die Gesellschaft ist, und mit der CPAP-Beatmung zwar eine adäquate jedoch nicht von allen Patienten tolerierte bzw. akzeptierte Therapie den Goldstandard bildet, sorgten die Beobachtungen von Garrigue verständlicherweise für großes Aufsehen und bewogen eine Reihe anderer Arbeitsgruppen neben der unseren, atriale Überstimulation als Therapieoption des Schlafapnoesyndroms (SAS) zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppen scheinen unsere Erkenntnisse zu bestätigen.

Melzer et al. untersuchten den Effekt nächtlicher AÜS bei Schrittmacherpatienten, bei denen während einer Screeningphase OSA diagnostiziert worden war (Melzer et al. 2006).

Insgesamt wurden 19 Patienten mit einer milden bis schweren Form des Schlafapnoesyndroms in die Studie eingeschlossen. Über einen Zeitraum von jeweils einer Woche wurden die Schrittmacher der Patienten randomisiert auf eine Frequenz von 45/Minute bzw. 75/Minute programmiert. Die Steigerung der Herzfrequenz resultierte zwar in einer Verkürzung der Zirkulationszeit, nicht jedoch in einer Reduktion des AHI.

Shalaby et al. konnten ebenfalls keinen Effekt von AÜS auf den primären Endpunkt AHI feststellen (Shalaby et al. 2007). In dieser Studie wurden 14 Patienten mit Z.n. Schrittmacherimplantation und einer ebenfalls milden bis schweren Form des Schlafapnoesyndroms (durchschnittlicher AHI 35,2/Stunde) untersucht. AÜS mit Frequenzen

von 10 bzw 20 Schlägen/Minute über der basalen Herzfrequenz führte zu keiner Reduktion des AHI.

Pepin et al. untersuchten 17 Patienten, denen zuvor wegen symptomatischer Bradyarrhythmien ein 2-Kammer-Schrittmacher implantiert worden war, hinsichtlich eines Schlafapnoesyndroms (Pepin et al. 2005). 87% der in die Studie eingeschlossenen Patienten litten zumindest unter einer moderaten Form des Schlafapnoesyndroms mit einem AHI > 15/h. Alle Patienten wurden insgesamt in drei Nächten, die jeweils einen Monat auseinander lagen, polysomnographisch untersucht. Die erste Nacht diente der Basis-Evaluation, bevor die Patienten randomisiert zwei Gruppen zugeordnet wurden. Die Schrittmacher der einen Gruppe wurden für einen Monat auf einen Backup-Rhythmus programmiert, während die Schrittmacher der anderen Gruppe auf AÜS programmiert wurden. Nach der zweiten polysomnographischen Untersuchung wechselten die Probanden die Untersuchungsgruppen und wurden wiederum einen Monat später erneut polysomnographisch untersucht. Bei Eigenrhythmus betrug der AHI 46 ± 29 , im Vergleich zu 50 ± 24 unter atrialer Überstimulation. Dies zeigt, dass auch nach längerer Anwendung von AÜS keine Reduktion von obstruktiven Episoden zu erwarten ist.

Simantirakis et al. beschäftigten sich ebenfalls mit einem möglichen Langzeiteffekt des AÜS, indem sie 16 Patienten, welche wegen anhaltender Synkopen und schlaf-bezogenen Bradyarrhythmien bei normaler linksventrikulärer Funktion einen 2-Kammer-Schrittmacher erhalten hatten und zusätzlich unter einer zumindest moderaten Form von OSA litten, untersuchten und AÜS mit der Effektivität einer CPAP-Beatmung verglichen (Simantirakis et al. 2005). Dazu wurden die Patienten nach einer Basis-Evaluation ebenfalls in zwei Gruppen eingeteilt, wobei die Schrittmacher der einen Gruppe auf AÜS, die der anderen auf einen Backuprhythmus von 40 Schlägen/min programmiert wurden. Die Probanden der letzteren Gruppe begannen eine Nacht später mit einer CPAP-Therapie. Nach einem Monat wechselten die beiden Gruppen die Therapieformen und wurden für einen weiteren Monat beobachtet. Eine Polysomnographie (PS) wurde jeweils zur Basis-Evaluation (1.PS), eine Nacht nach der Randomisierung (2.PS) sowie vor dem Therapiewechsel (3.PS) und zum Abschluss der Studie (4.PS) durchgeführt. Die Auswertung der zweiten PS zwei Nächte nach der Schrittmacher-Implantation ergab keine Änderung des AHI, der Anzahl der Arousals, der Sauerstoffsättigung oder der TST. Auch nach einmonatigem AÜS konnte keine Reduktion dieser Variablen festgestellt werden. Im Gegensatz dazu sank der AHI nach einmonatiger CPAP-Beatmung erwartungsgemäß signifikant von 49,0 auf 2,7/Stunde.

Des Weiteren gab es zwei Studien, die sich mit OSA-Patienten ohne Schrittmacherindikation auseinandersetzten. Unterberg et al. verglichen bei 10 Patienten, bei denen die Diagnose eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms bereits gestellt worden war, die CPAP-Therapie mit AÜS (Unterberg et al. 2005). Dazu wurden die Probanden an drei aufeinanderfolgenden Nächten polysomnographisch untersucht. Die erste Nacht diente der Basisevaluation. In den folgenden Nächten schliefen die Patienten randomisiert jeweils einmal mit der ihnen vertrauten CPAP-Maske oder sie erhielten eine passagere atriale Schrittmachersonde, über welche mit einer Frequenz, die 15 Schläge/min über der Frequenz der Ausgangsnacht lag, atrial stimuliert werden konnte. Alle Patienten litten unter einer zumindest moderaten Form des SAS mit einem AHI > 15. Bei allen untersuchten Patienten konnte unter CPAP-Beatmung eine deutliche Reduktion des AHI sowie des Arousalindex beobachtet werden, während diese Parameter unter AÜS unbeeinflusst blieben.

Schließlich untersuchten Krahn et al. 15 Patienten mit bekanntem obstruktivem Schlafapnoesyndrom (AHI 34 ± 14), indem sie den Patienten ebenfalls eine passagere Schrittmachersonde implantierten (Krahn et al. 2006). In den folgenden zwei Nächten wurden die Probanden entweder mit einer Frequenz von 75 Schlägen/min stimuliert oder nicht über die Sonde stimuliert (65 ± 6 Schläge/min). Auch hier konnte keine Reduktion des primären Endpunktes AHI beobachtet werden (38,6 vs. 42,1).

Sharafkhaneh et al. konzentrierten sich auf ein etwas anderes Patientengut und untersuchten Patienten mit OSA und einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von im Mittel 38% (Sharafkhaneh et al. 2007). Ein Effekt auf obstruktive Ereignisse konnte unter AÜS mit einer Frequenz von 15/Minute über der Basalfrequenz nicht beobachtet werden.

In weiteren Studien wurde der Effekt von kardialer Resynchronisationstherapie (CRT) auf schlafbezogene Atemstörungen untersucht. Die CRT wird in der Therapie der schweren Herzinsuffizienz eingesetzt, wenn die medikamentöse Therapie ausgeschöpft ist. Nach Implantation eines 2-Kammer-Schrittmachers, lässt sich mittels vorhofgesteuerter biventrikulärer Elektrostimulation die Pumpleistung des Herzens verbessern. Dies geschieht durch eine Optimierung der myokardialen Kontraktionsabläufe. Die Wirksamkeit der CRT ist durch diverse Studien in der Literatur gut belegt. Mittlerweise stellt die CRT ein etabliertes Therapiekonzept bei schwerer therapierefraktärer Herzinsuffizienz dar.

Stanchina et al. untersuchten den Effekt von CRT allein und in Kombination mit AÜS bei OSA-Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und Indikation zur CRT (Stanchina et al. 2007). In dieser Studie wurde bei Patienten, die für eine CRT vorgesehen waren, eine

Polysomnographie durchgeführt und diejenigen Patienten mit einem AHI $> 5,0$ wurden in die Studie eingeschlossen. Nach 6monatiger CRT erfolgte eine zweite Polysomnographie und kurze Zeit darauf eine dritte. Für die dritte Polysomnographie wurde zusätzlich zur CRT eine im Vergleich zur basalen Herzfrequenz aus der zweiten Polysomnographienacht um 15 Schläge höhere Herzfrequenz programmiert. Die Auswertung ergab eine Reduktion des AHI unter CRT von $40,9 \pm 6,4$ /Stunde auf $29,5 \pm 5,9$ /Stunde. Unter zusätzlicher AÜS konnte keine weitere Reduktion des AHI beobachtet werden.

Der positive Effekt von CRT auf den Schweregrad der OSA konnte in einer Studie an 26 Patienten von Oldenburg et al. allerdings nicht bestätigt werden. In dieser Studie wurden 77 Patienten auf das Vorhandensein von schlafbezogenen Atemstörungen gescreent. In diesem Rahmen wurde bei 26 Patienten eine OSA und bei 36 Patienten eine CSA diagnostiziert. Während der AHI bei den CSA-Patienten unter CRT von $31,2 \pm 15,5$ /Stunde auf $17,3 \pm 13,7$ /Stunde reduziert wurde, konnte ein solcher Effekt bei den OSA-Patienten nicht nachgewiesen werden (Oldenburg et al. 2007).

In keiner dieser Studien konnte eine signifikante Reduktion der schlafbezogenen Atemstörungen beobachtet werden, wie sie Garrigue et al. beschrieben haben. Jedoch litten die Patienten in allen Studien vornehmlich unter der obstruktiven Form der Schlafapnoe. Auf einen möglichen Effekt des AÜS auf zentrale Atempausen wurde weiter oben bereits eingegangen und tatsächlich gibt es erste Daten, die auf eine Bestätigung dieser Theorie hindeuten könnten. Diese Daten entstammen aus Studien, die sich im Wesentlichen mit kardialer Resynchronisationstherapie beschäftigen und auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

5.7 Limitationen

Die vorgestellte Untersuchung erfolgte in einem randomisierten, einfach-verblindeten, cross-over Studiendesign. Die Einfachverblindung muss als Limitation der Untersuchung angesehen werden. Dieses Design wurde gewählt, um eine optimale Patientensicherheit gewährleisten zu können. Während die Datenerfassung unter einfachblinden Bedingungen erfolgte, erfolgte die Auswertung von zwei unabhängigen Untersuchern, die weder den *Pacing*-Zustand noch den Patientennamen wussten.

Darüber hinaus wurden die Ventilationsparameter mittels RespiTrace bestimmt (s.o.). Wie Studien zeigten, ist eine Fehlerquote von ca 15% bei einer solchen Bestimmung des Atemminutenvolumens möglich (Heindl et al. 2001, Xie et al. 1994). Ein kleiner Effekt atrialer Überstimulation auf die Ventilation kann also nicht sicher ausgeschlossen werden.

Eine konkrete Aussage zur Auswirkung von atrialer Überstimulation auf die Hämodynamik kann anhand der Studie nicht getroffen werden, da lediglich Blutdruck und Herzfrequenz bestimmt wurden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Atriale Überstimulation galt aufgrund der Untersuchungen von Garrigue et al. (2002) als potentielle neue Therapieoption der obstruktiven Schlafapnoe. Vor diesem Hintergrund wurde in dieser Arbeit ein Effekt von atrialer Überstimulation auf obstruktive Schlafapnoe bei Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher bzw. ICD untersucht.

Die vorgestellte Untersuchung zeigt, dass atriale Überstimulation keinen signifikanten Effekt auf den AHI bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe hat. Auch die weiteren Endpunkte Arousal-Index und Schlafstadien, Atemfrequenz, Atemminutenvolumen sowie die Parameter NT-proBNP im Serum und Noradrenalin im Urin blieben unter AÜS unbeeinflusst. Es konnte ein frequenzabhängiger signifikanter Effekt auf den Hypopnoe-Index festgestellt werden, der allerdings gering und ohne klinische Relevanz ist.

Die Ergebnisse der vorgestellten Untersuchung werden durch weitere Untersuchungen mit ähnlichem Studiendesign unterstützt. Die Diskrepanz zur ursprünglichen Untersuchung lässt sich am ehesten durch Unterschiede im Patientenkollektiv erklären. Im Speziellen sind dies das vornehmliche Vorliegen zentraler Apnoen und eine niedrigere basale Herzfrequenz in der Studie von Garrigue et al. (2002) im Vergleich zu unserer Untersuchung.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass unsere Studie gezeigt hat, dass atriale Überstimulation zwar einen signifikanten Effekt auf den Hypopnoe-Index hat, dieser allerdings klein und klinisch nicht relevant ist, so dass atriale Überstimulation als neue Therapieoption der OSA nicht in Frage kommt. Ob atriale Überstimulation (ggf. in Kombination mit CRT) in der Therapie einer CSA zum Einsatz kommen kann, bleibt abzuwarten.

7 Literaturverzeichnis

Aburaya M, Hino J, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H (1989): "Isolation and identification of rat brain natriuretic peptides in cardiac atrium." *Biochem Biophys Res Commun* 163.1, 226-32.

American Academy of Sleep Medicine Task Force (1999): "Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research." *Sleep* 22.5, 667-89.

American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee, Polysomnography Task Force (1997): "Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures." *Sleep* 20.6, 406-22.

Ancoli-Israel S, Gehrman P, Kripke DF, Stepnowsky C, Mason W, Cohen-Zion M, Marler M (2001): "Long-term follow-up of sleep disordered breathing in older adults." *Sleep Med* 2.6, 511-16.

Andreas S, v Breska B, Magnusson K, Kreuzer H (1993): "Validation of automated sleep stage and apnoea analysis in suspected obstructive sleep apnoea." *Eur Respir J* 6.1, 48-52.

Aserinsky E, Kleitman N (1953): "Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep." *Science* 118.3062, 273-74.

Ballester E, Badia JR, Hernandez L, Carrasco E, Pablo J, Fornas C, Rodriguez-Roisin R, Montserrat JM (1999): "Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome." *Am J Respir Crit Care Med* 159.2, 495-501.

- Barbe F, Pericas J, Munoz A, Findley L, Anto JM, Agusti A (1998): "Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study." *Am J Respir Crit Care Med* 158.1, 18-22.
- Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Hedner J, Cullen S, Schneider H, Althaus W, Sullivan C (1993): "Occurrence and correlates of sleep disordered breathing in the Australian town of Busselton: a preliminary analysis." *Sleep* 16.8 Suppl, 3-5.
- Becker H, Stammnitz A, Schneider H, Peter JH, von Wichert P (1995): "Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) therapy in obstructive sleep breathing disorders." *Dtsch Med Wochenschr* 120.22, 783-89.
- Bednarek M, Zgierska A, Pływaczewski R, Zieliński J (1999): "The effect of CPAP treatment on excessive daytime somnolence in patients with obstructive sleep apnea." *Pneumonol Alergolog Pol* 67.5-6, 237-44.
- Bennett LS, Barbour C, Langford B, Stradling JR, Davies RJ (1999): "Health status in obstructive sleep apnea: relationship with sleep fragmentation and daytime sleepiness, and effects of continuous positive airway pressure treatment." *Am J Respir Crit Care Med* 159.6, 1884-90.
- Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD (1956): "Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian Syndrome." *Am J Med* 21.5, 811-18.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A (1998): "Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity." *Am J Respir Crit Care Med* 157.1, 144-48.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, Kales A (2000): "Association of hypertension and sleep-disordered breathing." *Arch Intern Med* 160.15, 2289-95.

- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A (2001):
"Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender." *Am J Respir Crit Care Med* 163.3 Pt 1, 608-13.
- Bowditch HP (1871): "Über die Eigenthümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen." *Ber Sachs Ges (Akad) Wiss*, 652-89.
- Brower KJ (2001): "Alcohol's effects on sleep in alcoholics." *Alcohol Res Health* 25.2, 110-25.
- Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG (1993): "Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea." *Chest* 103.6, 1763-68.
- Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Manzini A, Lugaresi E (1971): "Laboratory note. Arterial pressure changes during spontaneous sleep in man." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 31.3, 277-81.
- Conradt R, Hochban W, Heitmann J, Brandenburg U, Cassel W, Penzel T, Peter JH (1998): "Sleep fragmentation and daytime vigilance in patients with OSA treated by surgical maxillomandibular advancement compared to CPAP therapy." *J Sleep Res* 7.3, 217-23.
- Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP (2004): "Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome." *Eur Heart J* 25.9, 735-41.
- Crick SJ, Sheppard MN, Anderson RH: "Neural Supply of the Heart." Ed. GJ Ter Horst, Humana Press, Totowa, NJ. 2000, 3-54.

Davies RJ, Stradling JR (1996): "The epidemiology of sleep apnoea." *Thorax* 51 Suppl 2, 65-70.

Dickens C: "The Posthumous Papers of the Pickwick Club." Chapman and Hall, London, 1837.

Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffman BB, Blaschke TF (2000): "Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome." *Am J Respir Crit Care Med* 161.1, 187-91.

Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A (2001): "Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr." *Am J Respir Crit Care Med* 163.3 Pt 1, 685-89.

Duron B, Tassinari CA, Laval P, Gastaut H (1967): "Respiratory pauses appearing during sleep in man." *C R Seances Soc Biol Fil* 161.3, 634-39.

Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ (1999): "Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep Apnea/Hypopnea syndrome." *Am J Respir Crit Care Med* 159.2, 461-67.

Findley LJ, Fabrizio MJ, Knight H, Norcross BB, LaForte AJ, Suratt PM (1989): "Driving simulator performance in patients with sleep apnea." *Am Rev Respir Dis* 140.2, 529-30.

Fogel RB, Malhotra A, White DP (2004): "Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome." *Thorax* 59.2, 159-63.

- Forßmann W (1928): "Die Sondierung des rechten Herzens." Berlin Klin Wochenschr 8.45, 2085-2087.
- Furman S, Schwedel JB, Robinson G, Hurwitt ES (1961): "Use of an intracardiac pacemaker in the control of heart block." Surgery 49, 98-108.
- Garrigue S, Bordier P, Jaïs P, Shah DC, Hocini M, Raheison C, Tunon De Lara M, Haïssaguerre M, Clementy J (2002): "Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome." N Engl J Med 346.6, 404-12.
- Garrigue S, Bordier P, Barold SS, Clementy J (2004): "Sleep apnea: a new indication for cardiac pacing?" Pacing Clin Electrophysiol 27.2, 204-11.
- Gastaut H, Tassinari CA, Duron B (1965): "Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome." Rev Neurol (Paris) 112.6, 568-79.
- Gerla, V: "Classification of Sleep EEG." Gerstner Laboratory, Prag, 2003.
- Gislason T, Almqvist M, Eriksson G, Taube A, Boman G (1988): "Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men--an epidemiological study." J Clin Epidemiol 41.6, 571-76.
- Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, Nieto FJ, Rosenberg CE (1999): "Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study." Am J Respir Crit Care Med 159.2, 502-07.
- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC (1976): "The sleep apnea syndromes." Annu Rev Med 27, 465-84.

- Hasenfuss G, Holubarsch C, Hermann HP, Astheimer K, Pieske B, Just H (1994): "Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with non-failing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy." *Eur Heart J* 15.2, 164-70.
- Hein H, Magnussen H (1998): "Wie steht es um die medikamentöse Therapie bei schlafbezogenen Atmungsstörungen?" *Somnologie* 2, 77-88.
- Heindl S, Lehnert M, Criée CP, Hasenfuss G, Andreas S (2001): "Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure." *Am J Respir Crit Care Med* 164.4, 597-601.
- Heinen und Löwenstein: "Gebrauchsanweisung Alice4" Heinen und Löwenstein GmbH, Bad Ems, 1996.
- Hoelscher TJ, McCall WV, Powell J, Marsh GR, Erwin CW (1989): "Two methods of scoring sleep with the Oxford Medilog 9000: comparison to conventional paper scoring." *Sleep* 12.2, 133-39.
- Hudgel DW, Chapman KR, Faulks C, Hendricks C (1987): "Changes in inspiratory muscle electrical activity and upper airway resistance during periodic breathing induced by hypoxia during sleep." *Am Rev Respir Dis* 135.4, 899-906.
- Hyman AS (1932): "Resuscitation of the stopped heart by intracardial therapy. II Experimental use of an artificial pacemaker." *Arch Intern Med*, 283-305.
- Javaheri S (1999): "A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure." *The N Engl J Med* 341.13, 949-54.

- Jenkinson, C, Stradling J, Petersen S (1997): "Comparison of three measures of quality of life outcome in the evaluation of continuous positive airways pressure therapy for sleep apnoea." *J Sleep Res* 6.3, 199-204.
- Johns MW (1991): "A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale." *Sleep* 14.6, 540-45.
- Jung R, Kuhlo W (1965): "Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian Syndrome." *Prog Brain Res* 18, 140-59.
- Kambayashi M, Miura T, Oh BH, Rockman HA, Murata K, Ross J Jr (1992): "Enhancement of the force-frequency effect on myocardial contractility by adrenergic stimulation in conscious dogs." *Circulation* 86.2, 572-80.
- Kaplan V, Bingisser R, Li Y, Hess T, Russi EW, Bloch KE (1996): "Compliance with nasal positive pressure (CPAP) in obstructive sleep apnea syndrome." *Schweiz Med Wochenschr* 126.1-2, 15-21.
- Kita H, Ohi M, Chin K, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, Itoh H, Nakao K, Kuno K (1998): "The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnoea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure." *J Sleep Res* 7.3, 199-207.
- Krahn AD, Yee R, Erickson MK, Markowitz T, Gula LJ, Klein GJ, Skanes AC, George CF, Ferguson KA (2006): "Physiologic pacing in patients with obstructive sleep apnea: a prospective, randomized crossover trial." *J Am Coll Cardiol* 47.2, 379-83.
- Kripke DF, Ancoli-Israel S, Klauber MR, Wingard DL, Mason WJ, Mullaney DJ (1997): "Prevalence of sleep-disordered breathing in ages 40-64 years: a population-based survey." *Sleep* 20.1, 65-76.

- Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoën-Frija E, Oppert JM, Huchon G (2002): "Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome." *Chest* 122.4, 1133-38.
- Larsson B, Elmqvist H, Rydén L, Schüller H (2003): "Lessons from the first patient with an implanted pacemaker: 1958-2001." *Pacing Clin Electrophysiol* 26.1 Pt 1, 114-24.
- Leung RS, Bradley D (2001): "Sleep apnea and cardiovascular disease." *Am J Respir Crit Care Med* 164.12, 2147-65.
- Lidwill MC (1929): "Cardiac Disease in Relation to Anaesthesia. Transactions of the Third Session, Australasian Medical Congress British Medical Association, Sydney, Australia.
- Lindberg E, Gislason T (2000): "Epidemiology of sleep-related obstructive breathing." *Sleep Med Rev* 4.5, 411-33.
- Lojander J, Kajaste S, Maasilta P, Partinen M (1999): "Cognitive function and treatment of obstructive sleep apnea syndrome." *J Sleep Res* 8.1, 71-76.
- Loomis AL, Harvey EN, Hobart G (1936): "Electrical Potentials of the human brain." *J Exper Psychol* 19, 249-79.
- Lugaresi E, Coccagna G, Ceroni GB (1967): "The Pickwickian syndrome and primary alveolar hypoventilation syndrome." *Rev Neurol (Paris)* 116.6, 678-79.
- Lüthje L, Unterberg-Buchwald C, Dajani D, Vollmann D, Hasenfuss G, Andreas S (2005): "Atrial overdrive pacing in patients with sleep apnea with implanted pacemaker." *Am J Respir Crit Care Med* 172(1), 118-22.

Maisel A (2001): "B-type natriuretic peptide levels: a potential novel "white count" for congestive heart failure." *J Card Fail* 7.2, 183-93.

Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG (2005): "Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study." *Lancet* 365.9464, 1046-53.

Melzer C, Fietze I, Duru F, Glos M, Lemola K, Bloch K, Erickson M, Cho Y, Markowitz T, Theres H (2006): "Nocturnal overdrive pacing for the treatment of sleep apnea syndrome." *Sleep* 29.9, 1197-202.

Møller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB (2003): "Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea." *Am J Hypertens* 16.4, 274-80.

Morison A (1889): "Somnolence with Cyanosis cured by massage." *Practitioner* 42, 277-81.

Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T, Nakao K (1995): "Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload." *J Clin Invest* 96.3, 1280-87.

Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG (2000): "Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study." *JAMA* 283.14, 1829-36.

Oldenburg O, Faber L, Vogt J, Dorszewski A, Szabados F, Horstkotte D, Lamp B (2007):

"Influence of cardiac resynchronisation therapy on different types of sleep disordered breathing." *Eur J Heart Fail* 9.8, 820-26.

Paintal AS (1969): "Mechanism of stimulation of type J pulmonary receptors." *J Physiol*

203.3, 511-32.

Pépin JL, Defaye P, Garrigue S, Poezevara Y, Lévy P (2005): "Overdrive atrial pacing does

not improve obstructive sleep apnoea syndrome." *Eur Respir J* 25.2, 343-47.

Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR,

Davies RJ (2002): "Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial." *Lancet* 359.9302, 204-10.

Philip-Joet FF, Rey MF, DiCroco AA, Reynaud-Gaubert MJ, Arnaud AG (1993): "Semi-

automatic analysis of electroencephalogram in sleep apnea syndromes." *Chest* 104.2, 336-39.

Rechtschaffen A, Kales A: "A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects." Public Health Service 204. U.S.

Government Printing Office, Washington DC, 1968.

Reeves-Hoché MK, Meck R, Zwillich CW (1994): "Nasal CPAP: an objective evaluation of

patient compliance." *Am J Respir Crit Care Med* 149.1, 149-54.

Reeves-Hoché MK, Hudgel DW, Meck R, Witteman R, Ross A, Zwillich CW (1995):

"Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea." *Am J Respir Crit Care Med* 151.2 Pt 1, 443-49.

Roberts AM, Bhattacharya J, Schultz HD, Coleridge HM, Coleridge JC (1986): "Stimulation of pulmonary vagal afferent C-fibers by lung edema in dogs." *Circ Res* 58.4, 512-22.

Sanner B, Tepel M, Markmann A, Zidek W (2002): "Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome." *Am J Hypertens* 15.3, 251-57.

Sanner B, Hader C, Rasche K (2004): "Obstructive sleep apnea syndrome-therapy." *Dtsch Med Wochenschr* 129.11, 570-76.

Schotland HM, Stein P, Duntley S (2002): "Atrial pacing in sleep apnea syndrome." *N Eng J Med* 347.6, 445-46.

Shalaby AA, Atwood CW, Hansen C, Konermann M, Freedman R, Fowler J, Simpson R, Bornemann MA, Kwok J, Pu Y (2007): "Analysis of interaction of acute atrial overdrive pacing with sleep-related breathing disorder." *Am J Cardiol* 99.4, 573-78.

Sharafkhaneh, A. et al. (2007): "Effect of atrial overdrive pacing on obstructive sleep apnea in patients with systolic heart failure." *Sleep Med* 8.1, 31-36.

Simantirakis EN, Schiza SE, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, Siafakas NM, Vardas PE (2005): "Atrial overdrive pacing for the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome." *N Eng J Med* 353.24, 2568-77.

Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD (1999): "Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure." *Am J Respir Crit Care Med* 160.4, 1101-06.

- Sin DD, Mayers I, Man GC, Pawluk L (2002): "Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a population-based study." *Chest* 121.2, 430-35.
- Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT (1999): "Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure." *Circulation* 99.12, 1574-79.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM (1995): "Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea." *J Clin Invest* 96.4, 1897-904.
- Stanchina ML, Ellison K, Malhotra A, Anderson M, Kirk M, Benser ME, Tosi C, Carlisle C, Millman RP, Buxton A (2007): "The impact of cardiac resynchronization therapy on obstructive sleep apnea in heart failure patients: a pilot study." *Chest* 132.2, 433-39.
- Stein E, Damato AN, Kosowsky BD, Lau SH, Lister JW (1966): "The relation of heart rate to cardiovascular dynamics. Pacing by atrial electrodes." *Circulation* 33.6, 925-32.
- Strohl KP, Redline S (1996): "Recognition of obstructive sleep apnea." *Am J Respir Crit Care Med* 154.2 Pt 1, 279-89.
- Sturm A, Clarenbach P (1997): "Checkliste Schlafstörungen." Thieme Verlag, Stuttgart, 1997.
- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L (1981): "Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares." *Lancet* 1981, 1, 862-65.
- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, McCauley VB, Costas LJ (1984): "Home treatment of obstructive sleep apnoea with continuous positive airway pressure applied through a nose-mask." *Bull Eur Physiopathol Respir* 20.1, 49-54.

Svatikova A, Shamsuzzaman AS, Wolk R, Phillips BG, Olson LJ, Somers VK (2004):

"Plasma brain natriuretic peptide in obstructive sleep apnea." *Am J Cardiol* 94.4, 529-32.

Tkacova R, Hall MJ, Liu PP, Fitzgerald FS, Bradley TD (1997): "Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep." *Am J Respir Crit Care Med* 156.5, 1549-55.

Unterberg C, Lüthje L, Szych J, Vollmann D, Hasenfuss G, Andreas S (2005): "Atrial overdrive pacing compared to CPAP in patients with obstructive sleep apnoea syndrome." *Eur Heart J* 26.23, 2568-75.

Warner G, Skatrud JB, Dempsey JA (1987): "Effect of hypoxia-induced periodic breathing on upper airway obstruction during sleep." *J Appl Physiol* 62.6, 2201-11.

Weinmann: "Gebrauchsanleitung Somnocheck Effort" Weinmann, Henstedt-Ulzburg, 1998.

Weirich WL, Gott VL, Lillehei CW (1957): "The treatment of complete heart block by the combined use of a myocardial electrode and an artificial pacemaker." *Surg Forum* 8, 360-63.

Xie A, Wong B, Phillipson EA, Slutsky AS, Bradley TD (1994): "Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea." *Am J Respir Crit Care Med* 150.2, 489-95.

Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V (2005):

"Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death." *N Eng J Med* 353.19, 2034-41.

- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S (1993): "The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults." *N Eng J Med* 328.17, 1230-35.
- Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J (1997): "Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension." *Arch Intern Med* 157.15, 1746-52.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ (2002a): "Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective." *Am J Respir Crit Care Med* 165.9, 1217-39.
- Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM (2002b): "Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study." *Arch Intern Med* 162.8, 893-900.
- Yu J, Zhang JF, Fletcher EC (1998): "Stimulation of breathing by activation of pulmonary peripheral afferents in rabbits." *J Appl Physiol* 85.4, 1485-92.
- Zgierska A, Pietrzyk A, Pływaczewski R, Zieliński J (2000): "Compliance to treatment recommendations in patients with obstructive sleep apnea at least one year after diagnosis." *Pneumonol Alergol Pol* 68.1-2, 11-20.
- Zoll PM (1952): "Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation." *N Eng J Med* 247.20, 768-71.

8 Abkürzungsverzeichnis

ABD	abdominelle Atemexkursion
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AI	Apnoe-Index
ANP	atrial-natriuretic peptide
AÜS	atriale Überstimulation
AV	atrio-ventrikulär
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain-type natriuretic peptide
CAI	zentraler Apopnoe Index
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	c-reaktives-Protein
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CSA	zentrale Schlafapnoe
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
Fig.	Figur
HI	Hypopnoe Index
Hz.	Hertz
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICSD	international classification of sleep disorders
KHK	koronare Herzkrankheit
LMG	Elektromyogramm-Bein
LSB	Linksschenkelblock
MT	movement time
nCPAP	nasal Continuous Positive Airway Pressure
NE	Norepinephrin
nP	non pacing
NP	nasal Pressure
NREM	non rapid eye movement

n.s.	nicht signifikant
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Health Association
OAI	obstruktiver Apopnoe Index
OSA	obstruktive Schlafapnoe
pCO ₂	Kohlendioxid Partialdruck
PLM	periodic leg movement
PS	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RBS	Reizbildungsstörungen
RDI	respiratory disturbance Index
REM	rapid eye movement
Respirtrace	respiratorische Induktionsplethysmographie
RLS	restless leg syndrome
SAS	Schlafapnoesyndrom
SA-Block	sinuatrialer Block
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SM	Schrittmacher
SOL	sleep onset latency
SPT	sleep period time
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SSS	Sick Sinus Syndrom
TBT	total bed time
THO	thorakale Atemexkursion
TST	total sleep time
UCLA	University of California, Los Angeles
vs.	versus
VT	ventrikuläre Tachykardie
Z.n.	Zustand nach

Lebenslauf

Geboren wurde ich am 23. Juli 1979 in Bonn. Meine Schulzeit schloss ich 1998 mit dem Abitur am Freiherr vom Stein Gymnasium in Kleve ab.

Dem Zivildienst im Seniorenheim Burg Ranzow in Kleve folgte vom Oktober 1999 bis zum Oktober 2006 das Studium der Medizin an der Georg-August-Universität zu Göttingen.

Vom März 2007 bis zum Dezember 2008 war ich unter der Leitung von Herrn Dr. med. Aloys Klaus und Herrn Prof. Dr. med. Jochen Schrader als Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin des St. Josefs-Hospitals in Cloppenburg tätig.

Vom 1. Januar 2009 bis zum 31. März 2009 arbeitete ich unter der Leitung von Dr. med. Georg Poppele in der Abteilung für Innere Medizin des evangelischen Klinikums in Hamburg-Alsterdorf.

Seit dem April 2009 setzte ich meine internistische Ausbildung in der Abteilung für Innere Medizin des Bethesda Krankenhauses Hamburg-Bergedorf fort, zunächst unter der Leitung von Prof. Dr. med. Tammo von Schrenck, seit dem Oktober 2010 unter der Leitung von Dr. med. Martin Keuchel.

Im April 2010 heiratete ich meine Frau Mirja. Zusammen leben wir in Hamburg. Am 8. Februar 2011 kam unser gemeinsamer Sohn Matti zur Welt.